

MÁRIO FERREIRA CARPI

**Efeito Imediato e Prolongado da Administração
Precoce de Óxido Nítrico Inalatório em Crianças
Portadoras de Síndrome do Desconforto Respiratório
Agudo**

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Pediatria para obtenção do título de Doutor.*

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Fioretto

Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

- 2003-

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Carpi, Mário Ferreira.

Efeito imediato e prolongado da administração precoce de óxido nítrico inalatório em crianças portadoras de síndrome do desconforto respiratório agudo / Mário Ferreira Carpi. – 2003.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2003.

Orientador: José Roberto Fioretto

Assunto CAPES: 40101088

1. Síndrome do desconforto respiratório

CDD 618.92012

Palavras-chave: Síndrome do desconforto respiratório agudo; Óxido nítrico inalatório; Ventilação pulmonar mecânica

**Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva
Pediátrica do Hospital das Clínicas de Botucatu e
Departamento de Pediatria da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP**

**Este trabalho teve o apoio financeiro da FAPESP
Processo nº 2001/04971-3**

“ ... Olhai os lírios do campo, como eles crescem: não trabalham nem fiam;

Eu vos digo que nem mesmo Salomão, em toda a sua glória, se vestiu como qualquer deles.

Pois, se Deus assim veste a erva do campo, que hoje existe, e amanhã é lançada ao fogo, não vos vestirá muito mais a vós ?...”

(Mateus 6: 28-30)

Agradeço a **Deus**, por tudo que tenho vivido.

Dedico este trabalho

À minha esposa **Valéria**,
há 15 anos companheira de todos os momentos
e que me faz um ser humano melhor.

Às minhas filhas **Amanda e Beatriz**,
que dão sentido à minha vida por me ensinarem
a verdadeira dimensão do amor.

Ao meu orientador, professor e amigo **Dr. José Roberto Fioretto**,
responsável direto pela minha formação em Medicina Intensiva Pediátrica, por
me ajudar a transformar o sonho deste trabalho em realidade e incentivar
constantemente meu crescimento profissional.

Agradecimentos

Aos meus pais, **Mario e Lélia**, que estão sempre presentes em minha vida, pelo estímulo e pelas demonstrações de amor.

Aos meus avós, **Eloy e Alice**, exemplos de vida, honestidade e dedicação à família, que me apoiaram em todas as fases de minha vida.

Ao **Prof. Dr. Rossano César Bonatto**, amigo e colega de trabalho na UTI-Pediátrica, pelo auxílio na execução deste trabalho e pelos conselhos sempre bem-vindos.

Aos amigos da UTI-Pediátrica, especialmente à doutora **Sandra Mara Queiroz Ricchetti** e ao doutor **Marcos Aurélio de Moraes**, pela participação na elaboração e aplicação do protocolo de tratamento que originou este trabalho e pelas palavras de incentivo.

Aos colegas do Departamento de Pediatria, em especial ao **Prof. Dr. Flávio Luís Moreira**, pioneiro na criação da UTI-Pediátrica, pelo constante estímulo à minha formação acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani**, Professor Titular do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências do Câmpus de Botucatu – UNESP, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Aos funcionários da Secretaria do Departamento de Pediatria, pelos serviços prestados sempre de forma eficiente e carinhosa.

Ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela confiança e oportunidade de desenvolvimento deste trabalho.

ÍNDICE

1. Introdução.....	02
2. Objetivos.....	12
3. Pacientes e Métodos.....	14
3.1 Constituição dos Grupos – Critérios de Inclusão e Exclusão	14
3.2 Monitorização.....	15
3.3 Terapia Convencional.....	16
3.4 Administração de NOi.....	17
3.5 Protocolo de administração de NOi	17
3.6 Análise estatística.....	19
4. Resultados	22
4.1 Resposta imediata e prolongada ao NOi.....	22
4.1.1 Resposta imediata.....	22
4.1.2 Resposta prolongada	23
4.2 Comparação entre os grupos quanto à resposta ao NOi	24
Tabelas e Figuras.....	28
5. Discussão	36
5.1. Características Clínicas dos Pacientes	36
5.2. Protocolo de Administração de NOi e Seleção dos Pacientes	36
5.3. Resposta ao Tratamento com NOi	38
5.3.1. Resposta Imediata – Teste de resposta de 4 horas	38
5.3.2. Resposta Prolongada	39

5.4. Desmame do NOi	41
5.5. Efeitos Colaterais	41
5.6. Comparação entre GTC e GNO	43
5.7. Limitações e Implicações do Estudo	47
6. Conclusões	49
7. Resumo	51
8. Summary	55
9. Referências Bibliográficas	58
10. Apêndice	71

Lista de Abreviaturas

FC	Frequência cardíaca
FiO₂	Fração inspirada de oxigênio
GNO	Grupo Óxido Nítrico
GTC	Grupo Terapia Convencional
IO	Índice de Oxigenação ($\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ cmH}_2\text{O/mmHg}$)
LPIVM	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
MAP	Pressão média de vias aéreas
NO	Óxido nítrico
NOi	Óxido nítrico inalatório
NOS	Óxido nítrico sintase
PAM	Pressão arterial média
PaCO₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial (mmHg)
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg)
Peep	Pressão expiratória final positiva (cm H₂O)
Pip	Pico de pressão inspiratória (cm H₂O)
ppm	Partes por milhão
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PVC	Pressão venosa central
Relação V/Q	Relação ventilação / perfusão
RVP	Resistência vascular pulmonar
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SaO₂	Saturação arterial de oxigênio
SDMOS	Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
TVM	Tempo de ventilação mecânica
TI	Tempo de internação na UTIP
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VC	Volume corrente
VM	Ventilação mecânica

1 - Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), descrita por Ashbaugh et al., em 1967, é a forma clínica mais grave e o espectro final da lesão pulmonar aguda. A doença caracteriza-se 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 ventilação/perfusão (áreas pulmonares pobremente ou não ventiladas com manutenção da perfusão capilar - *shunt* intrapulmonar) e hipoxemia refratária à administração de oxigênio (SESSLER, 1998). Além disso, existe aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) produzido por uma combinação complexa de lesão pulmonar primária, em consequência 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 cardíaco (SIBBALD et al., 1983).

Os critérios diagnósticos da síndrome foram estabelecidos pela Conferência de Consenso Americana-Européia, 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, 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 (BERNARD et al. 1994).

Do ponto de vista anátomo-patológico, 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 terminal (TOMASHEFSKI, 1990).

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 adjacentes (TOMASHEFSKI, 1990; PEREIRA, 1997). 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, compreendida 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 denso (FUKUDA et al., 1987).

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 com células esparsas. 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 serpentinas 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 (TOMASHEFSKI, 1990; PEREIRA, 1997).

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

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 31% a 60% em adultos (MILBERG et al., 1995; BROWER et al., 2000) e de 43% a 62% em crianças (DAVIS et al., 1993; TIMMONS et al., 1995; OKAMOTO et al., 1998; FIORETTO et al., 2001a). Permanece controverso

se pacientes com SDRA primária têm a mesma evolução daqueles nos quais a síndrome associa-se à doença sistêmica (GATTINONI et al., 1988). Segundo REDDING (2001), a mortalidade em crianças com SDRA secundária varia de 46% a 65%, podendo ser ainda maior (67% a 95%) quando associada à Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (REDDING GJ; 2001).

A terapêutica convencional empregada na SDRA inclui controle da causa subjacente, suporte hemodinâmico e ventilatório, além de rigoroso controle hidro-eletrolítico, da coagulação sanguínea e do metabolismo ácido-básico (MC INTYRE et al., 2000; FIORETTO et al., 2001a). A ventilação mecânica (VM) constitui um dos pilares do tratamento à medida que possibilita melhora da oxigenação por recrutamento alveolar, com restabelecimento da relação entre a ventilação alveolar e a perfusão pulmonar (TRONCY et al., 1997). 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 pressão inspiratória (Pip) altos.

Em três trabalhos do grupo de GATTINONI (GATTINONI et al., 1987; GATTINONI & PRESENTI, 1987; GATTINONI et al., 1988) foi observado, por meio de estudo tomográfico dos pulmões, que o comprometimento do parênquima pulmonar não é homogêneo na SDRA, existindo áreas de pulmão normal. Paralelamente, diversas publicações (KOLOBOW et al., 1987; HICKLING, 1992; PARKER et al., 1993; SLUTSKY, 1993; DREYFUSS et al., 1995) alertaram para a 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 lesão pulmonar é determinada por ciclos contínuos de estiramento e colapamento de unidades

alveolares normais, quando altos volumes correntes são empregados. Este tipo de lesão pulmonar foi denominado de volutrauma (KOLOBOW et al., 1987; HICKLING et al., 1990).

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 SDRA, determina lesão estrutural em áreas de pulmão até então sadias, agravando a hipoxemia e piorando a evolução dos pacientes. A VM mais agressiva pode, também, propiciar lesão alveolar inflamatória (biotrauma) mimetizando as lesões anátomo-patológicas da SDRA em áreas pulmonares sadias (SLUTSKY, 1999; RANIERI et al., 2000). A recomendação atual para VM protetora em SDRA (HICKLING et al., 1990; SLUTSKY, 1993; AMATO et al., 1995) é a de que se utilize volume corrente de até 8 ml/Kg, limitando a Pip em 35 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).

A hipoxemia e a hipercapnia permissivas foram marcos na VM de pacientes com SDRA e têm contribuído para diminuição significativa da mortalidade (HICKLING et al., 1994; BROWER et al., 2000). FIORETTO et al. (2001a) publicaram estudo prospectivo em crianças com SDRA tratadas com VM protetora (VC limitado em 8 ml/Kg e Pip em 35 cm/H₂O) e observaram redução de 25% na mortalidade comparada com estudo anterior (FIORETTO et al., 1995), quando ainda não havia o conceito de estratégias protetoras de VM.

Levando-se em conta a fisiopatologia da doença, entende-se que a administração de drogas vasodilatadoras seria útil na terapêutica da SDRA por possibilitar reequilíbrio da relação ventilação-perfusão (relação V/Q). No entanto, os vasodilatadores intravenosos disponíveis no mercado não

apresentam especificidade para o leito vascular pulmonar, podem reduzir a pressão arterial sistêmica e agravar ainda mais o desvio sanguíneo intrapulmonar por vasodilatação não seletiva de artérias que perfundem áreas pulmonares mal ventiladas, piorando a relação V/Q nestas áreas e prejudicando a oxigenação (RADERMACHER et al., 1989).

Em 1980, FURCHGOTT & ZAWADZKI demonstraram que o relaxamento da musculatura lisa vascular induzido pela acetilcolina exigia a presença de células endoteliais íntegras e que este efeito era mediado por um fator humoral denominado fator de relaxamento derivado do endotélio. Em 1987, os estudos de dois grupos de pesquisadores, PALMER et al. e IGNARRO et al., identificaram o óxido nítrico (NO) como sendo análogo ao fator de relaxamento endotelial.

O NO é produzido a partir da oxidação da L-arginina, sendo a reação catalisada por enzimas do grupo óxido nítrico sintase (NOS) (ROBBINS & GRISHAM, 1997; TRONCY et al., 1997). Existem três isoformas descritas de NOS: 1- forma constitutiva (cNOS), incluindo a endotelial (eNOS; NOS III), relacionada à resposta vasodilatadora dependente do endotélio; 2 - forma neuronal (nNOS; NOS I), encontrada predominantemente no tecido cerebral e 3 - forma induzível (iNOS; NOS II), encontrada em vários órgãos e tecidos. Esta última forma é induzida por endotoxinas bacterianas e citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1- β (IL- β) e γ interferon (γ -IFN).

Os efeitos biológicos do NO foram inicialmente descritos em 1992 (KINSELLA et al., 1992; ROBERTS et al., 1992), quando o gás foi eleito a molécula do ano pela revista *Science* (CULOTTA & KOSHLAND, 1992). Entre seus efeitos destacam-se: na musculatura lisa dos vasos, o controle do

tônus vascular por meio da ativação da guanil-ciclase e aumento da produção do GMP-cíclico, levando ao relaxamento da musculatura; no cérebro, atuação como neurotransmissor, mediando a ação do glutamato. Além disso, o NO e os produtos de sua oxidação, tais como NO₂ (dióxido de nitrogênio), N₂O₃ (trióxido de dinitrogênio) e o ONOO⁻ (peroxinitrito) podem produzir efeito bactericida e citotóxico, modular reações inflamatórias agudas e crônicas, exibindo efeitos antiinflamatórios (diminuição da ativação de linfócitos e da adesão leucocitária) ou pró-inflamatórios (aumento da migração de leucócitos, da permeabilidade vascular e edema), relaxar a musculatura traqueal e exercer efeito broncodilatador. Em contraste com sua ação broncodilatadora, o NO pode estreitar as vias aéreas pela potente dilatação dos vasos brônquicos.

