



**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu**

KHRISTIANI DE ALMEIDA BATISTA VILAMIU

**Ventilação Oscilatória de Alta Frequência Comparada
com Ventilação Mecânica Convencional Associadas
ao Óxido Nítrico Inalatório: Estudo Randomizado
e Cruzado em Crianças com Insuficiência Respiratória
Hipoxêmica Aguda.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Adjunto José Roberto Fioretto

**Botucatu – SP
2013**

Khristiani de Almeida Batista Vilamiu

**Ventilação Oscilatória de Alta Frequência Comparada com
Ventilação Mecânica Convencional Associadas ao Óxido Nítrico
Inalatório: Estudo Randomizado e Cruzado em Crianças com
Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Adjunto José Roberto Fioretto

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

- 2013 -

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Batista, Khristiani Almeida.

Ventilação oscilatória de alta frequência comparada com ventilação mecânica convencional associadas ao óxido nítrico inalatório : estudo randomizado e cruzado em crianças com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda / Khristiani Almeida Batista. - Botucatu, 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: José Roberto Fioretto

Capes: 40101002

1. Crianças - Doenças - Diagnóstico. 2. Insuficiência respiratória. 3. Doenças respiratórias infantis. 4. Óxido nítrico.

Palavras-chave: Crianças; Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda; Óxido nítrico inalatório; Ventilação mecânica convencional; Ventilação oscilatória de alta frequência.

Dedicatórias

Ao meu Orientador, José Roberto Fioretto, meu grande incentivador e mestre, sem o qual nada disso teria se realizado. Obrigada pela confiança e carinho. Obrigada por todo ensinamento e paciência.

*Ao meu esposo, amigo e companheiro, **Igor**. Sempre compreensivo e carinhoso. Sempre respeitando minhas escolhas e decisões e me apoiando nos momentos difíceis. Agradeço diariamente por você fazer parte da minha vida. Te Amo!!!*

*A minha pequena **Sophia**, responsável por grandes e decisivas mudanças em minha vida. Também A grande responsável por me fazer conhecer o maior amor do mundo. Obrigada filha, Te Amo Muito.*

*Aos Meus Pais **Antônio** e **Madalena**, que me ensinaram a dedicação, amor ao que faço e determinação. Sempre apostaram em mim e me encorajaram a seguir em frente. Mãe, obrigada por me escutar e aconselhar. Amo muito Vocês.*

*Aos Meus irmãos **Thiago** e **Katiani** que mesmo longe sempre torceram por mim.*

*As minhas amigas **Rafaelle**, **Camila Tonami**, **Débora** e **Lied**. Vocês foram grandes companheiras em diversos momentos. Obrigada por fazerem parte da minha vida.*

*A **Priscila**, pessoa maravilhosas que acompanha meus passos há 4 anos. Você contribuiu e continua contribuindo para meu crescimento pessoal e emocional. Adoro você.*

*Aos meus mestres **Mário**, **Marcos**, **Rossano** e **Sandra**. Sempre serão meus exemplos de profissionais. Sou muito grata ao carinho de vocês.*

Agradecimentos

A realização de um trabalho clínico é difícil, este trabalho em especial, apresentou várias dificuldades: Crianças graves, dois ventiladores com suas peculiaridades, trocas de ventiladores em momentos protocolados. Muitas vezes passávamos um bom tempo até conseguirmos acertar todo o arsenal do trabalho. Para que tudo desse certo a equipe da UTI Pediátrica foi fundamental.

*Agradeço aos médicos diarista da UTI Ped: **Mário, Rossano, Fioretto, Marcos e Sandra.** Além da habilidade médica e precisão diagnóstica esta equipe é muito especial. Obrigada por toda ajuda, pela paciência nas mudanças de ventiladores, pelo conhecimento transmitido e pelo carinho que sempre tiveram comigo.*

*Aos Médicos plantonista da UTI Ped: **Cristiane Fanco, Carraro, Eduardo e Gonzaga.** Vocês também foram muito importantes para o sucesso do trabalho, fazendo os diagnósticos e respeitando o protocolo do trabalho, sempre.*

*As Residentes em Terapia Intensiva pediátrica de 2007: **Cláudia, Larissa e Rafaelle.** Meninas, obrigada por preencherem as folhas de protocolo do trabalho na minha ausência, por dividirem angustias e alegrias no ano de 2007.*

As Auxiliares e técnicas de enfermagem bem como enfermeiras da UTI Pediátrica, pela paciência e compreensão. Vocês são peças importantes para que trabalhos na Unidade aconteçam. Um Agradecimento especial a Sueli, enfermeira da UTI Ped em 2007, pela atenção, carinho e dedicação.

*Aos queridos **Fabiano**, **Paulo** e **Adriana**, secretários do departamento de Pediatria, sempre prestativos e colaborativos.*

*Ao professor **Carlos Roberto Padovani**, que nos ajudou na parte estatística do trabalho.*

*A **Ana Mengue**, secretária da Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica, por toda ajuda e atenção.*

A Fapesp pelo auxílio financeiro.

ÍNDICE

I- Fundamentação e Justificativa da Tese.....	09
1- As Formas mais graves de IRHA.....	11
1.1 Fisiopatologia e Critérios Diagnósticos	11
1.2 Fases Evolutivas.....	14
1.3 Etiologia.....	15
1.4 Tratamento Ventilatório da LPA/SDRA	15
1.4.1 Ventilação Mecânica Protetora	15
1.4.2 Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VAF).....	17
1.5 Terapia Não Ventilatória	18
2- Referências Bibliográficas	22
 II- A Tese (artigo publicado).....	28
 Resumo	29
Abstract.....	30
1- Introdução.....	31
2 – Objetivos	33
3- Pacientes e Métodos.....	33
3.1 Desenho do estudo, caracterização da população e desfechos.....	34
3.2 Protocolo de estudo	35
3.3 Ventilação mecânica.....	36
3.4 Administração de óxido nítrico inalatório.....	37
3.5 Conduta médica geral.....	38
3.6 Análise estatística.....	39
4- Resultados.....	39
4.1 Caracterização dos grupos	39
4.2 Oxigenação.....	41
4.3 Resultados gerais	45
5- Discussão	45
6- Limitações do estudo	48
7- Conclusões.....	48
8- Referências Bibliográficas	49

III- Desdobramentos da Publicação62

- 1- Carta ao Editor da Revista *Pediatric Pulmonology* enviada por um de autores italianos.
- 2- Nossa resposta à carta ao editor “Letter: Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution”
- 3- A resposta propriamente dita
- 4- Editorial

IV- Comentários Finais78



I - Fundamentação e Justificativa da Tese

Este estudo teve como foco de análise a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA) e suas principais formas de tratamento.

A IRHA é a condição que mais frequentemente motiva atendimento de crianças nos setores de emergência, leva a internação em enfermaria de pediatria ou em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e pode complicar a evolução de crianças gravemente enfermas com diversas doenças de base¹.

A pneumonia é a principal etiologia de IRHA, sendo a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) a principal causa de óbito em crianças com menos do que cinco anos de idade². Apesar do programa de Controle de Infecções Respiratórias Agudas, iniciado pela Organização Mundial de Saúde em 1983, ter reduzido a mortalidade por pneumonia em todo mundo, a situação ainda é alarmante, especialmente em países em desenvolvimento, nos quais de dois a três milhões de crianças são vitimadas anualmente^{3,4}.

Outro fator que contribui para aumentar a mortalidade de crianças com IRHA é quando ocorre sua evolução para as formas mais graves, a lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Nestes casos a evolução fatal pode ser tão frequente quanto 20% a 60% dos pacientes⁵.

O tratamento convencional empregado nos casos de IRHA envolve o controle da doença de base, oferecimento de suporte hemodinâmico, correção de distúrbios hidreletrolíticos e ácido-básicos e instituição de ventilação mecânica (VM). Completam o arsenal terapêutico, entre outros, VM protetora convencional (VMC), recrutamento alveolar, ventilação oscilatória de alta frequência (VAF) e óxido nítrico inalatório (NOi)^{6,7}.

Apresentaremos breve revisão dos principais elementos que motivaram a realização desta tese e que foram levados em consideração para a elaboração da hipótese de trabalho.

1. As formas mais graves de IRHA

Como descrito anteriormente, a IRHA pode evoluir para as formas mais graves, LPA e SDRA.

Ashbaugh et al.⁹, em 1967, utilizaram o termo “síndrome da angústia respiratória do adulto” para descrever um quadro agudo de insuficiência respiratória grave que evoluía com elevada taxa de mortalidade. A síndrome foi descrita em 11 adultos e uma criança e foi caracterizada por edema pulmonar não cardiogênico que cursava com taquidispnéia, cianose refratária à administração de oxigênio, presença de infiltrados alveolares bilaterais ao exame radiológico do tórax e diminuição da complacência pulmonar. Posteriormente, julgou-se mais apropriado o termo Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo para designar tais casos, dado o caráter agudo da doença e o fato de serem acometidos, indistintamente, adultos e crianças. Além disso, levando-se em conta que os quadros de insuficiência respiratória aguda podem ser a base fisiopatológica em uma grande variedade de agravos e que pequena porcentagem de pacientes com insuficiência respiratória desenvolve as alterações clássicas da SDRA, foi elaborado um conceito mais amplo, que engloba todos os casos de falência respiratória. A denominação genérica adotada foi Lesão Pulmonar Aguda. Entendendo-se que LPA e SDRA são fenômenos evolutivos de um mesmo processo patológico, sendo diferenciados apenas pelo fato de que os casos de SDRA encontram-se na fase final do mesmo.

1.1 Fisiopatologia e Critérios Diagnósticos

A SDRA é a forma clínica mais grave e o espectro final da LPA. A doença caracteriza-se por processo inflamatório extenso que leva à quebra da barreira alvéolo-capilar com desenvolvimento de edema intersticial e alveolar, diminuição da complacência pulmonar, desequilíbrio da relação ventilação/perfusão (relação V/Q) e hipoxemia refratária à administração de oxigênio¹⁰. A lesão de pneumócitos do tipo II, produtores de surfactante, e a inativação do surfactante pelo processo

inflamatório também contribuem para o colapso expiratório de unidades alveolares, com conseqüente redução da capacidade residual funcional. Além disso, existe aumento da resistência vascular pulmonar produzido por combinação complexa de lesão pulmonar primária, em conseqüência de resposta inflamatória à agressão pulmonar, e de complicações do tratamento, principalmente a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. A hipertensão pulmonar impõe carga adicional ao ventrículo direito, limitando o débito cardíaco¹¹.

Os critérios diagnósticos da síndrome foram estabelecidos pela Conferência de Consenso Americana-Européia¹², realizada em 1994, sendo eles: 1) presença de evento agudo desencadeante de lesão pulmonar; 2) evidência de hipoxemia refratária à administração de oxigênio demonstrada por relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg para SDRA e ≤ 300 para LPA, a despeito da pressão expiratória final positiva utilizada; 3) presença de infiltrado bilateral na radiografia de tórax em posição frontal e 4) pressão capilar pulmonar ≤ 18 mmHg, quando medida, ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda.

Apesar do melhor entendimento da fisiopatologia da doença e do avanço tecnológico observado na monitoração e no tratamento de pacientes gravemente doentes, a mortalidade por LPA/SDRA permanece elevada, variando de 31% a 60% em adultos¹³ e de 43% a 62% em crianças^{14,15}.

Em Maio de 2011 a Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (European Society of Intensive Care Medicine-ESICM) reuniu um grupo de especialistas para rever a definição de SDRA, publicada em 1994 pela Conferência de Consenso Americano-Europeu¹²(AECC), cujo objetivo era atualizar a definição utilizando dados epidemiológicos, fisiológicos e de ensaios clínicos e tentar corrigir algumas limitações da definição de 1994. Embora amplamente utilizada, surgiram questões sobre os critérios da definição da AECC como a imprecisão do termo “agudo”, falta de padronização de parâmetros ventilatórios, principalmente Fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e Pressão Expiratória positiva Final (PEEP) no momento do diagnóstico, dificuldades para definir a ausência de causa cardíaca para o edema.

A elaboração da nova definição ocorreu em duas etapas: 1) versão preliminar da nova definição elaborada que foi empiricamente testada e 2) utilização de dados de pacientes com SDRA incluídos em estudos clínicos publicados anteriormente. Tais estudos podiam ser observacionais ou ensaios clínicos randomizados e totalizaram 4.188 pacientes. Esses pacientes foram classificados de acordo com a definição da AECC e com a nova definição, sendo avaliada a capacidade da nova definição de prever mortalidade em tais pacientes.

A versão preliminar da nova definição de SDRA estingue o termo Lesão Pulmonar Aguda, devido à percepção que o mesmo era utilizado para se referir a um subgrupo de pacientes com hipoxemia menos grave, ao invés da utilização pretendida que era todos os pacientes com SDRA. Foi proposta na nova definição (Definição de Berlin) três categorias de gravidade mutuamente exclusivas, a saber: 1) SDRA leve ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); 2) SDRA moderada ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) e 3) SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). Para um paciente ser diagnosticado com SDRA, a síndrome deve ser detectada até uma semana depois da ocorrência de um insulto agudo e o Rx Tórax deve apresentar infiltrados pulmonares bilaterais, podendo-se realizar tomografia de pulmão para melhor definir a extensão da lesão. Também, é preciso realizar pelo menos um ecocardiograma para afastar disfunção cardíaca como causa do edema pulmonar. A inclusão da $\text{PEEP} > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ foi acrescida no critério do nível da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

De acordo com os estudos analisados, 22% pacientes apresentaram SDRA leve, 50% moderada e 28% grave. A mortalidade aumentou, respectivamente, com a gravidade da lesão, 27%, 32% e 45%.

A Definição de Berlin tem melhor acurácia para prever mortalidade que a definição americano-europeu de 1994. É mais fácil de ser aplicada, porém é menos específica que a definição de 1994. Novos estudos devem apontar pontos fortes e fracos da nova definição, enriquecendo nosso conhecimento sobre SDRA.

1.2 Fases Evolutivas

Do ponto de vista anatomopatológico, a evolução da SDRA pode ser dividida em três fases inter-relacionadas que correspondem à evolução clínica da doença: fase exsudativa, de edema e hemorragia; fase proliferativa, de organização e reparação e fase fibrótica terminal¹⁶.

A fase exsudativa corresponde à primeira semana após o início da insuficiência respiratória aguda. Macroscopicamente os pulmões apresentam-se rígidos, de coloração avermelhada escura e estão extremamente pesados. A superfície parenquimatosa é hemorrágica, de consistência firme e não aerada. Microscopicamente observa-se congestão capilar, edema intersticial e alveolar e hemorragia intra-alveolar. Nesta fase, é característica a presença de membranas hialinas eosinofílicas, usualmente vistas após as primeiras 48 horas. Essas membranas são compostas de proteínas plasmáticas condensadas, mais evidentes ao longo do ducto alveolar, obstruindo as saídas dos alvéolos adjacentes¹⁶. Há evidências de alterações ultra-estruturais do endotélio, como edema celular, alargamento das junções intercelulares e aumento da quantidade de vesículas pinocitárias. O epitélio alveolar apresenta necrose extensa dos pneumócitos tipo I mais susceptíveis à lesão. Esta perda da barreira epitélio-alveolar permite extravasamento do líquido intersticial para o espaço alveolar.

A fase proliferativa, entre a primeira e a terceira semanas de evolução da doença, representa o estágio de organização dos exsudatos intra-alveolares e intersticiais produzidos na fase aguda. Os pulmões apresentam-se duros, com coloração cinza claro e com textura lisa atribuível à presença de tecido conjuntivo recém- formado. O epitélio torna-se cubóide, com proliferação de pneumócitos tipo II ao longo dos septos alveolares. A regeneração das células epiteliais marca o início desta fase, podendo haver atipia nuclear. No interior da parede alveolar existe proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, que posteriormente migram para o exsudato intra-alveolar fibrinoso. Os fibroblastos transformam o exsudato em tecido de granulação e posteriormente, pela deposição de colágeno, em tecido fibroso.

A fase fibrótica inicia-se após a primeira semana de evolução da síndrome. Depois de três a quatro semanas, o pulmão é totalmente remodelado por tecido colágeno. Macroscopicamente a superfície pleural apresenta aspecto grosseiro e o parênquima pulmonar é pálido e esponjoso, apresentando áreas de espaços aéreos microcísticos com diâmetro de um a dois milímetros e zonas de retração (padrão em favos de mel). Os brônquios periféricos são dilatados e anormalmente próximos da superfície da pleura visceral. As artérias parecem serpentinadas e, histologicamente, apresentam espessamento fibroso de suas paredes. Microscopicamente os septos alveolares e as paredes dos espaços aéreos são compostos de tecido colágeno com células esparsas. Os espaços aéreos apresentam dilatação irregular^{16,17}.

1.3 Etiologia

A LPA/SDRA pode ser causada por agressão pulmonar direta (primária), como ocorre na aspiração, infecção pulmonar, quase afogamento e contusão pulmonar, ou pode ser provocada por agressão indireta (secundária), como na sepse, politraumatismo, em transfusões maciças de hemoderivados, entre outras¹⁸.

1.4 Tratamento Ventilatório da LPA/SDRA

1.4.1 Ventilação Mecânica Protetora

A VM constitui um dos pilares do tratamento à medida que possibilita melhora da oxigenação por recrutamento alveolar, com restabelecimento da relação V/Q ¹⁵. No entanto, embora as manobras ventilatórias possam melhorar a oxigenação arterial, elas não reduzem a hipertensão pulmonar. Além disso, com a progressão da insuficiência respiratória pode ser necessário o emprego de volume corrente (VC) e de pressões inspiratórias elevadas (pressão de pico e pressão de platô).

Em três trabalhos do grupo de Gattinoni^{18,19,20} foi observado, por meio de estudo tomográfico dos pulmões, que o comprometimento do parênquima pulmonar

não é homogêneo na síndrome, existindo áreas de pulmão normal juntamente com áreas extremamente condensadas e outras mediantemente lesadas. Paralelamente, diversas publicações^{21,22,23,24} alertaram para a ocorrência de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIVM) ao se utilizar elevados valores de volume corrente (10-15 mL/Kg) e de pico de pressão inspiratória (> 40 cmH₂O), até então empregados rotineiramente.

