



ARTIGO DE REVISÃO

Uso do óxido nítrico em pediatria*Inhaled nitric oxide in pediatrics*

José R. Fioretto*

Resumo

Objetivo: Rever a literatura sobre óxido nítrico inalatório e descrever suas principais indicações clínicas em pediatria.

Fontes dos dados: Revisão bibliográfica e seleção de publicações mais relevantes sobre óxido nítrico inalatório, utilizando a base de dados Medline (últimos dez anos) e a base de dados Cochrane de revisões sistemáticas.

Síntese dos dados: A revisão incluiu os seguintes tópicos: introdução; metabolismo e efeitos biológicos; aplicações clínicas; dose, administração e retirada do gás; precauções e efeitos adversos e contra-indicações. Quanto às aplicações clínicas, foram descritos o uso de óxido nítrico em hipertensão pulmonar persistente e insuficiência respiratória de recém-nascidos, síndrome do desconforto respiratório agudo, hipertensão pulmonar primária, cirurgia cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia falciforme e broncoespasmo.

Conclusões: O óxido nítrico inalatório é um tratamento com amplas possibilidades de utilização em clínica pediátrica. Seu uso é seguro em ambiente de terapia intensiva sob monitorização rigorosa. Como vasodilatador pulmonar seletivo, o óxido nítrico tem efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e ventilação. Estudos controlados que enfoquem a administração precoce do gás são necessários em muitas condições, principalmente na síndrome do desconforto respiratório agudo.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S177-S186: Óxido nítrico inalatório, pediatria, hipertensão pulmonar, ventilação mecânica.

Introdução

Em 1980, Furchgott e Zawadzki¹ demonstraram que o relaxamento da aorta de coelhos em resposta à acetilcolina era dependente da presença de células endoteliais intactas. Se o endotélio fosse removido, o vaso ainda contrairia em

Abstract

Objective: To review the literature on inhaled nitric oxide and to describe its main clinical applications in pediatrics.

Sources of data: A 10 year literature review with selection of the most important publications on inhaled nitric oxide, using the Medline and Cochrane Systematic Review databases.

Summary of the findings: This review was organized as follows: introduction; metabolism and biological effects; clinical applications; dosage, gas administration and weaning; precautions and side-effects. Inhaled nitric oxide use was described in persistent pulmonary hypertension and hypoxia of the newborn, acute respiratory distress syndrome, primary pulmonary hypertension, heart surgery, chronic obstructive pulmonary disease, sickle cell anemia, and bronchospastic disease.

Conclusions: Inhaled nitric oxide is a therapeutic approach with wide clinical applications in pediatrics. Its use is safe when administered in pediatric intensive care units under strict monitoring. As a pulmonary vasodilator, nitric oxide has beneficial effects on gas exchange and ventilation. Controlled trials, focusing on early gas administration should be performed under many clinical conditions, especially acute respiratory distress syndrome.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S177-S186: Inhaled nitric oxide, pediatrics, pulmonary hypertension, mechanical ventilation.

resposta à noradrenalina e relaxaria diante de agentes vasodilatadores, mas não relaxaria em resposta à acetilcolina. Os autores demonstraram que o relaxamento vascular dependente da acetilcolina era mediado pela liberação de um fator humoral, descrito como fator de relaxamento derivado do endotélio. Posteriormente, foi demonstrado que a liberação endotelial de óxido nítrico (NO) era responsável pela atividade biológica do fator de relaxamento derivado do endotélio, estimulando intensa pesquisa sobre os efeitos biológicos do gás².

* Professor assistente Doutor. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

O óxido nítrico é uma combinação 1:1 de dois dos mais abundantes gases da atmosfera. É altamente solúvel e exerce efeitos parácrinos em muitos tecidos, regulando diversas funções, como o tono vasomotor, neurotransmissão, resposta imune e adesão de células inflamatórias à parede dos vasos^{3,4}.

As características físicas do NO, seu papel na evolução dos sistemas orgânicos, sua distribuição universal e sua participação em funções biológicas fundamentais fizeram com que a comunidade científica procurasse conhecer melhor a bioquímica, a fisiologia, a neurociência e a imunologia do gás. Tal foi o interesse despertado pelos primeiros estudos, que a revista *Science* premiou o NO com o título “molécula do ano”, em 1992².

Metabolismo e efeitos biológicos

O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação da NO sintase (NOS) e é liberado após ativação química e mecânica.

Até o momento, três isoformas de NOS foram descritas e denominadas, conforme o tipo de célula ou condições sob as quais foram identificadas, de formas constitutiva (endotelial e neuronal) e induzível ou macrófágica^{2,4}, sendo que os macrófagos parecem ser a principal fonte celular da NOS induzível⁵. As três isoformas de NOS foram identificadas nas vias aéreas de seres humanos. Também as células endoteliais arteriais e venosas, células epiteliais, células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos, mastócitos), fibroblastos, células musculares lisas e nervos não adrenérgicos e não colinérgicos já foram identificados como sendo fontes de NO endógeno.

Altos níveis de NO são continuamente produzidos nas vias aéreas e são inalados a cada inspiração. O NO produzido pelos pulmões mantém a pressão da artéria pulmonar (PAP) baixa no repouso e durante o exercício, controla a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, opõe-se à vasoconstrição hipóxica pulmonar, e regula a resposta pulmonar a vasoconstritores endógenos e exógenos. O NO liberado pelos nervos pode controlar o tono broncomotor, enquanto que o liberado pelo epitélio brônquico pode diminuir a formação de edema submucoso².