Quando administrado por via inalatória, o NO promove vasodilatação seletiva de áreas pulmonares bem ventiladas. Desta forma, há aumento do fluxo sanguíneo para essas áreas e desvio do sangue de regiões mal ventiladas, com otimização da relação V/Q (CIOFFI & OGURA, 1995). Esta ação determina melhora da oxigenação, redução da resistência vascular pulmonar e, portanto, diminuição da pós-carga ventricular direita, com aumento do débito cardíaco (GREENE & KLINGER et al., 1998).

Tais efeitos seriam úteis na SDRA, pois permitiriam a redução de parâmetros ventilatórios, com diminuição do risco de aparecimento de LPIVM e redução da morbidade e da mortalidade (GERMAIN et al., 1995). 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 sistêmica (MONCADA & HIGGS, 1993).

O primeiro trabalho que avaliou os efeitos biológicos do óxido nítrico inalatório (NOi) foi publicado em 1993 por ROSSAINT et al. 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. 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 (JOHANNIGMAN et al., 1997; MANKTELOW et al., 1997; MICHAEL et al., 1998; LOTTI et al., 1998; TRONCY et al., 1998) e em crianças (DAY et al., 1996; NAKAGAWA et al., 1997; GOLDMAN et al., 1997; DAY et al., 1997; OKAMOTO et al., 1998; REAM et al., 1999) evidenciaram apenas resposta imediata ao gás. Entretanto, DELLINGER et al. (1998), estudando adultos com SDRA, observaram melhora no índice de oxigenação ($IO = \text{Pressão Média de Vias Aéreas} \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$; cmH₂O/mmHg) ao longo de quatro dias.

Em pediatria, DOBYNS et al. (1999), estudando 108 pacientes com insuficiência respiratória aguda ($IO \geq 15$ cm H₂O / mmHg), observaram resposta prolongada ao NOi quando comparado com placebo, ao longo de 72 horas, somente em dois subgrupos de pacientes: aqueles com $IO \geq 25$ cm H₂O / mmHg no início do estudo e nos pacientes imunodeprimidos. Estes 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. A hipótese de que a resposta ao NOi depende do momento de sua introdução já foi relatada em outros trabalhos (LOWSON et al., 1996; CLARK, 1999), introduzindo o conceito de que o tratamento precoce com o gás pode ser mais efetivo (FRIESE et al., 1996; TRONCY et al., 1998; DEMIRAKÇA et al., 1996). Recentemente, administrando NOi

precocemente, isto é, 12 horas após o diagnóstico de SDRA, FIORETTO et al. (2001b) demonstraram efeito imediato e prolongado do gás sobre a oxigenação, com mortalidade de 10%.

Mais recentemente, foi publicada pela *The Cochrane Library* uma revisão sistemática da literatura a respeito dos efeitos do NOi em insuficiência respiratória aguda hipoxêmica de crianças e adultos (SOKOL et al., 2002). Cinco ensaios clínicos controlados foram analisados, estudando 535 pacientes. Os autores concluíram que o gás pode ser utilizado como terapia de salvamento nas primeiras 24 horas da doença. Entretanto, vale destacar que dos cinco estudos considerados, apenas DOBYNS et al. (1999) analisaram crianças, dificultando conclusões a respeito dos efeitos do NOi em pediatria. Também, apenas um dos estudos citados avaliou a influência do tratamento com NOi sobre o tempo de internação na UTI e sobre o tempo de utilização de VM.

Assim, a questão sobre o potencial efeito da terapia com NOi em pacientes com SDRA está para ser definida, principalmente em crianças, onde os relatos dos efeitos imediato e prolongado do gás são ainda mais escassos.

2 – Objetivos

Os objetivos do estudo foram:

1 - Determinar o efeito imediato e prolongado do NOi sobre alguns índices de oxigenação e parâmetros ventilatórios, analisar o processo de retirada e os possíveis efeitos colaterais do gás.

2 – 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 ventilação mecânica, comparando um grupo de pacientes pediátricos com SDRA tratados com NOi associado à terapia convencional, avaliados prospectivamente, com um grupo de crianças estudadas no período de agosto de 1996 a agosto de 1998, que foram tratadas apenas com terapia convencional (FIORETTTO et al., 2001a).

3. Pacientes e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-UNESP. Foi obtido consentimento por escrito dos pais ou responsáveis pelas crianças antes da inclusão das mesmas no protocolo de utilização do NOi.

3.1. – Constituição dos Grupos – Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas crianças de um mês a 12 anos de idade, admitidas na UTIP do Hospital das Clínicas da UNESP – Botucatu, que preencheram os critérios diagnósticos de SDRA de acordo com a Conferência de Consenso Americana-Européia (BERNARD et al., 1994).

O trabalho foi um estudo observacional de dois grupos de pacientes. O grupo terapia convencional (GTC; $n = 21$) foi composto por crianças admitidas no período de agosto de 1996 a agosto de 1998 e que receberam terapia convencional para SDRA, utilizando-se técnicas protetoras de VM. Este grupo faz parte de uma série histórica de casos publicada em 2001 (FIORETTO et al., 2001a). O outro grupo de pacientes, seguido prospectivamente de novembro de 1998 a agosto de 2002, foi composto por crianças que receberam NOi associado à terapia convencional (grupo óxido nítrico - GNO; $n = 18$).

Nos dois grupos foram incluídos apenas os pacientes que mantinham $\text{SaO}_2 < 90\%$ a despeito da utilização de $\text{FiO}_2 = 0,6$ e de Peep (pressão expiratória final positiva) = 10 cmH_2O . Obedecendo este critério, três pacientes (2 óbitos) foram excluídos do grupo de comparação histórico publicado em 2001.

Os critérios de exclusão foram os mesmos para ambos os grupos, sendo que os pacientes com cardiopatia congênita, doença pulmonar crônica e evidência clínica de sobrecarga hídrica foram excluídos.

3.2. – Monitorização

Os pacientes dos dois grupos foram acompanhados clinicamente seguindo protocolo comumente empregado em unidades de terapia intensiva. Todas as crianças tiveram monitorização contínua da pressão arterial sistólica, diastólica e média, invasiva (cateter em artéria radial) para os pacientes em uso de drogas vasopressoras e não invasiva para os demais, assim como da frequência cardíaca (FC). Sempre que necessário foram analisadas a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e a pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2), medidas em milímetros de mercúrio (mmHg), e a saturação arterial de oxigênio (SaO_2). Outros valores bioquímicos necessários para o cálculo do escore Pediatric Risk of Mortality (PRISM – POLLACK et al., 1988), no momento do diagnóstico de SDRA, e para avaliar a presença de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS) foram obtidos a partir de acesso venoso central. A função pulmonar foi avaliada por meio do índice de oxigenação ($\text{IO} = \text{Pressão Média de Vias Aéreas} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$; $\text{cmH}_2\text{O/mmHg}$), usado não apenas como medida da oxigenação, mas também como indicador da agressividade da VM, e por meio da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg). Também foi determinada a pressão aérea média (MAP), outro indicador da intensidade de utilização da VM, fornecida continuamente pelos aparelhos de VM utilizados. A concentração de metahemoglobina foi medida diariamente naqueles pacientes que receberam NOi.

A ocorrência concomitante de SDMOS foi atestada de acordo com os critérios descritos por WILKINSON et al. (1987) e modificados por FIORETTO et al. (1993). Seps e choque séptico foram definidos de acordo com os critérios publicados em 1992 (*Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*).

3.3. – Terapia Convencional

O suporte ventilatório foi realizado por meio de ventiladores ciclados a tempo e limitados à pressão com fluxo contínuo. A Peep foi aumentada de dois em dois centímetros de água para recrutar volume pulmonar e maximizar a oxigenação, evitando-se sinais clínicos e radiográficos de hiperinsuflação pulmonar. A pressão inspiratória (Pip) foi limitada a 35 cmH₂O, permitindo hipercapnia e aceitando SaO₂ de 90%. A escolha do aparelho de VM foi efetuada levando-se em conta os protocolos de ventilação estabelecidos na unidade, dependendo do peso da criança (menos de 10Kg: Sechrist IV-100B; Sechrist Industries; Anaheim, USA; mais de 10Kg: Inter 5; Intermed; São Paulo, Brasil).

Como rotina para a condução dos casos de SDRA, além do tratamento da doença de base, todos os pacientes foram sedados por meio de infusão intravenosa (IV) contínua de midazolam e/ou fentanil e, quando necessário, foram curarizados por meio de infusão IV contínua de atracurium. O suporte hemodinâmico incluiu a otimização da volemia, guiada pela pressão venosa central (PVC), e a administração contínua de drogas inotrópicas/vasoativas (dopamina, dobutamina e noradrenalina) quando a adequação volêmica não garantiu a estabilidade hemodinâmica.

3.4. – Administração de NOi

A administração de NOi seguiu normas e técnicas previamente descritas (CUTHBERTSON et al., 1997a; CUTHBERTSON et al., 1997b; FRANCOE et al., 1998; FIORETTO et al., 2001b). O NO misturado com nitrogênio foi obtido a partir de tanques de alumínio de 20-L conectados a regulador de pressão (*AGA Medical S.A*, São Paulo, Brasil). A concentração nos tanques foi certificada pelo fabricante como sendo 300 partes por milhão (ppm) de NO em nitrogênio. Uma fração de NOi era 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 (NO₂) foram continuamente 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 tubo endotraqueal. O alarme audiovisual foi mantido em 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 imediatamente antes da administração do NOi para cada paciente.

3.5. – Protocolo de administração de NOi

A administração de NOi iniciou-se uma hora depois dos pacientes do GNO estarem com uma Peep ≥ 10 cmH₂O e mantendo SaO₂ $< 90\%$ a despeito da utilização de FiO₂ $\geq 0,6$. Este nível de Peep foi definido para garantir que o NOi alcançasse unidades alveolares minimamente abertas. Antes de iniciar a administração do NOi, os pacientes deveriam apresentar estabilidade hemodinâmica.

Os pacientes do GNO foram admitidos no estudo imediatamente após o preenchimento dos critérios de seleção previamente descritos, tempo no qual os dados respiratórios e hemodinâmicos correspondentes ao momento imediatamente antes da introdução da terapia com NOi (tempo zero = T_0) foram obtidos. Sob estas condições, iniciou-se o teste de resposta com dose de NOi de 20 ppm por 30 minutos (tempo 30 minutos = T_{30min}). 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 (tempo quatro horas = T_{4h}). No final de cada período era obtida gasometria arterial colhida por punção da artéria radial ou por meio de cateter inserido para monitorização invasiva da pressão arterial (CUTHBERTSON et al., 1997a; FIORETTO et al., 2001b).

Durante as quatro horas do teste de resposta, o tratamento convencional aplicado e os parâmetros ventilatórios permaneceram inalterados. Foram considerados responsivos ao NOi os pacientes que apresentaram aumento maior ou igual a 10 mmHg na relação PaO_2/FiO_2 (FINER et al., 1994) acima dos valores basais, ao final das quatro horas do teste, sob dose de 5 ppm. Se não houvesse resposta, uma nova triagem com dose teste inicial de 40 ppm era realizada e, se mesmo assim, os pacientes não respondessem, diariamente um novo teste com 20 ppm era realizado. Baseado no teste de resposta, a terapia com NOi era mantida com uma dose de 5 ppm para as crianças responsivas até que se obtivesse $SaO_2 \geq 90\%$ com $FiO_2 < 0,6$. Atingida essa condição, a dose do NOi era reduzida em 1 ppm/hora até a retirada completa do gás, em período de seis a doze horas. Se durante a retirada do gás ocorresse diminuição da PaO_2 sendo necessário aumento de 20% ou mais na FiO_2 , a terapia com o NOi era reiniciada na dose imediatamente anterior a sua

suspensão. Foi objetivo do estudo manter os pacientes com a menor dose de NOi que se associasse com melhora da oxigenação.