A idéia que predomina atualmente é a de que o emprego de altos volumes correntes, que geram altas pressões inspiratórias na VM de pacientes com LPA/SDRA, determina lesão estrutural em áreas de pulmão até então sadias (volutrauma e barotrauma), reproduzindo as lesões anatomopatológicas da SDRA nestas áreas, agravando a hipoxemia e piorando a evolução dos pacientes²⁵. Também, ciclos sucessivos de abertura e fechamento dos alvéolos sadios podem determinar colapso ou “afrouxamento” destas unidades de troca gasosa, o que se convencionou chamar de atelectrauma. Além disso, a VM mais agressiva pode propiciar a passagem de mediadores inflamatórios liberados nos alvéolos para a circulação pulmonar e daí para a circulação sistêmica, podendo ocasionar disfunções orgânicas extra-pulmonares (biotrauma)²⁶.

Estes conhecimentos determinaram modificação substancial na maneira de utilizar VM nestes pacientes, sendo introduzido o conceito de VM protetora. Assim, a recomendação atual para VM protetora em LPA/SDRA é a de que se utilize volume corrente de 5 a 7 mL/Kg, limitando a pressão de platô em 30 cmH₂O, permitindo que a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) fique entre 88%-90% (hipoxemia permissiva) e que a PaCO₂ atinja valores de até 100 mmHg (hipercapnia permissiva)²⁷. Além disso, a pressão expiratória final positiva (PEEP) deve ser ajustada para manter aberta a maioria das unidades alveolares e prevenir seu colapso no final da expiração²⁸ e, com isso, reduzir o *shunt* intrapulmonar e melhorar a hipoxemia. A otimização da PEEP, na medida que impede a abertura e o fechamento cíclicos dos alvéolos, reduz a LPIVM.

O ponto de inflexão inferior do ramo inspiratório da curva pressão/volume (P/V) tem sido proposto como um ponto de referência para se encontrar a PEEP

ideal. Na prática clínica, o nível da PEEP ideal tem sido obtido à beira do leito, aumentando-se essa pressão de 2 a 3 cmH₂O, gradualmente, e acompanhando seu efeito sobre a SaO₂. Na UTIP da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, temos utilizado PEEP mínima de 10 cmH₂O, na fase inicial do tratamento de lactentes e crianças com LPA/SDRA, aumentando gradualmente seu nível de 2 a 3 cmH₂O de acordo com a resposta da SaO₂, fixando o valor que se correlaciona com a melhor SaO₂, entre 88% e 90% sem causar sinais de hiperinsuflação pulmonar no exame radiológico de tórax²⁹.

1.4.2 Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VAF)

Embora a VM protetora convencional (VMC) seja efetiva para a maioria das crianças, há um número significativo de pacientes com insuficiência respiratória grave nos quais a VMC pode não garantir a oxigenação e a ventilação. Nestes casos, a VAF passa ser uma alternativa atraente por suas características únicas³⁰.

A VAF é um modo ventilatório que utiliza volume corrente menor do que o volume do espaço morto anatômico (1–3 mL/Kg) com frequência bem acima da fisiológica (3–10 Hertz, ou seja, 180–600 ciclos/minuto). Esta forma de ventilação vem sendo utilizada com sucesso para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória grave quando a VMC falha. Além disso, há relatos de que quando a VAF é utilizada precocemente, ocorre redução na lesão pulmonar aguda e crônica em pacientes com SDRA³¹.

Para aplicar VAF, o ventilador 3100A da SensorMedics é o único aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para ser utilizado em crianças até 35 Kg. Trata-se de um aparelho de ventilação pulmonar mecânica com fluxo contínuo de gás que é capaz de eliminar o CO₂ e manter constante a pressão da via aérea. O ventilador é dotado de um pistão eletromagnético capaz de gerar oscilação de alta frequência sobre o fluxo aéreo, determinando a amplitude de oscilação da pressão. Em contraste com a VMC, na VAF o volume corrente é inversamente relacionado à frequência e tanto a inspiração como a expiração são ativas. A pressão de amplitude é maior no circuito do ventilador e na porção proximal da traquéia, diminuindo

progressivamente ao longo da via aérea, resultando em baixa pressão de amplitude nos alvéolos³².

A combinação de pequena variação de volume e pressão e manutenção de pressão média de vias aéreas (MAP) torna o uso da VAF atrativo na LPA/SDRA. Além disso, a manutenção do volume pulmonar, que evita superdistensão pulmonar e aparecimento de atelectasia em pacientes com SDRA, e seu padrão de fluxo pode melhorar a relação V/Q³².

Foi demonstrado em crianças com SDRA melhora significativa na oxigenação, redução na frequência de barotrauma e melhora dos resultados clínicos com o uso da VAF³⁰. Em adultos com SDRA foi descrita melhora imediata e sustentada da relação PaO₂/FiO₂ quando os pacientes foram submetidos à VAF combinada com manobras de recrutamento alveolar³³. Como efeito benéfico adicional, foi demonstrado redução dos níveis de mediadores inflamatórios em amostras de lavado broncoalveolar de pacientes sob VAF quando comparado com a VMC³⁴.

Atualmente, muita atenção tem sido dada a utilização precoce da VAF¹. Assim é que quando a SaO₂ for menor do que 90%, em FiO₂ ≥ 0,6 com pressão inspiratória (Pip) de 30-32 cmH₂O e PEEP ≥ 10 cmH₂O recomenda-se a transferência da criança da ventilação convencional para a VAF³⁵.

1.5 Terapia não Ventilatória - Óxido Nítrico Inalatório

A complexidade fisiopatológica e a elevada taxa de mortalidade observada na SDRA exigem a implementação de outras estratégias de tratamento diferentes da ventilação pulmonar mecânica.

Levando-se em conta a fisiopatologia da doença, entende-se que a administração de medicações vasodilatadoras seria útil na terapêutica da síndrome por possibilitar reequilíbrio da relação V/Q. No entanto, os vasodilatadores intravenosos disponíveis no mercado não apresentam especificidade para o leito vascular pulmonar e podem reduzir a pressão arterial sistêmica, agravando ainda mais o *shunt* intrapulmonar por vasodilatação não seletiva de artérias que

perfundem áreas pulmonares mal ventiladas, com piora da relação V/Q nestas áreas e diminuição da PaO_2 ³⁶.

O NOi é um vasodilatador pulmonar seletivo, exercendo seus efeitos somente em áreas pulmonares ventiladas. Atua no controle do tônus vascular por meio da ativação da guanil-ciclase e aumento da produção do GMP-cíclico, levando a relaxamento da musculatura lisa vascular. Desta forma, há aumento do fluxo sanguíneo para essas áreas e desvio do sangue de regiões mal ventiladas, com otimização da relação V/Q³⁷. Esta ação determina melhora da oxigenação, redução da resistência vascular pulmonar e, portanto, há diminuição da pós-carga ventricular direita, com aumento do débito cardíaco³⁸.

Os efeitos descritos poderiam ser úteis na SDRA, pois permitiriam a redução de parâmetros ventilatórios, com diminuição do risco de aparecimento de LPIVM e redução da morbidade e da mortalidade³⁹. Destaca-se que, devido à alta afinidade pela hemoglobina, o NO, quando administrado por via inalatória, é inativado rápida e especificamente no sangue, não promovendo vasodilatação da circulação sistêmica⁴⁰.

O primeiro trabalho que avaliou os efeitos biológicos do NOi foi publicado em 1993 por Rossaint et al.⁴¹. Os autores estudaram 10 pacientes adultos com SDRA e observaram diminuição do *shunt* intrapulmonar e melhora da oxigenação arterial. Posteriormente, em 1994, Abman et al.⁴² descreveram efeitos benéficos do NOi sobre a oxigenação, hipertensão pulmonar e índice cardíaco em crianças com SDRA, sem influência na mortalidade.

Procurando demonstrar se a administração de NOi melhora a oxigenação por tempo prolongado, vários estudos realizados em adultos^{43,44,45} e em crianças^{14,46,47} evidenciaram apenas resposta imediata ao gás. Em pediatria, Dobyns et al.⁴⁸, estudando 108 pacientes com insuficiência respiratória aguda (índice de oxigenação: $\text{IO} > 15 \text{ cmH}_2\text{O/mmHg}$), observaram resposta prolongada ao NOi quando comparado com placebo, ao longo de 72 horas, em dois subgrupos de pacientes: aqueles com $\text{IO} \geq 25 \text{ cmH}_2\text{O/mmHg}$ no início do estudo e nos pacientes imunodeprimidos. Os autores consideraram que a terapia com NOi não sustentou a

melhora na oxigenação em todos os pacientes porque os mesmos foram incluídos no estudo em estágios tardios da doença (três a cinco dias depois do diagnóstico).

Seguindo a idéia dos efeitos benéficos da administração precoce, publicamos, em 2001, protocolo de administração precoce de NOi em crianças com SDRA. Demonstramos melhora imediata e sustentada da oxigenação utilizando o gás tão precocemente quanto 12 horas depois do diagnóstico da doença, suportando a hipótese de que o tratamento iniciado logo depois do diagnóstico pode ser mais efetivo⁴⁹.

Em 2003, *The Cochrane Library* publicou revisão sistemática sobre os efeitos do NOi em IRHA de adultos e crianças, com atualização em 2006⁵⁰. Cinco estudos randomizados e controlados foram analisados, avaliando 535 pacientes. A revisão concluiu que o NOi é útil apenas como terapia de salvamento, nas primeiras 24 horas de doença. Vale ressaltar que dos cinco estudos analisados, apenas o de Dobyns et al.⁴⁸ foi realizado em crianças e que a conclusão final indicou que o potencial efeito da terapia com NOi em pacientes com SDRA está para ser definido, principalmente em crianças.

Em 2004, analisamos os efeitos da administração precoce de NOi na SDRA comparando um grupo composto de crianças seguidas prospectivamente e que recebeu NOi associado à terapia convencional (GNOi) com um grupo histórico de pacientes que utilizou apenas terapia convencional (GTC). Nosso objetivo central foi determinar o efeito imediato e sustentado do NOi sobre alguns índices de oxigenação e parâmetros ventilatórios. A terapia com NOi foi introduzida tão cedo quanto 1,5 horas depois do diagnóstico de SDRA, em pacientes otimamente ventilados com níveis apropriados de Peep ($\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$). Demonstramos melhora imediata da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e do índice de oxigenação. Da mesma forma, o tratamento prolongado associou-se com melhora da oxigenação, tanto que a FiO_2 e a Pip puderam ser rápida e significativamente reduzidas. A taxa de mortalidade para o GNOi foi mais baixa (GTC: 10/21- 47,6%; GNOi: 3/18 – 16,6%, $p < 0,001$). A mediana do tempo de tratamento com o gás foi de 2 dias (1 – 6) e a dose média utilizada de $4,03 \pm 1,59\text{ppm}$. Concluimos que o tratamento precoce com NOi causa

melhora imediata e sustentada da oxigenação, com redução mais precoce de parâmetros ventilatórios associados com alto risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e toxicidade pelo oxigênio, o que pode contribuir para redução da taxa de mortalidade. Especulamos que o emprego do NOi tenha permitido redução da agressividade da VM, com diminuição da mortalidade⁵¹.

Estes resultados podem ser explicados, em parte, pois o NOi e os produtos de sua oxidação apresentam efeitos antiinflamatórios (diminuição da ativação de linfócitos e da adesão leucocitária) e interferem com o metabolismo oxidativo⁵². Sustentando a hipótese de que a administração precoce de NOi pode ser benéfica na SDRA, Razavi et al.⁵³ publicaram estudo sobre os efeitos do NOi em lesão pulmonar induzida por sepse, em modelo experimental de ratos. Os autores concluíram que a exposição precoce ao NOi no curso da lesão pulmonar aguda induzida por sepse associa-se à redução da infiltração leucocitária e menor lesão oxidativa, sendo que o NO pode ser de grande benefício se administrado mais precocemente na história natural da lesão pulmonar aguda.

Atestando a atualidade e a importância do assunto, em maio de 2007 foi publicada nova revisão sistemática seguida de meta-análise sobre os efeitos do NOi sobre a oxigenação e mortalidade na lesão pulmonar aguda em adultos e crianças⁵⁴. Foram, agora, computados 12 estudos envolvendo 1.237 pacientes. Os autores concluíram que o NO associa-se à limitada melhora da oxigenação em pacientes com SDRA e não confere benefício quanto à mortalidade. Ocorre que dos 12 estudos avaliados apenas dois foram conduzidos em crianças, sendo um deles o de Dobyns et al.⁴⁸, comentando anteriormente, e o outro de Day et al.⁴⁶. Assim como no trabalho de Dobyns et al.⁴⁸, Day et al.⁴⁶ administraram NO tardiamente, depois de $3,8 \pm 1,8$ dias de ventilação mecânica. Outro fator que interfere com a resposta ao NOi, além do tempo de introdução do gás, é o grau de abertura dos alvéolos, sendo sua ação clínica tanto maior quanto maior for o grau de recrutamento de unidades alveolares⁵⁵, principalmente aquele induzido pela VAF⁵⁶.

Considerando esta possibilidade é interessante estudar a associação destas duas formas de tratamento, NOi e VAF, tendo em vista que a última pode otimizar o recrutamento alveolar e otimizar a ação do gás.

Foi assim que nasceu a idéia da tese ora apresentada.

2. Referências Bibliográficas

1. Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: advances treatment options. *Crit Care Med* 2006;34:S278–S290
 2. Lupisan SP, Ruutu P, Abucejo-Ladesma PE, Quiambao BP, Gozum L, Sombrero LT, et al. Predictors of death from severe pneumonia among children 2–59 months old hospitalized in Bohol, Philippines: implications for referral criteria at a first-level health facility. *Trop Med Int Health*. 2007;12(8):962–71.
 3. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia: a review and recent advances. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(12):1095–103.
 4. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009;168(12):1429–36.
 5. McIntyre RC, Jr., Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314–3331.
 6. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:1–7.
 7. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS. A state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921–929.
 8. Tuner DA, Arnold JH. Insights in pediatric ventilation: timing of intubation, ventilatory strategies, and weaning. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:57–63.4-6.
 9. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;12:319-22.
-

10. Sessler CN. Mechanical ventilation of patients with acute lung injury. In: Tharratt RS ed. *Critical Care Clinics. Mechanical ventilation*. Philadelphia (PA):Saunders; 1998. p.707-29.
 11. Sibbald WJ, Driedger AA, Myers ML, Short AIK and Wells GA. Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84:126-134.
 12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20:225-32.
 13. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 324:1301-8.
 14. Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, Kikuta K and Sato T. Efficacy of inhaled nitric oxide in children with ARDS. *Chest* 1998;114:827-33.
 15. Fioretto JR, Ferrari GF, Ricchetti SMQ, Moreira FL, Bonatto RC, Carpi MF. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Crianças: Incidência, Mortalidade e Trocas Gasosas. *Rev Bras Terap Intens* 2001a; 2:58-62.7-8-9-10.
 16. Tomashefski, JF. Patologia pulmonar na síndrome do desconforto respiratório do adulto. In: *Clínicas de Doenças Pulmonares*. Interlivros, 1990;4:575-601.
 17. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y. The role of intraalveolar fibrosis in the of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Patholol.* 1987; 126:171-82.
 18. Gattinoni L, Presenti A and Bombino M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69:824-324.
 19. Gattinoni L & Presenti A. ARDS: The non-homogeneous lung: facts and hypothesis. *Crit Care Diangosis* 1987; 6:1-4.
-

20. Gattinoni L, Presenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:730-6;
 21. Hickling KG. Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the adult respiratory distress syndrome. *Clin. Intensive Care* 1992; 3:67-78.
 22. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21:131-43.
 23. Slutsky AS. Mechanical ventilation ACCP consensus conference. *Chest* 1993; 104:1833-59.
 24. Dreyfuss D, Soler P and Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema: interaction with previous lung alterations. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1568-75.
 25. Slutsky AS. Lung Injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116:9S-15S.
 26. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical Ventilation as a Mediator of Multisystem Organ Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2000; 428:43-44.
 27. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
 28. John J & Idell S. Strategies for Optimizing Oxigenation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinical Pulmonary Medicine* 2004; 11: 318-27.
 29. Carpi MF e Fioretto JR. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. In: *Atualizações em Terapia Intensiva Pediátrica*. Jyh JH, Nóbrega RF e de Souza RL eds. Atheneu. São Paulo, 2007, p.141-156. ISBN: 978-85-7379-897-5.
 30. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figueroa LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22:1530-9
-

31. Chan KPW, Stewart TE. Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33[Suppl.]:S170-S174.
 32. Graciano AL and Freid EB. High-frequency oscillatory ventilation in infants and children. *Curr Opin Anesthesiol* 2002;15:161-6.
 33. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001;29:1360-9.
 34. Arnold JH High-frequency ventilation in the pediatric intensive care unit *Pediatric Crit Care Med* 2000;1:93-9.
 35. Fioretto JR e Rebello CM. Ventilação Oscilatória de Alta Frequência em Pediatria e Neonatologia. *RBTI* 2009; 21:96-103
 36. Radermacher P, Santak P, Becker H, et al. Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen V/Q distribution in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989; 70:601-609.
 37. Steggall MA and Playfor SD. High frequency oscillatory ventilation in pediatric intensive care: Clinical and therapeutics implications. In: Esquinas A and Volsko TA editors. *Yearbook of Respiratory care clinics and applied technologies*. Murcia, Tipografia San Francisco S.A.; 2008. p 753-758.
 38. Greene JH & Klinger JR. The efficacy of inhaled nitric oxide in the treatment of acute respiratory distress syndrome. In: Cook DJ and Levy MM eds. *Critical Care Clinics. Evidence-based critical care medicine*. Philadelphia: WB Saunders & Co., 14, 1998;387-410
 39. Germain JF, Mercier JC, Casadevall I, Desplangues L, Hartmann JF and Beaufils F. Is there a role for inhaled nitric oxide in pediatric ARDS ? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1995;11:110-12.
 40. Moncada S & Higgs EA. The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12
-

41. Rossaint R; Falke KJ; Lopez FA; Slama K; Pison U and Zapol WM. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
 42. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, and Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994;124:881-8.
 43. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results fo a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
 44. Manktelow C, Bigatello LM, Hess D and Hurford WE. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;82:297-307.
 45. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effects on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372-80.
 46. Day RW, Allen EM and Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:1324-31.
 47. Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, Kountzman B, Gale GB, Mink RB. Low-dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999; 27: 989-96.
 48. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999;134:406-12.
 49. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, et al. Early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: prospective preliminary report of ten patients. *Croat Med J* 2001;42:527-534.).
-

50. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002787
 51. Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, et al. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:469-474.
 52. Bevilacqua JG and De Caterina R. Inhaled nitric oxide: more than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:628-635.
 53. Razavi HM, Werhun R, Scott JA, et al. Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:868-873.
 54. Adhikary NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779-786. doi: 10.1136/bmj.39139.716794.55.
 55. Fioretto PCCM; Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(Supl.2):S177-S186.
 56. Metha S, MacDonald R, Hallett DC, et al. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:383-389.
 57. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force. *JAMA* 2012;307(23):2526-2533.doi:10.1001/jama.2012.5669
-

II - A Tese (artigo publicado)

Ventilação Oscilatória de Alta Frequência Comparada com Ventilação Mecânica Convencional Associadas ao Óxido Nítrico Inalatório: Estudo Randomizado e Cruzado em Crianças com Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda.