Uma vez inalado, o NO facilmente difunde-se através da membrana alvéolo-capilar, atingindo a circulação pulmonar e a célula muscular lisa vascular, aumentando a concentração intracelular de GMP cíclico e promovendo relaxamento vascular⁶. Conseqüentemente, a PAP e a resistência vascular pulmonar (RVP) diminuem, e ocorre melhora das trocas gasosas como resultado da melhora da relação ventilação/perfusão (relação V/Q).

Uma vez absorvido pelo organismo, o NO passa pelo leito capilar pulmonar, onde se combina com hemoglobina saturada de 60% a 100% de oxigênio. Nesta saturação de oxigênio, o gás liga-se, predominantemente, à oxihemoglobina, para produzir metemoglobina e nitrato. O NO é rápida

e especificamente inativado pela hemoglobina, fazendo com que seu efeito vasodilatador fique restrito à vasculatura pulmonar e não haja efeitos sistêmicos. Devido a sua meia-vida curta em sistemas biológicos, o NO não tem efeito sobre os compartimentos extravasculares. Entretanto, derivados estáveis podem prolongar seus efeitos, o que é consistente com o achado de aumento na concentração de nitratos uma hora após o término da administração do gás⁶.

Além dos efeitos hemodinâmicos, o óxido nítrico inalatório (NOi) pode exercer ações antiinflamatórias e antitrombóticas generalizadas sobre leucócitos e plaquetas. Essas ações são dose-dependentes, de forma que tanto o excesso quanto a deficiência do gás têm sido implicados na gênese ou na evolução de muitas doenças importantes. Em altas concentrações (> 80 – 100 partes por milhão) o NOi tem efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes, aumentando a produção macrófágica de fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 e espécies reativas de oxigênio^{7,8}. Em até 80 partes por milhão (ppm), o gás parece diminuir o número e a atividade dos neutrófilos pulmonares. A dose de 50 ppm parece, também, reduzir a migração de neutrófilos do compartimento vascular para a via aérea e inibir a quimiotaxia⁹. O óxido nítrico inalatório pode inibir diretamente a adesão neutrofilica às células endoteliais. Recentemente, foi demonstrado que o NOi reduz a adesão leucocitária e o recrutamento dentro da vasculatura mesentérica, evidenciando que as ações do gás sobre os neutrófilos circulantes podem ter implicações além da vasculatura pulmonar¹⁰.

O NOi também inibe a adesão e a agregação plaquetária. Estudos que examinaram se a exposição de plaquetas ao gás na membrana alvéolo-arterial altera sua habilidade de regular a homeostase mostraram resultados conflitantes¹¹.

Aplicações clínicas do óxido nítrico inalatório

A hipertensão pulmonar (HP) e a hipoxemia são duas condições fisiopatológicas que freqüentemente complicam muitas doenças na prática clínica e que podem ser tratadas com NOi.

A HP é caracterizada por aumento da RVP, espessamento da parede da artéria pulmonar e falência cardíaca direita. O objetivo prioritário nessas condições é melhorar o débito do ventrículo direito sem aumentar seu trabalho, sem impedir a liberação de oxigênio para os tecidos, e sem comprometer a função hemodinâmica ou a integridade da circulação sistêmica. Por esta razão, a seletividade de vasodilatadores pulmonares, quando comparados com os sistêmicos, é fundamental². O decréscimo na expressão da NOS endógena, observado em estados de HP, contribui para a vasoconstrição pulmonar e para o crescimento excessivo da túnica média das artérias.

A reatividade vascular ao NOi, em situações de HP, varia amplamente, possivelmente por que os casos mais crônicos levam a vários graus de remodelamento vascular

e à hipertrofia da camada média de pequenas artérias pulmonares. Além disso, já foi observado que o grau de HP aguda prediz o grau de resposta ao NOi².

Em condições normais, a circulação pulmonar é finamente controlada, existindo uma proporção entre a perfusão e a ventilação por meio de regulação da vasoconstricção hipóxica pulmonar. A atenuação da vasoconstricção hipóxica pulmonar resulta em áreas de baixa relação V/Q e desvio de sangue da direita para a esquerda através do pulmão. Os desequilíbrios da relação V/Q são a causa mais importante de distúrbio nas trocas gasosas e hipoxemia em casos de falência respiratória hipoxêmica aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica e desvio extrapulmonar de sangue da direita para a esquerda, característico de algumas cardiopatias congênitas².

A administração de NOi resulta em efeitos macro e microseletivos sobre a vasculatura pulmonar¹². O efeito macroseletivo é obtido por meio de vasodilatação direta das artérias pulmonares, e o microseletivo deve-se a sua ação limitada às regiões pulmonares aeradas. Esta vasodilatação seletiva direciona o fluxo sanguíneo de áreas mal ventiladas (áreas de *shunt* intrapulmonar) para áreas bem ventiladas e com perfusão diminuída, otimizando a relação V/Q e melhorando a oxigenação. Essa é a maior vantagem do NOi, quando comparado com vasodilatadores intravenosos. Estes últimos podem piorar a relação V/Q pela dilatação não seletiva da vasculatura pulmonar. Também, o espaço morto alveolar diminui com a inalação de NO².

O NOi mostrou-se útil no tratamento de diversas condições clínicas que serão discutidas a seguir.

Hipertensão pulmonar persistente e insuficiência respiratória hipoxêmica de recém-nascidos

A hipertensão pulmonar persistente (HPP) do recém-nascido (RN) é um processo de evolução rápida que cursa com elevada mortalidade e que pode ser causada por síndrome de aspiração de mecônio, síndrome do desconforto respiratório, asfixia, choque e infecção¹³. Além de vasoconstricção, sua patogênese inclui lesão de artérias pulmonares periféricas, com remodelamento estrutural das mesmas. As alterações histológicas incluem, inicialmente, hipertrofia muscular, hiperplasia intimal e, mais tarde, lesões plexiformes¹⁴.