Para propósito de análise, as médias das doses de NOi e os níveis da FiO₂ e da Pip foram avaliados do final das quatro horas do teste de resposta até o final do dia de início da terapia com o gás (d0) e nos dias subsequentes (d1, d2, d3,...).

3.6 – Análise Estatística

Os pacientes dos grupos em estudo foram comparados quanto à idade, sexo, relação PaO₂/FiO₂, IO, MAP, PaCO₂, score PRISM e risco de morte no momento do diagnóstico de SDRA. Foram comparados, ainda, a duração da ventilação mecânica e o tempo de internação na UTIP, a evolução dos parâmetros ventilatórios (Pip e FiO₂) ao longo do tratamento, bem como a mortalidade entre os grupos. As variáveis com distribuição normal de probabilidades foram comparadas quanto aos grupos de terapia por meio do teste *t* para amostras independentes e foram expressas como média e desvio-padrão e aquelas que não apresentaram distribuição normal, como mediana e variação, sendo usado o teste de Mann-Whitney (STREINER & NORMAN, 1994). A análise de distribuição percentual do sexo e de alta/óbito dos pacientes, por grupo, foi realizada utilizando-se o teste de Goodman (GOODMAN, 1964; GOODMAN, 1965).

No GNO foram avaliadas a relação PaO₂/FiO₂, IO, PaCO₂, FC e a pressão arterial média (PAM) nos diferentes momentos do teste de resposta (T0, T30min e T4h). As variáveis ventilatórias (Pip e FiO₂) e o IO foram avaliados ao longo dos dias de utilização do gás (d0, d1, d2 ...), sendo os resultados expressos em média e desvio-padrão quando houve distribuição

normal de probabilidades e como mediana e variação em caso contrário. Para comparar as variáveis durante o teste de resposta e nos dias subsequentes ao tratamento com NOi foi usada a análise de medidas repetidas (teste paramétrico - WICHERN & JOHNSON, 1992) e o teste de variância de Friedman (teste não paramétrico – STREINER & NORMAN, 1994).

Para comparar os grupos quanto à evolução da Pip e da FiO₂ utilizou-se a técnica da análise de perfil para dois grupos independentes considerados em quatro momentos de avaliação (WICHERN & JOHNSON, 1992).

Todas as análises estatísticas foram efetuadas considerando-se o nível de significância igual a 5%.

4 – Resultados

4.1 – Resposta imediata e prolongada ao NOi

A terapia com NOi foi iniciada precocemente, sendo a mediana do período entre o estabelecimento do diagnóstico de SDRA e o início da terapia com o gás de 1,5 horas (1 – 96 horas). A mediana do tempo de utilização de VM antes da inclusão dos pacientes do GNO no estudo foi de 16,5 horas (1 – 233 horas).

4.1.1 - Resposta imediata

A Tabela 1 mostra a evolução dos índices de oxigenação, trocas gasosas e variáveis hemodinâmicas durante as quatro horas do teste de resposta.

Imediatamente antes do início da terapia com NOi os pacientes do GNO apresentavam hipoxemia grave, demonstrada pelos valores da média e desvio padrão da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de $70,08 \pm 24,1$ mmHg e pelos valores da mediana e variação do IO de 29,95 (19 - 75 cmH₂O/mmHg) em T_0 , com ventilação otimizada há pelo menos 1 hora. No final do teste de resposta de quatro horas (T_{4h}), com o NOi em 5 ppm, com exceção de um paciente, todos exibiram resposta positiva. Este único paciente não responsivo apresentou instabilidade hemodinâmica atribuída à evolução do choque séptico, sendo necessária a introdução de dobutamina. Restabelecido o quadro hemodinâmico, o paciente mostrou-se responsivo ao NOi, sendo novamente incluído no estudo.

Houve aumento significativo da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em $T_{30\text{min}}$ e T_{4h} em relação a T_0 ($T_0:70,08\pm24,1$; $T_{30\text{min}}:110,22\pm34,7$; $T_{4h}:128,72\pm50,6$ – $T_0 < T_{30\text{min}} = T_{4h}$ – $p < 0,001$) e redução do IO em $T_{30\text{min}}$ e T_{4h} em relação a T_0 ($T_0:29,95$; $T_{30\text{min}}:18,55$; $T_{4h}:15,95$ – $T_0 > T_{30\text{min}} = T_{4h}$ – $p < 0,001$). A porcentagem de melhora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e do IO em T_{4h} , em relação aos valores basais, foi de 83,6% e de 46,7%, respectivamente. Durante o teste de resposta houve redução dos valores da média e desvio padrão da FC em $T_{30\text{min}}$ e T_{4h} em relação ao T_0 ($T_0:150\pm15$; $T_{30\text{min}}:145\pm15$; $T_{4h}:143\pm12$ – $T_0 > T_{30\text{min}} = T_{4h}$ – $p < 0,01$). Os valores das médias e desvios padrão da pressão arterial média ($T_0:59,56\pm10,86$; $T_{30\text{min}}:58,17\pm9,56$; $T_{4h}:57,94\pm8,34$ – $T_0 = T_{30\text{min}} = T_{4h}$ – $p > 0,05$) e os valores das medianas da PaCO_2 ($T_0:55,15$; $T_{30\text{min}}:53$; $T_{4h}:50,3$ – $T_0 = T_{30\text{min}} = T_{4h}$ – $p > 0,05$) não mostraram variação significativa. Aceitando-se hipercapnia, a PaCO_2 atingiu valores tão elevados quanto 101,1 mmHg.

Os resultados obtidos no teste de resposta possibilitaram que a administração de NOi continuasse em todas as crianças.

4.1.2 - Resposta prolongada

A Figura 1 ilustra a evolução dos valores do IO ao longo do tratamento com NOi. A terapia com o gás determinou melhora prolongada do IO nos dias subsequentes ao teste de resposta. Além disso, os parâmetros ventilatórios relacionados com maior risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (Pip e FiO_2) puderam ser reduzidos rapidamente, como pode ser observado na Tabela 2. Os valores das médias e desvios padrão da FiO_2 diminuíram significativamente de d0 para d1 e de d1 para d2 e para d3 ($d0:0,91\pm0,16$; $d1: 0,66\pm0,17$; $d2: 0,55\pm0,19$; $d3: 0,50\pm0,11$ – $d0 > d1 > d2 = d3$ –

$p < 0,001$). Da mesma forma, os valores das medianas da Pip foram reduzidos significativamente de d0 para d1 e de d1 para d2 e d3 (d0: 30; d1: 28; d2: 23,5; d3: 24 – $d0 > d1 > d2 = d3$ – $p < 0,001$).

A mediana do tempo de tratamento com NOi foi de 2 dias (1 – 6 dias) e a dose média utilizada foi de $4,03 \pm 1,59$ ppm.

Não foram observados efeitos adversos durante a administração do gás, sendo que os níveis de metahemoglobina não ultrapassaram 1% da hemoglobina total em nenhuma criança e a concentração máxima de NO₂ atingida foi de 1,5 ppm, abaixo do nível de segurança de 3 ppm.

A retirada do NOi, seguindo as regras previamente descritas no protocolo, causou “rebote” que aumentou a hipoxemia em duas crianças (Figura 1). A reinstalação do NOi corrigiu prontamente esse efeito e a terapia pôde ser descontinuada 24 horas mais tarde.

4.2 – Comparação entre os grupos quanto à resposta ao NOi

A Tabela 3 mostra a comparação dos grupos quanto à idade, sexo, diagnóstico primário, presença de SDMOS, utilização de drogas vasoativas, escore PRISM e risco de morte.

Os grupos não diferiram estatisticamente quanto à idade (GTC: mediana = 7 meses e variação de 1 a 113; GNO: mediana = 12,5 meses e variação de 1 a 132; $p > 0,05$) e sexo (masculino – GTC = 11; GNO = 9 - $p > 0,05$ e feminino – GTC = 10; GNO = 9 - $p > 0,05$). Em ambos os grupos houve predomínio dos quadros de sepse/choque séptico como diagnóstico primário (GTC = 61,9%; GNO = 55,6% - $p > 0,05$), assim como a maioria dos pacientes apresentou SDMOS (GTC = 66,7%; GNO = 61,1% - $p > 0,05$) e recebeu suporte com drogas vasoativas (GTC = 66,7%; GNO = 61,1% - $p >$

0,05). Os grupos mostraram-se homogêneos quanto à gravidade da doença avaliada pelo escore PRISM ($GTC = 22,83 \pm 6,9$; $GNO = 20,56 \pm 4,8$ - $p > 0,05$) e risco de morte nas primeiras 24 horas de internação ($GTC = 35,19 \pm 16,1$; $GNO = 36,6 \pm 15,5$ - $p > 0,05$).

A Tabela 4 mostra a comparação entre os grupos quanto às variáveis ventilatórias e quanto aos índices de oxigenação.

Os grupos não diferiram estatisticamente quanto aos valores das médias e desvios padrão da MAP utilizada ($GTC = 16,9 \pm 4,5$; $GNO = 19,48 \pm 4,4$ - $p > 0,05$) ou quanto aos valores das medianas da $PaCO_2$ ($GTC = 40,4$; $GNO = 55,1$ - $p > 0,05$). No entanto, os pacientes do GNO apresentaram valores médios e desvios padrão da relação PaO_2/FiO_2 menores ($GTC = 116,89 \pm 34,5$; $GNO = 71,29 \pm 24,1$ - $p < 0,001$) e valores das medianas do IO maiores ($GTC = 15,2$; $GNO = 24,3$ - $p < 0,001$) quando comparados com o GTC, denotando hipoxemia mais grave e pior função pulmonar no GNO, no momento do diagnóstico de SDRA.

Quando os grupos foram comparados quanto à evolução dos parâmetros ventilatórios ao longo do tratamento (Figura 2), observou-se que os valores da Pip (Figura 2A) foram significativamente mais baixos no GNO no terceiro dia de tratamento ($GTC = 28,3 \pm 5,85$; $GNO = 23,93 \pm 2,81$ - $p < 0,05$) enquanto que os valores da FiO_2 (Figura 2B) mostraram diferenças entre os grupos no d0, sendo maiores no GNO ($GTC = 0,64 \pm 0,16$; $GNO = 0,91 \pm 0,16$ - $p < 0,01$). Entretanto, a FiO_2 foi reduzida de d0 para d1 e de d1 para d2 no GNO, enquanto que no GTC não houve variação significativa na FiO_2 média ao longo de quatro dias de seguimento (d0: $0,64 \pm 0,16$; d1: $0,63 \pm 0,14$; d2: $0,58 \pm 0,19$; d3: $0,58 \pm 0,21$ - $d0=d1=d2=d3$ - $p > 0,05$).

Apesar da terapêutica com NO_i não ter alterado o tempo de internação na UTIP (GTC: 10 dias (2-49); GNO: 12 (6-26) - $p > 0,05$) e a duração da

ventilação mecânica (GTC: 9 dias (2-47); GNO: 10 (4-25) - $p > 0.05$), houve redução significativa da mortalidade, como apresentado na Figura 3. No GTC a mortalidade acumulada foi de 47,62%, correspondendo a 10 dos 21 pacientes, enquanto que no GNO apenas três dos 18 pacientes foram a óbito (16,67%).

Os valores individuais das variáveis analisadas, bem como as características clínicas dos pacientes de ambos os grupos são apresentados nas Tabelas I à XIII do apêndice.

Tabela 1 – Média e desvio padrão dos valores da relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial média (PAM), e mediana (variação) do índice de oxigenação (IO) e da pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) referentes aos momentos imediatamente antes da administração do óxido nítrico inalatório (T_0), após 30 minutos ($T_{30\text{min}}$) e ao final do teste de resposta de quatro horas ($T_{4\text{h}}$), aplicado aos pacientes do grupo NO.