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – 2011

Fomento: FAPESP processo: 2005/54451-7.

Resumo

Objetivo: comparar os efeitos agudos do óxido nítrico inalatório (NOi) sobre a oxigenação durante ventilação oscilatória de alta frequência (VAF) e ventilação mecânica convencional (VMC) em crianças com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA). **Métodos:** Crianças com IRHA, com idade entre 1 mês e 14 anos, em VMC com pressão expiratória final positiva (PEEP) maior ou igual a 10cmH₂O foram aleatorizadas para VMC (GVMC, n=14) ou VAF (GVAF, n=14), em estudo randomizado e cruzado. Foram registrados índices de oxigenação e variáveis hemodinâmicas à inclusão (Tind), 1 hora após iniciar VMC (T0) e a cada 4h (T4...T24). **Resultados:** A relação PaO₂/FiO₂ aumentou significativamente depois de 4 horas comparada com a inclusão em ambos os grupos [(GVMC- Tind: 111,95 ± 37 < T4h: 143,88 ± 47,5mmHg, p<0,05; GVAF- Tind: 123,76 ± 33 < T4h: 194,61 ± 62,42mmHg, p<0,05)], sem diferença estatística entre eles. Em T8h, a relação PaO₂/FiO₂ foi maior no GVAF comparado com GVMC (GVAF: 227,9 ± 80,7 > GVMC: 171,21 ± 52,9mmHg, p < 0,05). A FiO₂ pode ser reduzida após 4h no GVAF (GVAF- T4h: 0,53 ± 0,09 < Tind: 0,64 ± 0,2; P < 0,05), mas somente após 8 horas no GVMC. Comparando os grupos em T8h, observou-se que a diminuição da FiO₂ foi maior para o GVAF (GVAF: 0,47 ± 0,06 < GVMC: 0,58 ± 0,1; p < 0,05). **Conclusões:** Tanto a VAF como VMC, associadas com a administração precoce de NOi, melhoram a oxigenação. A VAF possibilita redução da FiO₂ e aumento da relação PaO₂/FiO₂ mais precoces quando comparada com VMC, em 8h. Entretanto, ao final de 24h de observação, não houve diferença significativa na melhora clínica devido a aplicação da VAF associada com NOi quando comparada com VMC associada com o gás. Nossos resultados precisam ser confirmados por uma base mais ampla de casos em estudo randomizado.

Abstract

[Purpose: To compare the acute oxygenation effects of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) plus inhaled nitric oxide (iNO) with conventional mechanical ventilation (CMV) plus iNO in acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) children. **Methods:** Children with AHRF, aged between 1 month and 14 years under CMV with PEEP ≥ 10 cmH₂O were randomly assigned to CMV (CMVG, n = 14) or HFOV (HFVG, n = 14) in a crossover design. Oxygenation indexes and hemodynamic variables were recorded at enrollment (Tind), 1 hr after CMV start (T0) and then every 4 hr (T4h, etc.). Results: PaO₂/FiO₂ significantly increased after 4 hr compared to enrollment in both groups [(CMVG -Tind: $111.95 \pm 37 < T4h: 143.88 \pm 47.5$ mmHg, $p < 0.05$; HFVG-Tind: $123.76 \pm 33 < T4h: 194.61 \pm 62.42$ mmHg, $p < 0.05$)] without statistical differences between groups. At T8h, PaO₂/FiO₂ was greater for HFVG compared with CMVG (HFVG: $227.9 \pm 80.7 > CMVG: 171.21 \pm 52.9$ mmHg, $p < 0.05$). FiO₂ could be significantly reduced after 4 hr for HFVG (HFVG-T4h: $0.53 \pm 0.09 < Tind: 0.64 \pm 0.2$; $P < 0.05$) but only after 8 hr for CMVG. Comparing groups at T8h, it was observed that FiO₂ decrease was greater for HFVG (HFVG: $0.47 \pm 0.06 < CMVG: 0.58 \pm 0.1$; $p < 0.05$). Conclusion: Both ventilatory techniques with iNO improve oxygenation. HFOV causes earlier FiO₂ reduction and increased PaO₂/FiO₂ ratio compared to CMV at 8 hr. However, at the end of the protocol, there was no significant difference and no clinical improvement derived from the application of both ventilatory strategies with iNO. It is not possible to say what would have happened if a different conventional ventilatory mode had been used, given the fact that our study has a limited number of patients included in each group.

1. Introdução

Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA) motiva internação e complica significativamente a evolução de crianças gravemente enfermas com diversas doenças de base^{1,2}. Apesar do emprego de tratamento agressivo, a mortalidade associada à forma clínica mais grave desta condição, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), ainda é inaceitavelmente elevada, variando de 40% a 60%³.

O tratamento convencional empregado nos casos de IRHA envolve o controle da doença de base, oferecimento de suporte hemodinâmico, correção de distúrbios hidreletrolíticos e ácido-básicos e instituição de ventilação mecânica (VM). Completam o arsenal terapêutico, entre outros, VM protetora, recrutamento alveolar, ventilação oscilatória de alta frequência (VAF) e óxido nítrico inalatório (NOi)⁴⁻⁶.

Desde a metade da década de 90, os efeitos do NOi na IRHA/SDRA vêm sendo motivo de avaliação. A racionalização para o emprego do gás é seu efeito vasodilatador pulmonar direto e seletivo que leva a aumento do fluxo sanguíneo para áreas pulmonares melhor ventiladas, com melhora da relação ventilação-perfusão e da oxigenação, havendo controvérsia na literatura quanto ao efeito sustentado do gás sobre a oxigenação e quanto a redução da mortalidade⁷. Em pediatria, Dobyns et al.² observaram resposta sustentada e diminuição da mortalidade com NOi quando comparado com placebo apenas em subgrupos de pacientes (índice de oxigenação > 25 e inumodeprimidos). Os autores explicaram que o tratamento com NOi poderia não ter sustentado a melhora da oxigenação em todos os pacientes pois os mesmos foram incluídos no estudo muito tardiamente.

Em 1995, Fioretto et al. relataram mortalidade na SDRA de 75%⁸ e, posteriormente, com o emprego de ventilação mecânica protetora, demonstraram redução da mortalidade para 50%⁹. Além disso, em 2001, foi estabelecido protocolo de administração precoce de NOi (12 horas após o diagnóstico da doença) em crianças com a síndrome¹⁰. Foi demonstrado que o NOi apresentou não apenas

efeito imediato, mas também que a melhora da oxigenação persistiu ao longo de vários dias de tratamento. Apesar do estudo não ter sido desenhado para avaliar mortalidade, chamou a atenção o fato de que das dez crianças estudadas apenas uma evoluiu para o óbito.

Procurando determinar se a melhora imediata e sustentada da oxigenação, demonstrada anteriormente, possibilitaria redução de parâmetros ventilatórios envolvidos na gênese da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIVM), mais recentemente, nosso grupo publicou estudo comparando crianças com SDRA tratadas com terapia convencional associada ao NOi com um grupo histórico de pacientes, tratados apenas com terapia convencional¹¹. Observamos efeitos imediato e sustentado do gás com redução mais rápida da fração inspirada de oxigênio (FiO₂), do pico de pressão inspiratória (Pip) e redução significativa da mortalidade (grupo tratado com NOi = 16,6% *versus* 47,6% para o grupo terapia convencional). Especulamos que a melhora da oxigenação promovida pela terapia com NOi tenha reduzido a agressividade da ventilação mecânica e, dessa forma, poderia ter causado menor lesão pulmonar, com redução da mortalidade. Evidentemente, esse estudo não encerrou a questão sobre os efeitos do NOi na SDRA, tão pouco foi definitivo quanto a seus efeitos sobre a mortalidade.

Vários fatores parecem influenciar a resposta dos pacientes ao NOi¹². Atelectasia e doença alveolar (pneumonia e edema) reduzem o volume pulmonar e diminuem a liberação do NOi para as áreas mais comprometidas dos pulmões^{12,13}. Assim, é possível que tais condições sejam beneficiadas por estratégias ventilatórias que permitam abertura de unidades alveolares nas quais a ação do gás é aumentada^{3,14}.

O recrutamento alveolar, entendido como a reabertura de unidades pulmonares fechadas, pode ser obtido utilizando-se a VAF^{8,15,16}. Durante VAF, a pressão aérea média (Paw), habitualmente maior que a utilizada durante a ventilação mecânica convencional (VMC), é aplicada para atingir e manter o recrutamento das unidades alveolares, sem efeitos adversos sobre a hemodinâmica¹⁷. Além disso, caracteristicamente, a VAF utiliza volume corrente

bem mais baixo (1-2 mL/Kg) que aquele utilizado na VMC (6-8mL/Kg). De fato, a utilização de volume corrente baixo tem sido associada à redução da LPIVM e da mortalidade em adultos com SDRA^{18,19}.

Estudos conduzidos em animais mostraram que o recrutamento alveolar promovido pela VAF amplifica os efeitos benéficos do NOi^{20,21}. Resultados semelhantes foram descritos por Mehta et al.³ estudando 23 adultos com SDRA. Em recém-nascidos de termo, trabalho avaliando o efeito combinado da VAF e NOi, mostrou que a VAF aumenta a resposta ao NOi em pacientes com hipertensão pulmonar persistente que não haviam respondido a uma das duas formas de tratamento isoladamente²². Depois do período neonatal, existe apenas o estudo de Dobyns et al.²³, publicado em 2002. Os autores realizaram análise retrospectiva (*post hoc*) de estudo randomizado e controlado sobre o uso do NOi em crianças com IRHA e concluíram que a VAF associada com NOi resultou em melhora da oxigenação, a qual foi sustentada por mais tempo quando comparada com a VMC associada ao gás. Os autores especularam que o recrutamento alveolar induzido de forma mais eficiente com a VAF melhora os efeitos de baixas doses de NOi sobre as trocas gasosas.

Com base nestes dados, nossa hipótese é que a associação de NOi (introduzido precocemente) com VAF melhora a oxigenação de forma mais consistente e duradoura que a associação óxido nítrico e VMC.

2. Objetivo

O objetivo do estudo foi comparar os efeitos agudos do NOi sobre a oxigenação durante VAF e VMC.

3. Pacientes e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (processo nº 54451-7), sendo obtido consentimento por escrito dos pais ou responsáveis pelas crianças antes da inclusão das mesmas na pesquisa.

3.1 Desenho do estudo, caracterização da população e desfechos

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado e cruzado (*crossover*).

Foram incluídas crianças de um mês a 14 anos de idade, admitidas na UTIP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, com diagnóstico de IRHA, entre janeiro de 2007 e janeiro de 2008. A insuficiência respiratória hipoxêmica foi considerada presente se o paciente apresentasse dois valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ na primeira hora e evidência de esforço respiratório moderado a grave caracterizado por dispnéia, taquipnéia e uso de musculatura respiratória acessória. Com esses critérios preenchidos, os pacientes foram alocados em VMC com pressão expiratória final positiva (PEEP) ≥ 10 cmH₂O e pressão de platô menor do que 30 cmH₂O, durante uma hora. Após esse período, as crianças foram aleatorizadas para o grupo VMC (GVMC, n=14) ou VAF (GVAF, n=14) por meio de uma sequência randômica gerada por computador (www.randomizer.org) colocada em envelopes opacos e selados. Imediatamente após o sorteio, a administração de NOi na dose de 5 ppm era iniciada.

A SDRA foi definida de acordo com os critérios estabelecidos pela Conferência de Consenso Americana-Européia²⁴, que incluem: 1) doença aguda; 2) relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$; 3) imagem radiológica com infiltrado pulmonar bilateral; 4) pressão de oclusão de artéria pulmonar ≤ 18 mmHg, quando medida, ou sem evidência clínica de hipertensão atrial esquerda. Além disso, história clínica e exame clínico cuidadoso foram considerados para excluir falência cardíaca aguda. As crianças não deveriam apresentar taquicardia com pulsos finos, pele mosqueada, extremidades frias, edema, hepatomegalia, exame radiológico de tórax com aumento da área cardíaca e estase de veia jugular. Se ainda assim houvesse alguma dúvida, era realizado ecocardiograma.

Foram excluídos pacientes com doença cardíaca e doença pulmonar crônica.

Os principais desfechos analisados foram mudanças de índices de oxigenação e redução da FiO_2 durante as 24h do estudo.

3.2 Protocolo de Estudo

Os pacientes foram mantidos em um dos dois modos ventilatórios por períodos de oito horas, mudando para o outro modo neste momento e assim permanecendo por outras oito horas, quando voltavam para o modo inicial no qual permaneciam por mais oito horas para completar 24 h de observação (figura 1).

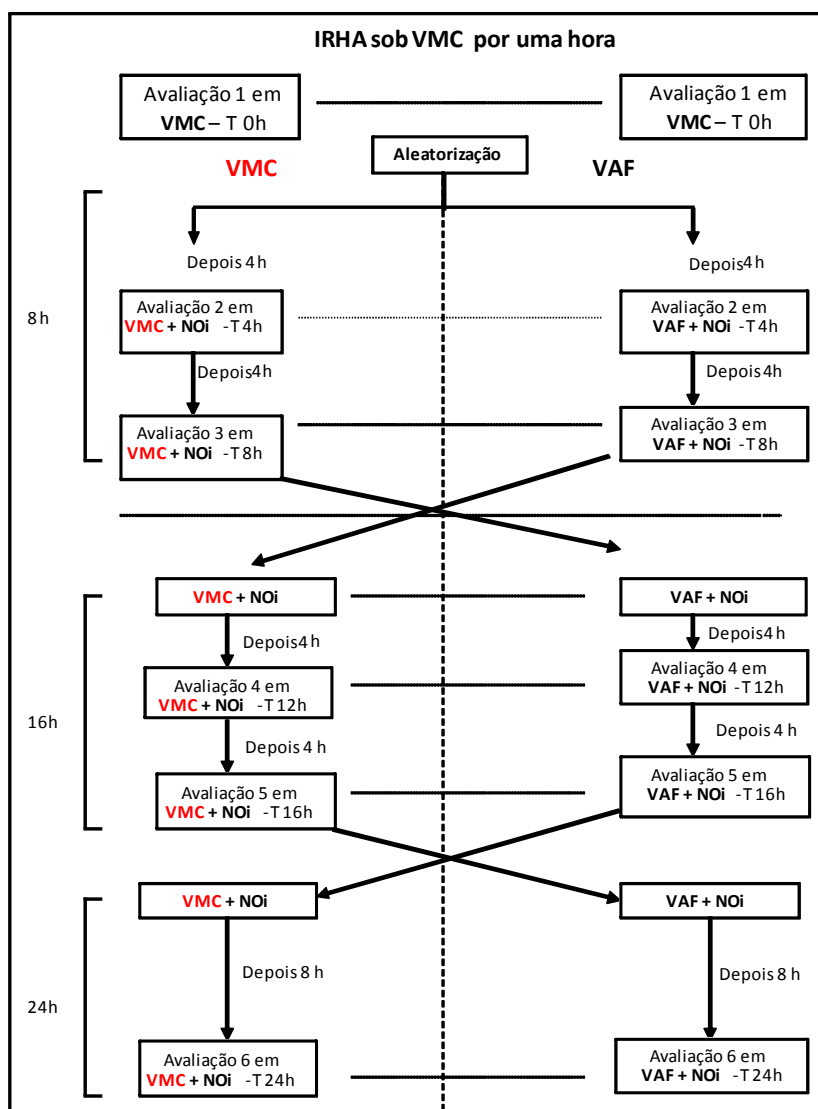


Figura 1 - Protocolo de estudo. Pacientes foram mantidos em um dos dois modos ventilatórios por oito horas, cruzando para o outro por igual período de oito horas e voltando para o modo inicial para completar 24 horas de observação. Análises dos gases sanguíneos arteriais, oxigenação e variáveis hemodinâmicas foram registradas no momento da inclusão (T ind), uma hora depois de começar a VMC (T0) e a cada quatro horas (T4h, etc.). IRHA, insuficiência respiratória hipoxêmica aguda; VMC, ventilação mecânica convencional; VAF, ventilação oscilatória de alta frequência; NOi, óxido nítrico inalatório.

Análises dos gases sanguíneos, oxigenação e variáveis hemodinâmicas foram avaliadas à inclusão (T ind), uma hora após iniciar VMC (T0), e a cada 4 horas (T4h...T24h) de acordo com o protocolo.

Um conector em “T” (VBM Medical, Inc., Sulz, Germany) (figura 2) foi fixado ao tubo traqueal, permitindo que os dois ventiladores pudessem ser conectados ao mesmo tempo para reduzir a chance de perda de recrutamento no momento da troca dos ventiladores.

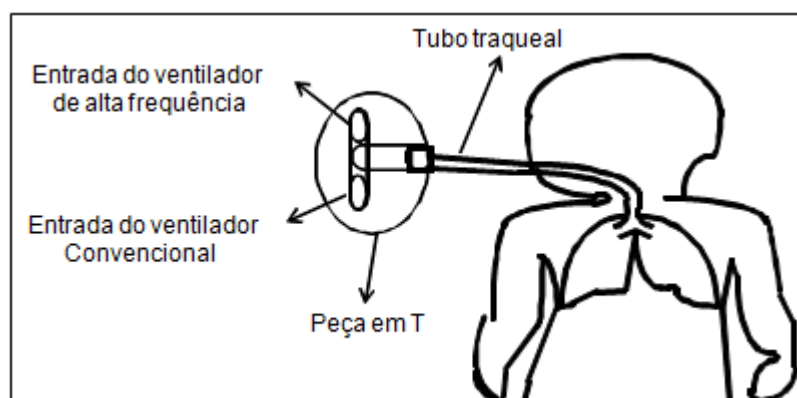


Figura 2 - Representação da peça em “T”.