O NOi tem sido utilizado em crianças com HPP e hipóxia pelos efeitos inibitórios sobre o crescimento da célula muscular lisa e sobre a síntese de proteínas da matriz extracelular, e pela redução do remodelamento hipóxico arterial, demonstrado em pulmões de ratos⁶.

Os primeiros estudos não controlados mostraram melhora da oxigenação em RNs com HPP tratados com NOi¹⁵. Apesar destes resultados animadores, estudos randomizados e controlados com placebo, realizados em RNs de termo ou próximos do termo com insuficiência respiratória e HPP, não mostraram decréscimo significativo da mortalidade das crianças tratadas com NOi, embora um menor

número de RNs no grupo tratado com o gás tivesse necessitado do emprego de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO)¹⁶. Em prematuros com insuficiência respiratória e hipoxemia, o NOi melhora a oxigenação, porém sem resultados consistentes quanto à redução de mortalidade.

Em 1999, foi realizado um estudo colaborativo franco-belga¹⁷ no qual prematuros com menos de 33 semanas de idade gestacional e RNs próximos do termo, com insuficiência respiratória e hipoxemia moderada, foram aleatoriamente separados para receber tratamento com 10 ppm de NOi. Houve melhora significativa da oxigenação nos RNs próximos do termo na segunda hora de inalação e diminuição do número de dias sob ventilação mecânica para os sobreviventes deste grupo. No mesmo ano, Kinsella et al.¹⁸ realizaram estudo controlado e duplo-cego, envolvendo RNs prematuros (< 34 semanas) com insuficiência respiratória hipoxêmica grave. Os prematuros foram aleatoriamente divididos para receber 5 ppm de NOi ou inalação com ar. A inalação com NO melhorou a oxigenação depois de 60 minutos. Entretanto, como no estudo franco-belga, os autores não demonstraram redução significativa da mortalidade e, também, não houve redução da ocorrência de eventos como hemorragia intracraniana, hemorragia pulmonar ou evolução para doença pulmonar crônica.

Outro ponto estudado foi a questão da melhor dose de NOi a ser utilizada. Há relatos de que altas doses podem piorar a função do surfactante, enquanto que baixas doses podem melhorá-la e até mesmo aliviar o estresse oxidativo, determinando diminuição do risco de evolução para doença pulmonar crônica em RNs¹⁹. O Grupo de Pesquisa Clínica de Óxido Nítrico Inalatório (*CINRGI Study*) publicou, no ano de 2000²⁰, estudo duplo-cego e placebo controlado para determinar se a utilização de baixa dose de NOi reduziria o uso de ECMO em RNs com mais de 34 semanas de idade gestacional e com HP. Os RNs receberam dose inicial de NOi de 20 ppm por, no máximo, 24 horas e, depois, caso houvesse manutenção da resposta, a dose era reduzida para 5 ppm. Os autores demonstraram que o NOi em baixa dose reduziu a necessidade de ECMO.

Recentemente, *The Cochrane Neonatal Review Group*, em duas publicações, estudou os efeitos do NOi em RNs de termo e RNs prematuros (< 35 semanas de idade gestacional) com insuficiência respiratória^{21,22}. Nos prematuros a meta-análise de três estudos randomizados e controlados não demonstrou efeito do gás sobre a mortalidade ou no aparecimento de displasia broncopulmonar. Apenas um dos estudos analisados demonstrou diminuição nos dias de utilização de ventilação mecânica no grupo tratado com NOi. Além disso, não houve efeito sobre a incidência de hemorragia intraventricular. Por outro lado, a meta-análise de 12 estudos conduzidos em RNs de termo evidenciou que o NOi, na dose inicial de 20 ppm, melhora o resultado final, reduzindo a incidência dos desfechos combinados, óbito e necessidade de ECMO. Os autores comentaram que os resultados deveriam-se, basicamente, à redução da necessidade de ECMO, sem haver redução de mortalidade. O único

subgrupo de pacientes que mostrou resultados piores foi o de RNs com hérnia diafragmática.

Em 2000, o Grupo Neonatal de Estudo do Óxido Nítrico Inalatório (NINOS)²³ avaliou os efeitos do gás sobre o desenvolvimento neurológico e sobre o comportamento. Foram avaliados RNs de termo ou próximos do termo, aos 18 e 24 meses de idade. As crianças foram randomizadas para receber 20 ppm de NOi, ou 100% de oxigênio, sendo observado que a terapia com NOi não determinou aumento de incidência de distúrbio do desenvolvimento neurológico ou comportamental.

Em resumo, os dados até o momento indicam que o emprego do NOi em casos de HPP e insuficiência respiratória de RNs de termo, ou próximos do termo, deve ser considerado efetivo. Entretanto, seu uso deve ainda estar restrito a estudos clínicos nos quais os efeitos adversos, especialmente em prematuros, possam ser monitorados adequadamente.

Síndrome do desconforto respiratório agudo

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), descrita por Ashbaugh et al. em 1967²⁴, é a forma clínica mais grave e o espectro final da lesão pulmonar aguda. A doença, inicialmente vista apenas como uma anormalidade do surfactante, semelhante à insuficiência respiratória neonatal, atualmente é caracterizada por processo inflamatório que leva à quebra da barreira alvéolo-capilar, com desenvolvimento de edema intersticial e alveolar, diminuição da complacência pulmonar, desequilíbrio da relação V/Q (*shunt* intrapulmonar) e hipoxemia refratária à administração de oxigênio²⁵. Além disso, existe aumento da RVP produzido por uma 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 (VM). Além disso, a hipertensão pulmonar impõe carga adicional ao ventrículo direito, limitando o débito cardíaco²⁵.