Variável	Momentos		
	T_0	$T_{30\text{min}}$	$T_{4\text{h}}$
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$70,08 \pm 24,1$	$110,22 \pm 34,7^*$	$128,72 \pm 50,6^*$
IO (mmHg/cmH ₂ O)	29,95 (19 - 75)	18,55 * (10,1 - 44,6)	15,95 * (5,2 - 32)
FC (bpm)	150 ± 15	$145 \pm 15 \ddagger$	$143 \pm 12 \ddagger$
PAM (mmHg)	$59,56 \pm 10,86$	$58,17 \pm 9,56$	$57,94 \pm 8,34$
PaCO_2 (mmHg)	55,15 (20,7 - 92,2)	53 (22,5 - 85,2)	50,3 (17,5 - 101,1)

NO, óxido nítrico; mmHg, milímetros de mercúrio; cmH₂O, centímetros de água; bpm, batimentos por minuto.

*p < 0,001 comparado com T_0 ; $\ddagger$ p < 0,01 comparado com T_0 .

Testes estatísticos: Análise de medidas repetidas e Teste de Friedman.

Tabela 2 – Média e desvio padrão da fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e mediana (variação) da pressão inspiratória (Pip) do período do final do teste de resposta de quatro horas ao final do dia de início do tratamento com óxido nítrico (d_0) e dias subsequentes (d_1 , d_2 e d_3).

Momentos				
Variável	d_0	d_1	d_2	d_3
FiO_2	$0,91 \pm 0,16$	$0,66 \pm 0,17 *$	$0,55 \pm 0,19 *#$	$0,50 \pm 0,11 *#$
Pip (cm H_2O)	30 (25 - 35)	28 * (22 - 35)	23,5 *# (17 - 35)	24 *# (20 - 30)

cmH₂O, centímetros de água.

* $p < 0,001$ comparado com d_0 ; # $p < 0,001$ comparado com d_1 ;

Testes estatísticos: Análise de medidas repetidas e Teste de Friedman.

Tabela 3 – Comparação entre o grupo terapia convencional (GTC) e o grupo óxido nítrico (GNO) quanto à idade, expressa como mediana (variação), quanto ao escore Pediatric Risk of Mortality (PRISM) e risco de morte, expressos como média $\pm$ desvio padrão, quanto ao sexo, diagnóstico primário, presença da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS) e utilização de drogas vasoativas, expressos em porcentagem.

Variável	GTC (n=21)	GNO (n=18)	Nível Descritivo
Idade em meses	7 (1 - 113)	12,5 (1 - 132)	p > 0,05
Sexo (número)			
Masculino	11	9	p > 0,05
Feminino	10	9	
Diagnóstico primário			
Sepse/choque séptico (%)	13 (61,9)	10 (55,6)	p > 0,05
Pneumonia (%)	7 (33,3)	6 (33,3)	
Trauma (%)	1 (4,8)	2 (11,1)	
SDMOS (%)	14 (66,7)	11 (61,1)	p > 0,05
Drogas vasoativas (%)	14 (66,7)	11 (61,1)	p > 0,05
PRISM %	22,83 $\pm$ 6,9	20,56 $\pm$ 4,8	p > 0,05
Risco de morte %	35,19 $\pm$ 16,1	36,60 $\pm$ 15,5	p > 0,05

n = número de pacientes.

Testes estatísticos: Teste t, Teste de Mann-Whitney e Teste de Goodman.

Tabela 4 – Média e desvio padrão da relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e da pressão aérea média (MAP), e mediana (variação) do índice de oxigenação (IO) e da pressão arterial do gás carbônico (PaCO_2), na comparação entre os grupos terapia convencional (GTC) e óxido nítrico (GNO) no momento do diagnóstico de SDRA.

Variável	GTC (n=21)	GNO (n=18)	Nível Descritivo
MAP	16,90 ± 4,5	19,48 ± 4,4	p > 0,05
PaCO_2 (mmHg)	40,40 (30,3 - 64,3)	55,15 (20,7 - 92,2)	p > 0,05
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	116,89 ± 34,5	71,29 ± 24,1	p < 0,001
IO (cmH ₂ O/mmHg)	15,2 (7,2 - 32,2)	24,3 (16,3 - 70,4)	p < 0,001

SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; n, número de pacientes; mmHg, milímetros de mercúrio; cmH₂O, centímetros de água.

Testes estatísticos: Teste *t* e Teste de Mann-Whitney.

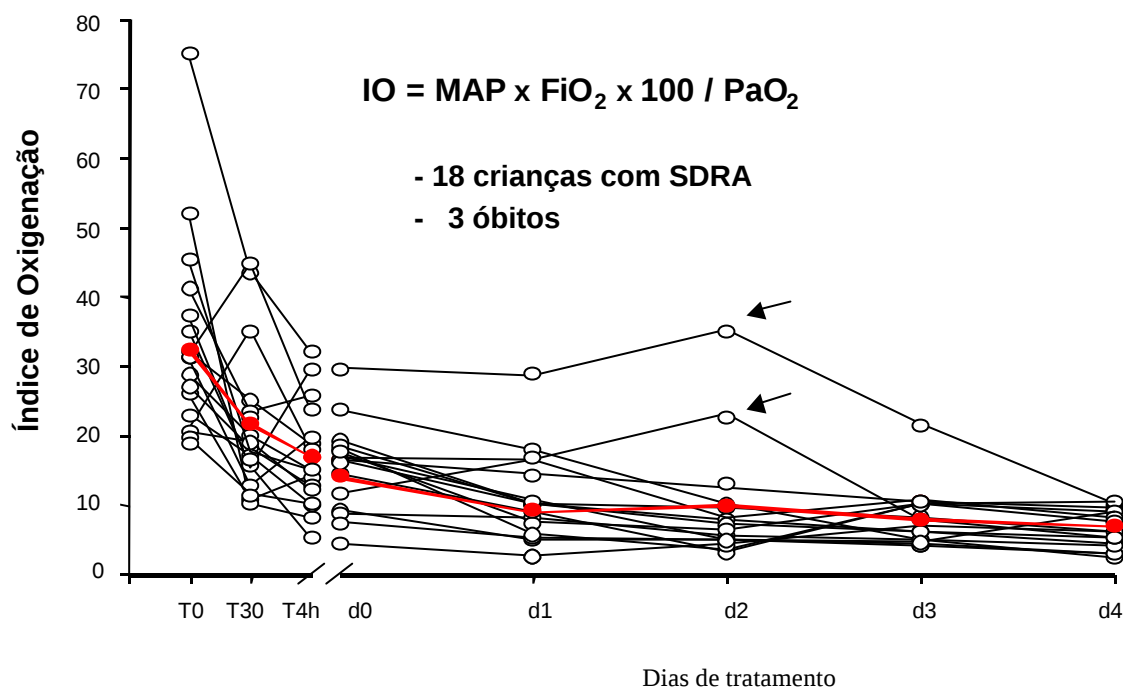


Figura 1 – Evolução dos valores do índice de oxigenação durante o teste de resposta de quatro horas e durante o tratamento para cada paciente e a curva média (em vermelho). Melhora sustentada pode ser vista em todos os pacientes. Duas crianças desenvolveram “rebote” durante o processo de retirada do gás (setas). T0: valores basais; T30min: valores em 30 minutos com dose de NOi de 20 ppm; T4h: valores em 4 horas com dose de NOi de 5 ppm; d0: período do final do teste de resposta de quatro horas até o final do dia do início do tratamento com NOi; d1-d4: dias de tratamento.

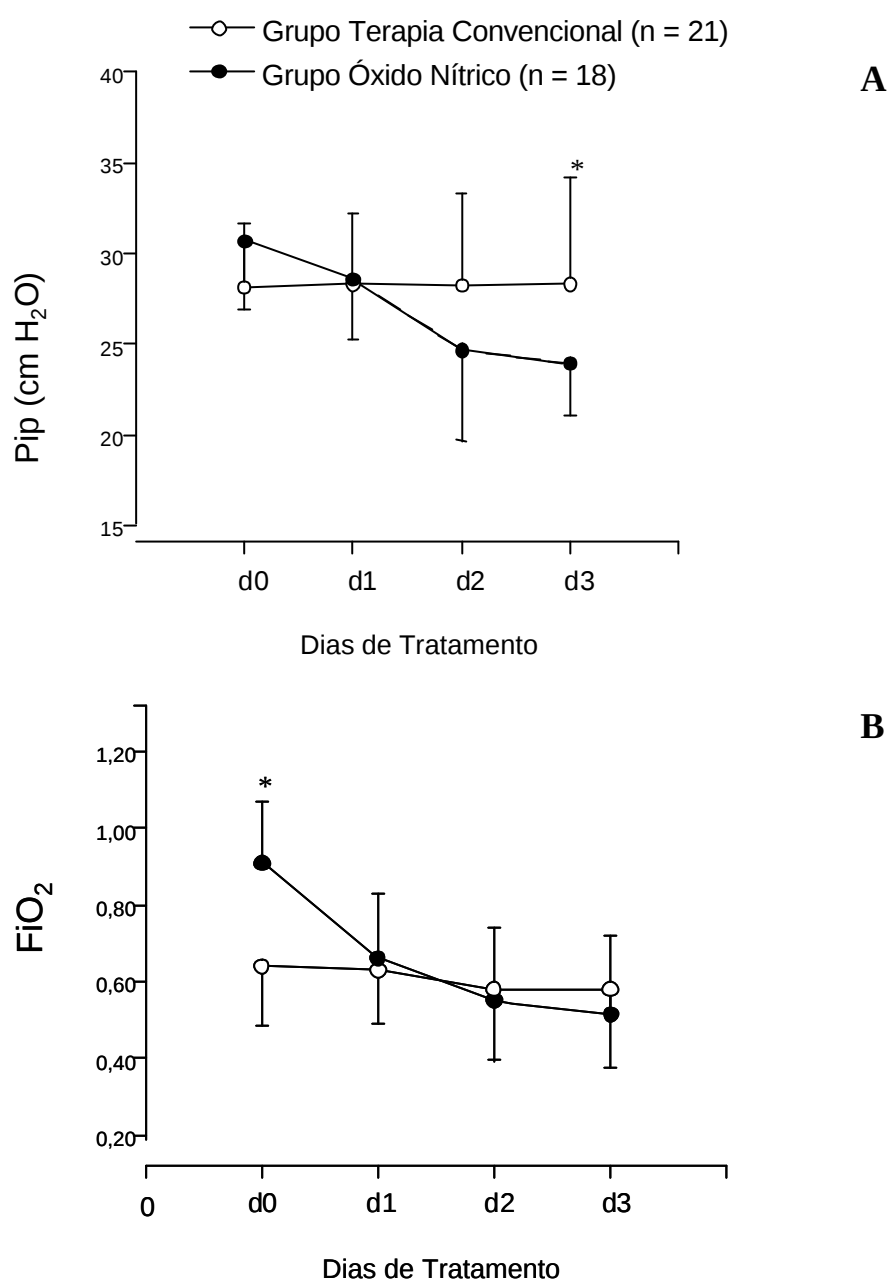


Figura 2 – Evolução dos valores das médias da pressão inspiratória (Pip; Painel A) e da fração inspirada de oxigênio (FiO₂; Painel B) ao longo dos dias de tratamento (d0 a d3) para os dois grupos experimentais. *: p < 0,05 (Teste t).

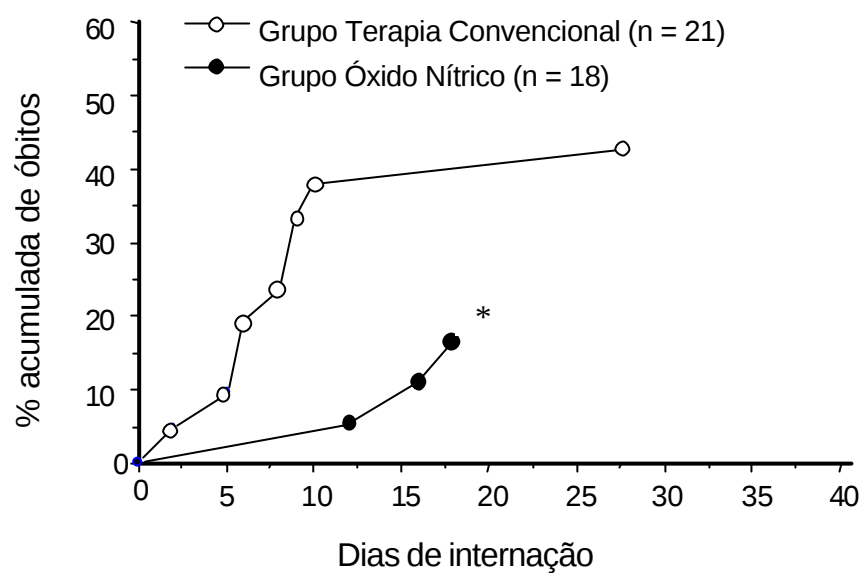


Figura 3 – Mortalidade acumulada nos grupos ao longo dos dias de internação.

