

Óxido nítrico inalatório: considerações sobre sua aplicação clínica*

Inhaled nitric oxide: clinical application

GISELE LIMONGELI GURGUEIRA¹, WERTHER BRUNOW DE CARVALHO²

O objetivo dos autores é relatar alguns aspectos da aplicação clínica e terapêutica do óxido nítrico inalatório em pediatria. As referências foram obtidas através do *Medline*[®] utilizando as palavras-chave: óxido nítrico inalatório e pediatria, e cuidados intensivos. Outras bases de pesquisa utilizadas foram obtidas na biblioteca da universidade e em arquivos pessoais. Na última década, os estudos clínicos com o óxido nítrico inalatório comprovaram sua eficácia somente em situações específicas e associação a uma variedade de efeitos adversos. A toxicidade do óxido nítrico inalatório inclui metahemoglobinemia, efeitos citotóxicos pulmonares, produção aumentada de dióxido de nitrogênio e peroxinitrito e alterações no sistema surfactante pulmonar. A administração do óxido nítrico inalatório a pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e hipertensão pulmonar deve ser extremamente cautelosa, pois a vasodilatação determina elevação do fluxo sanguíneo pulmonar, podendo aumentar muito a pré-carga. Alguns estudos observaram efeitos clínicos relacionados com a retirada abrupta do óxido nítrico inalatório, como a hipertensão pulmonar rebote. Atualmente, de acordo com a literatura médica, o uso do óxido nítrico inalatório está aprovado na hipertensão pulmonar persistente do neonato (idade gestacional igual a ou acima de 34 semanas) para melhorar a oxigenação e evitar a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea e nas cardiopatias congênitas acompanhadas de hipertensão pulmonar, principalmente durante o pós-operatório imediato. Até hoje algumas pesquisas pediátricas e estudos multicêntricos em adultos não conseguiram demonstrar redução na mortalidade e no tempo de ventilação pulmonar mecânica com o uso do óxido nítrico inalatório na síndrome do desconforto respiratório agudo e na lesão pulmonar aguda. Investigações futuras são necessárias para esse uso. A hipertensão pulmonar persistente é a indicação mais importante para o uso do óxido nítrico inalatório. A *Food and Drug Administration* não aprova o uso do óxido nítrico inalatório para síndrome do desconforto respiratório agudo em crianças e adultos. (*J Pneumol* 2003;29(5):325-31)

Descritores – Óxido nítrico/uso terapêutico. Hipertensão pulmonar. Cuidados críticos. Pediatria.

The objective of this paper is to report some clinical and therapeutic aspects of inhaled nitric oxide in pediatrics. Some references were obtained from *Medline*[®] using the keywords: inhaled nitric oxide and pediatrics, and critical care. Other sources were the University library and personal files. Along the last decade, clinical trials with inhaled nitric oxide demonstrated only a few specific areas of proven efficacy and a variety of possible adverse events. Toxicity related to inhaled nitric oxide included metahemoglobinemia, cytotoxic pulmonary effects, excess production of nitrogen dioxide and peroxynitrite, and injury to the pulmonary surfactant system. The administration of inhaled nitric oxide to patients with severe left ventricular dysfunction and pulmonary hypertension should be cautious, since vasodilatation may increase pulmonary blood flow and lead to excessive preload. Some studies showed the clinical effects related to abrupt nitric oxide withdrawal, including rebound pulmonary hypertension. Current literature supports the therapeutic use of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn (gestational age \geq 34 weeks) to improve oxygenation and avoid extracorporeal oxygenation; and in congenital cardiopathy accompanied by pulmonary hypertension, especially in the immediate postoperative period. To date, research in pediatrics and multicentre trials in adults with inhaled nitric oxide therapy have failed to show mortality reduction or decrease the amount of time under mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. This indication needs further investigations. Persistent pulmonary hypertension is the most important indication for inhaled nitric oxide. The *Food and Drug Administration* has not approved inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome for adults and children.

Key words – Nitric oxide/therapeutic use. Pediatrics. Pulmonary hypertension. Critical care.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

1. Médica Assistente da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica do Hospital São Paulo, do Hospital Santa Catarina e do Hospital do Servidor Público Municipal.
2. Professor Livre-Docente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Chefe das

UCIs Pediátricas do Hospital São Paulo, do Hospital Santa Catarina e do Hospital Beneficência Portuguesa.