3.3 Ventilação Mecânica

3.3.1 Ventilação Mecânica Convencional

Durante a VMC, foi utilizado o ventilador Galileo Gold (Hamilton Medical AG, Suíça) no modo assistido/controlado com pressão controlada. Foram seguidos os princípios da ventilação mecânica protetora^{25,26}, ou seja, o pico de pressão inspiratória (Pip) foi limitado em 35 cmH₂O, a pressão de platô em 30cmH₂O e o volume corrente foi mantido entre 5 a 7mL/Kg, permitindo hipercapnia, se necessário, e aceitando saturação arterial de oxigênio (SaO₂) entre 90%-92% com FiO₂ ≤ 0,6. A frequência respiratória média foi de 30, com variações entre 25 a 45 ciclos por minuto. A PEEP foi gradualmente, procurando evitar sinais clínicos (aumento de timpanismo à percussão do tórax e enfisema subcutâneo) e radiográficos (aproximadamente oito costelas posteriormente, sem desvios mediastinais e sem retificação do diafragma) de hiperinsuflação pulmonar.

3.3.2 Ventilação Oscilatória de Alta Frequência

A VAF foi realizada utilizando-se o ventilador SensorMedics 3100A (SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA, USA), aprovado para uso em crianças pelo *Food and Drug Administration*²⁷. A utilização da VAF seguiu normas estabelecidas pela literatura²⁷⁻²⁹, empregando-se os seguintes parâmetros ventilatórios: FiO₂ igual a que vinha sendo utilizada na VMC; tempo inspiratório de 33% do ciclo oscilatório; frequência de 10 Hz para lactentes ($\leq$ 1 ano) e de 5 a 8 Hz para crianças maiores e Paw de 2 a 4 cmH₂O acima da empregada na VMC, para manter FiO₂ $\leq$ 0,6. A amplitude de pressão (ΔP) foi aquela suficiente para obter perceptível movimentação da parede torácica, podendo ser modificada para ajustar os níveis de ventilação desejados pela avaliação da pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂). Nos dois métodos ventilatórios, a FiO₂ foi diminuída com base na SaO₂, a semelhança do que foi utilizado na VMC (90% - 92%). Quando a FiO₂ estivesse $<$ 0,6, a PEEP ou pressão média de vias aérea (Paw) eram diminuídas para alcançar a insuflação pulmonar apropriada.

3.4 Administração de Óxido Nítrico Inalatório

A administração de NOi associada com ventilação mecânica convencional seguiu as normas anteriormente descritas pelo grupo^{11,30}. Resumidamente, o gás misturado com nitrogênio foi obtido a partir de tanques de 20L, conectados a um regulador de pressão (White Martins Gases Industriais - Praxair, Rio de Janeiro, Brasil). A concentração nos tanques foi certificada pelo fornecedor como sendo 300 partes por milhão (ppm) de óxido nítrico em nitrogênio. A dose de 5ppm de NOi foi continuamente liberada para os pacientes, via fluxômetro, diretamente dentro do ramo inspiratório do circuito do aparelho de ventilação mecânica, distalmente ao umidificador, a 30 cm do tudo endotraqueal. As concentrações de NOi e de dióxido de nitrogênio (NO₂), produto tóxico formado pela reação do NO com oxigênio, foram medidas por meio de sensor eletroquímico (J P Moryia Ind & Com Ltda., São Paulo, Brasil) a partir de amostras de gás obtidas o mais próximo possível do tudo endotraqueal. O alarme audiovisual foi mantido em uma dose de 1 ppm acima da

dose de NOi ditada pelo protocolo e a um nível máximo de NO₂ de 3 ppm. O sensor eletroquímico foi calibrado diariamente. Na ventilação de alta frequência a entrega do NOi foi monitorada utilizando *Pulmonox Mini* (Namu, Messer, Griesheim, Áustria).

3.5 Conduta Médica Geral

Os pacientes foram monitorados de acordo com os protocolos da UTI-Pediátrica^{11,31}. Todas as crianças tiveram um cateter colocado na artéria radial para monitoração contínua da pressão arterial sistólica, diastólica e média, e para análise dos gases sanguíneos. A conduta para a IRHA incluiu o tratamento da doença de base e sedação/analgesia por meio de infusão contínua de midazolam e/ou fentanil. Quando necessário, os pacientes foram curarizados com atracurium. Para avaliação do grau de sedação foi utilizada a escala de COMFORT³². Tubos traqueais com balonete foram empregados para crianças com mais de oito anos de idade e possíveis vazamentos ao redor do tubo traqueal não foram mensurados. A posição prona não foi utilizada como parte do tratamento e os pacientes de ambos os grupos não receberam surfactante ou corticóides. A aspiração traqueal foi realizada por sistema de aspiração fechado (*Trach Care, Ballard Medical Products, Draper, UT*), instalado entre o tubo traqueal e o circuito ventilatório. As aspirações foram realizadas pelo enfermeiro ou fisioterapeuta. O suporte hemodinâmico incluiu otimização do volume intravascular, guiado pela monitoração da pressão venosa central e, quando necessário, administração de catecolaminas.

Cateter venoso central foi utilizado para obtenção de outras variáveis bioquímicas para o cálculo do escore Pediatric Risk of Mortality³³ (PRISM) III e para avaliação da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. O diagnóstico de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas foi baseado nos critérios propostos por Wilkinson et al.³⁴.

A oxigenação foi avaliada por meio do índice de oxigenação ($IO = \text{Paw} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$; cmH₂O/mmHg) e pela relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

3.6 Análise Estatística

Os resultados foram testados quanto à distribuição normal de probabilidades. Quando estes mostraram distribuição normal, os testes paramétricos foram aplicados e, em caso contrário, foram utilizados testes não paramétricos. Para comparação dos grupos quanto ao sexo, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação dos grupos em relação à idade, PRISM, dados ventilatórios (Pip, PEEP e MAP) imediatamente antes da randomização, escala de COMFORT e aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. A porcentagem de pacientes em ambos os grupos nos quais a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aumentou no mínimo 20% após 4 horas foi comparada pelo teste exato de Fisher. O tempo entre o diagnóstico de IRHA e a admissão na UTIP e o início da ventilação mecânica antes da entrada no estudo foram comparados pelo teste *t* de Student. Para comparar momentos e grupos, em relação aos dados respiratórios (PaO_2 , PaCO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, IO) e hemodinâmicos (pressão sanguínea sistólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central) foi realizada a análise de variância para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes complementada com o teste de comparações múltiplas entre pares de médias (Student-Newman-Keuls). Os dados com distribuição normal e não-normal foram expressos, respectivamente, como média $\pm$ desvio padrão e mediana (variação). O nível de significância foi 5%.

4. Resultados

4.1 Caracterização dos grupos

Foram estudados 28 pacientes com o diagnóstico de IRHA, sendo 14 em cada grupo. Os grupos não diferiram quanto à idade, sexo, escore PRISM, oxigenação e padrões hemodinâmicos à inclusão (Tabela 1).

Tabela 1 – Características respiratórias e hemodinâmicas dos pacientes no momento inclusão.

Variáveis	Grupos	GVMC (n=14)	GVAF (n=14)
Idade em meses^a		15 (1-83)	10,5 (1-40)
Sexo (número)^b			
Masculino		10	5
Feminino		4	9
PRISM^a		12 (7-16)	10 (3-21)
PAS (mmHg)^c		89±14,4	98,3±25,1
PAM (mmHg)^c		68,6±6,9	70±2,6
FC (bpm)^c		133±13,6	151±31,8
PVC (cmH₂O)^c		12±5,7	9,5±0,7
PaO₂ (mmHg)^c		77,7±32,8	74,4±11,4
PaCO₂ (mmHg)^c		45,5±14,2	43,2±8,4
PaO₂/FiO₂^c		111,9±36,9	123,7±32,9
IO (cmH₂O/mmHg)^c		20,6±14,3	16,7±5,6

n: número de pacientes; GVMC: Grupo ventilação mecânica convencional; GVAF: grupo ventilação oscilatória de alta frequência; PRISM: escore de risco de mortalidade pediátrico; PAS: Pressão arterial sistólica; PAM: Pressão arterial média; FC: Frequência cardíaca; PVC: Pressão venosa central; PaO₂: Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: Pressão arterial de gás carbônico; Índice de oxigenação (IO = pressão aérea média × FiO₂ × 100/PaO₂). p > 0,05, comparando os grupos. Testes: Mann-Whitney^a; Qui quadrado^b e ANOVA de medidas repetidas em grupos independentes complementada com o teste de comparações múltiplas entre pares de médias à inclusão^c.

O tempo entre o diagnóstico de IRHA e a admissão na UTIP não foi diferente entre os grupos (GVMC: 3,5 ± 2,02 = GVAF: 2,9 ± 1,93 dias; p>0,05), como também os grupos não diferiram quanto ao tempo de ventilação mecânica antes da entrada no estudo (GVMC: 38,3 ± 11,1 = GVAF: 34,0 ± 10,7 horas; p > 0,05).

Imediatamente, antes da randomização, a PEEP [GVMC: 12 (10–14) = GVAF: 11 (10–14) cmH₂O; $p > 0,05$], a Pip [GVMC: 25,5 (23–35) = GVAF: 26,5 (25–30) cmH₂O; $p > 0,05$], e a Paw [GVMC: 20 (18–29) = GVAF: 21 (19–25) cmH₂O; $p > 0,05$] não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Durante as 24h do protocolo, a mediana da PEEP para o GVAF foi de 10 (5–12) e de 10 (6–16) para o GVMC, não havendo diferença estatística entre eles.

A causa de insuficiência respiratória em todos os pacientes foi pneumonia, estando associada com derrame pleural em um paciente de cada grupo e associada a SDRA diagnosticada em três pacientes, dois do GVAF e um do GVMC. Quatro crianças (14,3%) apresentavam comorbidades, duas do GVMC (síndrome nefrótica e onfalocele) e duas do GVAF (atresia de esôfago e asma).

4.2 Oxigenação

Em T4h, observou-se que 78,6% (11/14) pacientes do GVAF e 57,4% (8/14) do GVMC apresentaram aumento de pelo menos 20% na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p > 0,05$). Dois pacientes do GVMC apresentaram diminuição da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. O aumento percentual médio para os pacientes do GVAF foi de 31,2% e para o GVMC foi de 39,9% ($p > 0,05$). A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Figura 3) aumentou significativamente em T4h comparado com o Tind para ambos os grupos (GVMC – Tind: $111,95 \pm 37 < \text{T4h: } 143,88 \pm 47,5 \text{ mmHg}$, $p < 0,05$; GVAF – Tind: $123,76 \pm 33 < \text{T4h: } 194,61 \pm 62,42 \text{ mmHg}$, $P < 0,05$), sem diferença estatística entre os grupos. Em T8h, essa relação foi maior para o GVAF que para o GVMC (GVAF: $227,9 \pm 80,7 > \text{GVMC: } 171,21 \pm 52,9 \text{ mmHg}$, $p < 0,05$). O GVMC apresentou aumento significativo na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em T12h comparado com T8h, isto é, 4 horas após os pacientes deste grupo terem sido transferidos para a ventilação de alta frequência (T12h: $225,56 \pm 49 > \text{T8h: } 171,21 \pm 53$; $p < 0,05$).

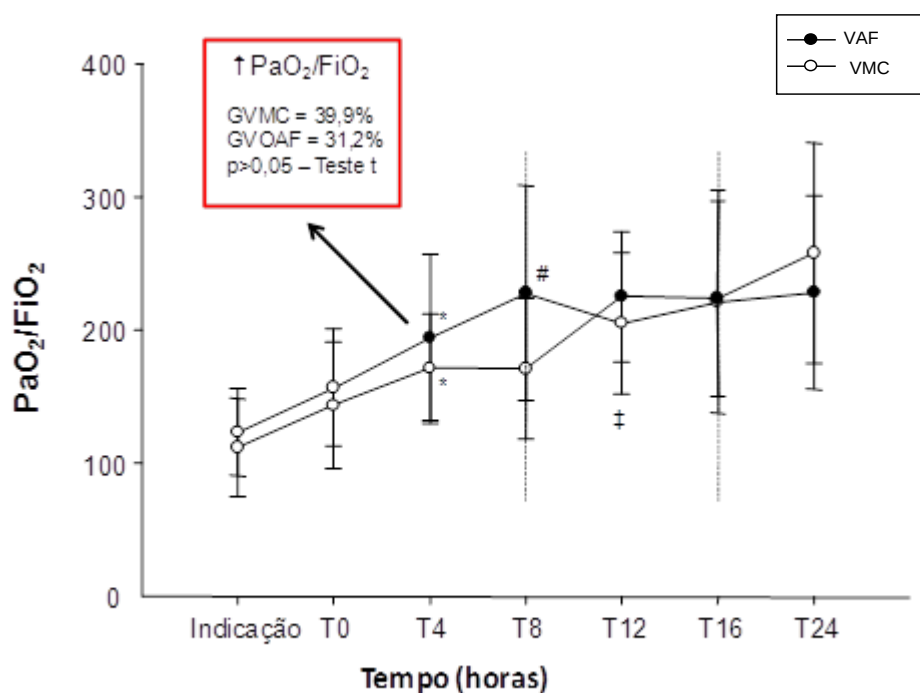


Figura 3 - Evolução da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ da inclusão até 24 horas do protocolo. Linhas verticais tracejadas em T8 e T16 marcam os momentos de cruzamento (*crossover*). VAF, ventilação oscilatória de alta frequência; VMC, ventilação mecânica convencional. Porcentagem média de aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para a VAF foi de 31,2% e para a VMC de 39,9%; * $p < 0,05$: T4 vs. Tind para ambos os grupos; # $p < 0,05$: VAF vs VMC em T8; ‡ $p < 0,05$: T8 vs. T12 sob VMC. ANOVA de medidas repetidas (Student–Newman–Keuls).

A melhora da oxigenação observada para o GVAF permitiu redução da FiO_2 (Figura 4) em T4h comparado com a inclusão (GVAF – T4h: $0,53 \pm 0,09 < \text{Tind: } 0,64 \pm 0,02$; $p < 0,05$); esta redução só foi possível 4 horas mais tarde para o GVMC (GVMC – T8h: $0,58 \pm 0,1 < \text{Tind: } 0,7 \pm 0,22$; $p < 0,05$). Além disso, em T8h houve diferença significativa entre os grupos, com FiO_2 mais baixo para o GVAF.

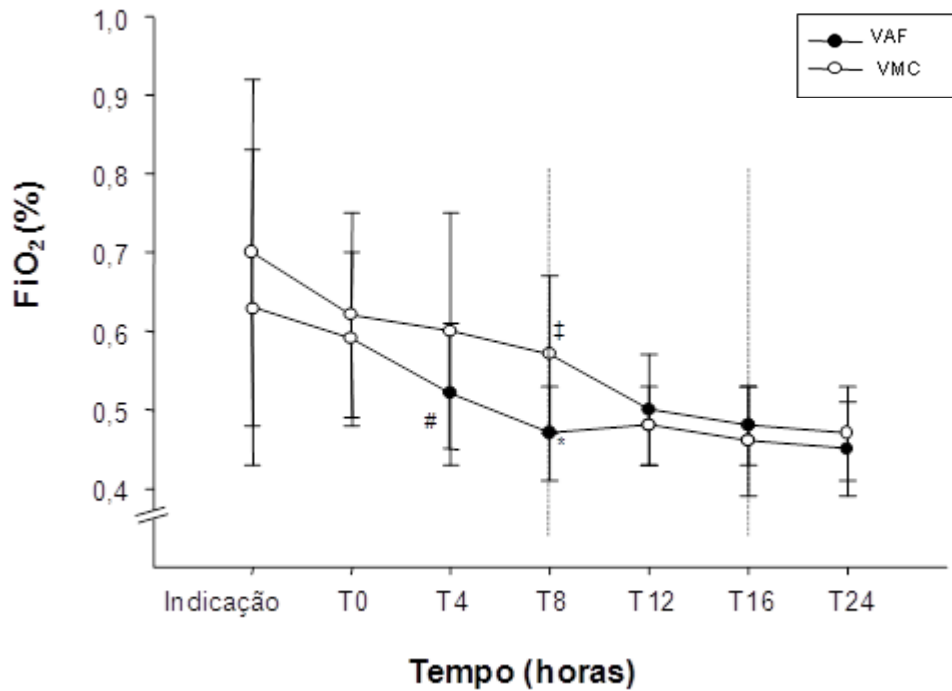


Figura 4 - Evolução da FiO_2 da inclusão até 24 horas do protocolo. Linhas verticais tracejadas em T8 e T16 marcam os momentos de cruzamento (*crossover*). VAF, ventilação oscilatória de alta frequência; VMC, ventilação mecânica convencional. # $p < 0,05$: T4 vs. T_i para VAF; * $p < 0,05$: VMC vs. VAF em T8; ‡ $p < 0,05$: T8 vs. T_i para VMC. Testes: ANOVA de medidas repetidas (Student- Newman-Keuls).

Houve diminuição do índice de oxigenação durante o período de observação para ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles (Figura 5). Apenas em T24h observou-se diferença estatística; o IO foi significativamente menor para o GVMC (T24h-GVMC: $6,98 \pm 3,7$ < GVAF: $10,27 \pm 3,8$; $p < 0,05$). Neste momento, contudo, os pacientes do GVMC haviam permanecido em VAF do T8h até o T16h.

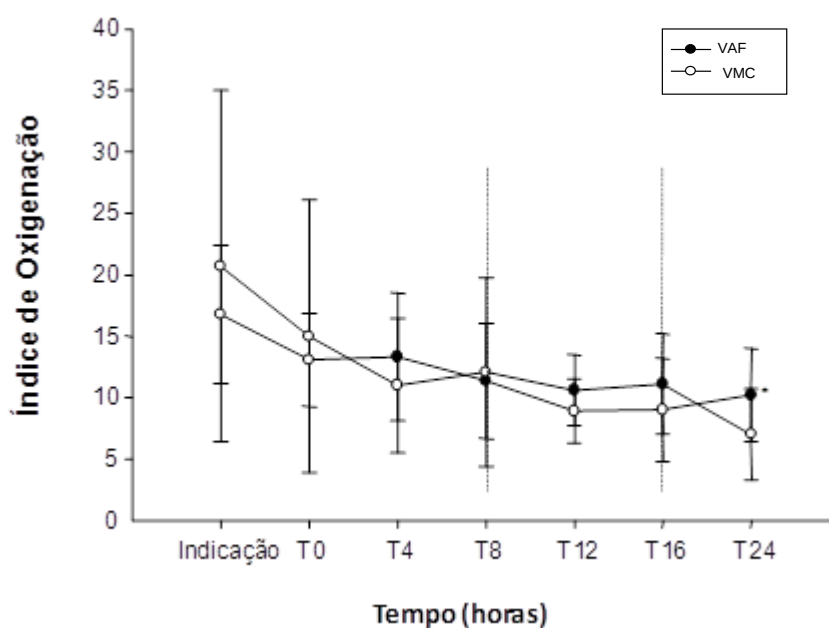


Figura 5 - Evolução do índice de oxigenação ($\text{Pressão média de vias aéreas} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2; \text{cmH}_2\text{O/mmHg}$) da inclusão até 24 horas do protocolo. Linhas verticais tracejadas em T8 e T16 marcam os momentos de cruzamento (*crossover*). VAF, ventilação oscilatória de alta frequência; VMC, ventilação mecânica convencional; * $p < 0,05$: VMC vs. VAF em T24. Testes: ANOVA de medidas repetidas (Student-Newman-Keuls).

