

Orlei Ribeiro de Araujo,<sup>1</sup> Andréa de Cássia Stéfano Albertoni,<sup>2</sup> Vanessa Aparecida Aguiare Lopes,<sup>3</sup> Maria Eduarda Roses Louzada,<sup>3</sup> Alexandre Ordones Lopes,<sup>3</sup> Eloíza Aparecida Ferreira Cabral,<sup>3</sup> Marta Rodriguez Afonso,<sup>3</sup> Milena Corrêa Araujo<sup>4</sup>

1- Mestre, Médico da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Marina - São Paulo (SP), Brasil.  
2- Mestre, Médico da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Marina - São Paulo (SP), Brasil.  
3- Médica da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Marina - São Paulo (SP), Brasil.  
4- Técnica de Enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Marina - São Paulo (SP), Brasil.

Recebido da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Marina - São Paulo (SP), Brasil.

Submetido em 7 de Agosto de 2008  
Aceito em 12 de Dezembro de 2008

**Autor para correspondência:**

Orlei Ribeiro de Araujo  
Av. Santa Catarina, 2785  
CEP 04378-500 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: orlei@uol.com.br

## Parto cesáreo e outros riscos para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

*Cesarean deliveries and other risks for persistent pulmonary hypertension of the newborn*

### RESUMO

**Objetivos:** Avaliar os riscos para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, confirmada por ecocardiografia, associada a partos cesáreos e outros fatores.

**Métodos:** Coorte de todos os nascimentos com idade gestacional acima de 36 semanas em um período de 23 meses. Um estudo caso-controle aninhado foi feito em uma parte da coorte, envolvendo um grupo de recém-nascidos com diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido comparados com um grupo de controles normais, com aplicação de questionários às mães para identificação de riscos. Regressão logística foi utilizada para calcular *odds ratios*.

**Resultados:** De 9452 recém-nascidos, 8388 (88,7%) nasceram de cesáreas,

e 1064 (11,3%) de parto vaginal. Questionários foram aplicados a 173 mães. Recém-nascidos de cesáreas apresentaram um risco 5 vezes maior de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido: 42 casos (0,5%) versus 1 caso (0,09%) entre os de partos vaginais (OR 5,32,  $p=0,027$ ). Não foram observadas interações entre tabagismo, paridade, hipertensão arterial materna e trabalho de parto antes da cesárea e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Apgar no 1º minuto  $\leq 7$  e diabetes materno se relacionaram a um risco aumentado.

**Conclusão:** A redução do número de partos cesáreos poderia prevenir muitos casos graves de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

**Descritores:** Hipertensão pulmonar; Recém-nascido; Cesárea; Fatores de risco

### INTRODUÇÃO

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é um estado de hipoxemia e cianose causada por falha na transição respiratória normal. A resistência arterial pulmonar não diminui e há persistência de um shunt direita-esquerda através do forâmen oval e do ducto arterial, sem doença cardíaca primária.<sup>(1)</sup> A incidência da HPPN é relatada como sendo 1-2 por 1000 nascidos vivos, porém a cesárea pode elevar esta incidência até 1 por 27.<sup>(2)</sup> HPPN está associada a uma morbidade e mortalidade significativas e não se restringe a recém-nascidos a termo ou pós-termo com aspiração de mecônio ou sepse.<sup>(3)</sup> O número de partos cesáreos tem aumentado no mundo. Até 5% desses procedimentos podem ser devidos a um parto cesáreo anterior e a escolha materna, hoje, também um fator em crescimento.<sup>(4)</sup> Observamos um número alto de internações por HPPN na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e formulamos a hipótese que este fato poderia se relacionar às altas taxas de partos cesáreos. Este estudo foi desenhado para confirmar esta hipótese.

## MÉTODOS

### População do estudo

O estudo foi conduzido em hospital terciário em São Paulo, Brasil, após aprovação pela Comissão de Ética da instituição. De 9 de novembro, 2005 a 9 de outubro, 2007, todos os partos foram registrados, quanto à modalidade de parto e idade gestacional. Nesta coorte, foi realizado um estudo caso-controle aninhado.<sup>(5)</sup> Recém-nascidos com idade gestacional  $\geq 36$  semanas com diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente internados na unidade de terapia intensiva neonatal eram elegíveis para o grupo de portadores da doença. Critérios de inclusão foram HPPN grave, definida por hipoxemia com necessidade de suplemento de oxigênio por mais de 2 dias, ou qualquer período de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva para manter a saturação de oxigênio arterial entre 89-95%. Ecocardiografia foi obrigatória para confirmar HPPN, documentando shunt direita-esquerda no forâmen oval, no ducto arterioso ou em ambos, sem doença cardíaca congênita, e avaliação por Doppler da pressão sistólica arterial pulmonar  $> 35$ mmHg ou pressão média da artéria pulmonar  $> 20$ mmHg.<sup>(6)</sup>