Endereço para correspondência – Rua Calógero Calia, 230 – 04250-100 – São Paulo, SP. Tel.: (11) 5058-2753; e-mail: limongeli@uol.com.br; wertherbru.dped@epm.br

Recebido para publicação em 14/1/03. Aprovado, após revisão, em 11/6/03.

INTRODUÇÃO

Há cerca de 20 anos, o óxido nítrico (NO) era considerado somente um gás nocivo, extremamente tóxico e que existia na natureza por não mais que alguns segundos. Pela sua alta reatividade (trata-se de um radical livre com um elétron extra) é convertido rapidamente, através da reação com oxigênio e água, em nitratos e nitritos.

Entre 1984 e 1987, vários estudos demonstraram que o NO é produzido por várias células do organismo, sendo essencial em inúmeras funções orgânicas.⁽¹⁻⁵⁾ Nos vasos sanguíneos, sua formação continua pelas células endoteliais promove o relaxamento da musculatura lisa subjacente, produzindo vasodilatação.⁽⁶⁻⁸⁾ No sistema imune, macrófagos, quando estimulados, produzem grande quantidade de NO, que funciona como uma molécula *killer*, destruindo células-alvo (cancerosas) e microorganismos.^(2,3) O NO atua também em outros sistemas, tais como o sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal, respiratório, cardíaco e genitourinário.^(2,3) Esses achados levaram a extensa produção científica relacionada ao NO.⁽¹⁾

A utilização do NO inalatório em doenças que levavam à hipertensão pulmonar (HP) seria, então, altamente promissora, por seu efeito vasodilatador pulmonar seletivo, melhorando a relação ventilação/perfusão e aumentando o desempenho cardíaco direito. Os estudos pediátricos desenvolvidos, em sua grande maioria, são com amostras pequenas e avaliaram somente os efeitos hemodinâmicos e na oxigenação com o NO inalatório.^(1,9-11) Apenas dois estudos prospectivos com uma casuística maior, em recém-nascidos, demonstraram de modo claro os efeitos benéficos da inalação do NO na síndrome da hipertensão pulmonar persistente do neonato (HPPN),^(12,13) resultando na aprovação do uso do NO inalatório pela *Food and Drug Administration* (FDA) para os neonatos de termo e próximos ao termo (≥ 34 semanas). Estudos em outras doenças, como na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), não conseguiram demonstrar um efeito benéfico consistente e, portanto, seu uso ainda permanece restrito e com inúmeras questões a serem respondidas.⁽¹⁵⁻²¹⁾

TOXICIDADE

O NO pode produzir diversas substâncias tóxicas. Na presença de oxigênio (O_2) é oxidado em dióxido de nitrogênio (NO_2), um gás altamente citotóxico que em solução aquosa é convertido em ácido nítrico e nitroso. O Instituto de Segurança Ocupacional e Administração de Saúde dos EUA fixa o limite de 5ppm de exposição ao NO_2 para os trabalhadores.⁽²²⁾ Tem-se observado que grande parte da toxicidade do NO deve-se à formação do NO_2 a partir de sua reação com o O_2 .

Durante a utilização do NO inalatório para os pacientes com HP, podemos evitar a inalação do NO_2 interpondo

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

CEC – Circulação extracorpórea
CINRGI – *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group Initiative*
DNA – Ácido desoxirribonucléico
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *Food and Drug Administration*
 FiO_2 – Fração inspirada de oxigênio
HP – Hipertensão pulmonar
HPPN – Hipertensão pulmonar primária
HPPN – Hipertensão pulmonar persistente do neonato
IO – Índice de oxigenação
 N_2 – Nitrogênio
NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NINOS – *Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study*
NO – Óxido nítrico
 NO_2 – Dióxido de nitrogênio
NOS – Óxido nítrico sintetase
 O_2 – Oxigênio
OMEC – Oxigenação por membrana extracorpórea
 PaO_2 – Pressão arterial de oxigênio
PAP – Pressão arterial pulmonar
PAS – Pressão arterial sistêmica
 PGI_2 – Prostaglandina I_2
RVP – Resistência vascular pulmonar
SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo
SNC – Sistema nervoso central
VD – Ventrículo direito
VE – Ventrículo esquerdo
VPM – Ventilação pulmonar mecânica

um sistema com cal sodada no circuito do aparelho de ventilação pulmonar mecânica (VPM), ou utilizando determinadas concentrações de NO e O_2 que levem a uma baixa taxa de conversão para NO_2 (a velocidade de oxidação é dependente da concentração de O_2 e do quadrado da concentração de NO). Quando o NO é armazenado em cilindros com nitrogênio (N_2) puro, não há a formação de NO_2 .⁽¹⁾