* $p < 0,05$ na comparação entre os grupos (Teste de Goodman).

5 - Discussão

A SDRA vem se constituindo em desafio terapêutico em Unidades de Terapia Intensiva desde a sua primeira descrição em 1967. Apesar dos avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia e da utilização de estratégias protetoras de VM, a mortalidade pela síndrome permanece elevada.

Os efeitos vasodilatadores locais do NOi e sua repercussão sobre a oxigenação e a pós-carga ventricular direita, bem como seus efeitos antiinflamatórios podem justificar o emprego do gás na SDRA.

5.1. Características Clínicas dos Pacientes

As principais causas de SDRA e a idade das crianças incluídas neste estudo não diferiram dos relatos de outros autores (DAY et al., 1996; DAY et al., 1997; NAKAGAWA et al., 1997; GOLDMAN et al., 1997; DOBYNS et al., 1999). Com relação à gravidade da doença, DEMIRAKÇA et al. (1996) encontraram disfunção de múltiplos órgãos e sistemas em todos os seus pacientes, com escore PRISM médio de $28,4 \pm 6,1$. Observamos disfunção orgânica múltipla em mais da metade dos pacientes dos dois grupos e a média do escore PRISM à admissão foi semelhante à relatada por DEMIRAKÇA et al. (1996).

5.2. Protocolo de Administração de NOi e Seleção dos Pacientes

Levando-se em conta que não há consenso sobre o que deve ser considerado como resposta positiva à terapia com NOi e que muitos autores

afirmam que, em pacientes hipoxêmicos graves qualquer melhora na oxigenação pode ser considerada benéfica (LOWSON et al., 1996; JOHANNINGMAN et al., 1997), consideramos um aumento de 10 mmHg na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ como resposta positiva. O uso deste critério mais amplo ao invés de um mais restrito, como aumento de 20% na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (MANKTELOW et al., 1997), faria com que mais pacientes fossem considerados responsivos e continuassem a receber o NOi, permitindo a avaliação do efeito prolongado do gás. Procedendo assim, a porcentagem média de melhora na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi de 83,7%.

Outro ponto a ser discutido é o momento de avaliação para definir se há ou não resposta ao NOi. DAY et al. (1997) recomendaram que os resultados do teste de resposta fossem avaliados ao final de quatro horas, uma vez que os efeitos fisiológicos do gás manifestam-se após este tempo (CUTHBERTSON et al. 1997b). Em nosso estudo, três crianças não apresentaram resposta positiva em 30 minutos, mas sim em quatro horas. Portanto, devemos ter o cuidado de avaliar a resposta dos pacientes no final de quatro horas e não imediatamente após o início da administração do gás.

Além de definir resposta positiva e o momento de avaliação dentro do teste de resposta é necessário discutir a melhor dose a ser empregada. Atualmente, vários autores têm indicado o emprego de doses menores que 40 ppm na SDRA, uma vez que concentrações mais altas podem piorar a oxigenação (DEMIRAKÇA et al., 1996; LOWSON et al., 1996; REAM et al., 1999). Quando doses maiores são empregadas ocorre penetração do gás em regiões pulmonares menos aeradas com perda dos benefícios fisiológicos do tratamento (GERLACH et al., 1993). De acordo com o protocolo elaborado neste estudo a dose máxima de NOi atingiria 40 ppm, no início do teste de resposta, quando não houvesse benefício na primeira triagem com dose de 20

ppm. Não utilizamos doses maiores do que 20 ppm em nenhuma criança incluída, já que todas responderam positivamente ao primeiro teste.

5.3. Resposta ao Tratamento com NOi

5.3.1. Resposta Imediata – Teste de resposta de quatro horas

A resposta imediata, traduzida pelo aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e pela redução do IO, reflete melhora da PaO_2 uma vez que os parâmetros ventilatórios não foram modificados durante todo o teste de resposta.

Interessante foi a observação de diminuição da FC. Tal fato pode ser atribuído à melhora aguda na oxigenação, já que a taquicardia é um mecanismo compensatório para aumentar o transporte de oxigênio quando há diminuição do conteúdo arterial de oxigênio (ROGERS, 1996).

Durante o teste de resposta não observamos mudança significativa nos valores da PaCO_2 . Este achado justifica-se pelo mecanismo de ação do NOi que, sendo um vasodilatador pulmonar seletivo, promove desvio de fluxo sanguíneo de áreas pulmonares mal ventiladas para áreas melhor ventiladas, reduzindo o *shunt* intrapulmonar. Sabe-se que o *shunt* intrapulmonar, responsável pela acentuada redução da PaO_2 , em geral, não eleva significativamente a PaCO_2 . Portanto, a terapia com NOi tem grande impacto sobre a oxigenação e não sobre a ventilação. No entanto, há relatos de que o NOi pode melhorar a eliminação de gás carbônico em pacientes com SDRA, o que seria explicado pela redução do espaço morto alveolar. Tal efeito parece ocorrer apenas em pacientes com níveis de PaCO_2 muito aumentados e com o emprego de doses maiores do que 20 ppm (ROSSAINT et al., 1993; LOTTI et al., 1998).

A manutenção da PAM denota a ausência de efeito hemodinâmico sistêmico do gás. Isto ocorre porque, uma vez absorvido pelo organismo, o NO passa pelo leito capilar pulmonar com hemoglobina saturada de 60% a 100% de oxigênio. Nesta saturação de oxigênio, o gás liga-se com a oxihemoglobina, produzindo metahemoglobina e nitrato, sendo rápida e especificamente inativado, fazendo com que seu efeito vasodilatador fique restrito ao leito capilar pulmonar e não haja efeito sistêmico (TRONCY et al., 1997).

5.3.2. Resposta Prolongada

A resposta prolongada ao tratamento com NOi, demonstrada pela redução do IO ao longo do seguimento dos pacientes (Figura 1), não se deve apenas à melhora da PaO₂, mas também à redução precoce dos parâmetros ventilatórios relacionados com aumento do risco para o desenvolvimento de baro/volutrauma e toxicidade pelo oxigênio (Pip e FiO₂ – Tabela 2).

Os primeiros estudos que avaliaram os efeitos do NOi em pacientes com SDRA demonstraram efeito imediato do gás sobre a oxigenação sem efeito prolongado, além das primeiras 24 horas de tratamento, e sem alteração da mortalidade (ROSSAINT et al., 1993; ABMAN et al., 1994; DAY et al., 1996; JOHANNIGMAN et al., 1997; MANKTELOW et al., 1997; NAKAGAWA et al., 1997; TRONCY et al., 1998; OKAMOTO et al., 1998; REAM et al., 1999).

DELLINGER et al. (1998), estudando 177 adultos com SDRA e iniciando a administração de NOi depois de três dias do diagnóstico da síndrome, observaram melhora do IO ao longo de quatro dias de tratamento. MICHAEL et al. (1998), por sua vez, iniciaram a terapia com o gás até 25 dias

após o diagnóstico de SDRA e observaram que a melhora na oxigenação manteve-se apenas nas primeiras 24 horas. Em pediatria, DOBYNS et al. (1999), em estudo randomizado e placebo controlado, observaram resposta prolongada ao NOi, ao longo de 72 horas, em dois subgrupos de pacientes: aqueles com insuficiência respiratória mais grave ($IO \geq 25$ cmH₂O/mmHg) e nos pacientes imunodeprimidos. Os autores destacaram que apenas estes pacientes, por serem os mais graves, foram admitidos mais precocemente no estudo e que o tratamento com NOi não sustentou a melhora da oxigenação em todas as crianças porque as mesmas foram incluídas no estudo em estágios tardios da doença (depois de 5 a 7 dias do diagnóstico de SDRA). Em concordância com os achados de que a administração precoce do NOi pode ser mais benéfica, recentemente, RAZAVI et al. (2002) demonstraram, em modelo animal de lesão pulmonar aguda induzida por sepse, que a exposição precoce ao NOi reduziu a inflamação pulmonar e a lesão oxidativa.

Estes estudos reforçam a hipótese de que a resposta ao NOi depende do momento de sua introdução e de que o tratamento precoce com o gás pode ser mais efetivo, como relatado por LOWSON et al. (1996) e CLARK (1999).

Diferentemente dos estudos citados, iniciamos a administração do NOi o mais rápido possível após o diagnóstico de SDRA (mediana de 1,5 horas), utilizando-o como parte integrante do protocolo de tratamento. Além disso, explicitamos claramente os níveis de Peep ($Peep \geq 10$ cmH₂O) antes da introdução do NOi para os pacientes do GNO e, também, para selecionar os pacientes do GTC. A Peep é utilizada na VM para manter o recrutamento alveolar, melhorando as trocas gasosas. Sendo o NOi uma terapia inalatória, é fundamental que os pulmões estejam maximamente recrutados para se obter o efeito ótimo do gás. Nos estudos que não demonstraram efeito prolongado do

tratamento com NOi não há definição clara de um nível mínimo da Peep o que pode explicar a ausência de resposta ao gás.

5.4. Desmame do NOi

A retirada abrupta do NOi pode produzir grave vasoconstrição pulmonar e piora da oxigenação, fenômeno conhecido como “rebote” (MANKTELOW et al., 1997; TRONCY et al., 1997; FIORETTO et al., 2001b). Tal fenômeno explica-se 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 da pressão arterial pulmonar, quando a droga for interrompida abruptamente. Portanto, é recomendado que a dose do NOi seja lentamente reduzida durante a sua retirada e que os pacientes sejam rigorosamente monitorados durante o desmame (DAY et al., 1996; MANKTELOW et al., 1997; TRONCY et al., 1997; ZAPOL et al., 1994). Apesar da retirada lenta estabelecida pelo nosso protocolo, observamos “rebote” em duas crianças. Porém, a reinstalação do gás na dose imediatamente anterior à sua retirada corrigiu este efeito e a terapia pôde ser descontinuada 24 horas mais tarde.

5.5. Efeitos Colaterais

A toxicidade pelo NOi relaciona-se com a formação de NO₂ e metahemoglobina. O NO₂ é produzido a partir do NO e oxigênio, contamina o ar ambiente e causa lesão oxidativa em bronquíolos terminais e alvéolos proximais. O dano pulmonar oxidativo resulta da 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, extravasamento de eritrócitos, hiperplasia de pneumócitos tipo II e acúmulo alveolar de fibrina, células polimorfonucleares e macrófagos (TRONCY et al., 1997). A taxa de produção de NO_2 depende da dose de NOi utilizada, da FiO_2 e da duração do tratamento com o gás, sendo a quantidade do NO_2 formado 1,1% da dose de NOi (BREUER et al., 1997). Procuramos administrar o NOi na menor dose que produzisse efeitos benéficos na oxigenação e pelo período mais curto possível. Desta forma, a dose média do NOi utilizada neste estudo ($4,03 \pm 1,59$), bem como o curto período de utilização (mediana de 2 dias) não aumentou os níveis de NO_2 acima de 1,5 ppm, ficando bem abaixo do nível de segurança de 3 ppm descrito na literatura (TRONCY et al., 1997; BREUER et al., 1997). Vale ressaltar, ainda, que o uso do NOi associou-se à redução precoce da FiO_2 no GNO, fator que, como descrito acima, interfere com a formação do NO_2 .

Outro possível problema com a utilização de NOi é a formação de metahemoglobina. A metahemoglobina é formada pela reação do NO com a hemoglobina. Níveis acima de 2% do total de hemoglobina podem prejudicar a liberação do oxigênio e piorar a hipóxia tecidual (LOTTI et al. 1998). Estudando adultos com SDRA, LOTTI et al. (1998) utilizaram dose de NOi de até 100 ppm, obtendo média de metahemoglobina de 2%. Em neonatos há dois estudos sobre metahemoglobinemia significativa durante terapia com NOi , quando doses superiores a 80 ppm foram utilizadas (HEAL & SPENCER, 1995; FROSTELL et al., 1993). Estudos em crianças com SDRA utilizando doses que variaram de 5 a 80 ppm não demonstraram metahemoglobinemia significativa (DAY et al., 1996; NAKAGAWA et al., 1997; GOLDMAN et al., 1997; TANG et al., 1998; OKAMOTO et al., 1998; DEMIRAKÇA et al.,

1996; REAM et al., 1999; DOBYNS et al., 1999). Em acordo com estes estudos, não observamos níveis de metahemoglobina maiores do que 1% do total de hemoglobina em nenhum dos nossos pacientes. Isto sugere que o NOi é seguro para crianças quando usado em baixas doses, por curto período e com monitorização cuidadosa.