No decorrer do protocolo não houve diferença estatística quanto a evolução da PaCO_2 em ambos os grupos (GVAF: $42,85 \pm 4,5$ = GVMC: $45,38 \pm 2,5$ mmHg; $p > 0,05$).

4.3 Resultados gerais

Em ambos os grupos os pacientes receberam infusão intravenosa contínua de midazolam e fentanil. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao escore de COMFORT [GVMC: 16 (16-20) = GVAF:17 (17-19); $p < 0,05$]. Não foi necessário o uso de bloqueador neuromuscular. Duas crianças evoluíram com derrame pleural, necessitando de drenagem torácica. Todos os pacientes toleraram a transição de um modo ventilatório para o outro sem alterações clínicas e hemodinâmicas significativas ou deterioração da oxigenação, de forma que todos concluíram o protocolo de estudo em 24 horas. Dois pacientes do GVMC não apresentaram aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nas primeiras 4h com NO_i , tornando-se responsivos em T8h. Não houve eventos adversos durante a administração do gás e as concentrações de metahemoglobina não ultrapassaram 1% do total de hemoglobina em nenhuma criança. A concentração máxima de NO_2 foi 1,3 ppm. A evolução dos três pacientes com SDRA não foi diferente da evolução dos outros 25 no que se refere a oxigenação. Dois pacientes, um em cada grupo, forma a óbito na UTIP. Um deles com SDRA e o outro desenvolveu sepse e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas com coagulação intravascular disseminada. Os pacientes não receberam suporte com aminas vasoativas.

5. Discussão

Este é o primeiro estudo que avaliou prospectivamente os efeitos agudos da VAF associada ao NO_i sobre a oxigenação em crianças depois do período neonatal. Nossa proposta foi comparar os efeitos da VOF e da VMC, associadas com NO_i , sobre a oxigenação em crianças com IRHA.

Neste estudo, observamos aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no T4h em ambas estratégias ventilatórias associadas ao NO_i , aumento este que foi de 31,2% e 39,9% para GVAF e GVMC, respectivamente, semelhante ao descrito por Mehta et al.³ estudando 23 adultos com SDRA submetidos a VAF e NO_i . A introdução da VAF promoveu maior aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em 8 horas. Resultados

semelhantes foram publicados por Dobbys et al.²³ analisando retrospectivamente dados de crianças com IRHA distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: VAF com NOi; apenas VAF; VMC com NOi; apenas VMC. Os autores demonstraram que o tratamento com VAF + NOi promoveu aumento significativo da relação PaO_2/FiO_2 em 4h e 12h comparado com VMC isolada e VMC + NOi, respectivamente. Em 24 horas de tratamento, ambos os pacientes em VAF, com e sem NOi, apresentaram oxigenação significativamente melhor que VMC com NOi ou VMC sem o gás. Resultados semelhantes foram descritos em 205 recém-nascidos com hipertensão pulmonar que não responderam a VMC + NOi ou apenas VAF, mas apresentaram aumento da resposta com a associação de VAF e NOi¹⁴. A melhora da oxigenação em nosso grupo VAF + NOi permitiu-nos reduzir a FiO_2 mais precocemente comparado com VMC + NOi, em acordo com os achados de Mehta et al.³. Entretanto, não observamos diferença significativa na relação PaO_2/FiO_2 entre os dois métodos aplicados no final do protocolo (24h). Cabe a ressalva que os pacientes que estavam sob VAF e foram transferidos para VMC em T16h mantiveram a tendência de aumento da oxigenação. Tal fato pode ser explicado pelo recrutamento adicional obtido durante o período no qual essas crianças ficaram submetidas à VAF (T8h-T16h) que pode ter se mantido durante o período final (T16h-T24h) com VMC.

O índice de oxigenação diminuiu em ambos os grupos. Em T24h, houve diferença significativa entre os grupos, favorecendo os pacientes do GVMC (Figura 3). Entretanto, esses pacientes haviam permanecido 8 horas em VAF e depois foram transferidos para a VMC em T16h. Possivelmente, o nível de recrutamento alcançado com 8h de VAF foi o fator determinante deste comportamento²¹. Dobbys et al.²³ demonstraram maior redução do IO para VAF + NOi comparado com o grupo VMC isolada em 4 h e apenas VAF em 12h, enquanto Mehta et al.³ observaram redução do IO no intervalo 8h-12h depois que o NOi foi associado à VAF comparado às medidas basais durante VMC.

Apesar dos possíveis efeitos benéficos do NOi, muitos estudos não tem dado valor para o gás, primeiramente, pela falta de impacto sobre a mortalidade^{2,35-38} e

também sua utilização tem sido limitada a curtos períodos de tempo, como terapia adjuvante para suporte cardiorrespiratório em pacientes com hipoxemia aguda ou hipertensão pulmonar³⁹. Confirmando estes relatos, recente meta-análise de múltiplos estudos mostrou que o NOi aumenta a oxigenação sem melhorar desfechos clínicos globais em crianças e adultos com SDRA e lesão pulmonar aguda⁴⁰. Vale destacar, entretanto, que esta meta-análise considerou apenas dois estudos pediátricos^{2,36}. Além disso, a melhora da oxigenação promovida pela terapia com NOi pode contribuir para diminuir a agressividade da VM, como demonstrado por nosso grupo anteriormente¹¹. Isto, por sua vez, pode contribuir para a redução da lesão pulmonar induzida pela VM e facilitar o uso de estratégias protetoras de VM.

Muitos fatores interferem com a resposta ao NOi: dose utilizada⁷; nível da resistência vascular pulmonar⁷; grau de lesão pulmonar⁴¹; diferença entre os pacientes⁷; gravidade da doença pulmonar de base e lesão pulmonar primária *versus* secundária⁷. Além disso, e mais importante, é que a responsividade ao NOi pode ser significativamente influenciada pela estratégia ventilatória, ou seja, a aplicação de PEEP “otimizada” é fundamental^{2,7}. É fortemente recomendado que a terapia com NOi seja utilizada em pacientes com ventilação otimizada e alvéolos abertos⁷. Nesta linha de pensamento, o nível de PEEP utilizada neste estudo foi semelhante àquele de nosso trabalho prévio (12-16 cmH₂O)⁷ e de outros estudos em crianças e adultos^{2,3}.

Embora a VMC protetora com PEEP apropriada seja efetiva para muitos pacientes, há um número significativo deles que apresentam falência respiratória grave para os quais a VMC pode não assegurar a oxigenação e ventilação. Além disso, os elevados níveis de PEEP utilizados na VM protetora podem causar superdistensão alveolar e contribuir para picos de pressões inspiratórias elevados³. Assim, quando a VMC é insuficiente para atender as necessidades clínicas, a VAF passa a ser alternativa atraente⁴². A VAF é método ventilatório que utiliza baixo volume corrente, semelhante ao volume do espaço morto anatômico (1–2 mL/kg) com frequência respiratória acima da respiração fisiológica normal (5 – 10Hz; 1 Hz = 60 irpm), evitando assim, pressões alveolares muito elevadas e grandes variações

de volume pulmonar típicos da VMC. Em VAF, pressões médias de vias aéreas maiores que as usualmente toleradas na VMC podem ser utilizadas para aumentar o recrutamento alveolar^{43,44}. Assim, considerando as propriedades do NOi e da VAF, é possível que o mais intenso recrutamento alveolar induzido pela VAF possa tornar ainda melhor os efeitos do NOi em crianças com IRHA, podendo esta combinação ser uma estratégia terapêutica adicional, como sugerido por outros autores^{2,3}.

6. Limitações do estudo

Primeiramente, nosso estudo contou com número pequeno de pacientes. Segundo, como foi um estudo *crossover*, um viés de tratamento poderia ter influenciado nossos resultados. Contudo, os médicos da equipe concordaram em seguir estritamente o protocolo, fixando parâmetros ventilatórios e medindo variáveis de oxigenação preestabelecidas, minimizando o viés. Outro ponto importante a destacar é que é impossível dizer se os nossos pacientes poderiam ter tido resposta semelhante com a VAF sem NOi, já que este método ventilatório possui vantagens potenciais sobre a VMC, por exemplo, indução de recrutamento alveolar pela VAF. Finalmente, a perda de recrutamento nos momentos de *crossover* não pode ser excluído porque o sistema que nós utilizamos para evitá-lo não assegura que tal fato não tenha ocorrido em certa intensidade e isso pode ter influenciado os resultados obtidos.

7. Conclusões

Tanto a VAF como VMC, associadas com administração precoce de NOi, melhoram a oxigenação. A VAF possibilita redução da FiO₂ e aumento da relação PaO₂/FiO₂ mais precoces quando comparado com VMC em 8h. Entretanto, ao final de 24h de observação, não houve diferença significativa na melhora clínica devido a aplicação da VAF associada com NOi quando comparada com VMC associada com o gás. Nossos resultados precisam ser confirmados por uma base mais ampla de casos em estudo randomizado.

8. Referências Bibliográficas

1. Davis SL, Furman DP, Costarino AT Jr. Adult respiratory distress syndrome in children: associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993; 123:35-45.
 2. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, Lin P, Eells PL, Griebel J, Baier M, Kinsella JP and Abman SH. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999;134:406-12.
 3. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:383-389.
 4. Arnold JH, Anas NG, Luckett P, Cheifetz IM, Reyes G, Newth CJL, Kocis KC, Heidemann SM, Hanson JH, Brogan TV and Bohn DJ. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: A multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28:3913-3919.
 5. McIntyre Jr RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD and Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314-31.
 6. Redding GJ. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:261-266.
 7. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002; 4.
 8. Fioretto JR, Tinós FS, Yamamoto HA, Bonatto RC e Moreira FL. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em UTI-Pediátrica. *Rev Bras Terap Intens* 1995;7:101-6. sara de 1995
 9. Fioretto JR, Ferrari GF, Ricchetti SMQ, Moreira FL, Bonatto RC, Carpi MF. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Crianças: Incidência, Mortalidade e Trocas Gasosas. *Rev Bras Terap Intens* 2001;2:58-62.
 10. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF, Moraes MA and Padovani CR. Early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: Prospective preliminary report of ten patients. *Croat Med J* 2001; 42:527-534.
-

11. Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SMQ and Carpi MF. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:469-474.
 12. Roberts JD, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-819.
 13. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E et al. Low dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:819-820.
 14. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55-62.
 15. Froese AB and Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: Lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med* 2005; 33(Suppl.):S115-S121.
 16. Mehta MN and Arnold JH. Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:7-12.
 17. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:1360-1369.
 18. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-354.
 19. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
 20. Gothberg S, Parker TA, Abman SH, et al. High frequency oscillatory ventilation and partial liquid ventilation after acute lung injury in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:2450-2456.
 21. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, et al. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high-frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4 Pt 1):1220-1227.
 22. Kinsella JP and Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric oxide study group. *Chest* 1998; 114:100S.
-

23. Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, Deshpande J, Cornefield DN, Tasker RC, Liu P, Eells PL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med* 2002; 30:2425-2429.
 24. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20:225-32.
 25. Fioretto JR, Carpi MF, and Bonatto RC. Inhaled nitric oxide for children with acute respiratory distress syndrome. In: Esquinas A and Volsko TA, editors. *Yearbook of Respiratory care clinics and applied technologies*. Murcia, Tipografia San Francisco S.A.; 2008. p 747-751.
 26. Dahlem P, van Aalderen WMC, Bos AP. Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:348-362.
 27. Arnold JH. High-frequency oscillatory ventilation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:93-99.
 28. Graciano AL and Freid EB. High-frequency oscillatory ventilation in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 25:161-166.
 29. Singh JM and Stewart TE. High-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:28-32.
 30. Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(Supl.2):S177-S186.
 31. de Moraes MA, Bonatto RC, Carpi MF, Ricchetti SMQ, Padovani CR and Fioretto JR. Comparison between intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in children. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85:15-20.
 32. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17:95-109.
 33. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An update Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-752.
-

34. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987; 111:324–328.
 35. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1483–1488.
 36. Day RW, Guarin M, Lynch JM, Veron DD, Michael DJ. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: Results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24:215–221.
 37. Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, Kountzman B, Gale GB, Mink RB. Low dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999; 27:989–996.
 38. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K Jr, Hyers TM, Papadakos P. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998; 26:15–23.
 39. Griffiths MJD and Evan TW. Inhaled Nitric Oxide Therapy in Adults. *N Engl J Med* 2005; 353:2683–2695.
 40. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779.
 41. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, Stewart TE, Devilliers C, Lu Q and Roche S. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:318-328.
 42. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutiérrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994; 22:1530-1539.
 43. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 2007; 131:1907-1916.
-

44. Steggall MA and Playfor SD. High frequency oscillatory ventilation in pediatric intensive care: Clinical and therapeutics implications. In: Esquinas A and Volsko TA editors. Yearbook of Respiratory care clinics and applied technologies. Murcia, Tipografia San Francisco S.A.; 2008. p 753-758.

9. Trabalho Publicado

Pediatric Pulmonology 46:809–816 (2011)

High-Frequency Oscillatory Ventilation Associated With Inhaled Nitric Oxide Compared to Pressure-Controlled Assist/Control Ventilation and Inhaled Nitric Oxide in Children: Randomized, Non-Blinded, Crossover Study

Jose Roberto Fioretto, MD, PhD,* Khristiani Almeida Batista, MD, Mario Ferreira Carpi, MD, PhD, Rossano Cesar Bonatto, MD, PhD, Marcos Aurélio Moraes, MD, PhD, Sandra Mara Queiroz Ricchetti, MD, and Rafaelle Fernandes Batistella, MD

Summary. Purpose: To compare the acute oxygenation effects of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) plus inhaled nitric oxide (iNO) with pressure-controlled assist/control ventilation (PCACV) plus iNO in acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) children. Methods: Children with AHRF, aged between 1 month and 14 years under PCACV with PEEP ≥ 10 cmH₂O were randomly assigned to PCACV (PCVG, $n = 14$) or HFOV (HFVG, $n = 14$) in a crossover design. Oxygenation indexes and hemodynamic variables were recorded at enrollment (Tind), 1 hr after PCACV start (T0) and then every 4 hr (T4h, etc.). Results: PO_2/FiO_2 significantly increased after 4 hr compared to enrollment in both groups [(PCVG—Tind: $111.95 \pm 37 < T4h$: 143.88 ± 47.5 mmHg, $P < 0.05$; HFVG—Tind: $123.76 \pm 33 < T4h$: 194.61 ± 62.42 mmHg, $P < 0.05$)] without any statistical differences between groups. At T8h, PO_2/FiO_2 was greater for HFVG compared with PCVG (HFVG: $227.9 \pm 80.7 > PCVG$: 171.21 ± 52.9 mmHg, $P < 0.05$). FiO_2 could be significantly reduced after 4 hr for HFVG (HFVG—T4h: $0.53 \pm 0.09 < Tind$: 0.64 ± 0.2 ; $P < 0.05$) but only after 8 hr for PCVG. Comparing groups at T8h, it was observed that FiO_2 decrease was greater for HFVG (HFVG: $0.47 \pm 0.06 < PCVG$: 0.58 ± 0.1 ; $P < 0.05$). Conclusion: Both ventilatory techniques with iNO improve oxygenation. HFOV causes earlier FiO_2 reduction and increased PO_2/FiO_2 ratio compared to PCACV at 8 hr. However, at the end of the protocol, there was no significant difference and no clinical improvement derived from the application of both ventilatory strategies with iNO. It is not possible to say what would have happened if a different conventional ventilatory mode and a fully protective ventilatory strategy had been used, given the fact that our study is non-blind, and that a limited number of patients were included in each group. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:809–816. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: high-frequency oscillatory ventilation; mechanical ventilation; respiratory failure; inhaled nitric oxide; children.

Funding source: FAPESP, Number: 2005/54451-7.

INTRODUCTION

Acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) is a frequent cause of admission and complicates evolution for critically ill children.¹ Mortality rate is high, especially when acute respiratory distress syndrome (ARDS) evolves.²

Clinical management of AHRF is essentially supportive and includes control of underlying infections, fluid balance and hemodynamic status, nutritional support, and optimized protective mechanical ventilation, meaning low tidal volume (<6 ml/kg) and adequate positive end expiratory pressure (PEEP) with plateau pressure ≤ 30 cmH₂O. Ventilatory strategies should be directed at minimizing ventilator-induced lung injury (VILI), oxygen toxicity, and controlling lung inflammation.

© 2011 Wiley-Liss, Inc.

Pediatrics Department, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University—UNESP, Sao Paulo, Brazil.

ClinicalTrials.gov registry: NCT009224846.

The authors declare that there is no conflict of interest in this study.

*Correspondence to: Jose Roberto Fioretto, MD, PhD, Faculdade de Medicina de Botucatu—UNESP, Departamento de Pediatria, Botucatu (Distrito de Rubiao Junior), Sao Paulo, Cep: 18.618-970, Brazil. E-mail: jrf@fmb.unesp.br; jrifioretto@terra.com.br

Received 8 November 2010; Revised 23 January 2011; Accepted 25 January 2011.

DOI 10.1002/ppul.21452

Published online 25 April 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Also, when hypoxemia persists, additional treatments can be implemented, such as inhaled nitric oxide (iNO)³ and high-frequency oscillatory ventilation (HFOV).^{4,5}

iNO is a selective vasodilator. The rationale for its use in acute lung injury is that iNO-induced vasodilation of pulmonary vasculature adjacent to well-ventilated alveoli increases blood flow to these lung areas and preferentially shunts blood away from poorly ventilated regions, matching V/Q. This results in improved oxygenation and a reduction in both pulmonary vascular resistance and right ventricular afterload.⁶ Responsiveness to iNO can be significantly influenced by applying sufficient PEEP, as this seems to recruit additional alveoli for gas exchange.⁷ In this sense, combining iNO with HFOV is very attractive, as the application of a constant mean airway pressure (Paw) maintains an "open lung" and optimizes lung recruitment;⁸ this could maximize iNO delivery.