Em solução aquosa o NO reage com radicais superóxidos formando o superóxidonitrito, uma substância citotóxica. Além disso, pode formar complexos com metais, como por exemplo na sua ligação com a hemoglobina formando a nitrosil Fe (II)-hemoglobina e, posteriormente, a metahemoglobina.⁽¹⁾

A metahemoglobinemia ocorre por aumento de produção da metahemoglobina, ou quando a sua redução através da diaforase NADH (metahemoglobina redutase) encontra-se diminuída. De acordo com alguns estudos, os níveis de metahemoglobina não aumentaram significativamente em exposições a baixas concentrações de NO_2 .^(3,24) Entretanto, indivíduos que apresentam diminuição da atividade da diaforase NADH podem vir a desenvolvê-la. Sabe-se que em recém-nascidos a atividade dessa enzima é normalmente diminuída.⁽¹⁾

Além do seu efeito tóxico quando da reação com outras substâncias, o próprio NO pode causar lesão celular direta principalmente através de mutações no ácido desoxirribonucléico (DNA) do núcleo celular.⁽²⁵⁾

Principais efeitos adversos

Existem alguns efeitos adversos relacionados à toxicidade do NO, como a formação de metemoglobina,⁽²⁶⁾ efeitos citotóxicos pulmonares devido à formação de radicais livres pelo excesso de dióxido de nitrogênio (NO₂), produção de peroxinitrito, ou alteração do sistema de surfactante pulmonar.⁽¹⁴⁾ Além desses, existem outros, como os carcinogênicos, os teratogênicos, os efeitos desconhecidos no pulmão imaturo e os efeitos na hemostasia, como alteração da agregação plaquetária.⁽²⁷⁾ Apesar de ser prudente considerar o risco de coagulopatia com o uso do NO inalatório, o aumento da sua incidência não foi observado por estudos prospectivos randomizados.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Nos pacientes com disfunção importante de ventrículo esquerdo (VE) e HP, a vasodilatação pulmonar súbita pode aumentar o fluxo sanguíneo, elevando a pré-carga de forma deletéria para um ventrículo previamente comprometido.⁽²⁶⁾

Vários estudos demonstraram efeitos indesejáveis com a retirada abrupta do NO, tendo sido também observado efeito rebote.⁽³¹⁻³⁶⁾ As razões para que ocorra o efeito rebote ainda não estão bem esclarecidas, mas podem estar relacionadas com a inibição da atividade da óxido nítrico sintetase (NOS). Alguns métodos são utilizados para evitar esse efeito durante a retirada do NO inalatório. O método mais utilizado é o aumento da fração inspirada de oxigênio (FIO₂) antes da diminuição do NO.⁽³⁷⁾ Outros pesquisadores têm utilizado um inibidor da fosfodiesterase, o dipiridamole, para atenuar o efeito rebote durante a retirada do NO inalatório.^(38,39)

NO INALATÓRIO – APLICAÇÕES

A insuficiência respiratória aguda permanece como um dos principais fatores para a morbidade e a mortalidade em pacientes críticos. A HP contribui para a piora da hipoxemia e da sobrecarga ventricular direita e está associada à taxa de mortalidade elevada em diversas patologias, como a hipertensão pulmonar persistente do neonato (HPPN), a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), as cardiopatias congênitas com HP, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar primária (HPP) e outras. Um estudo em pacientes adultos com SDRA demonstrou que o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) correlaciona-se diretamente com a gravidade das alterações nas trocas gasosas.⁽¹⁾ Esses achados levaram a inúmeras pesquisas tentando identificar um vasodilatador pulmonar seletivo. A

terapêutica com vasodilatadores intravenosos é limitada, pois não consegue diminuir a RVP sem que cause efeitos colaterais importantes, como a hipotensão sistêmica, que diminui a perfusão coronariana e conseqüentemente piora a função ventricular direita.