Critérios de exclusão foram: evidência de aspiração de mecônio, pneumonia, sepse, hérnia diafragmática, restrição ao crescimento intra-uterino e idade gestacional  $< 36$  semanas. Mães de bebês com HPPN foram convidadas a responder a um questionário contendo informações sobre tabagismo, trabalho de parto (definido como contrações uterinas regulares e uma dilatação cervical  $> 1$ cm), paridade, idade materna, diabetes, hipertensão sistêmica,

abortos anteriores, anestesia e analgesia. Para cada recém-nascido no grupo da doença, 3 recém-nascidos assintomáticos normais foram incluídos como controle. O mesmo questionário foi aplicado às mães dos controles. Todas as mães no estudo de caso-controle assinaram um termo de consentimento informado e suas crianças tiveram um acompanhamento prospectivo do nascimento até a alta.

### Processamento de dados e análise estatística

Os formulários do questionário foram revisados e colocados num banco de dados Microsoft Access. Análises estatísticas foram feitas usando SPSS versão 10.0.1 (SPSS Inc, EUA). Com dados da coorte, foi usado um modelo de regressão logística com cesárea como preditor de HPPN para determinar o *odds ratio*. O Qui-quadrado do modelo de ajuste global foi obtido para validação. *Odds ratios* também foram calculados para acessar a interação entre as variáveis obtidas pelos questionários, casos sintomáticos e controles. Para comparação das medias foi utilizado o teste t para amostras independentes.

## RESULTADOS

Entre 10.075 nascidos vivos, 623 foram excluídos da análise devido a critérios de exclusão, deixando 9.452. Destes 8.388 (88,7%) tiveram parto cesáreo e 1064 (11,3%) partos vaginais. Comparados àqueles com parto vaginal, os recém-nascidos com idade gestacional  $< 36$  semanas, com parto cesáreo, tiveram um risco cinco vezes maior de hipertensão pulmonar persistente: houve

**Tabela 1 - Interação dos grupos controle e sintomáticos**

Variável	Grupo HPPN (n = 43)	Controles (n = 130)	OR (95% IC)	Valor de p
Peso (g)	3185 $\pm$ 495 (2400 - 4810)	3191 $\pm$ 362 (2600 - 4410)	-	0,1
Idade gestacional (semanas)	37,70 $\pm$ 1,14 (36 - 40)	38,89 $\pm$ 0,98 (36 - 41,14)	-	$< 0,001$
Gênero masculino	30 (69,7)	67 (51,5)	2,17 (1,03 - 4,53)	0,03
Tabagismo ativo ou passivo durante a gravidez inteira	15 (34,8)	34 (26,1)	1,54 (0,70 - 3,34)	0,28
Tabagismo ativo, durante a gravidez inteira, $>10$ cigarros/dia	3 (6,9)	16 (12,3)	0,62 (0,16 - 2,27)	0,47
Paridade	2,22 $\pm$ 1,28 (1 - 7)	1,77 $\pm$ 0,94 (1 - 5)	-	0,10
Idade materna (anos)	25,65 $\pm$ 11,9 (21-39)	28,26 $\pm$ 5,7 (19-41)	-	0,12
Apgar $\leq 7$ no 1º minuto	16 (37,2)	26 (20,0)	2,37 (1,11 - 5,03)	0,027
Apgar $\leq 7$ no 5º minuto	3 (2,3)	0 (0,0)	-	0,57
Pelo menos um aborto anterior	13 (10,0)	6 (13,9)	1,5 (0,53 - 4,23)	0,40
Hipertensão arterial materna	6 (13,9)	20 (15,4)	0,89 (0,33 - 2,38)	0,81
Diabetes materna (tipo 1 ou gestacional)	5 (11,6)	2 (1,5)	8,42 (1,57 - 45,15)	0,008

HPPN - hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido; OR – *odds ratio*; IC – intervalo de confiança. Resultados são expressos em média  $\pm$  desvio padrão (variação) ou número (%)