Two experimental studies have shown increased iNO effects when the gas was used with HFOV.^{9,10} Similar results were reported by Mehta et al.¹¹ studying 23 adult ARDS patients. In children, there are two studies combining iNO and HFOV in newborn babies with severe persistent pulmonary hypertension which concluded that the association is often more successful than each treatment alone.^{12,13} After the neonatal period, there is only one retrospective data analysis¹⁴ from a multicenter, randomized controlled trial on the effects of iNO in treating AHRF,¹⁵ which concluded that combined with HFOV, it caused greater improvement in oxygenation than either treatment strategy alone.

Therefore the question on the role of iNO therapy with HFOV in AHRF children is still open and requires definition. Our hypothesis is that HFOV increases early response to iNO treatment more than when iNO is associated with pressure-controlled assist/control ventilation (PCACV). The aim of this study was to compare, in a prospective randomized comparison, the acute oxygenation effects of iNO during HFOV and PCACV.

METHODS

This study was approved by the Human Research and Ethics Committee, Botucatu Medical School University Hospital—Sao Paulo State University and carried out with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration of 1975. Written informed consent was obtained from the parents or guardians of each child before enrollment.

Study Design, Patients, and Outcomes

A prospective, randomized, crossover study. Children with AHRF, aged between 1 month and 14 years, admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU)

between January 2007 and January 2008 were considered potential subjects for this study. Hypoxemic respiratory failure was considered present if the patient had two values of $PO_2/FiO_2 \leq 200$ one hour apart, and evidence of moderate to severe respiratory distress shown by dyspnea worsening from baseline, tachypnea, and use of accessory muscles.¹⁶ Once these criteria were fulfilled, patients were placed under PCACV for 1 hr with PEEP ≥ 10 cmH₂O. After this period, children were randomly assigned to PCACV (PCVG, n = 14) or HFOV groups (HFVG, n = 14) by using a computer-generated random sequence (www.randomizer.org) which was placed in sealed, opaque envelopes and 5 ppm iNO dose was started. ARDS was defined according to the American-European Consensus Conference published in 1994,¹⁷ which includes the following criteria: (1) acute onset; (2) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$; (3) bilateral infiltrates on chest radiograph; (4) pulmonary arterial occlusion pressure ≤ 18 mmHg, when measured, or no clinical evidence of left atrial hypertension.

Patient medical history and careful clinical examination were considered to exclude acute heart failure. Also, children should not present tachycardia with thready pulses, mottled skin, cold lower extremities, edema, hepatomegaly, cardiac enlargement at chest X-ray, and jugular vein stasis. If there was still any doubt, an echocardiogram was performed. Children with chronic cardiac or pulmonary diseases were excluded.

The main outcomes were improvements in oxygenation indexes and FiO_2 reduction during the 24 hr protocol.

Study Protocol

Patients were kept under one of the two ventilation methods for 8 hr, crossing to the other for 8 hr, and then back again to the initial mode to complete 24 hr observation (Fig. 1). A "T" straight connector was attached to the tracheal tube allowing the two ventilators be connected at same time to reduce the chance of derecruitment at moment of ventilation method swapping (VBM Medical, Inc., Sulz, Germany). Blood gas analysis, oxygenation indexes, and hemodynamic variables were recorded at enrollment (Tind), 1 hr after start conventional ventilation (T0), and then every 4 hr (T4h) according to the protocol.

Mechanical Ventilation

Investigators agreed to general guidelines for mechanical ventilation which incorporated the principles of partially protective mechanical ventilation while using PCACV.^{6,18} PCACV was provided by a *Galileo Gold* ventilator (Hamilton Medical AG, Switzerland) in the pressure-controlled assist/control mode. PEEP was

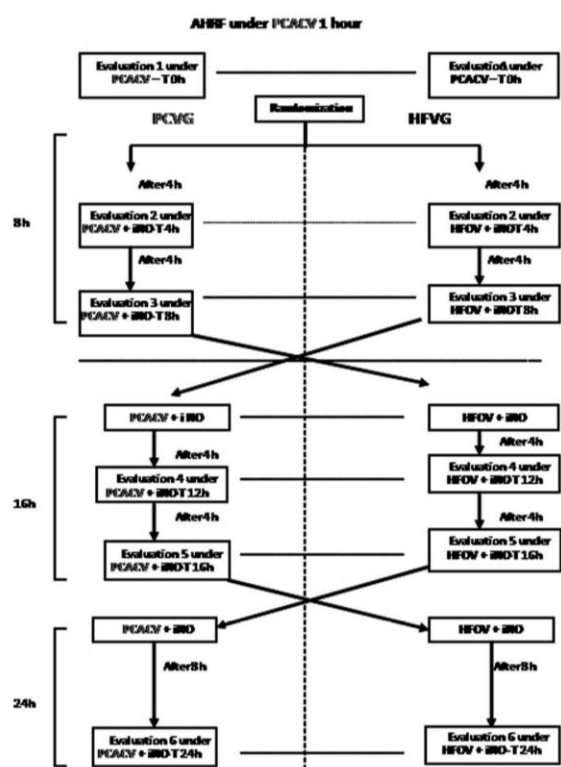


Fig 1. Study protocol. Patients were kept under one of the two ventilation modes for 8 hr, crossing to the other for the next 8 hr, and then back again to complete 24 hr observation. Blood gas analysis, oxygenation indexes, and hemodynamic variables were recorded at enrollment (Tind), 1 hr after PCACV start (T0), and then every 4 hr (T4h, etc.). AHRF, acute hypoxemic respiratory failure; PCACV, pressure-controlled assist/control ventilation; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; iNO, inhaled nitric oxide.

gradually increased to reach mean airway pressure (Paw) close to those used in HFOV, while avoiding clinical (increased tympanism at chest percussion, subcutaneous emphysema) and radiographic signs of lung hyperinflation (approximately eighth rib posteriorly, without mediastinal shift, and flattening of the diaphragm). Peak inspiratory pressure (Pip) was limited to ≤ 35 cmH₂O, plateau pressure to ≤ 30 cmH₂O, and tidal volume to 5–7 ml/kg, accepting hypercapnia if necessary, with $\text{FiO}_2 \leq 0.6$ to maintain arterial saturation of oxygen (SaO_2) at 90–92%. The median respiratory rate was 30, ranging from 25 to 45 per minute.

For HFOV, a high-frequency oscillatory ventilator (3100A, SensorMedics, Yorba Linda, CA) was used according to established principles.¹⁹ Initial settings were 33% inspiratory time, frequency of 10 Hz, for infants (≤ 1 year old), and 5–8 Hz for older children. Paw and FiO_2 were initially set to the same level as

used on PCACV. Afterwards, Paw was set 2–4 cmH₂O above that used in PCACV to maintain $\text{FiO}_2 \leq 0.6$. Pressure amplitude (ΔP) was set to attain perceptible chest wall motion, and to reach targeted PCO_2 , as in PCACV.

In both ventilator methods, FiO_2 was weaned based on SaO_2 . When FiO_2 was ≤ 0.6 , PEEP or Paw was decreased to achieve appropriate lung inflation (approximately eighth rib posteriorly on a chest radiograph).

Inhaled Nitric Oxide Administration

Nitric oxide (NO) administration associated with mechanical ventilation followed previously described guidelines and techniques.²⁰ Briefly, NO blended with nitrogen was obtained from 20 L tanks connected to a pressure regulator (White Martins Industrial Gases—Praxair, Rio de Janeiro, Brazil). Tank concentration was certified by the suppliers as 300 parts per million (ppm) nitric oxide in nitrogen. The 5 ppm NO dose was continuously delivered to patients throughout the study protocol via flow meter, directly into the inspiratory limb of the ventilator circuit, distal to the humidifier from a point 30 cm distal to patient tracheal tube. iNO and nitrogen dioxide (NO_2) concentrations were continuously measured using an electrochemical sensor (J P Moryia Ind & Com Ltda, Sao Paulo, Brazil) from samples of circuit gas obtained as close as possible to the tracheal tube via Y-piece. The NO/ NO_2 electrochemical gas analyzer sensor was calibrated before use every day. Audiovisual alarms were calibrated at 1 ppm above iNO administered dose and at a maximum of 3 ppm NO_2 concentration. The delivery system was flushed thoroughly before use. In high-frequency ventilation, iNO was delivered and monitored using the *Pulmonox Mini* (Namu, Messer, Griesheim, Austria).

General Medical Management

Patients were monitored according to standard PICU protocol.^{20,21} All children had a radial artery catheter for continuous monitoring of systolic, diastolic, and mean arterial pressure (MAP) and for blood gas sampling. Routine AHRF management procedure included treatment of underlying diseases and sedation/analgesia with continuous intravenous infusion of midazolam and/or fentanyl. Patients were paralyzed by continuous intravenous infusion of atracurium when necessary. The COMFORT scale was used to assess the degree of sedation.²² Tracheal tubes with cuff were used to treat children > 8 years old, and leak around the tube was not measured. Prone positioning was not used as part of treatment, and no patients from either group received surfactant or steroids. Tracheal suctioning was achieved by placing an in-line suction catheter (Trach

Care, Ballard Medical Products, Draper, UT) between the tracheal tube and the ventilator circuit. Suctioning could be performed at any time by nursing or respiratory therapy personnel. Hemodynamic support included optimization of intravascular fluid volume, guided by central venous pressure monitoring and administration of catecholamine if necessary.

A central venous catheter was used to obtain other biochemical values to calculate Pediatric Risk of Mortality²³ (PRISM) III score and to assess coexisting multiple organ system failure. Diagnosis of multiple organ system failure was based on the criteria proposed by Wilkinson et al.²⁴

Oxygenation was assessed by oxygenation index (OI, mean airway pressure $\times$ FiO₂ $\times$ 100/PO₂; cmH₂O/mmHg) and the PaO₂/FiO₂ ratio.

Statistical Analysis

Data were tested for adherence to normal distribution of probabilities. When normal, parametric tests were applied, and when not, non-parametric tests were used. The study groups were compared for patient gender by Chi-square test. Mann-Whitney test was used to compare groups for age, PRISM score, ventilator settings (PEEP, Pip, and Paw) immediately before randomization, COMFORT scale, and PaO₂/FiO₂ ratio percentage increase. The percentage of patients from both groups in which PaO₂/FiO₂ ratio increased at least 20% after 4 hr was compared by Fisher exact test. Time between AHRF diagnosis and admission to intensive care at enrollment and time on mechanical ventilation prior to study enrollment by were compared by Student's *t*-test. Repeated measure analysis of variance in independent groups complemented with pairwise multiple comparison procedure (Student-Newman-Keuls) was used to compare respiratory (PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, OI) and hemodynamic data (systolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, central venous pressure) during the crossover protocol by time and groups. Normally and non-normally distributed data were expressed as mean $\pm$ SD and median (ranges), respectively. Differences were considered significant at *P* < 0.05.

RESULTS

General Characteristics

A total of 28 patients with AHRF were studied, 14 in each group. Study groups were of similar age, gender, PRISM score, oxygenation, and hemodynamic parameters at enrollment (Table 1). Time between AHRF diagnosis and PICU admission was not different between groups (PCVG: 3.5 $\pm$ 2.02 = HFVG: 2.9 $\pm$ 1.93 days; *P* >> 0.05) as was time on mechanical

TABLE 1—Patient's Characteristics and Respiratory and Hemodynamic Data at Enrollment

Variables	Groups	
	PCVG (n = 14)	HFVG (n = 14)
Age in months ^a	15 (1–83)	10.5 (1–40)
Gender (number) ^b		
Male	10	5
Female	4	9
PRISM ^a	12 (7–16)	10 (3–21)
SBP (mmHg) ^c	89 $\pm$ 14.4	98.3 $\pm$ 25.1
MAP (mmHg) ^c	68.6 $\pm$ 6.9	70 $\pm$ 2.6
HR (bpm) ^c	133 $\pm$ 13.6	151 $\pm$ 31.8
CVP (cmH ₂ O) ^c	12 $\pm$ 5.7	9.5 $\pm$ 0.7
PaO ₂ (Torr) ^c	77.7 $\pm$ 32.8	74.4 $\pm$ 11.4
PaCO ₂ (Torr) ^c	45.5 $\pm$ 14.2	43.2 $\pm$ 8.4
PO ₂ /FiO ₂ ^c	111.9 $\pm$ 36.9	123.7 $\pm$ 32.9
OI (cmH ₂ O/mmHg) ^c	20.6 $\pm$ 14.3	16.7 $\pm$ 5.6

n, number of patients; PCVG, pressure-controlled assist/control ventilation group; HFVG, high-frequency oscillatory ventilation group; PRISM, Pediatric Risk of Mortality; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; CVP, central venous pressure; PO₂, arterial oxygen pressure; PaCO₂, arterial carbonic gas pressure; oxygenation index (OI = mean airway pressure $\times$ FiO₂ $\times$ 100/PO₂). *P* > 0.05 comparing groups. Tests: Mann-Whitney rank sum,^a Chi-square,^b and repeated measure analysis of variance in independent groups complemented with pairwise multiple comparison procedure at enrollment.^c

ventilation prior to study enrollment (PCVG: 38.3 $\pm$ 11.1 = HFVG: 34.0 $\pm$ 10.7 hr; *P* > 0.05).

Immediately before randomization, PEEP [PCVG: 12 (range, 10–14) = HFVG: 11 (range, 10–14) cmH₂O; *P* > 0.05], Pip [PCVG: 25.5 (range, 23–35) = HFVG: 26.5 (range, 25–30) cmH₂O; *P* > 0.05], and Paw [PCVG: 20 (range, 18–29) = HFVG: 21 (range, 19–25) cmH₂O; *P* > 0.05] were not statistically different between groups. During the 24 hr protocol, median PEEP for HFVG (10, range 5–12) and PCVG (10, range 6–16) were not statistically different.

Pneumonia was the cause of respiratory failure in all patients, being associated with pleural effusion in one patient from each group. ARDS was diagnosed in three patients, two from HFVG and one from PCVG. Four (14.3%) children had comorbidities, two from PCVG (nephrotic syndrome and omphalocele) and two from HFVG (esophageal atresia and asthma).

Continuous monitoring of actual iNO dose from circuit gas samples obtained as close as possible to the tracheal tube via Y-piece guaranteed that a 5 ppm dose was delivered to patients in both groups.

Oxygenation Indexes

At T4h, we observed that 78.6% (11/14) of HFVG and 57.4% (8/14) PCVG patients demonstrated at least 20% increase in PaO₂/FiO₂ (*P* > 0.05). Two PCVG

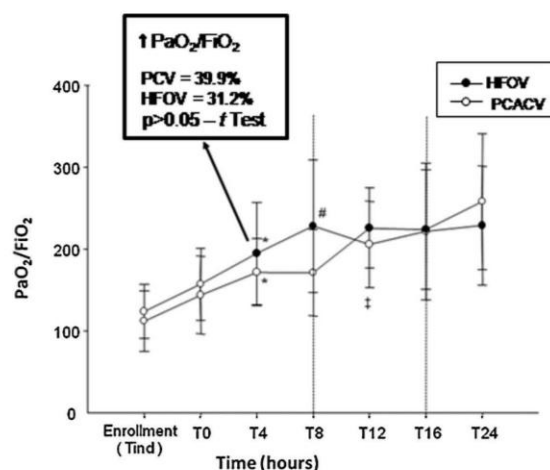


Fig 2. Evolution of PO_2/FiO_2 ratio from enrollment to 24 hr. Vertical dashed lines at T8 and T16 mark crossover moments. HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; PCACV, pressure-controlled assist/control ventilation. The mean percentage increase of PO_2/FiO_2 for HFVG patients was 31.2% and for PCVG 39.9% $^*P < 0.05$ comparing T4 with Tind for both groups; $^{\#}P < 0.05$ comparing HFOV with PCACV at T8; $^{\dagger}P < 0.05$ comparing T8 with T12 under PCACV. RM ANOVA (Student–Newman–Keuls).

patients demonstrated a decrease in PaO_2/FiO_2 ratio. The mean percentage increase for HFVG patients was 31.2% and for PCVG 39.9% ($P > 0.05$). PaO_2/FiO_2 ratio (Fig. 2) increased significantly at T4h compared with Tind for both groups (PCVG—Tind: $111.95 \pm 37 < T4h: 143.88 \pm 47.5$ mmHg, $P < 0.05$; HFVG—Tind: $123.76 \pm 33 < T4h: 194.61 \pm 62.42$ mmHg, $P < 0.05$), without any statistical difference between groups. At T8h, the ratio was greater for HFVG than PCVG (HFVG: $227.9 \pm 80.7 > PCVG: 171.21 \pm 52.9$ mmHg, $P < 0.05$). PCVG demonstrated a significant PaO_2/FiO_2 increase at T12h compared with T8h, that is, 4 hr after patients from PCVG had been moved to high-frequency ventilation (T12h: $225.56 \pm 49 > T8h: 171.21 \pm 53$; $P < 0.05$). There was no significant difference between applied methods at 24 hr.

Oxygenation improvement observed for HFVG permitted a significant reduction in FiO_2 at T4h compared with indication (HFVG—T4h: $0.53 \pm 0.09 < Tind: 0.64 \pm 0.2$; $P < 0.05$); this reduction was only possible 4 hr later for PCVG (PCVG—T8h: $0.58 \pm 0.1 < Tind: 0.7 \pm 0.22$; $P < 0.05$). Comparing groups at T8h, the FiO_2 decrease was greater for HFVG (HFVG: $0.47 \pm 0.06 < PCVG: 0.58 \pm 0.1$; $P < 0.05$).

Oxygenation index decreased similarly throughout the protocol for both groups, without statistical difference between them (Fig. 3). Only at T24h was a difference observed; OI was significantly lower for PCVG (T24h—PCVG: $6.98 \pm 3.7 < HFVG: 10.27 \pm 3.8$;

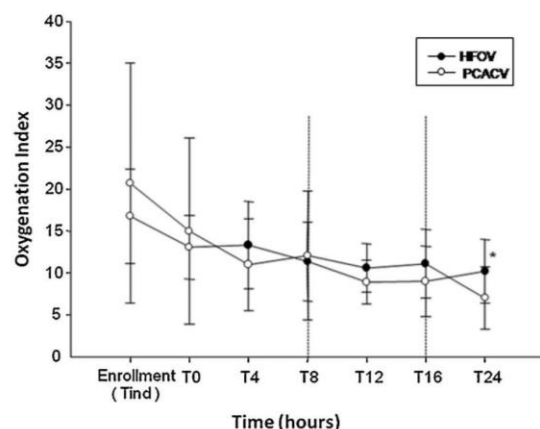


Fig 3. Evolution of oxygenation index ($Paw \times FiO_2 \times 100/PO_2$; cmH₂O/mmHg) from enrollment to 24 hr. Vertical dashed lines at T8 and T16 mark crossover moments. HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; PCACV, pressure-controlled assist/control ventilation. $^*P < 0.05$ comparing PCACV with HFOV at T24.