O termo macrosseletividade tem sido utilizado para distinguir os efeitos de uma droga vasodilatadora na vasculatura pulmonar do efeito produzido na circulação sistêmica. A macrosseletividade é determinada pela razão entre a pressão arterial pulmonar (PAP) e a pressão arterial sistêmica (PAS), ou pela razão entre as respectivas resistências. Um vasodilatador pulmonar macrosseletivo deve ser capaz de reduzir a RVP e promover a melhora da função ventricular direita. Atualmente não existe um agente intravenoso que atue somente na vasculatura pulmonar.⁽¹⁾

O termo microsseletividade tem sido utilizado para distinguir os efeitos de uma droga vasodilatadora na distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar (perfusão). Muitos agentes intravenosos utilizados, como o nitroprussiato, pioram as trocas gasosas por levarem à vasodilatação não seletiva das artérias pulmonares, perfundindo áreas não ventiladas, o que resulta em piora da ventilação/perfusão.⁽¹⁾

O NO inalatório apresenta essas duas propriedades de seletividade. Ao contrário dos vasodilatadores sistêmicos, atinge somente os alvéolos que estão sendo ventilados, provocando com isso a vasodilatação pulmonar seletiva. Desviando o fluxo para essas áreas consegue melhorar a oxigenação e também o *shunt* intrapulmonar. O NO reage avidamente com a hemoglobina, produzindo compostos inativos (nitrito e nitrato). Desse modo não causa vasodilatação sistêmica e não altera a perfusão coronariana.⁽¹⁾

Apesar do uso do NO inalatório parecer benéfico para pacientes que apresentam HP por diversas etiologias, em alguns deles observou-se falha na resposta, qual seja, a ausência de um aumento na pressão arterial de oxigênio (PaO₂) ou diminuição na RVP.⁽²⁷⁾

Atualmente, a FDA aprovou a administração do NO inalatório apenas para o tratamento de neonatos a termo e prematuros com idade gestacional igual a ou maior que 34 semanas, com insuficiência respiratória hipoxêmica e evidência de HP clínica ou ecocardiográfica, e para crianças com cardiopatia congênita e HP no manejo pré e pós-operatório.⁽⁴⁰⁾ Os efeitos clínicos benéficos do NO inalatório puderam ser demonstrados apenas em dois estudos clínicos: o grupo *Inhaled Neonatal Nitric Oxide Study* (NINOS) e o CINRGI, em que houve redução significativa do uso da oxigenação por membrana extracorpórea (OMECE).^(12,13)

Cardiopatias congênitas

Os pacientes com cardiopatia congênita podem desenvolver HP tanto por doença pulmonar como por hiperresponsividade da vasculatura pulmonar. As crianças com

obstrução intra-útero ao fluxo sanguíneo pulmonar podem apresentar hipoplasia das unidades alvéolo-capilares. A hipoxemia venosa que acompanha a hipoxemia arterial, nesses pacientes, pode manter a RVP elevada. Por outro lado, um dilema comum na prática clínica dá-se na questão da manutenção da RVP elevada para equilibrar as circulações pulmonar e sistêmica, no intuito de manter a oxigenação tecidual adequada nos casos de *truncus arteriosus*, síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico ou outras variantes de ventrículo único. Nesses pacientes a redução da resistência vascular pulmonar com o uso do NO inalatório pode ser fatal. Por isso, o uso do NO nas cardiopatias congênitas, principalmente no período neonatal, deve ser considerado somente após um estudo cuidadoso da anatomia e da fisiologia.

As cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar ou obstrução à drenagem das veias pulmonares apresentam hipertrofia e hiperplasia da musculatura vascular e conseqüente vasoconstrição. A HP permanece como importante causa de morbidade e mortalidade no pós-operatório imediato de crianças submetidas a correção cirúrgica da cardiopatia. O NO inalatório pode ser utilizado na avaliação da vasorreatividade pulmonar durante o cateterismo, permitindo o planejamento do tratamento cirúrgico mais adequado. Dois grupos de pacientes se beneficiam dessa avaliação: naqueles com ventrículo único em que a anastomose cavopulmonar está indicada, o sucesso da cirurgia depende da manutenção da RVP baixa; o segundo grupo de pacientes é aquele em que há hiperfluxo pulmonar devido ao *shunt* esquerdo-direito, em que, com o passar do tempo, há a hiperplasia da camada muscular dos capilares pulmonares, o que a torna menos responsiva aos agentes farmacológicos.