42 casos (0,5%) no grupo de cesáreas versus somente um caso (0,09%) no grupo de partos vaginais (OR 5,32,  $p = 0,027$  pelo modelo de ajuste global do Qui quadrado). Os questionários foram aplicados a um total de 173 mães no estudo de caso-controle aninhado ( $n=43$  no grupo de doença, 130 no grupo controle), e os prontuários de todas estas mães foram revisados. No grupo controle houve 106 cesáreas e 24 partos vaginais. De um total de 148 cesáreas (42 com doença + 106 no grupo controle), 20 (13,5%) foram feitos por causa de emergências obstétricas, como apresentação pélvica, sofrimento fetal com líquido amniótico meconial e eclampsia ou pré-eclampsia materna. Setenta e três (49,3%) foram feitos devido a cesárea anterior e 55 (37,2%) foram planejadas por escolha das mães, sem impedimentos aparentes para um parto vaginal. A tabela 1 traz os dados e análise estatística do estudo caso-controle. Não encontramos interações entre tabagismo ativo de qualquer quantidade de cigarros/dia ( $<10$ , entre 10 e 20;  $>20$ ) ou entre fumantes passivas, em parte ou na totalidade das gestações e HPPN. Também, não foram encontradas interações entre HPPN e número de gestações anteriores ou abortos, idade das mães, hipertensão arterial materna e trabalho de parto antes da cesariana. Escore Apgar  $<$  ou igual a 7 no 1º minuto e diabetes materna foram associados a risco maior de HPPN.

Recém-nascidos com HPPN ficaram em média na UTIN por 16 dias (3-66). Vinte e seis (60,4%) precisaram de ventilação mecânica invasiva por uma média de 4,8 dias (0,4 – 9), e 19 (44,1%) receberam óxido nítrico em média por 3,6 dias (2-7). Agentes vasoativos foram necessários em 25 (58,1%), em média por 4,4 dias (2-10). Uma criança morreu ao cabo de dois meses, após alta hospitalar e re-internação por seqüelas pulmonares e pneumonia.

## DISCUSSÃO

Cesáreas eletivas foram relatadas como tendo um risco pelo menos cinco vezes maior de HPPN em comparação a partos vaginais.<sup>(2,3)</sup> Em 1977, Csaba et al. sugeriram que, como as prostaglandinas estão intimamente envolvidas na adaptação pulmonar após o parto, a produção reduzida de prostaglandinas observada após cesárea eletiva seria um dos fatores responsáveis pela resistência vascular aumentada do recém-nascido com HPPN.<sup>(7)</sup> Posto que a atividade uterina está associada com alta produção de prostaglandinas, seria de se esperar que o trabalho de parto antes da cesárea protegeria contra HPPN, mas o risco é igualmente alto para cesárea com ou sem trabalho de parto anterior, como observado por nós e outros.<sup>(3)</sup> A compressão fetal no canal cervical pode expelir líquido dos pulmões e vias

aéreas, e isto pode ser um efeito benéfico do parto vaginal que falta na cesárea.<sup>(8)</sup> Jaillard et al., relataram que os níveis de norepinefrina semelhantes àqueles observados ao nascimento induzem uma poderosa vasodilatação pulmonar no pulmão de fetos de bezerros, envolvendo ativação de  $\alpha_2$ -adrenoceptores e produção de óxido nítrico. Níveis mais baixos de norepinefrina foram observados em recém-nascidos de parto cesáreo.<sup>(9)</sup>

A atividade inflamatória é diferente em recém-nascidos de parto cesáreo ou os expostos ao trabalho de parto,<sup>(10)</sup> e uma proporção maior de tromboxano-prostaciclina é característica em HPPN.<sup>(11)</sup> Nós conjecturamos que a inflamação pode desempenhar um papel maior e ainda inexplorado na gênese da HPPN.

Na cidade de São Paulo, no ano 2005, as cesáreas somaram 53,2% de todos os partos. Estas percentagens foram mantidas por partos vaginais em serviços públicos de saúde, posto que acima de 90% de cesáreas podem ser observadas em hospitais particulares.<sup>(12)</sup> Esta dissociação pode ser explicada pelo número de cesáreas realizadas em hospitais particulares por escolha ou solicitação da paciente, que nós relatamos como chegando a quase 40%. Essa nova tendência, junto com quase 50% das mães com cesáreas anteriores pode ajudar na compreensão do número anormalmente alto de casos graves de HPPN que observamos em nossa UTIN. A idade gestacional mais baixa observada em recém-nascidos com HPPN sugere que esta morbidade seria mais baixa se cesáreas eletivas ou solicitadas pudessem ser postas para 39 a 40 semanas de gestação.<sup>(3,13)</sup>