$P < 0.05$). At this moment, however, PCACV patients had been under high-frequency ventilation from T8h to T16h.

Means $PaCO_2$ at each evaluation moment in both groups were not statistically different throughout the protocol (HFVG: $42.85 \pm 4.5 = PCVG: 45.38 \pm 2.5$ mmHg; $P > 0.05$).

General Outcomes

Patients from both groups received continuous intravenous infusion of midazolam and fentanyl. There was no statistical difference between groups in terms of sedation level assessed by COMFORT score [PCVG: 16 (16–20) = HFOVG: 17 (17–19); $P < 0.05$]. It was not necessary to use neuromuscular blocking agents in any patient. Two patients developed pleural effusion, necessitating placement of thoracostomy tubes. All patients tolerated transition from one ventilatory mode to another without any significant clinical, hemodynamic or oxygenation deterioration, permitting them all to complete the 24 hr crossover protocol. The two PCVG patients in whom PaO_2/FiO_2 ratio did not increase after the first 4 hr with nitric oxide inhalation became responders at T8h. There were no serious adverse events during the gas administration: Methemoglobin concentrations did not rise above 1% of total hemoglobin in any child, and maximum NO_2 concentration was 1.3 ppm. Evolution of the three ARDS patients was not different to the other 25, in terms of oxygenation indexes. Two patients, one from each group died in the intensive care unit. One had ARDS

and the other developed sepsis and MOSF with disseminated intravascular coagulation.

DISCUSSION

This is the first study that prospectively evaluates the acute oxygenation effects of HFOV associated with iNO. Our main purpose was to compare the oxygenation effects of HFOV plus iNO with PCACV plus iNO in AHRF children.

In this study, we observed improvement in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio for patients from both ventilatory strategies, associated with iNO, at T4h. The average increase was 31.2% and 39.9% for HFVG and PCVG, respectively, very similar to the report of Mehta et al.¹¹ for 23 ARDS adult patients using iNO plus HFOV. Introduction of HFOV allowed further improvement in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ within 8 hr. Similar results were reported by Dobbins et al.¹⁴ while analyzing retrospective data from children with AHRF in four randomly assigned groups: HFOV plus iNO; HFOV alone; conventional mechanical ventilation plus iNO; conventional mechanical ventilation alone. Authors demonstrated that treatment with HFOV plus iNO significantly improved $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at 4 and 12 hr compared to conventional mechanical ventilation alone and conventional mechanical ventilation plus iNO, respectively. At 24 hr of treatment, both HFOV treatments, HFOV plus iNO and HFOV alone, resulted in much better oxygenation than conventional mechanical ventilation plus iNO or conventional mechanical ventilation alone. The same results were reported in 205 neonates with persistent pulmonary hypertension who did not respond to conventional mechanical ventilation plus iNO or HFOV alone but had an improved response with a combination of iNO and HFOV.²⁵ The oxygenation improvement in our HFOV plus iNO group allowed us to reduce FiO_2 earlier than in the PCACV plus iNO group, which agrees with Mehta et al.¹¹ However, we observed no significant difference between the two applied methods for $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio at the end of the protocol (24 hr).

Oxygenation index, decreased in both groups. At T24h, there was a significant difference between groups favoring PCACV patients (Fig. 3). However, these children had been under HFOV for 8 hr and were crossed to PCACV at T16h. Possibly the recruitment level reached with 8 hr of HFOV was the cause.¹⁰ Dobbins et al.¹⁴ demonstrated greater reduction in OI for HFOV plus iNO compared to PCACV alone at 4 hr and HFOV alone at 12 hr, while Mehta et al.¹¹ observed OI reduction 8–12 hr after iNO was added to HFOV compared to baseline measurements during PCACV.

Despite the possible beneficial effects of iNO, many studies have given no value to the gas because of a lack of impact on mortality rate,^{15,26–29} and its use being

limited to a short-term adjunct therapy to cardiorespiratory support in patients with acute hypoxemia or life threatening pulmonary hypertension.³⁰ Confirming these reports, a recent meta-analysis of multiple studies showed that iNO improved oxygenation without improving overall clinical outcomes in children and adults with ALI/ARDS.³¹ It is worth mentioning, however, that the review included only two pediatric studies.^{15,27} Also, the improvement in oxygenation promoted by NO inhalation therapy may contribute to decreased MV intensity, as we have already demonstrated.²⁰ This, in turn, may reduce ventilator-induced lung injury, and facilitate the use of protective ventilatory strategies.

Many factors interfere with response to iNO; these include dose, baseline pulmonary vascular resistance level,⁷ level of lung injury,³² patient differences, the severity of underlying lung diseases, and primary versus secondary lung injury.²⁰ Most importantly, responsiveness to iNO can be significantly influenced by ventilatory strategy—“optimal” PEEP application is fundamental.¹⁵ It is recommended that iNO therapy must be limited to patients who are optimally ventilated with appropriate lung inflation.²⁰ The PEEP levels used in this study were very close to those used in our previous work²⁰ and by other authors in children and adults.^{11,15}

Although protective PCACV with appropriate PEEP is effective for most children, there are a significant number of patients with severe respiratory failure for whom PCACV may not assure oxygenation and ventilation. Also, high PEEP may cause alveolar superdistension due to high peak pressures.¹¹ Therefore, when PCACV is insufficient, HFOV becomes an attractive alternative.³³ The HFOV ventilation method uses a lower tidal volume than anatomical dead space volume (1–3 ml/kg) with a frequency well above normal physiological breathing (5–10 Hz), thus avoiding the large alveolar pressure and volume excursions typical of PCACV. In HFOV, Paws greater than those usually tolerated on PCACV can be used to increase alveolar recruitment.^{34,35} Hence, considering the properties of iNO and HFOV, it is possible that the enhanced lung recruitment induced by HFOV could enhance iNO effects in AHRF children, making this combination an additional therapeutic strategy, as suggested by other authors.^{11,15}

Study Limitations

Firstly, we studied a relatively small number of patients. Secondly, as this is an unblinded crossover study, a treatment bias could have influenced our results. However, physicians agreed to follow a strict protocol for setting ventilatory parameters and

measuring pre-established oxygenation variables, which should have minimized this bias. Finally, it is impossible to say whether our patients would have had a similar response to HFOV without iNO, as this does have some potential advantages over convention ventilation, for instance, HFOV-induced alveolar recruitment. Finally, derecruitment at crossover moments cannot be excluded because the system we used to avoid derecruitment cannot assure that it really worked without affecting the result obtained.

In conclusion, either HFOV or PCACV, plus early iNO administration, improves oxygenation. HFOV causes earlier FiO_2 reduction and increased $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio compared with PCACV at 8 hr. However, at 24 hr there was no significant difference and no clinical improvement derived from the application of HFOV and iNO compared to PCACV plus the gas. Our study does not allow evaluation of what would have happened if a different, conventional ventilatory mode and a fully protective ventilatory strategy had been used. Ours results need to be confirmed by broader-based, blinded studies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the entire PICU staff for their expert assistance, Carlos R. Padovani, from the Sao Paulo State University-UNESP-, Biostatistical Department, Sao Paulo, Brazil, and Colin E. Knaggs for text revision. This study was supported, in part, by FAPESP, process number 2005/54451-7.

REFERENCES

- Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: advances treatment options. *Crit Care Med* 2006;34:S278-S290.
- McIntyre RC, Jr., Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314-3331.
- Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009;37:1-7.
- Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS. A state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921-929.
- Tuner DA, Arnold JH. Insights in pediatric ventilation: timing of intubation, ventilatory strategies, and weaning. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:57-63.
- Fioretto JR, Carpi MF, Bonatto RC. Inhaled nitric oxide for children with acute respiratory distress syndrome. In: Esquinas A, Volsko TA, editors. Yearbook of respiratory care clinics and applied technologies. Tipografia San Francisco S.A.: Murcia; 2008. pp 747-751.
- Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, Stewart TE, Devilliers C, Lu Q, Roche S. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:318-328.
- Mehta MN, Arnold JH. Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:7-12.
- Gothberg S, Parker TA, Abman SH, Kinsella JP. High frequency oscillatory ventilation and partial liquid ventilation after acute lung injury in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:2450-2456.
- Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Abman SH. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high-frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1220-1227.
- Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:383-389.
- Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: nitric oxide study group. *Chest* 1998;114:100S.
- Hoehn T, Krause M, Hentschel R. High frequency ventilation augments the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Respir J* 1998;11:234-238.
- Dobyns EL, Anas NG, Fortnberry JD, Deshpande J, Cornfield DN, Tasker RC, Liu P, Eells PL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med* 2002;30:2425-2429.
- Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortnberry JD, Tasker RC, Lynch A, Liu P, Eells PL, Griebel J, Baier M, Kinsella JP, Abman SH. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999;134:406-412.
- Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcanatara A, Fernandez C, Lozano J, Contreras M, Conto L, Arevalo C, Gayan A, Hernández F, Pedraza M, Feddersen M, Bejares M, Morales M, Mallea F, Glasinovic M, Cavada G. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:484-489.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
- Dahlem P, van Aalderen WMC, Bos AP. Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:348-362.
- Arnold JH. High-frequency oscillatory ventilation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:93-99.
- Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:469-474.
- de Moraes MA, Bonatto RC, Carpi MF, Ricchetti SMQ, Padovani CR, Fioretto JR. Comparison between intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in children. *J Pediatr (RioJ)* 2009;85:15-20.
- Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992;17:95-109.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an update Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-752.

24. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987;111:324-328.
25. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
26. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, Francoeur M, Charbonneau M, Blaise G. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-1488.
27. Day RW, Guarin M, Lynch JM, Veron DD, Michael DJ. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:215-221.
28. Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, Kountzman B, Gale GB, Mink RB. Low dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:989-996.
29. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K, Jr., Hyers TM, Papadakos P. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
30. Griffiths MJD, Evan TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-2695.
31. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779.
32. Manktelow C, Bigatello LM, Hess D, Hurford WE. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:297-307.
33. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutiérrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22:1530-1539.
34. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 2007;131:1907-1916.
35. Steggall MA, Playfor SD. High frequency oscillatory ventilation in pediatric intensive care: clinical and therapeutics implications. In: Esquinas A, Volsko TA, editors. *Yearbook of respiratory care clinics and applied technologies*. Tipografia San Francisco S.A.: Murcia; 2008. pp 753-758.

III - Desdobramento da Publicação

1. Carta ao Editor da revista *Pediatric Pulmonology* enviada por um grupo de autores italianos.

Utilizando um modelo matemático de regressão logística aplicado aos nossos resultados, os autores da carta ao editor, transcrita a seguir, concluíram que a associação de VAF e NOi acabaria sendo superior à VMC associada ao gás.

"From:victorchernick@aol.com

To:jrfioretto@terra.com.br

Subject:Pediatric Pulmonology - Letter to the Editor

Dear Prof. Jose Fioretto

Below you will find a recently submitted letter to the Editor, as well as an attached table, regarding your paper which was published in Pediatric Pulmonology. I would like to invite you to respond to this letter within the next three weeks. To do so, log on to Manuscript Central, <http://mc.manuscriptcentral.com/ppul> , and enter the Author Center. Click on "Invited Manuscripts." When the page refreshes, click on "Continue Submission" which will bring you to the submission page.

Kindest regards,

Victor Chernick, MD - Editor-in-Chief - Pediatric Pulmonology"

"Letter: Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution"

Daniele De Luca (MD, PhD), Marco Piastra (MD) and Giorgio Conti (MD)

Pediatric Intensive Care Unit, Dept of Anesthesiology and Intensive Care

University Hospital "A.Gemelli", Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

Corresponding author: Daniele De Luca, MD, PhD - Terapia Intensiva Pediatrica

Dipartimento di Emergenza e Accettazione Policlinico Universitario "A.Gemelli"

Università Cattolica del Sacro Cuore L.go A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italia

Phone: +390630155203-5283 Fax: +390630155283 E-mail: dm.deluca@fastwebnet.it

“Sir,

We read with great interest the recently published study by Fioretto et al. [1] The authors should be commended because they provided the first randomized data about the joint use of nitric oxide (iNO) and high frequency oscillatory ventilation (HFOV) beyond the first month of life. Indeed, a decade ago the studies of Kinsella et al [2,3] demonstrated that the iNO-induced oxygenation improvement is not only related to the different kind of ventilation (conventional (CMV) or HFOV), but also to the underlying disease. For instance, the effect was greater in meconium aspiration syndrome (MAS) and in infants’ respiratory distress syndrome (iRDS), while it was negligible in congenital diaphragmatic hernia. [2]

Thus, it is worth to study the effect of iNO and different types of ventilation beyond neonatal age because the physiopathology of acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) in this population may be significantly different from the above mentioned diseases.

The matter is complex and a single study cannot answer all questions. First of all, AHRF is a multifaceted condition itself and may have many different aetiologies across a wide range of ages (Fioretto et al studied a population spanned between 1 and 83 months [1]). As the Authors acknowledged, [1] some patients may have evolved towards acute respiratory distress syndrome (ARDS) and we do not even know the proportion of such severe complication in the study. The majority of ARDS cases in paediatrics is triggered by respiratory infections [4] and certain viral agents could significantly influence the clinical picture. [5,6]

Moreover, we think that the cross-over design (a scheme often used in trials studying chronic illnesses) is not the right strategy to investigate the HFOV effect on the oxygenation in AHRF, for several reasons. [7] First, Authors acknowledged that a partial de-recruitment cannot be totally excluded at the moment of patients’ cross-over. [1] Second, evaluating oxygenation after 24h and two cross-over points may be nearly useless: in fact, oxygenation status may be influenced by the previously received ventilation, if no “wash-out” period is previewed between the study phases. [7,8] We must keep in mind that not only the cross-over de-recruitment is important but also the time of institution of HFOV during the disease course could matter. Thus, as longer is the previous ventilation time, as more relevant might be its influence and, in fact, no differences have been noticed after 24h of “mixed” ventilation in the two groups.

To elucidate this point we would better analyze the data from the first (before any cross-over) and the second study window. We extrapolated the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values from the Figure 2 of the Fioretto's paper [1] and we subjected them to linear regression analyses for the different ventilations and the two study windows. The β -coefficient of the regression (which is the slope of the fitting data line) will give us the rate of change of the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (provided that its trend may be linearly described). [9] This change will be unaffected by the previous ventilatory strategy in the first study window. The regression goodness of fit is described by R^2 -value, which is the proportionate reduction in uncertainty about the strength of association between the observed and model-predicted values of the dependent variable. The larger is R^2 values the stronger is the linear or non-linear relationships between variables. [9,10]

Figure 1A shows the data for the first window (0-8h of ventilation): it is clearly visible that $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ improves more quickly with HFOV than with CMV. The β -coefficients of the two regression lines (11.25 for HFOV and 3.75 for CMV) are significantly different ($p < 0.001$). Linear regression R^2 -value is lower for the CMV group; in fact, if we consider also the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ value at the study enrolment (Tind, data not shown) data are optimally described by a quadratic relationship (nonlinear $R^2 = 0.953$) in this group. [10] This describes a tendency to plateau for $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in the CMV group (while it tends to increase steadily and linearly in HFOV group) and so confirms the different oxygenation trend in the two groups when no influence of any previous ventilation was present.

Figure 1B shows the data in the second study window (8-16h of ventilation). While ventilation is shifted there is also a "cross-over" of the oxygenation status, so babies previously ventilated in CMV are improving, while patients ventilated in HFOV are getting worse. Looking at the single data points no differences were evident. However, running the linear regressions we will clearly describe different trends (β -coefficients are different also here; $p < 0.001$). Moreover, the patients previously ventilated in CMV are exiting from their " $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ plateau": in fact, the regression line slope here (8.75) is significantly different from that of the previous study window (3.75; $p = 0.02$) with the same R^2 -value.

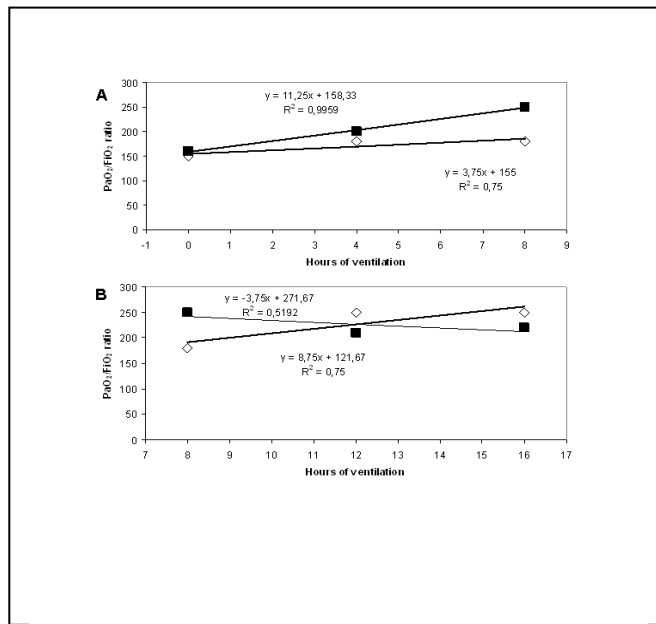


Figure 1: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio

and (B) study window. Linear

Here we do believe that there is an important message that has not been sufficiently highlighted. Authors concluded that HFOV provided an earlier oxygenation improvement but no differences were seen at the end of the study. [1] This lack of evidence is probably due to the cross-over design and to the time spent under a “mixed” ventilation. What would have really occurred may be seen only with a parallel design, but the linear regression in the early study phases give us a clue on what might happen continuing on the same ventilation strategy. The timing of HFOV institution has been discussed since a long time and, recently, a meta-analysis of all trials performed in preterm infants founds a reduction in mortality and respiratory or neurological negative outcomes only if HFOV is started in the first 4h. [11]

Clearly, ours is only a re-analysis of data extrapolated from a trial and cannot provide enough evidence alone, but a new step to understand how to use HFOV in children seems to be done.