Em crianças com cardiopatias diversas, respirando espontaneamente, com o uso do NO inalatório (até 80ppm) observou-se redução significativa da RVP durante o cateterismo, sem causar hipotensão sistêmica ou elevação significativa nos níveis de metahemoglobina.⁽⁴¹⁾ Resultado semelhante foi observado em pacientes pediátricos com cardiopatia congênita e HP, na avaliação pré-operatória da HP com o uso de NO inalatório na dose de 10 e 20ppm.⁽⁴²⁾

O aumento da RVP é freqüente nos pacientes cardiopatas e esta pode ser exacerbada com o emprego da circulação extracorpórea (CEC). Concomitante ao estado patológico preexistente, ocorre uma disfunção do ventrículo direito (VD) após a CEC, devida à preservação inadequada do VD durante a cirurgia, à produção de vasoconstritores pulmonares como a tromboxana A_2 , resultante da agregação plaquetária e leucocitária, ou pela diminuição de vasodilatadores endógenos como o óxido nítrico (NO). A HP contribui para a piora da hipoxemia e da sobrecarga do VD. O tratamento convencional após a cirurgia consis-

te em hiperventilação, alcalinização, aumento da FiO_2 , uso de inotrópicos e vasodilatadores. O uso do NO inalatório mostrou ser benéfico e eficaz nesses pacientes.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Miller *et al.*, utilizando baixas concentrações de NO (2, 10 e 20ppm), obtiveram redução significativa da pressão arterial pulmonar em 10 lactentes no pós-operatório de cirurgia cardíaca com alto risco para HP.⁽⁴⁶⁾

Um estudo comparando os efeitos da hiperventilação e do uso do NO inalatório, em pacientes pediátricos no pós-operatório de correção de cardiopatia com HP, demonstrou que as duas técnicas são efetivas em diminuir a RVP e a PAP. O uso do NO inalatório apresentou vantagem em relação à hiperventilação, pois não houve diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica (RVS).⁽⁴⁷⁾

Atualmente a FDA aprova a utilização do NO inalatório para os pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca e para o manejo pré-operatório de cardiopatias com HP.

Lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo

A hipoxemia e a HP estão presentes na SDRA e a gravidade de cada uma está intimamente relacionada com a mortalidade.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ A HP na SDRA é causada por vasoconstrição ativa (devida a hipóxia alveolar, mediadores circulantes, aumento da liberação de mediadores de vasoconstrição como a tromboxana, ou diminuição de mediadores de vasodilatação como o NO endógeno), ou por fatores mecânicos (tromboembolismo, compressão vascular por edema ou pressão alveolar elevada). A hipoxemia é causada por alteração na ventilação/perfusão, *shunt* intrapulmonar, ou *shunt* anatômico (forame oval patente). O uso de vasodilatadores intravenosos como a nitroglicerina ou prostaglandinas (PGL_1) resulta em diminuição leve na PAP, mas com grande diminuição na PAS e na oxigenação arterial.⁽⁴⁸⁾

Estudos em adultos e pediátricos demonstraram que o NO inalatório ocasiona melhora da oxigenação nos pacientes com lesão pulmonar aguda.⁽³¹⁻³³⁾ Os efeitos benéficos potenciais do NO na SDRA incluem diminuição na RVP, redução do *shunt* intrapulmonar, melhora das funções ventriculares direita e esquerda, redução de barotrauma e toxicidade pelo oxigênio por permitir a diminuição dos parâmetros da VPM. Apesar disso, estudos multicêntricos em adultos não conseguiram demonstrar melhora na duração da VPM ou na sobrevivência.^(15,17) Os pacientes apresentaram aumento da oxigenação após o início da inalação do NO, mas a resposta foi transitória, não permitindo a redução da VPM ou da FiO_2 . Achados similares foram demonstrados em outros estudos, incluindo pediátricos, como pode ser observado na Tabela 1.⁽⁴⁹⁾

O uso do NO inalatório nos pacientes com SDRA não deve ser indiscriminado, mas pode ser justificado em pacientes nos quais a melhora da oxigenação pode manter a estabilidade clínica durante a fase aguda da disfunção respiratória hipoxêmica (terapêutica de resgate). Também pode ser utilizado como medida coadjuvante para diminuição da RVP quando é aplicada a estratégia ventilatória com a hipercapnia permissiva.⁽⁵⁰⁾

Até o presente momento, o uso do NO inalatório não está aprovado pelo FDA para a SDRA. Em relação a sua eficácia, podemos considerá-lo como possivelmente efetivo, mas seu uso deverá ser extremamente criterioso.