Apesar do melhor entendimento da fisiopatologia da doença e do avanço tecnológico observado na monitorização e no tratamento de pacientes gravemente doentes, a mortalidade pela SDRA permanece elevada, variando de 43% a 62% em crianças^{25,26}.

A VM constitui um dos pilares do tratamento da SDRA à medida que melhora a oxigenação por recrutamento alveolar, com restabelecimento da relação V/Q. No entanto, embora as manobras ventilatórias possam melhorar a oxigenação arterial, elas não reduzem a HP. Além disso, com a progressão da insuficiência respiratória, pode ser necessário o emprego de elevados volume corrente e pressão inspiratória²⁵.

Contribuiu grandemente para o entendimento da doença a observação, por meio de estudo tomográfico dos pulmões, de que o comprometimento do parênquima pulmonar não é homogêneo na SDRA, existindo áreas de

pulmão normal²⁷. Paralelamente, diversas publicações²⁸⁻³⁰ alertaram para a lesão pulmonar induzida pela VM 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, determina lesão estrutural em áreas de pulmão até então saudáveis, agravando a hipoxemia e piorando a evolução dos pacientes com SDRA. A VM mais agressiva pode, também, propiciar lesão alveolar inflamatória, mimetizando as lesões anatomopatológicas da síndrome em áreas pulmonares saudáveis³¹. A recomendação atual para VM em SDRA³² é a de que se utilize volume corrente de até 6 ml/kg, limitando a Pip em 35 cmH₂O, permitindo que a saturação arterial de oxigênio fique entre 88-90% (hipoxemia permissiva) e que a PaCO₂ atinja valores de até 100 mmHg (hipercapnia permissiva).

Como descrito anteriormente, os efeitos locais do NOi sobre a HP e, conseqüentemente, sobre a disfunção ventricular direita, sobre a oxigenação, a inflamação, o edema e a permeabilidade capilar tornam atraente para ser utilizado na SDRA.

Rossaint et al.³³ publicaram, em 1993, os primeiros relatos dos efeitos do NOi na SDRA, demonstrando diminuição do *shunt* intrapulmonar e melhora da oxigenação arterial em pacientes adultos. Abman et al., em 1994³⁴, descreveram efeitos benéficos do gás sobre a oxigenação, HP e índice cardíaco em crianças com a síndrome. Posteriormente, estudos conduzidos em adultos^{35,36} e em crianças^{37,38}, enquanto confirmaram os efeitos benéficos imediatos, não foram capazes de demonstrar resposta prolongada da terapia com NOi. No entanto, Dobyns et al.³⁹ observaram resposta prolongada ao NOi *versus* terapia com placebo em subgrupos de pacientes, aqueles com insuficiência respiratória mais grave (índice de oxigenação ≥ 25) e nos pacientes imunodeprimidos. Os autores admitiram que o tratamento com NOi não sustentou a melhora da oxigenação em todos os pacientes pela inclusão dos mesmos em estágios finais da doença (depois de 5 a 7 dias).

A hipótese de que a resposta ao NOi depende do momento de sua introdução foi relatada por outros autores, introduzindo o conceito de que o tratamento precoce com o gás pode ser mais efetivo⁴⁰. Recentemente⁴¹, objetivando estabelecer um protocolo de administração precoce do NOi, demonstramos efeito imediato e sustentado do gás sobre a oxigenação. Destaca-se que, neste estudo, a mediana do tempo decorrido entre o estabelecimento do diagnóstico de SDRA e o início do tratamento com o gás foi de 12 horas. Apesar do estudo não ter sido desenvolvido para avaliar taxa de mortalidade, chamou nossa atenção o fato de que apenas uma das dez crianças estudadas evoluiu para o óbito.

Em 2002, *The Cochrane Library*⁴² publicou revisão sistemática sobre os efeitos do NOi em falência respiratória hipoxêmica aguda de adultos e crianças. Cinco estudos

randomizados e controlados foram analisados, avaliando 535 pacientes. A revisão concluiu que o NOi pode ser útil apenas como terapia de salvamento, nas primeiras 24 horas de doença. Entretanto, vale ressaltar que dos cinco estudos analisados, apenas um foi realizado em crianças³⁹ e que a conclusão final foi que nenhum dos trabalhos permitiu definir o efeito do gás sobre a mortalidade. A influência do tratamento com NOi sobre o tempo de internação em unidade de terapia intensiva também não foi amplamente avaliada. Assim, o potencial efeito da terapia com NOi em pacientes com SDRA está para ser definido, principalmente em crianças.

Esses dados nos levaram a continuar o estudo sobre a utilização do NOi na SDRA e, agora, a testar a hipótese de que a administração precoce do NOi reduz a mortalidade, o tempo de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e a duração da VM. Para tanto, comparamos um grupo de pacientes pediátricos com SDRA tratados com NOi associado à terapia convencional com um grupo de crianças, estudadas no período de agosto de 1996 a agosto de 1998, que foram tratadas apenas com terapia convencional²⁶. Os resultados preliminares mostraram que o NOi, quando administrado tão precocemente quanto uma hora após o estabelecimento do diagnóstico de SDRA, na dose média de 4 ppm, tem efeitos benéficos imediatos e prolongados sobre a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e sobre o índice de oxigenação. Além disso, houve redução da mortalidade, sendo esta igual a 47,62% no grupo submetido apenas à terapia convencional e igual a 16,67% no grupo submetido à terapia convencional associada ao NOi⁴³. Não foram observados efeitos colaterais. Esses resultados devem ser tomados com o devido cuidado, já que o estudo realizado é um estudo prospectivo observacional.