REFERENCES

- [1] Fioretto JR, Batista KA, Carpi MF, Bonatto RC, Moraes MA, Ricchetti SM, Batistella RF. High-frequency oscillatory ventilation associated with inhaled nitric oxide compared to pressure-controlled assist/control ventilation and inhaled nitric oxide in children: Randomized, non-blinded, crossover study. *Pediatr Pulmonol* 2011 Apr 25 doi: 10.1002/ppul.21452. [Epub ahead of print]
- [2] Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
- [3] Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric Oxide Study Group. *Chest*. 1998 Jul;114(1 Suppl):100S.
- [4] Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37: 2448-2454 PubMed .
- [5] De Luca D, Minucci A, Cogo P, Capoluongo ED, Conti G, Pietrini D, Carnielli VP, Piastra M. Secretory phospholipase A₂ pathway during pediatric acute respiratory distress syndrome: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e20-e4.
- [6] Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 176-83.
- [7] Stufken J. Optimal Crossover Designs. In: Ghosh S and Rao CR, editors. *Design and Analysis of Experiments. Handbook of Statistics*. 13th edition. Linn (MO), USA: Elsevier-North-Holland; 1996 p. 63–90.
- [8] De Luca D, Conti G, Piastra M, Paolillo PM. Flow-cycled versus time-cycled sIPPV in preterm babies with RDS: a breath-to-breath randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F397-F401.
- [9] Norusis M. 2004. *SPSS rel.13.0 Advanced Statistical Procedures Companion*. Upper Saddle-River (NJ) USA: Prentice Hall Inc.
- [10] Cameron AC, Windmeijer FAG. An R-squared measure of goodness of fit for some common nonlinear regression models. *J Econometrics* 1997; 77: 329-42 PubMed .

- [11] Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, Dani C, Durand DJ, Gerstmann DR, Henderson-Smart DJ, Marlow N, Peacock JL, Pillow JJ, Soll RF, Thome UH, Truffert P, Schreiber MD, Van Reempts P, Vendettuoli V, Vento G; on behalf of the PreVILIG collaboration. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2010; 375: 2082-2091."

2. Nossa resposta à Carta ao Editor “Letter: Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution”.

From:pedpulmon@mich.ca

To:jrfioretto@terra.com.br

Subject:Pediatric Pulmonology - Manuscript PPUL-11-0282

Dear Prof. Fioretto:

I have read your excellent letter with great interest, and I am pleased to report that it has been accepted for publication. You will receive page proofs (via e-mail) in due course.

Thank you for submitting your work to our journal.

Regards,

Victor Chernick, MD - Editor-in-Chief - Pediatric Pulmonology

3. A resposta propriamente dita

Respondemos à carta explicando que temos estudado IRHA (LPA/SDRA) em crianças há bastante tempo. Inicialmente, descrevemos a síndrome e, depois, estudando formas de tratamento, publicamos protocolo de administração precoce do NOi. Mais adiante, em 2004, avaliamos os efeitos imediatos e sustentados do gás em dois grupos de crianças com SDRA, um que recebeu NOi e terapia ventilatória convencional e outro apenas terapia convencional. Demonstramos redução mais precoce de parâmetros ventilatórios associados à lesão pulmonar induzida pela VM e mortalidade significativamente menor no grupo com NOi.

Quanto ao desenho de estudo que utilizamos (cruzado) e o fato de que o ideal seria realizar estudo randomizado, explicamos que, apesar de melhora nos últimos anos, as pesquisas em medicina intensiva pediátrica têm um longo caminho a percorrer. A especialidade é relativamente nova e o número de pacientes atendidos em UTIP é menor do que em unidades de adultos. Apesar disso, o trabalho em adultos que estudou VAF e NOi avaliou 23 pacientes. Assim, apesar do desenho de nosso estudo não ter sido o mais apropriado, conseguimos obter importantes informações clínicas.

Concordamos com os autores De Luca et al.¹ que a VAF deve ser iniciada precocemente e fornecemos nosso protocolo de indicação deste modo ventilatório.

Por fim, destacamos que a contribuição de De Luca et al.¹, de certo modo, reforçou nossos achados e forneceu outras formas de avaliação dos dados para estudos futuros. Explicamos que, durante o processo de revisão, nossas conclusões tiveram que ser “temperadas”. Também, considerando a complexidade dos casos de IRHA, será muito pouco provável que um único tratamento possa ser definitivo. Certamente, precisamos continuamente nos esforçar para ampliar e melhorar as opções de tratamento desta condição clínica tão frequente e, algumas vezes, de evolução tão dramática.

Segue a transcrição original da resposta a ser publicada.

Fioretto JR and Batista KA. Response to 11-0256. *Pediatric Pulmonology* 2011; xxx:1–2 in press. DOI 10.1002/ppul.21531. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Dear Prof. Victor Chernick, MD

Editor-in-Chief - Pediatric Pulmonology

“We would like to thank Daniele De Luca et al. for their comments and contribution in their Letter to the Editor entitled “Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution” [1].

We have been studying acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) in children beyond the neonatal period, for a long time. In 2001 we established a protocol for early inhaled nitric oxide (iNO) introduction in acute respiratory distress syndrome (ARDS) children [2]. Later, in 2004 [3], we compared gas administration in two groups of ARDS children: an iNO group, composed of patients prospectively enrolled and treated with conventional therapy plus iNO and a conventional therapy group, consisting of historical control patients, who did not receive the gas. Therapy with iNO was introduced as early as 1.5 hours after ARDS diagnosis. We concluded that early treatment with iNO causes acute sustained improvement in oxygenation allowing an earlier reduction in ventilator settings associated with a high risk of ventilator induced lung injury and oxygen toxicity. We currently use iNO as part of our standard protocol for treating ARDS, starting gas

administration as soon as ARDS diagnosis is established. An initial 5ppm NO dose is prescribed for patients who show $<88\%$ arterial oxygen saturation despite $PEEP \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ and $FiO_2 \geq 0.6$ [4]. Also, responsiveness to iNO can be significantly influenced by applying sufficient PEEP which seems to recruit additional alveoli for gas exchange [5]. In this sense, combining iNO with high frequency oscillatory ventilation (HFOV) seems very attractive. Therefore, faced with treating AHRF children, we combined these two therapeutic strategies.

Despite improvements in pediatric critical care practice, research in this area still has a long way to go. There are a number of topics where controversy is the rule, for instance, therapy for severe respiratory failure. Also, pediatric critical care research is not easy, mainly because this subspecialty is new and there are relatively few patients requiring pediatric critical care compared with the adult population [6]. As stated in our manuscript, one of the most important studies combining iNO and HFOV in ARDS adults included only 23 patients [7]. It is worth mentioning that in the current study, three children were diagnosed with ARDS.

It would be much better to perform a randomized multicenter clinical study comparing two groups, i.e., conventional mechanical ventilation and HFOV, both associated with iNO. However, it would take too long to recruit the number of children necessary to give statistical significance. This was the reason a crossover design was used, even knowing that it was not the most appropriate. However, we believe that some important new information can be extracted from our study.

We strongly agree with De Luca et al. [1] that HFOV should be started as early as possible in ARDS when benefits could be more easily demonstrated [7, 8, 9]. As such, for post-neonatal period children with ARDS, when $SaO_2 < 90\%$, $FiO_2 > 0.6$, inspiratory pressure $30\text{-}32 \text{ cmH}_2\text{O}$, and $PEEP > 10\text{-}12 \text{ cmH}_2\text{O}$, transfer from conventional ventilation to HFOV is recommended [10].

De Luca et al.'s additional contribution in certain way reinforces our findings and brings about other forms of evaluation for future studies. During the review process our conclusions had to be tempered, taking into consideration the study's limitations. Therefore, the association between HFOV and iNO in post-neonatal children has to be continuously studied.

In view of the complexity of AHRF and ARDS pathophysiology, it will be very difficult to find a single therapy for the management of this syndrome. Surely, we must

continuously strive to widen and improve the options available for treating these dramatic diseases.

REFERENCES

- [1] Daniele De Luca (MD, PhD), Marco Piastra (MD) and Giorgio Conti (MD) Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution. Letter to the Editor, *Pediatric Pulmonology*.
- [2] Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF, Moraes MS, Padovani CR. Early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: Prospective preliminary report of ten patients. *Croat Med J* 2001; 42:527–534.
- [3] Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:469–474.
- [4] Fioretto JR, Carpi MF, Bonatto RC. Inhaled nitric oxide for children with acute respiratory distress syndrome. In: Esquinas A, Volsko TA, editors. *Yearbook of respiratory care clinics and applied technologies*. Tipografia San Francisco S.A.:Murcia; 2008. pp 747–751.
- [5] Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, Stewart TE, Devilliers C, Lu Q, Roche S. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:318–328.
- [6] Macrae D. Conducting clinical trials in pediatrics. *Crit Care Med* 2009; 37(Suppl): S136–S139.
- [7] Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:383–389.
- [8] Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: advanced treatment options. *Crit Care Med*. 2006;34(9 Suppl):S278-90.

- [9] Higgins J, Estetter B, Holland D, Smith B, Derdak S. High frequency oscillatory ventilation in adults: respiratory therapy issues. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S196-203.
- [10] Fioretto JR and Rebello CM. High-frequency oscillatory ventilation in pediatrics and neonatology. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009; 21(1):96-103.”

4. Editorial

Além da carta ao editor e da resposta à mesma, o artigo original motivou um editorial: *Inhaled nitric oxide only leads to a transient improvement of oxygenation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Jordan S. Rettig MD, Gerhard K. Wolf MD. Article first published online: 26 May 2011. DOI: 10.1002/ppul.21476. Pediatric Pulmonology Volume 46, Issue 8, pages 733–735, August 2011.*

Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Os autores do editorial destacaram que revisões recentes têm sugerido que o NOi é amplamente utilizado em ambiente de terapia intensiva, justificando estudos adicionais sobre o potencial desta modalidade de tratamento e reforçaram que os efeitos do NOi podem ser mais pronunciados nas áreas pulmonares submetidas a maior grau de recrutamento, como aquele obtido com a utilização da VAF.

Como destacamos nas sessões anteriores deste trabalho, os autores reafirmaram que o NOi não determina modificações na mortalidade em pacientes com SDRA. A VAF, por sua vez, é modalidade ventilatória que pode melhorar a oxigenação em crianças com SDRA. Diversos estudos demonstraram resultados semelhantes quando a VMC foi utilizada, principalmente quanto à melhora da oxigenação. Entretanto, recente metanálise de oito estudos randomizados e controlados, em adultos e crianças, de 1994 a 2007, sugeriu que a VAF pode diminuir mortalidade e associou-se com menor falha de tratamento.

Nossos resultados foram sumarizados com a afirmação de que não houve benefício sustentado da associação de NOi e VAF em 24 horas. Os autores basearam-se nos pontos fortes do trabalho, quais sejam, a similaridade dos grupos tratados e da etiologia da IRHA. No entanto, afirmaram que o desenho do estudo tornou difícil concluir qual modalidade melhora oxigenação, pois não incluímos um

grupo controle, sem NOi. Além disso, destacaram que o desenho do estudo (crossover) não esclarece se alguns dos efeitos sustentados sobre a oxigenação poderiam ter resultado da modalidade na qual os pacientes vinham sendo submetidos ou se foram devidos a efeito cumulativo das intervenções realizadas.

O editorial termina de forma interessante, afirmando que o efeito do NOi sobre a oxigenação é apenas transitório e que os pacientes com qualquer grau de hipoxemia refratária que exija a administração do gás e aumentos dos parâmetros ventilatórios devem ser transferidos para centros onde seja possível a realização de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO), quadro esse muito distante de nossa realidade.

Response to Letter

Response to 11-0256

Dear Prof. Victor Chernick, MD
Editor-in-Chief—Pediatric Pulmonology

We would like to thank Daniele De Luca et al. for their comments and contribution in their Letter to the Editor entitled “Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution.”¹

We have been studying acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) in children beyond the neonatal period, for a long time. In 2001, we established a protocol for early inhaled nitric oxide (iNO) introduction in acute respiratory distress syndrome (ARDS) children.² Later, in 2004,³ we compared gas administration in two groups of ARDS children: an iNO group, composed of patients prospectively enrolled and treated with conventional therapy plus iNO and a conventional therapy group, consisting of historical control patients, who did not receive the gas. Therapy with iNO was introduced as early as 1.5 hr after ARDS diagnosis. We concluded that early treatment with iNO causes acute sustained improvement in oxygenation allowing an earlier reduction in ventilator settings associated with a high risk of ventilator induced lung injury and oxygen toxicity. We currently use iNO as part of our standard protocol for treating ARDS, starting gas administration as soon as ARDS diagnosis is established. An initial 5 ppm NO dose is prescribed for patients who show <88% arterial oxygen saturation despite PEEP $\geq$ 10 cm H₂O and FiO₂ $\geq$ 0.6.⁴ Also, responsiveness to iNO can be significantly influenced by applying sufficient PEEP which seems to recruit additional alveoli for gas exchange.⁵ In this sense, combining iNO with high frequency oscillatory ventilation (HFOV) seems very attractive. Therefore, faced with treating AHRF children, we combined these two therapeutic strategies.

Despite improvements in pediatric critical care practice, research in this area still has a long way to go. There are a number of topics where controversy is the rule, for instance, therapy for severe respiratory failure. Also, pediatric critical care research is not easy, mainly because this subspecialty is new and there are relatively few patients requiring pediatric critical care compared with the adult population.⁶ As stated in our manuscript, one of the most important studies combining iNO and HFOV in ARDS adults included only 23 patients.⁷ It is worth mentioning that in the current study, three children were diagnosed with ARDS.

It would be much better to perform a randomized multicenter clinical study comparing two groups, i.e., conventional mechanical ventilation and HFOV, both associated with iNO. However, it would take too long to recruit the number of children necessary to give statistical significance. This was the reason a crossover design was used, even knowing that it was not the most appropriate. However, we believe that some important new information can be extracted from our study.

We strongly agree with De Luca et al.¹ that HFOV should be started as early as possible in ARDS when benefits could be more easily demonstrated.^{7–9} As such, for post-neonatal period children with ARDS, when SaO₂ < 90%, FiO₂ > 0.6, inspiratory pressure 30–32 cm H₂O, and PEEP > 10–12 cm H₂O, transfer from conventional ventilation to HFOV is recommended.¹⁰

De Luca et al.’s additional contribution in certain way reinforces our findings and brings about other forms of evaluation for future studies. During the review process our conclusions had to be tempered, taking into consideration the study’s limitations. Therefore, the association between HFOV and iNO in post-neonatal children has to be continuously studied.

In view of the complexity of AHRF and ARDS pathophysiology, it will be very difficult to find a single therapy for the management of this syndrome. Surely, we must continuously strive to widen and improve the options available for treating these dramatic diseases.

—JOSE ROBERTO FIORETTO, MD, PhD*
KRISTIANI DE ALMEIDA BATISTA, MD
Faculdade de Medicina de Botucatu
Departamento de Pediatria
UNESP, Botucatu Medical School
Pediatric Intensive Care Unit
Sao Paulo State University
Botucatu, Sao Paulo, Brazil

*Correspondence to: Jose Roberto Fioretto, MD, PhD, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Pediatria, UNESP, Botucatu Medical School, Pediatric Intensive Care Unit, Sao Paulo State University, Dist. Rubiao Jr. Botucatu-SP, Botucatu, Sao Paulo, Brazil.
E-mail: jrfioretto@terra.com.br

Accepted 7 July 2011.

DOI 10.1002/ppul.21531
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com).

2 Fioretto**REFERENCES**

1. Daniele De Luca (MD, PhD), Marco Piastra (MD) and Giorgio Conti (MD). Kinetics of oxygenation improvement and the timing of HFOV institution. Letter to the Editor, *Pediatric Pulmonology*.
2. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF, Moraes MS, Padovani CR. Early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: Prospective preliminary report of ten patients. *Croat Med J* 2001;42:527–534.
3. Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:469–474.
4. Fioretto JR, Carpi MF, Bonatto RC. Inhaled nitric oxide for children with acute respiratory distress syndrome. In: Esquinas A, Volsko TA, editors. *Yearbook of Respiratory Care Clinics and Applied Technologies*. Murcia: Tipografía San Francisco S.A.; 2008. pp 747–751.
5. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, Stewart TE, Devilliers C, Lu Q, Roche S. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:318–328.
6. Macrae D. Conducting clinical trials in pediatrics. *Crit Care Med* 2009;37:S136–S139.
7. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:383–389.
8. Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: Advanced treatment options. *Crit Care Med* 2006;34:S278–S290.
9. Higgins J, Estetter B, Holland D, Smith B, Derdak S. High frequency oscillatory ventilation in adults: Respiratory therapy issues. *Crit Care Med* 2005;33:S196–S203.
10. Fioretto JR, Rebello CM. High-frequency oscillatory ventilation in pediatrics and neonatology. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009; 21:96–103.



IV - Comentários Finais

Sendo a IRHA a principal causa de atendimento de crianças em setores de emergência e também responsável por alta mortalidade é necessário a busca incessante por alternativas terapêuticas.

Sabidamente as formas mais graves da IRHA, LPA/SDRA, apresentam fisiopatologia complexa, com lesão pulmonar extensa, consequentemente diminuição da relação V/Q e oxigenação. Dessa forma, além da estabilização hemodinâmica e hidreletrolítica dos pacientes, a ventilação mecânica é parte fundamental do tratamento. Apesar da utilização da VM protetora, nem sempre os pacientes respondem satisfatoriamente, necessitando de outras modalidades ventilatórias e não ventilatórias para tratamento da IRHA.

Existem poucos estudos em crianças correlacionando as modalidades terapêuticas para tratamento da LPA/SDRA. Não há estudo prospectivo para tal avaliação em crianças.

Assim, nosso estudo teve o objetivo de comparar os efeitos do NOi sobre a oxigenação durante a VAF e VMC em crianças com IRHA, prospectivamente. Levamos em consideração as propriedades do NOi (vasodilatador pulmonar seletivo) e da VAF (otimização do recrutamento alveolar) e analisamos a associação de ambas modalidades nos casos IRHA que não responderam a VM protetora. Nosso trabalho mostrou em T4h redução precoce da FiO₂ e melhora da relação PaO₂/FiO₂ para o grupo VAF e NOi. Foi um estudo crossover, onde todos os pacientes utilizaram NOi durante as 24h de estudo, isso gerou questionamentos em relação aos resultados descritos, principalmente por não termos um grupo controle sem NOi.

Uma limitação para realização de pesquisas clínicas em UTI Pediátrica é o pequeno número de pacientes internados. O nosso estudo retrata essa dificuldade. Porém, estamos diante de grandes possibilidades de pesquisa ao considerarmos a complexidade da IRHA, as possibilidades de tratamentos disponíveis e os poucos estudos sobre a associação de tais tratamentos em crianças.