Outras aplicações

O uso do NO inalatório foi testado em outras doenças, mas os resultados não parecem promissores. Em pacientes com DPOC não foi observada melhora significativa na oxigenação que justifique o emprego do NO inalatório.⁽⁴⁹⁾ Em pacientes pediátricos com hérnia diafragmática a aplicação de NO não diminuiu a necessidade de OMEC ou a mortalidade.⁽⁴⁹⁾

Pacientes com doenças cardíacas que ocasionam hipertensão pulmonar também podem ser beneficiados com o uso do NO inalatório. Um estudo abordando os efeitos hemodinâmicos provocados pelo NO inalatório em pacientes com HP após valvuloplastia mitral mostrou que houve diminuição na PAP e RVP, e melhora na saturação venosa mista de oxigênio, sem efeitos hemodinâmicos indesejáveis.⁽⁵²⁾ Pacientes com insuficiência cardíaca direita podem beneficiar-se do uso do NO inalatório, pois a diminuição da RVP melhora o desempenho cardíaco. Pode ser utilizado também na avaliação diagnóstica dos pacien-

tes candidatos a transplante cardíaco, observando-se a resposta da vasculatura pulmonar com o uso do NO inalatório.

Outras possíveis indicações, porém muito pouco estudadas, são: edema pulmonar das grandes altitudes, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar e outras.

Contra-indicações

O uso do NO está contra-indicado para recém-nascidos com cardiopatias dependentes de *shunt* direito-esquerdo, e em presença de deficiência de metahemoglobina redutase congênita ou adquirida.

Precauções

Deve haver precaução com o uso de NO: em presença de anemia, trombocitopenia, leucopenia ou distúrbios de coagulação; em presença de edema pulmonar ou infecção pulmonar aguda; e nos pacientes com disfunção ventricular esquerda grave, os quais somente poderão receber o NO inalatório em combinação com outros agentes que melhorem o desempenho ventricular esquerdo.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências clínicas atuais, a indicação e a utilização do NO inalatório ficam restritas as duas entidades: hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e hipertensão pulmonar acompanhada de hipoxemia e disfunção de ventrículo direito nas cardiopatias congênitas, principalmente no pós-operatório imediato. No Brasil não existe autorização governamental para a utilização do NO inalatório, sendo seu emprego limitado a protocolos de estudos clínicos.

TABELA 1
Resumo de alguns estudos realizados em pacientes pediátricos com SDRA

Autor	Data	População	Dose NO	Mortalidade geral	Achados
Abman <i>et al.</i>	1994	10 SDRA 7 pneumonite viral	10ppm	50%	Melhora aguda nas trocas gasosas e diminuição da VPM
Day <i>et al.</i>	1996	19 SDRA	11 ou 60ppm	45%	Melhora na PaO ₂ /FiO ₂ Diminuição no IRVP
Nakagawa <i>et al.</i>	1997	14 SDRA	10-80ppm	38%	Diminuição significativa no IO Dose máxima efetiva = 20ppm Diminuição no IRVP
Goldman <i>et al.</i>	1997	30 SDRA	20ppm	60%	Diminuição significativa no IO Pacientes com < 15% de resposta faleceram Mortalidade mínima com resposta > 30%
Day <i>et al.</i>	1997	24 SDRA	10ppm	46%	Aumento agudo no IO, não persistiu após 24 horas do tratamento

SDRA = Síndrome do desconforto respiratório agudo; IO = Índice de oxigenação.