Sustentando a hipótese de que a administração precoce do NOi pode ser benéfica na SDRA, recentemente foi publicado um estudo sobre os efeitos do NOi em lesão pulmonar aguda 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 aguda⁴.

Em vista da complexidade fisiopatológica da SDRA, acreditamos que será muito difícil encontrar uma única forma de tratamento que, isoladamente, resolva o dilema terapêutico da síndrome. Ao contrário, vários estudos têm focado o uso conjunto de diversas formas de tratamento, tais como posição prona, ventilação oscilatória de alta frequência, ventilação mecânica protetora e otimizada e ECMO^{45,46}. Esses estudos têm demonstrado efeito sinérgico do NOi com estas formas de tratamento.

É possível que as falhas terapêuticas com NOi observadas em diversos trabalhos estejam relacionadas não apenas com a introdução tardia do gás, mas também com o empre-

go de ventilação mecânica com níveis insuficientes de pressão expiratória positiva (Peep). Já se sabe que a resposta ao NOi é fortemente influenciada pela aplicação de uma Peep adequada^{16,47} e, de acordo com recomendações recentes⁴⁸, o uso clínico do NOi na SDRA deve limitar-se a pacientes otimamente ventilados com Peep.

Considerando estes dados, o Departamento de Terapia Intensiva da Sociedade de Pediatria de São Paulo publicou, em 2000, recomendação para o emprego do NOi na SDRA. O uso do gás pode ser considerado quando, após otimização da ventilação mecânica com Peep (geralmente maior que 10 cmH_2O), o paciente mantiver $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ em $\text{FiO}_2 \geq 60\%$, havendo estabilidade hemodinâmica⁴⁹.

Em resumo, existem diferentes fatores que interferem com a resposta prolongada de pacientes com SDRA ao NOi, tais como dose do gás, diferenças entre os pacientes, gravidade da doença de base, diferentes definições de resposta positiva ao NOi, duração da falência respiratória antes do tratamento, nível de recrutamento alveolar durante a ventilação mecânica e, ainda, se a SDRA é primária ou secundária. Dificuldades em demonstrar efeito prolongado da terapia com NOi podem estar relacionadas com estes fatores, os quais não são facilmente controlados em estudos clínicos.

Acreditamos que a terapia com NOi deve ser utilizada precocemente e em conjunto com outras modalidades terapêuticas já estabelecidas. Fica claro que estudos controlados futuros deverão concentrar-se no tratamento da SDRA utilizando NOi precocemente, como mais uma arma terapêutica.

Hipertensão pulmonar primária em jovens

A hipertensão pulmonar primária é uma doença progressiva caracterizada por aumento da RVP que leva à deterioração da função cardíaca direita como resultado do aumento da pós-carga do ventrículo direito. Raramente é diagnosticada durante a infância. No entanto, o número de crianças diagnosticadas com HP primária e que vem sendo encaminhadas para tratamento tem aumentado, já que se tornou aparente que mesmo lactentes podem beneficiar-se de tratamentos utilizados para pacientes adultos⁵⁰.

A doença em crianças restringe-se a uma grave hipertrofia medial da artéria pulmonar, com pronunciada proliferação da camada íntima, lesões estas potencialmente reversíveis. Os causadores desse processo são ainda desconhecidos.

A HP primária foi a primeira síndrome pulmonar hipertensiva na qual o emprego de NOi mostrou-se benéfico. Seu uso fica reservado aos casos em que não houve resposta aos vasodilatadores sistêmicos. Nesse contexto, o NOi tem sido empregado com sucesso para pacientes com crise vascular pulmonar aguda, como substância teste, para selecionar pacientes para futura terapia com vasodilatadores orais⁶.

Cirurgia cardíaca – cardiopatia congênita e transplante cardíaco

A patogênese da disfunção orgânica que ocorre após circulação extracorpórea envolve as cascatas inflamatórias e componentes celulares do sistema imune. Hipertensão pulmonar é característica do período pós-operatório de cirurgia cardíaca para reparo de cardiopatia congênita em crianças, de cirurgia de revascularização miocárdica e de cirurgia de válvulas em adultos ou no pós-operatório de transplante cardíaco.

A HP que ocorre após cirurgia por doença cardíaca congênita, caracteristicamente, ocorre no período pós-operatório imediato e apresenta-se como uma crise de HP caracterizada por aumento agudo da RVP, que inicia um ciclo de falência ventricular direita e baixo débito cardíaco, e que se não for tratada, pode levar a óbito⁶. Apesar de intervenções tradicionais, incluindo vasodilatadores administrados pela via parenteral, hiperventilação hiperóxica, alcalose e suporte inotrópico, a morbidade e a mortalidade associadas a esta condição permanecem elevadas⁵¹.

Como descrito anteriormente, avanços no entendimento do controle do tono vasomotor destacaram o papel do NOi como uma substância vasodilatadora chave. A liberação basal de NO endógeno pelo endotélio pulmonar é fundamental para a constante vasodilatação ativa nesta circulação. Foi descrita falência na liberação do NO em crianças com lesões cardíacas congênitas com desvio de sangue da esquerda para a direita. Além disso, uma disfunção endotelial pré-existente pode ser exacerbada por cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita. Esta deficiência na disponibilidade do NO pulmonar pode, portanto, estar fisiopatologicamente ligada à crise de HP que ocorre em cirurgia de cardiopatia congênita⁵¹.