5.6. Comparação entre GTC e GNO

Testamos a hipótese de que a administração precoce do NOi melhora a oxigenação agudamente, efeito este que se mantém, com conseqüente redução da taxa de mortalidade, do tempo de internação na UTIP e do tempo de utilização de VM. Para tanto comparamos um grupo seguido prospectivamente (GNO) com um grupo histórico (GTC), considerando este último como grupo de comparação e não como grupo controle.

A análise mostrou que os grupos foram estatisticamente homogêneos quanto à idade, sexo, diagnósticos primários, presença de SDMOS, utilização de suporte cardiovascular, gravidade da doença de base (escore PRISM) e quanto à intensidade da VM no início do tratamento, sendo que os pacientes do GNO apresentaram função pulmonar pior que os pacientes do GTC.

Temos estudado o comportamento da SDRA há vários anos. A ventilação mecânica protetora constituiu-se em marco no manejo da síndrome, sendo responsável pela redução da taxa de mortalidade nas últimas décadas (MCINTYRE et al., 2000). Seguindo a tendência apresentada pela literatura, em nossa primeira publicação, no ano de 1995 (FIORETTO et al., 1995), verificamos mortalidade de 75%, quando ainda não havia o conceito de ventilação mecânica protetora. Em estudo posterior, empregando estratégias

protetoras de suporte ventilatório, a mortalidade observada foi de 50% (FIORETTO et al., 2001a). Deste último estudo originou-se o GTC, com taxa de mortalidade de 47,62%. Agora, utilizando a mesma estratégia de ventilação protetora associada com a administração precoce do NOi, observamos mortalidade de 16,7%, sem diferença quanto ao tempo de internação na UTIP e quanto ao tempo de utilização de VM.

Vários fatores podem ter contribuído para a redução da mortalidade como: início precoce da administração do NOi, clara definição do nível mínimo da Peep utilizada e redução mais rápida da Pip e da FiO₂ no GNO. Vale destacar, também, que tem sido descrito (DOBYNS et al. 1999) que a resposta ao tratamento com NOi pode ser melhor em pacientes com insuficiência respiratória mais grave, como é o caso dos pacientes do GNO.

A ausência de efeito benéfico do NOi sobre a mortalidade em pacientes com SDRA observada em estudos prévios (DELLINGER et al., 1998; MICHAEL et al., 1998; TRONCY et al., 1998; DOBYNS et al., 1999; LUNDIN et al., 1999) poderia sugerir que esta forma de tratamento fosse inútil. Entretanto, é preciso levar em consideração que a melhora da oxigenação promovida pela terapia com o gás pode reduzir a agressividade da VM, com menor chance de ocorrência de LPIVM e, conseqüentemente, influenciar positivamente a mortalidade.

Reforçando esta hipótese, o estudo da evolução dos parâmetros ventilatórios associados a LPIVM evidenciou que a Pip média utilizada nos dois grupos não foi estatisticamente diferente no início do tratamento (d0), mas pôde ser reduzida significativamente no GNO ao longo dos dias de tratamento e que a FiO₂ média inicialmente utilizada foi significativamente maior no GNO em d0, o que pode ser justificado pela hipoxemia mais grave apresentada pelos pacientes deste grupo. No entanto, da mesma forma que a

Pip, a FiO_2 média pôde ser reduzida rapidamente no GNO, não havendo mais diferença entre os grupos já em d1. Portanto, apesar do GNO apresentar pior função pulmonar, a Pip e a FiO_2 puderam ser reduzidas precocemente neste grupo, enquanto que no GTC estes parâmetros ventilatórios não foram modificados ao longo do seguimento. Assim, a melhora imediata e prolongada promovida pela terapia com NOi, verificada neste estudo, contribuiu para diminuir a agressividade da VM e, desta forma, pode ter reduzido a lesão pulmonar induzida pela mesma, elementos que contribuíram para a redução da mortalidade.

Outro fator que interfere com a resposta ao NOi é a causa da SDRA. Parece que na chamada SDRA primária (causada por pneumonia) a resposta ao NOi é melhor do que na secundária (associada à sepse/choque séptico). As razões para esta diferença não são claras, podendo estar relacionadas a aumento da atividade de fosfodiesterases na sepse (MANKTELOW et al., 1997) que reduz os níveis de GMP-cíclico, antagonizando a ação do NOi (GIANETTI et al. 2002). Lesões pulmonares primárias e secundárias foram as principais causas de SDRA identificadas nos dois grupos estudados, não sendo possível demonstrar diferenças na resposta ao NOi relacionadas com a etiologia da síndrome.

Estudos mais recentes, em modelo com animais, têm evidenciado que, além do efeito vasodilatador pulmonar seletivo, o NOi tem efeito antiinflamatório e antitrombótico dose-dependente (GIANETTI et al., 2002). Em altas concentrações (> 80-100 ppm) o NOi tem ação pró-inflamatória e pró-oxidante (WANG et al., 1997; WEINBERGER et al., 1998). Em contraste, em doses de até 80 ppm o gás diminui o número e a atividade dos neutrófilos pulmonares (KINSELLA et al., 1997). A dose de 50 ppm reduz a migração de neutrófilos do compartimento intravascular para a via aérea e

inibi a quimiotaxia (GUIDOT et al., 1996; SATO et al., 1999). NEVIERE et al. (2000) demonstraram 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 pulmonar. Recentemente, GRIES et al. (2003), estudando 16 pacientes com SDRA, observaram que o NOi diminuiu a formação de agregados de leucócitos e plaquetas. Em nosso estudo os efeitos antiinflamatórios do NOi não foram avaliados, não sendo possível mensurar a influência dos mesmos nos resultados.

Vale destacar, ainda, que alguns trabalhos têm evidenciado efeito sinérgico do NOi com outras formas de tratamento, como posição prona, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e ventilação oscilatória de alta frequência (JOHANNIGMAN et al., 2001; DOBYNS et al., 2002; METHA et al., 2003).

Quanto à influência da terapia com NOi sobre o tempo de internação na UTI, entre os trabalhos listados pela *The Cochrane Library* (SOKOL et al. 2002), apenas LUNDIN et al. (1999) avaliaram esta variável, não observando modificação. De maneira semelhante, não observamos diferença significativa quanto ao tempo de internação na UTIP e quanto ao tempo de VM na comparação dos grupos. Seria esperado que os efeitos imediatos e prolongados do gás sobre os índices de oxigenação encurtassem o tempo de internação e de utilização de VM. Análise mais detalhada das curvas de mortalidade acumulada e dos dados individuais dos pacientes, evidencia que 80% dos óbitos do GTC ocorreram nos primeiros dez dias, sendo que quatro pacientes foram a óbito na primeira semana de internação. No GNO os óbitos ocorreram mais tardiamente, sendo que o óbito mais precoce ocorreu no 12º dia de internação. Entende-se, assim, que pode ter havido uma falsa redução

das médias do tempo de internação e do tempo de VM no GTC, impedindo que uma diferença entre os grupos fosse evidenciada.

Em resumo, existem muitos fatores que interferem com a resposta ao NOi, como: dose, diferenças entre os pacientes, gravidade da doença de base, diferentes definições de resposta clínica significativa, tempo de falência respiratória antes do tratamento, nível de recrutamento alveolar durante a VM e SDRA primária versus secundária. Dificuldades para demonstrar efeito benéfico prolongado da inalação com NOi podem estar relacionadas com estes fatores, os quais não são facilmente controlados em estudos clínicos.

5.7. Limitações e Implicações do Estudo

O poder estatístico e o nível de evidência deste estudo são limitados devido ao desenho observacional e não randomizado e pelo pequeno número de pacientes. Apesar das crianças de ambos os grupos terem sido submetidas a protocolo padrão para o tratamento da SDRA (terapia fluídica, uso de catecolaminas e VM protetora), a comparação com uma série histórica de casos não elimina a interferência de outros fatores nos resultados.

Em razão da complexidade fisiopatológica da SDRA será muito difícil encontrar uma única terapia para a síndrome, a chamada “bala de prata”.

Acreditamos que o NOi deva ser utilizado em conjunto com outras formas de tratamento padrão, nos estágios precoces da doença, e que estudos randomizados e controlados devam se concentrar no tratamento precoce da SDRA, utilizando o gás como parte do protocolo de tratamento.

6 - Conclusões

1 – A terapia com NOi, iniciada precocemente e associada à ventilação mecânica protetora, causa melhora imediata e prolongada da oxigenação em crianças portadoras de SDRA, permitindo redução mais rápida dos parâmetros ventilatórios associados à lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, fatores estes que podem contribuir para redução da mortalidade.

2 - O tempo de internação na UTIP e a duração total da ventilação mecânica não são modificados.

3 - A terapia com NOi é segura para crianças, no que se refere à ocorrência de metahemoglobinemia e formação de NO₂.

4 – No processo de retirada do gás é importante realizar monitorização rigorosa da oxigenação pela possibilidade de ocorrência do fenômeno de “rebote”.

7 – *Resumo*

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é a forma clínica mais grave da lesão pulmonar aguda e, apesar do melhor entendimento de sua fisiopatologia, a taxa de mortalidade permanece elevada. O óxido nítrico inalatório (NOi) é um vasodilatador seletivo de áreas pulmonares ventiladas, promovendo a otimização da relação ventilação/perfusão nestas áreas, com melhora da oxigenação e facilitação do esvaziamento do ventrículo direito. Tais efeitos permitiriam a redução de parâmetros ventilatórios, habitualmente elevados na SDRA, diminuindo o risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e a morbi/mortalidade.

O estudo teve como objetivos avaliar o efeito imediato e prolongado da administração precoce de NOi associada à terapia convencional sobre a oxigenação e parâmetros ventilatórios, mortalidade, tempo de internação na UTI Pediátrica e duração da ventilação mecânica em crianças portadoras de SDRA.

Dois grupos de pacientes pediátricos com SDRA foram comparados: grupo NOi (GNO; n=18), seguido prospectivamente, composto de pacientes que receberam NOi associado à terapia convencional e grupo terapia convencional (GTC; n=21), avaliado retrospectivamente, formado de pacientes que utilizaram apenas terapia convencional. Os critérios para iniciar a administração do NOi foram: saturação arterial de oxigênio < 90% a despeito de uma fração inspirada de oxigênio (FiO_2) $\geq 0,6$ e de uma pressão expiratória final positiva (Peep) ≥ 10 cmH₂O. A resposta imediata ao NOi foi avaliada em um teste de resposta de quatro horas, considerando resposta positiva um aumento na relação PaO_2/FiO_2 de 10 mmHg acima dos valores basais. A terapia convencional não foi modificada durante o teste. Nos dias

subseqüentes os pacientes que exibiram resposta positiva continuaram recebendo a menor dose de NOi, avaliando-se o índice de oxigenação (IO) e a evolução dos parâmetros ventilatórios ao longo dos dias de tratamento.

Os grupos estudados não foram estatisticamente diferentes quanto à idade, sexo, diagnósticos primários, escore PRISM (Pediatric Risk of Mortality), ocorrência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e intensidade da ventilação mecânica medida por meio da pressão média de vias aéreas, no momento do diagnóstico de SDRA. A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi menor (GTC: $116,9 \pm 34,5$; GNO: $71,3 \pm 24,1$ - $p < 0,001$) e o IO foi maior (GTG: 15,2 (7,2-32,2); GNO: 24,3 (16,3-70,4) - $p < 0,001$) no GNO, demonstrando pior função pulmonar neste grupo. A terapia com NOi causou melhora significativa na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (83,7%) e no IO (46,7%) ao final do teste de quatro horas. O tratamento prolongado associou-se com melhora na oxigenação, tanto que a FiO_2 e o pico de pressão inspiratória (Pip) puderam ser rápida e significativamente reduzidos no GNO, sendo que no terceiro dia de tratamento a Pip foi menor neste grupo (GTC: 29,5 (20-35); GNO: 24 (20-30), $p < 0,05$). A mortalidade foi menor no GNO (GTC: 10/21- 47,6%; GNO: 3/18 – 16,67%, $p < 0,05$), porém não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo de internação na UTI (GTC: 10 dias (2-49); GNO: 12 dias (6-26), $p > 0,05$), e à duração da ventilação mecânica (GTC: 9 dias (2-47); GNO: 10 dias (4-25), $p > 0,05$). A mediana do tempo de introdução do NOi após o diagnóstico de SDRA foi de 1,5 horas (1–96 h), a mediana do tempo de tratamento com NOi foi de 2 dias (1-6 dias) e a dose média utilizada foi de $4,03 \pm 1,59$ ppm.