REFERÊNCIAS

1. Nelin LD, Hoffman GM. The use of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:531-48.
2. Granger DL, Lehninger AL. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage injured neoplastic cells. *J Cell Biol* 1982; 95:527-35.
3. Mulsch A, Hauschildt S, Bessler WG. Synthesis of nitric oxide in the cytosol of porcine aortic endothelial cells and murine bone marrow macrophages: detection by activation of purified soluble guanylate cyclase. In: Moncada S, Higgs SA, editors. *Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system*. Amsterdam: Elsevier, 1990;235-42.
4. McCall T, Vallance P. Nitric oxide takes centre-stage with newly defined roles. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:1-6.
5. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
6. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 1989;3:31-6.
7. Ånggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.
8. Forstermann U. Properties and mechanisms of production and action of endothelium-derived relaxing factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 10):S45-51.
9. Roberts JD, Poloner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340: 818-9.
10. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:819-20.
11. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994;124:881-8.
12. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Scheiber M, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
13. Group NINOS. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604.
14. Schechter NA, Gladwin MT, Cannon RO 3rd. NO solutions? *J Clin Invest* 2002;109:1149-51.
15. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372-80.
16. Barnes SJ. Nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. Enhancing our knowledge at the bench. *Crit Care Med* 1998;26:1157-58.
17. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-8.
18. Mattay MA, Pittet JF, Jayr C. Just say NO to inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1-2.
19. Tibby S, Shemie SD. Low-dose inhaled nitric oxide and oxygenation in pediatric hypoxic respiratory failure. Wrong bullet, wrong target. *Crit Care Med* 1999;27:871-2.
20. Cheifetz I. Inhaled nitric oxide: plenty of data, no consensus. *Crit Care Med* 2000;28:902-4.
21. Robin E, Haddad E, Vallet B. Le monoxyde d'azote inhalé en période périopératoire et en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21: 581-90.
22. NIOSH Recommendations for occupational safety and health standards. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37(Suppl 7):1-29.
23. Von Nieding G, Wagner H, Kockler H. Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. *Staub-Reinhalt Luft* 1975;35:175-8.
24. Beutler E. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In: Williams WJ, Beutler E III, Erslev AJ, et al. *Hematology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1977;491-4.
25. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, et al. DNA damage and mutation in humans cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3030-4.
26. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-7.
27. Hess DR. Adverse effects and toxicity of inhaled nitric oxide. *Respir Care* 1999;44:315-30.
28. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
29. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):325-34.
30. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
31. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993;19:443-9.
32. Bigatello LM, Huford WE, Kacmarec RM, Roberts JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994;80:761-70.
33. Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide (letter). *Lancet* 1995;346:51-2.
34. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1985-7.
35. Atz AM, Adatia I, Wessel DL. Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1759-64.
36. Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F118-F122.
37. Al-Alaiyanm S, Al-Omran A, Dyer D. The use of phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) to wean from inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1996;22:1093-5.
38. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82.
39. Hurford WE, Bigatello LM. NO-body's perfect. *Anesthesiology* 2002; 96:1285-7.
40. Roberts JD Jr, Lang P, Bigatello ML, Vlahakes GJ, Zapol MW. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:447-53.
41. Carvalho WB, Carvalho ACC, Gurgueira GL, Ikeda AM, Lee JH, Almeida DR. Inhaled nitric oxide and high concentrations of oxygen in pediatric patients with congenital cardiopathy and pulmonary hypertension: report of five cases. *São Paulo Med J* 1998;116:1602-5.
42. Murthy KS, Rao SG, Prakash KS, Robert C, Dhinakar S, Cherian KM. Role of inhaled nitric oxide as a selective pulmonary vasodilator in pediatric cardiac surgical practice. *Indian J Pediatr* 1999;66:357-61.

43. Journois D, Poulard P, Mauriat P, Mallhère T, Vouhè P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1129-35.
44. Schranz D, Huth R, Wippermann F, Ritzerfeld S, Schmitt FX, Oelert H. Nitric oxide and prostacyclin lower suprasystemic pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *Eur J Pediatr* 1993;152: 793-6.
45. Miller OJ, Celemajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Very low dose inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108: 487-94.
46. Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000;28:2974-8.
47. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarion R, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:384-9.
48. Thompson J, Bateman ST, Betit P. Pediatric applications of inhaled nitric oxide. *Respir Care* 1999;44:177-83.
49. Hammer J. Acute lung injury: pathophysiology, assessment and current therapy. *Pediatr Resp Rev* 2001;2:1-18.
50. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, Andrivet P, Sediame S, Herigault R, et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Dis* 1993;148:310-6.
51. Girard C, Lehot J, Pannetier J, Filley S, French P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-3.