Em 1994, foi descrita a eficácia e a segurança do NOi administrado por curto tempo em crianças com clínica de crise de HP após cirurgia corretiva de cardiopatia congênita⁵². Mais recentemente, estudo randomizado placebo-controlado avaliou 124 crianças com comunicação interventricular ampla ou defeito do canal atrioventricular. As crianças receberam NOi na dose de 10 ppm, sendo demonstrado que o uso rotineiro do gás, depois da cirurgia cardíaca corretiva, pode diminuir o risco de crises de HP e encurtar o curso do pós-operatório, sem efeitos tóxicos⁵¹.

Após transplante cardíaco, a HP decorrente de insuficiência cardíaca crônica é a maior causa de disfunção ventricular direita. Os objetivos terapêuticos, nesta condição clínica, incluem a preservação da perfusão coronária pela manutenção da pressão arterial sistêmica, otimização da pré-carga e redução da pós-carga do ventrículo direito. Assim, o NOi é o tratamento de escolha antes mesmo de deixar a sala cirúrgica. Existe evidência crescente da eficácia do NOi neste contexto. Em estudo de casos e controles, 16 adultos recipientes de transplante cardíaco, que apresentavam pressão arterial pulmonar > 25 mmHg, foram prospectivamente alocados para receber 20 ppm de NOi e foram

comparados com um grupo histórico com o mesmo grau de HP. Os autores observaram redução significativa da RVP no pós-operatório e melhora da função ventricular direita⁵³.

O NOi também tem sido utilizado como método para diagnosticar a reversibilidade da HP e estabelecer indicações para transplante cardíaco ou transplante coração/pulmão². No entanto, casos de edema pulmonar foram observados em pacientes candidatos a transplante cardíaco nos quais o NOi foi usado como teste de reversibilidade de HP⁵⁴.

Doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos complica-se, muito freqüentemente, com o aparecimento de HP. O aumento das pressões da artéria pulmonar é quase sempre leve a moderado, mas alguns pacientes podem sofrer de HP grave e apresentar evolução clínica muito desfavorável, por falência ventricular direita. Nessas condições, a causa da HP é uma extensa remodelação das paredes das artérias pulmonares, como resultado da vasoconstrição hipóxica pulmonar⁶.

A eficácia do NOi para reduzir a HP observada na DPOC e na fibrose pulmonar é bem reconhecida. Entretanto, seu efeito sobre as trocas gasosas tem algumas vezes sido desapontador, fazendo com que o uso de NOi nestas situações seja assunto ainda controverso. Já foram documentadas a segurança e a eficácia da mistura de NO (25 ppm) e oxigênio administrado via cânula nasal, por período de 24 horas, para pacientes adultos com DPOC, estáveis e dependentes de oxigênio. Aqueles pacientes com uso de oxigênio por mais tempo mostraram maiores benefícios do tratamento com 5 ppm de NOi. Ao contrário, pacientes com exacerbação aguda de sua DPOC não parecem responder ao gás. A melhora da oxigenação durante a terapia com NOi não é constante, podendo ser dependente do tipo de doença pulmonar e do grau de resposta dos brônquios⁶.

Até o momento, entende-se o NOi como forma de tratamento da HP em grupos selecionados de pacientes adultos com DPOC avançada e falência cardíaca direita.

Mais estudos são necessários para determinar sua real eficácia como terapêutica para uso prolongado nesse grupo de pacientes. Em pediatria, não existem estudos que tenham avaliado o papel do NOi em DPOC ou fibrose pulmonar.

Anemia falciforme

Doença falciforme compreende um grupo de doenças que alteram a hemoglobina, causando anemia hemolítica e episódios recorrentes de oclusão vascular caracterizada por quadro de crises dolorosas e lesão orgânica aguda e crônica⁵⁵. As crises dolorosas podem ser precipitadas por estresse cirúrgico e por controle inadequado da dor pós-operatória.

A terapia tradicional para pacientes com doença falciforme que serão submetidos à cirurgia inclui transfusão pré-operatória e utilização de opióides no pós-operatório. O NOi, ao reduzir a resistência vascular e as pressões pulmonares, pode ser benéfico nos quadros agudos.

Em 2003, foi publicado estudo randomizado e duplo-cego no qual foram avaliados 20 pacientes (entre 10 e 21 anos de idade) com doença falciforme e crise vaso-oclusiva grave. Os pacientes receberam placebo ou NOi (80 ppm), sendo demonstrado que o NOi pode ser benéfico para a crise vaso-oclusiva aguda⁵⁵.

Outros estudos clínicos estão em andamento para estabelecer se o NOi é capaz de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade desses pacientes.

Broncoespasmo

Em modelos animais de broncoespasmo induzido, o NOi tem se mostrado um potente broncodilatador, com efeitos comparáveis e aditivos aos β_2 -agonistas⁵⁶. Em adultos saudáveis, 80 ppm de NOi mostrou efeito broncodilatador modesto, quando comparado com drogas beta-simpatomiméticas, e fraco efeito em pacientes asmáticos².

A utilização de NOi nesta condição é ainda investigativa.

Uso extrapulmonar do NOi: aplicações futuras

Uma das mais intrigantes aplicações do NOi é na condição de lesão provocada por isquemia-reperusão. Esta condição fisiopatológica envolve uma seqüência orquestrada de eventos celulares e moleculares que apenas recentemente foram elucidados⁶.

A lesão de isquemia-reperusão estabelece-se em período de várias horas (2–4 horas) e envolve dois eventos distintos e relacionados entre si: o gatilho endotelial e a amplificação neutrofílica. O principal evento precoce, que leva à disfunção endotelial, é a perda da liberação endotelial de NO, e a segunda fase do processo é a amplificação dos polimorfonucleares que, em última análise, determina a aderência destas células ao endotélio. Como a reduzida liberação de NO é um evento fisiopatológico precoce e relevante na lesão de reperusão, foi proposto que o NO fosse repostado como forma de aliviar os efeitos da lesão endotelial em diversas condições clínicas, como em oclusão coronariana aguda⁶.