Também observamos um número maior de mães diabéticas no grupo de HPPN. O diabetes tem sido associado a HPPN, e resistência à insulina pode induzir disfunção endotelial e inflamação,<sup>(14)</sup> com eventual repercussão sobre o desenvolvimento do pulmão fetal. Contudo, Hernández-Díaz et al. reportaram que o *odds ratio* para diabetes tornou-se nulo quando a modalidade de parto foi incluída no modelo de regressão, conjecturando que a diabetes aumenta o risco de HPPN, aumentando o número de cesáreas.<sup>(3)</sup> Nossos poucos casos de diabetes resultaram todos em cesáreas, assim, não foi possível realizar qualquer tipo de análise. Pode-se explicar a relação entre Apgar  $<7$  no 1º minuto e HPPN pelo fato de que a hipóxia poder causar vasoconstrição pulmonar.<sup>(11)</sup> Houve um risco um pouco maior para meninos, uma associação bem conhecida porém não explicada.

Uma limitação deste estudo é o desenho caso-controle aninhado, adequado para estudar os efeitos principais, mas talvez inadequado para modificações do resultado. Cologne et al. relataram que, neste tipo de estudo seriam

necessários de 5-6 controles por caso para atingir 90% do nível de coorte de máximo poder estatístico.<sup>(15)</sup>

O ponto alto deste estudo é a coorte grande para o resultado principal e a definição estrita para HPPN.

## CONCLUSÃO

Cesárea, diabetes materna e Apgar<7 no 1º minuto foram associados com risco maior de HPPN. A alta percentagem de mães que solicitam uma cesárea como escolha e mães com cesárea anterior pode explicar a elevada incidência de HPPN grave observado. Reduzir os partos cesáreos poderia prevenir muitos casos de HPPN grave.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate risks for persistent pulmonary hypertension in the newborn, confirmed by echocardiography, associated with cesarean deliveries and other factors.

**Methods:** Cohort of all deliveries >36 weeks within a period

of 23 months. A nested case-control study was performed in a subset of the cohort, involving newborns admitted into neonatal intensive care unit with diagnosis of persistent pulmonary hypertension matched with normal controls, with application of questionnaires to mothers to identify risks. Logistic regression was used to calculate odds ratios.

**Results:** From 9452 newborns, 8388 (88.7%) were delivered by cesarean and 1064 (11.3%) by vaginal delivery. Questionnaires were applied to 173 mothers. Infants from cesareans had a fivefold increased risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn: 42 (0.5%) versus 1 case (0.09%) in the vaginal group (OR 5.32, p=0.027). No interactions were found between smoking, parity, arterial hypertension and labor before cesarean section and persistent pulmonary hypertension of the newborn. First minute Apgar score ≤7 and maternal diabetes were related to increased risk.

**Conclusion:** Reducing cesarean deliveries could prevent many cases of serious persistent pulmonary hypertension of the newborn.

**Keywords:** Hypertension, pulmonary; Infant, newborn; Cesarean section; Risk factors

## REFERÊNCIAS

- Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathogenesis, etiology, and management. *Paediatr Drugs*. 2006;8(3):179-88.
- Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):439-42.
- Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2007;120(2):e272-82.
- Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006;30(5):296-304.
- Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23(5):587-90.
- Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(6):745-54.
- Csaba IF, Sulyok E, Hadnagy J. Cesarean section and respiratory distress syndrome. *Br Med J*. 1977;1(6066):977.
- Heritage CK, Cunningham MD. Association of elective repeat cesarean delivery and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(6 Pt 1):627-9.
- Jaillard S, Houfflin-Debarge V, Storme L. Higher risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn after cesarean. *J Perinat Med*. 2003;31(6):538-9.
- Weinberger B, Vetrano AM, Syed K, Murthy S, Hanna N, Laskin JD, Laskin DL. Influence of labor on neonatal neutrophil apoptosis, and inflammatory activity. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 1):572-7.
- Hinton M, Mellow L, Halayko AJ, Gutsol A, Dakshinamurti S. Hypoxia induces hypersensitivity and hyperreactivity to thromboxane receptor agonist in neonatal pulmonary arterial myocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(2):L375-84.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Nascidos vivos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; c2000. [citado 2008 Maio 8]. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sinasc/dados/nov\\_indice.htm#docs](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sinasc/dados/nov_indice.htm#docs).
- Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008;336(7635):85-7.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
- Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):485-92.