A administração precoce de NOi é segura para crianças com SDRA, causando melhora imediata e prolongada da oxigenação, com redução precoce dos parâmetros ventilatórios associados à lesão pulmonar induzida pela

ventilação mecânica e redução da mortalidade, sem efeitos colaterais. O tempo de internação na UTI e a duração da ventilação mecânica não são modificados.

8 – Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most severe manifestation and the end spectrum of acute lung injury. It has been associated with high mortality rate, despite better understanding of its pathophysiology and recent therapeutic advances. Inhalde nitric oxide (iNO)-induced vasodilation of pulmonary vasculature adjacent to well-ventilated alveoli increases blood flow to these lung areas and preferentially shunt blood away from poorly ventilated regions, matching V/Q and reducing intrapulmonary shunt. This results in improved oxygenation and reduction of both pulmonary vascular resistance and right ventricle afterload. By improving V/Q matching, iNO may allow less aggressive mechanical ventilation (MV), which minimizes the risk of ventilator-induced lung injury and mortality.

The aims of this study were: 1) to determine the acute and sustained effects of iNO on some oxygenation indexes and ventilator settings, to analyze the weaning process, and to assess the safety of NO inhalation; 2) to test the hypothesis that early administration of iNO would reduce mortality rate, intensive care length of stay, and the duration of MV comparing a group of pediatric ARDS patients treated with iNO plus conventional therapy with another treated only with conventional therapy.

Children with ARDS, aged between one month and 12 years were studied. There were two groups: iNO group (iNOG; n=18) composed of patients prospectively enrolled from November 1998 to 2002, and conventional therapy group (CTG; n=21) consisting of historical control patients admitted from August 1996 to August 1998.

Study groups were of similar ages, gender, primary diagnoses, pediatric risk of mortality score, and mean airway pressure. PaO₂/FiO₂ ratio was lower

(CTG: 116.9 ± 34.5 ; iNOG: 71.3 ± 24.1 - $p < 0.001$) and oxygenation index higher (CTG: 15.2 (7.2-32.2); iNOG: 24.3 (16.3-70.4) - $p < 0.001$) in the iNOG. Therapy with iNO was introduced as early as 1.5 hours after ARDS diagnosis with acute improvements in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (83.7%) and oxygenation index (46.7%). On the third day of treatment the peak inspiratory pressure levels were lower in the iNOG (CTG: 29.5 (20-35); iNOG: 24 (20-30) - $p < 0.05$). The mortality rate for the iNO-patients was lower (CTG: 10/21- 47.6%; iNOG: 3/18 – 16.6% - $p < 0.001$). There was no difference in intensive care stay (CTG: 10 days (2-49); iNOG: 12 days (6-26) - $p > 0.05$), or duration of mechanical ventilation (TCG: 9 days (2-47); iNOG: 10 days (4-25) - $p > 0.05$).

In conclusion, early treatment with iNO is safe. There are acute and sustained improvement in oxygenation, with earlier reduction in ventilator settings and reduction of mortality rate in children with ADRS, without adverse effects. Length of stay in intensive care and duration of mechanical ventilation are not changed.

9.-.Referências Bibliográficas*

- 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.
- AMATO MBP, BARBAS CSV, MEDEIROS DM, SCHETTINO GDPP, FILHO GL, KAIRALLA RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
- ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL and LEVINE BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;12:319-22.
- 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.
- BREUER J, WAIDELICH F, VON BRENNENDORFF 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; 156:460-62.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997;336:309-15.

- 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.
- CIOFFI WG & OGURA H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horiz* 1995;3:73-85.
- CLARK RH. How do we safely use inhaled nitric oxide? *Pediatrics* 1999;103:296-7.
- CULOTTA & KOSHLAND DE. NO news is good news. *Science* 1992; 258:1862-5.
- 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* 1997a; 23:1212-18.
- CUTHBERTSON BH, STOTT S and WEBSTER NR. Use of inhaled nitric oxide in British intensive care therapy units. *Br J Anaesth* 1997b; 78:696-700.
- 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.
- DAY RW, GUARIN M, LYNCH JM, VERNON DD and DEAN JM. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24:215-21.
- 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.

- DELLINGER RP, ZIMMERMAN JL, TAYLOR RW, STRAUBE RC, HAUSER DL, CRINER GJ, 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.
- 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.
- 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.
- DOBYNS EL, ANAS NG, FORTENBERRY 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; 30:2425-29.
- 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.
- FINER NN, ETCHER PC, KAMSTRA B, TIERNEY AJ, PELIOWSKI A and RYAN A. Inhaled nitric oxide in infants refereed to extracorporeal membrane oxygenation: dose response. *J Pediatr* 1994;124:302-8.
- FIORETTO JR, MOREIRA FL, BONATTO RC, CARVALHO MA, MORAES MA, MATIM SE et al. Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas em Pediatria. *Rev Bras Terap Intens* 1993;5:39-45.

- FIORETTO JR, TINÓS FS, YAMAMOTO HA, , BONATTO RC e MOREIRA FL. Síndrome do desconforto respiratório agudo em UTI-Pediátrica. *Rev Bras Terap Intens* 1995;7:97-101.
- 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.
- 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* 2001b; 42:527-34.
- FRANCOE M, TRONCY E and BLAISE G. Inhaled nitric oxide: technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med* 1998;26:782-96.
- FRIESE RS, FULLERTON DA, McINTYRE RC, REHRING TF, AGRAFOJO J, BANERJEE A, et al. NO prevents neutrophil-mediated pulmonary vasomotor dysfunction in acute lung injury. *J Surg Res* 1996;63:23-8.
- FROSTELL CG, LONNGVIST PA, SONESSON SE, GUSTAFSSON LE, LOHR G and NOACK G. Near fatal pulmonary hypertension after surgery repair of congenital diaphragmatic hernia. Sucessful use of inhaled nitric oxide. *Anaesthesia* 1993; 48:679-83.
- FUKUDA Y, ISHIZAKI M, MASUDA Y. The role of intraalveolar fibrosis in the of pulmonary structural remodeling in pacients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Patholol.* 1987; 126:171-82.

- FURCHGOTT RF & ZAWADSKI JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 286:373-376.
- GATTINONI L & PRESENTI A. ARDS: The non-homogeneous lung: facts and hypothesis. *Crit Care Diagnosis* 1987; 6:1-4.
- 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.
- GATTINONI L, PRESENTI A and BOMBINO M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69:824-32.
- GERLACH H, ROSSAINT R, PAPPERT D, FALKE K. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:499-502.
- 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.
- GIANETTI J, BEVILACQUA S and DE CATERINA R. Inhaled nitric oxide: more than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:628-35.
- GOLDMAN AP, TASKER RC, HOSIASSON S, HENRICHSEN T and MACRAE DJ. Early response of inhaled nitric oxide and its relationships to outcome in children with severe hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:752-8.

- GOODMAN LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinominal populations. *Annals of Mathematical Statistics* 1964; 35(2):716-25.
- GOODMAN LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Thecnometrics* 1965; 7(2):247-54.
- 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.
- GRIES A, HERR A, KIRSCH S, GÜNTHER C, WEBER S, SZABO S, HOLZMANN A, BÖTTIGER BW, MARTIN E. Inhaled nitric oxide inhibits platelet-leukocyte interactions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:1697-1704.
- GUIDOT DM, HYBERTSON BM, KITLOWSKI P, REPINE JE. Inhaled NO prevents IL-1 induced neutrophil accumulation and associated acute edema in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1996; 271:L225-9.
- HEAL CA & SPENCER SA. Methaemoglobinemia with high-dose nitric oxide administration. *Acta Paediatrica* 1995; 84:1318-19.
- HICKLING KG, HENDERSON SJ and JACKSON R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16:372-7.
- HICKLING KG. Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the adult respiratory distress syndrome. *Clin. Intensive Care* 1992; 3:67-78.
- HICKLING KG, WALSH J, HENDERSON SJ, JACKSON R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-

- limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Critical Care Medicine* 1994; 22:1568-78.
- IGNARRO LJ, BUGA GM, WOOD KS, BYRNS RE and CHAUDHURI G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265-9.
- JOHANNIGMAN JA, DAVIS JR K, CAMPBELL RS, LUCHETTE F, HURST JM and BRANSON RD. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1997;43:904-10.
- JOHANNIGMAN JA, DAVIS JR K, MILLER SL, CAMPBELL RS, LUCHETTE FA, FRAME SB and BRANSON RD. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001; 50:589-596.
- KINSELLA JP, NEISH SR, SHAFFER E and ABMAN SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
- KINSELLA JP, PARKER TA, GALAN H, SHERIDAN BC, HALBOWER AC, ABMAN SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1997; 41:457-63.
- 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.
- LOTTI GA, OLIVEI MC, PALO A, GALBUSERA C, VERONESI R and BRASCHI A. Acute effects of inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Eu Respir J* 1998;12:1164-71.

- LOWSON SM, RICH GF, MCARDLE PA, JAIDEV J and MORRIS GN. The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1996;82:574-81.
- LUNDIN S, MANG H, SMITHIES M, STENQVIST O, FROSTELL C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of European multicentre study. *Intens Care Med* 1999; 25:911-19.
- 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.
- 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.
- MEHTA S, MACDONALD R, HALLETT DC, LAPINSKY SE, AUBIN m, STEWART TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:383-9.
- Members of the American College of Chest Physician/Society Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- 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.

- MILBERG JA, DAVIS DR, STEINBERG KP, HUDSON LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1995; 273:306-9.
- MONCADA S & HIGGS EA. The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
- MURRAY JF, MATTHAY MA, LUCE JM and FLICK MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
- NAKAGAWA TA, MORRIS A, GOMEZ RJ, JOHNSTON SJ, SHARKEY PT and ZARITSKY AL. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997;131:63-9.
- NEVIERE R, MORDON S, MARÉCHAL X, BUYS B, GUERY B, MATHIEU D, WATTEL F, CHOPIN C. Inhaled nitric oxide modulates leukocyte kinetics in the mesenteric venules of endotoxemic rats. *Crit Care Med* 2000;28:1072-6.
- 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.
- PALMER RM, FERRIGE AG & MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
- PARKER JC, HERNANDEZ LA, PEEVY KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21:131-43.
- PEREIRA EB. Síndrome do desconforto respiratório agudo em Pediatria: Estudo dos índices preditivos comparativamente ao escore de lesão

- pulmonar aguda e achados histopatológicos. [Tese de Mestrado]. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 1997.
- POLLACK MM, RUTTIMANN UE and GETSON PR. The pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
- RADERMACHER P, SANTAK P, BECKER H and FALKE KJ. Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen V/Q distribution in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989;70:601-9.
- 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.
- RAZAVI HM, WERHUN R, SCOTT JA, WEICKER S, WANG LF, MCCORMACK DG, MEHTA S. Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:868-73.
- 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.
- REDDING GJ. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 261-66.
- ROBERTS JD, POLANER DM, LANG P, ZAPOL WM, et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
- ROBBINS RA & GRISHAM MB. Nitric Oxide. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997; 29: 857-60.

- ROGERS MC. Textbook of Pediatric Intensive Care. 3rded, Cardiorespiratory Interactions, Williams & Wilkins, 1996:369-96.
- 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.
- 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.
- 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.
- SIBBALD WJ, DRIEDGER AA, MYERS ML, SHORT AIK and WELLS GA. Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84:126-134.
- SLUTSKY AS. Mechanical ventilation ACCP consensus conference. *Chest* 1993; 104:1833-59.
- SLUTSKY AS. Lung Injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116:9S-15S.
- SOKOL J, JACOBS SE and BOHN D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4:2002.
- STREINER DL and NORMAN GR. Biostatistics. The base essentials. Mosby-Year Book, St Louis, 1994: 260.
- TANG SF, SHERWOOD MC and MILLER OI. Randomized trial of three doses of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79:415-18.