Dose, administração e retirada do tratamento com NOi

A administração de NOi começa com a realização de um teste de resposta de quatro horas de duração. No protocolo que publicamos em 2001⁴¹, a administração iniciou-se com dose teste de 20 ppm de NOi por 30 minutos e, qualquer que fosse a resposta, a concentração era reduzida para 10 ppm e depois de 30 minutos para 5 ppm, sendo esta dose mantida por mais três horas para completar quatro horas do teste de

resposta. Tal cuidado é importante, uma vez que é descrito na literatura que a resposta ao NOi pode manifestar-se apenas após quatro horas⁴⁸. Posteriormente, os pacientes foram mantidos com a menor dose que se associava com resposta positiva (aumento maior ou igual a 10 mmHg na relação PaO_2/FiO_2). A dose máxima, na maioria das situações clínicas, é de 20 ppm para iniciar o teste de resposta. Se o paciente não for responsivo, pode-se aumentar a dose inicial para 40 ppm, lembrando que o objetivo do tratamento é manter o paciente na menor dose que se associe com efeito benéfico sobre a oxigenação. O tempo limite de uso ainda não foi estabelecido pela literatura.

Ainda controverso é o que considerar como resposta positiva ao tratamento com o gás. Há autores que relatam que qualquer melhora da oxigenação deve ser considerada como resposta positiva, principalmente em casos de SDR grave. O Departamento de Terapia Intensiva da Sociedade de Pediatria de São Paulo recomenda que se considere como resposta positiva um aumento de 10% a 20% na PaO_2 ou na relação PaO_2/FiO_2 ⁴⁹.

A administração segue normas já estabelecidas^{41,48}. Resumidamente, uma fração de NOi é 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 tubo endotraqueal. As concentrações de NOi e de (dióxido de nitrogênio) NO_2 são continuamente medidas por meio de sensor eletroquímico ou de quimioluminescência a partir de amostras de gás, obtidas o mais perto possível do tubo endotraqueal. O alarme audiovisual deve ser mantido em um ppm acima da dose de NOi administrada e no nível máximo de NO_2 de 3 ppm. O sensor eletroquímico deve ser calibrado imediatamente antes da administração do NOi para cada paciente, e deve-se proceder a lavagem de todo o sistema com o gás antes da sua utilização.

Precauções e efeitos adversos

Os principais problemas relativos à administração do NOi são a formação do NO_2 , metemoglobinemia e o efeito rebote⁶.

O dióxido de nitrogênio é produzido a partir do NO e oxigênio. O NO_2 produz dano pulmonar oxidativo, resultando na geração de radicais livres que podem oxidar aminoácidos e iniciar peroxidação lipídica na membrana celular. A lesão pulmonar é caracterizada por aumento da água extravascular pulmonar, extravasamento de eritrócitos, hiperplasia de pneumócitos do tipo II e acúmulo alveolar de fibrina, células polimorfonucleares e macrófagos. O NO_2 pode, também, comprometer a eficiência das defesas pulmonares². A taxa de produção do NO_2 depende da dose do NOi, FiO_2 utilizada e duração do tratamento com o gás, sendo a quantidade do NO_2 formado 1,1% da dose do NOi⁵⁷. Assim, é fundamental monitorar os níveis de NOi e de NO_2 .

Outro problema a ser evitado é a piora da oxigenação e o aumento da pressão da artéria pulmonar que ocorre depois da retirada abrupta do gás (fenômeno do rebote)⁴¹. Tal fenômeno pode ser explicado pelo fato de que o NO exógeno pode inibir de forma reversível a NOS presente nas vias aéreas e na circulação pulmonar e diminuir a produção pulmonar endógena do gás, havendo aumento rebote da pressão arterial pulmonar quando a administração da droga é interrompida abruptamente. Portanto, é fundamental elaborar protocolo para a retirada lenta do gás e evitar interrupção acidental ou falhas na administração, programando sistemas de reserva e de inalação de NO durante períodos de desconexão do ventilador.

A reação do NO com a hemoglobina produz metemoglobina. Níveis acima de 2% do total de hemoglobina podem prejudicar a liberação do oxigênio e piorar a hipóxia tecidual. Doses de NOi muito maiores do que aquelas usadas clinicamente não causam metemoglobinemia significativa em adultos⁵⁸. Nos trabalhos que publicamos não observamos metemoglobina acima de 2% do total de hemoglobina.

Os níveis de metemoglobina devem ser avaliados antes de começar a administração do gás, depois de uma hora e a qualquer aumento da dose. Após estabilização, a monitorização pode ser diária. Considera-se normal um nível de metemoglobina menor ou igual a 2%. Níveis de até 5% não exigem tratamento específico.

Apesar das preocupações, a terapêutica com NOi em doses que variam de 5 a 80 ppm tem se mostrado segura na maioria dos estudos clínicos.

Interação com outras drogas

Não há estudos que tenham avaliado a interação do NOi com outras drogas. As interações clínicas com outras medicações utilizadas no tratamento da insuficiência respiratória não podem ser excluídas. O NOi tem sido administrado em conjunto com dopamina, dobutamina, corticóides, surfactante e ventilação de alta frequência sem interações detectáveis⁶.

Contra-indicações

São descritas contra-indicações absolutas e relativas. Entre as absolutas, vale destacar o déficit de redutase de metemoglobina e a utilização em neonatos sabidamente dependentes de *shunt* sanguíneo da direita para a esquerda. Entre as relativas, são descritos os quadros de diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e falência cardíaca esquerda grave (classe III ou IV da NYHA)^{2,6}.

Conclusões

O óxido nítrico inalatório é um método terapêutico com amplas possibilidades de utilização clínica em pe-

diatria. Seu uso é seguro em ambiente de terapia intensiva, sob monitorização rigorosa. Como vasodilatador pulmonar seletivo, o NO tem efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e a ventilação, melhorando rapidamente crianças com hipóxia. Estudos controlados que enfoquem a administração precoce do gás são necessários em muitas condições, principalmente na SDRA, e antes que estes sejam concluídos, seu uso deve ser considerado investigativo.

Referências bibliográficas

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth* 1997; 44:973-88.
3. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. *Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacol Rev* 1991;43: 109-34.
4. Vallance P. Nitric oxide: therapeutic opportunities. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:1-10.
5. Koh Y, Hurford WE. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: from bench to bedside. *Intern Anesth Clin* 2003;41:91-102.
6. Gianetti J, Bevilacqua S, De Caterina R. Inhaled nitric oxide: more than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest* 2002;32:628-35.
7. Wang S, Yan L, Wesley RA, Danner RL. Nitric oxide increases tumor necrosis factor production in differentiated U937 cells by decreasing cyclic AMP. *J Biol Chem* 1997;272:5959-65.
8. Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE, Laskin JD, Gardner CR, Laskin DL. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:931-8.
9. Sato Y, Walley KR, Klut ME, English D, D'yachkova Y, Hogg JC, et al. Nitric oxide reduces the sequestration of polymorphonuclear leukocytes in lung by changing deformability and CD 18 expression. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1469-76.
10. Neviere R, Mordon S, Marechal X, Buys B, Guery B, Mathieu D, et al. Inhaled nitric oxide modulates leukocyte kinetics in the mesenteric venules of endotoxemic rats. *Crit Care Med* 2000;28:1072-6.
11. Sehini-Kerth VB. Vascular biosynthesis of nitric oxide: effect on hemostasis and fibrinolysis. *Transfus Clin Biol* 1999;6:355-63.
12. Demirakça S, Dotsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, et al. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. *Crit Care Med* 1996;24:1913-19.
13. Gnarantmen J, Finner NN. Neonatal acute respiratory failure. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:227-32.
14. Saugstad O. Inhaled nitric oxide for preterm infants – still an experimental therapy? *Lancet* 1999;354:1047-8.
15. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
16. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF. 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.

17. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1066-77.
18. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
19. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998;132:731-4.
20. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JS, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
21. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000509.
22. Finner NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000399.
23. Members of The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *J Pediatr* 2000;136:611-617.
24. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;12:319-22.
25. Redding GJ. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:261-6.
26. 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.
27. Gattinoni L, Presenti A, Bombino M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
28. Kolobow T, Moretti MO, Fumagelli R. Severe impairment of lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:312-5.
29. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7.
30. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema: interaction with previous lung alterations. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1568-75.
31. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000;284:43-4.
32. 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;342:1301-8.
33. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
34. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994;124:881-8.
35. Lotti GA, Olivei MC, Palo A, Galbusera C, Veronesi R, Braschi A. Acute effects of inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Eu Respir J* 1998;12:1164-71.
36. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-8.
37. Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, Kikuta K, Sato T. Efficacy of inhaled nitric oxide in children with ARDS. *Chest* 1998;114:827-33.
38. 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.
39. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. 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.
40. Clark RH. How do we safely use inhaled nitric oxide? *Pediatrics* 1999;103:296-7.
41. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Carpi MF, Moraes MA, 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;42:527-34.
42. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002787.
43. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA, Carpi MF. Low mortality rate in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS) using inhaled nitric oxide (iNO) versus conventional therapy. Abstracts of the 4th World Congress on Pediatric Intensive Care; 2003 June 8-12; Boston, USA. No prelo.
44. Razavi HM, Werhun R, Scott JA, Weicker S, Wang le F, McCormack DG, et al. Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:868-73.
45. Johannigan JA, Davis K Jr, Miller SL, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, et al. Prone positioning and inhaled nitric oxide: Synergic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001;50:589-596.
46. Mehta S, MacDonald R, Hallet 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;31:383-9.
47. Putensen C, Rasanen J, Lopez F, Downs JB. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 1994;106:1563-9.
48. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TD, Higenbottam T, Latimer R, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. *Intensive Care Med* 1997;23:1212-18.
49. Fioretto JR. Óxido nítrico inalatório na síndrome do desconforto respiratório agudo em pediatria. *Rev Paul Pediatria* 2000;18:201-4.
50. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002;88:658-64.
51. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. *Lancet* 2000;356:1464-9.
52. Haydar A, Malhere T, Mauriat P. Inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease. *Lancet* 1992;340:1545.
53. Gladwin MT, Schechter AN. Nitric oxide therapy in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:333-42.
54. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarck R. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:982-8.

55. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crises in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003;289:1136-42.
56. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992;90:421-8.
57. Breuer J, Waidelich F, von Brenndorff I, Sieverding L, Rosendahl W, Baden W, et al. Technical considerations for inhaled nitric oxide therapy: time response to nitric oxide dosing changes and formation of nitric dioxide. *Intensive Care Med* 1997;156:460-2.
58. Lotti GA, Olivei MC, Palo A, Galbusera C, Veronesi R, Braschi A. Acute effects of inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Eu Respir J* 1998;12:1164-71.

Endereço para correspondência:

Dr. José Roberto Fioretto

UNESP – Faculdade de Medicina de Botucatu – Dep. Pediatria
CEP 18618-970 – Botucatu – SP

Tel./Fax: (14) 6802.6274 – 6802.6083

E-mail: jrf@fmb.unesp.br