- TIMMONS OD, HAVENS PL, FACKLER JC, et al. Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. *Chest* 1995; 108: 789-97.
- TOMASHEFSKI, JF. Patologia pulmonar na síndrome do desconforto respiratório do adulto. In: *Clínicas de Doenças Pulmonares*. Interlivros, 1990;4:575-601.
- TRONCY E, FRANCOEUR M and BLAISE G. Review article. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth* 1997;44:973-88.
- 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.
- WANG S, YAN L, WESLEY RA, DANNER RL. Nitric oxide increases tumor necrosis factor production in differentiated U917 cells by decreasing cyclic AMP. *J Biol Chem* 1997; 272:5959-65.
- WEINBERGER B, FAKHRZADEH L, HECK DE, LASKIN JD, GARDNER CR, LASKIN DL. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:931-8.
- WICHERN DW & JOHNSON RA. Applied multivariate statistical analysis. 3rd ed, Practice Hall, New Jersey, 1992:642.
- WILKINSON JD, POLLACK MM, GLASS NL, KANTER RK, KATZ RW and STEINHART CM. Mortality with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987;111:324-8.
- ZAPOL WM, RIMAR S, GILLIS N, MARLETTA M, BOSKEN CH. Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1375-80.

Apêndice IA - Características clínicas dos pacientes do Grupo Terapia Convencional.

Iniciais	Idade (meses)/ sexo	Etiologia SDRA	Outra DO	PRISM (risco de óbito)	Droga vasoativa	Alta/ Óbito
CG	8/f	C. Séptico	CV	33 (51%)	DA; Dob; NA	A
LHS	7/m	Sepse	CV; C	29 (37%)	Dob	A
JM	96/m	Trauma	CV; C; R; HP	25 (46%)	DA; Dob	O
RCC	3/f	Sepse	CV; C; R; HP	27 (53%)	DA; Dob	O
RSO	12/m	C. Séptico	CV; C; R	22 (47%)	DA; Dob; NA	O
FAR	72/f	C. Séptico	CV; C; R; N	27 (48%)	Dob	O
LF	2/m	Sepse	CV; C; R	32 (51%)	DA; Dob	O
MNS	3/f	C. Séptico	CV; C; R; HP; N	41 (53%)	DA; Dob	O
WNLS	4/m	C. Séptico	CV; C	18 (35%)	Dob	O
AFC	13/f	Sepse	CV	17 (11%)	Dob	A
DWC	113/m	Sepse		14 (12%)		A
GMS	4/m	Pneumonia		15 (16%)		A
CHM	5/m	Pneumonia		19 (34%)		O
MS	12/f	C. Séptico	CV	17 (22%)	Dob	A
KSC	6/f	Pneumonia	-	21 (19%)		A
ALN	108/m	Sepse	CV; R; HP	23 (48%)	Dob	O
JPM	2/m	Sepse	CV; R	25 (59%)	DA; Dob	O
MFG	44/f	Pneumonia	CV; R; N	17 (11%)	Dob	A
GJC	16/f	Pneumonia		16 (17%)		A
IDPJ	1/m	Pneumonia		24 (37%)		A
LRBS	3/f	Pneumonia		18 (32%)		A

f, feminino; m, masculino; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; DO, disfunção orgânica; CV, cardiovascular; C, coagulopatia; R, renal; HP, hepática; N, neurológica; PRISM, pediatric risk of mortality score; DA, dopamina; Dob, dobutamina; NA, noradrenalina; A, alta; O, óbito.

Apêndice IB - Características clínicas dos pacientes do Grupo Terapia Convencional.

Iniciais	PaO₂ (mmHg)	PaO₂/FiO₂ (mmHg)	IO (cmH ₂ O/ mmHg)	MAP (cmH ₂ O)	PaCO₂ (mmHg)	TVM (dias)	TI (dias)
CG	119	149	12	18	40,2	9	10
LHS	67,6	113	12,8	14,4	64,3	21	23
JM	63	105	15,2	16	40,1	6	6
RCC	59,3	85	23	19,5	41,5	47	49
RSO	65,2	109	18,4	20	43,5	9	9
FAR	82,7	165	7,6	12,5	30,3	8	8
LF	52,8	88	18,2	16	51,6	6	6
MNS	82,2	82,2	32,2	26,5	37,2	5	5
WNLS	83	92,2	16	14,8	40,4	2	2
AFC	65,4	130,8	11,5	15	38,5	21	24
DWC	71,7	102,4	17	17,4	45,6	8	12
GMS	72	110	7,2	8	31,5	4	5
CHM	49,1	81,8	16	13,1	51	9	9
MS	64,6	161,5	8,8	14,2	38,7	8	10
KSC	75,2	188	7,3	13,7	38,1	10	12
ALN	84,5	169	10	17	41,7	10	10
JPM	72,6	72,6	27,9	20,3	33,3	28	28
MFG	74	105,7	26,9	28,4	48	24	25
GJC	49,6	70,9	22,6	16	34	23	24
IDPJ	58,2	145,5	11	16,2	40,5	30	32
LRBS	77,1	128	13,8	17,8	49,1	10	11

PaO₂, pressão arterial de oxigênio; PaO₂/FiO₂, relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio; IO, índice de oxigenação; MAP, pressão média de vias aéreas; PaCO₂, pressão arterial de gás carbônico; TVM, tempo de ventilação mecânica; TI, tempo de internação na UTI-Pediátrica.

Apêndice IIA - Características clínicas dos pacientes do Grupo Óxido Nítrico.

Iniciais	Idade (meses)/ sexo	Etiologia SDRA	Outra DO	PRISM (risco de óbito)	Droga vasoativa	Alta/ Óbito
MAT	120/f	Trauma	CV	20 (49%)	DA; Dob	A
PAM	11/f	Pneumonia	-	19 (37%)	-	A
CBM	2/m	Pneumonia	-	18 (38%)	-	A
IRF	1/f	Pneumonia	-	21 (41%)	-	A
LM	24/f	Trauma	-	15 (35%)	-	A
GRMM	8/f	C. Séptico	CV; C; R; GI	29 (52%)	DA; Dob; NA	O
AAL	34/m	C. Séptico	CV; C; R	22 (42%)	DA; Dob; NA	A
FSJ	15/m	C. Séptico	CV; C	27 (53%)	DA; Dob	A
FFA	132/f	Pneumonia	CV	28 (50%)	Dob	A
TR	3/f	C. Séptico	CV; C	23 (42%)	DA; Dob	A
LCCS	6/f	Pneumonia	CV; R	21 (39%)	DA	O
JAL	99/m	C. Séptico	CV	20 (17%)	DA	A
GSF	3/m	Sepse	-	23 (49%)	-	A
DCL	14/ m	C. Séptico	CV; C	25 (58%)	DA	O
GSL	1/ m	Sepse	-	17 (22%)	-	A
SFS	4/ f	C. Séptico	CV	11 (05%)	Dob	A
JGP	41/ m	Pneumonia	-	16 (16%)	-	A
GHGS	26/ m	C. Séptico	CV; R	15 (14%)	Dob	A

f, feminino; m, masculino; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; DO, disfunção orgânica; CV, cardiovascular; C, coagulopatia; GI, gastrointestinal; R, renal; PRISM, pediatric risk of mortality score; DA, dopamina; Dob, dobutamina; NA, noradrenalina; A, alta; O, óbito.

Apêndice IIB - Características clínicas dos pacientes do Grupo Óxido Nítrico.

Iniciais	PaO₂ (mmHg)	PaO₂/FiO₂ (mmHg)	IO (cmH ₂ O/ mmHg)	MAP (cmH ₂ O)	PaCO₂ (mmHg)	TVM (dias)	TI (dias)
MAT	31,5	40	54	21,3	35,3	12	13
PAM	93,3	103	16,3	15	39	10	11
CBM	87,2	87,2	20,6	18	82,5	9	14
IRF	32,1	32,1	52	16,7	64,6	10	12
LM	53,1	66,3	23	15,3	65,5	15	16
GRMM	62,9	62,9	32,4	20,4	69,7	12	13
AAL	48,3	48,3	70,4	34	35,9	25	26
FSJ	49	81,6	25,7	21	31	10	12
FFA	69	106	18	23,1	44,9	11	13
TR	70,7	94	20,5	17,6	54,2	10	12
LCCS	76,1	76,1	19,7	15	85,5	9	12
JAL	43,4	54,2	35	19	20,7	4	6
GSF	91,7	91,7	22,9	21	68,8	8	9
DCL	40,3	40,3	37,2	15	92,2	18	18
GSL	46,8	46,8	45,3	21,2	75,9	12	13
SFS	64,9	92	19,4	19	27,1	6	12
JGP	60,7	60,7	31,3	19	56,1	8	9
GHGS	60	100	19	19	37	12	14

PaO₂, pressão arterial de oxigênio; PaO₂/FiO₂, relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio; IO, índice de oxigenação; MAP, pressão média de vias aéreas; PaCO₂, pressão arterial de gás carbônico; TVM, tempo de ventilação mecânica; TI, tempo de internação na UTI-Pediátrica.

Apêndice IIIA – Valores individuais da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F; mmHg) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18), antes de iniciar a administração do NOi (T0), após 30 minutos (T30min) e ao final do teste de resposta 4 horas (T4h).

Pacientes	P/F T ₀	P/F T _{30min}	P/F T _{4h}
1	40	68	111
2	103	157	122
3	87,2	42,7	100,1
4	32,1	165,1	176
5	66,3	89	100
6	62,9	87	100,4
7	48,3	84,4	65,5
8	59,9	153	95,7
9	106	116	164
10	94	101	143
11	76,1	130,7	148,9
12	54,2	121,4	288
13	91,7	125,2	170,3
14	40,3	144,4	99,8
15	46,8	124,9	139,7
16	92	-	112,1
17	60,7	53,8	80,5
18	100	-	99,8

Apêndice IIIB – Valores individuais do índice de oxigenação (IO; cmH₂O/mmHg) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18), antes de iniciar a terapia com o NOi (T0), durante o teste de resposta de 4 horas (T30 min e T4h) e ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	IO T ₀	IO T _{30 min}	IO T _{4h}	IO d0	IO d1	IO d2	IO d3
1	32	25	18,7	16,3	10,2	9,5	8,2
2	26	10,7	14	9,1	5	4,8	4,2
3	20,6	42	18	8,6	8	7,6	6,4
4	52	10,1	8	7,3	5,2	4,9	4,5
5	28,7	20	15	19,2	10	8,7	6,6
6	41,1	23,4	25,7	23,7	17,8	10	5
7	75	43,4	32	46,4	29,8	42	22,5
8	31,2	12,7	19,6	18	30	31,6	7,9
9	27	18,2	12,8	18,4	7,1	10	10,9
10	20,5	18,9	12	17,5	7,35	6,3	11,8
11	19,7	11,4	10	10	14,4	11,6	11
12	35	15,6	5,2	5	2,5	-	-
13	22,9	17,1	10,2	10	5,6	3,4	-
14	37,2	15,2	29,4	14,4	8,9	3,1	-
15	45,3	17,5	15	11,5	16,5	8,12	-
16	19,4	-	16,9	4,4	2,5	4,2	-
17	31,3	44,6	23,6	18,4	13,7	13,4	10,3
18	19	-	19	17	10,5	4,8	4,5

Apêndice IV – Valores individuais da pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂; mmHg) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) antes de iniciar a terapia com o NOi (T0), após 30 minutos (T30min) e durante o teste de resposta de 4 horas (T4h).

Pacientes	PaCO ₂ T ₀	PaCO ₂ T _{30 min}	PaCO ₂ T _{4h}
1	35,3	26,2	21,3
2	39	41,3	30,2
3	82,5	71,5	81,7
4	64,6	56,1	51,8
5	65,5	60	47
6	69,7	53	48,8
7	35,9	24,6	24
8	42,6	48,3	57,4
9	44,9	61,8	53,6
10	54,2	59,6	54,2
11	85,5	85,2	101,1
12	20,7	22,5	17,5
13	68,8	42,3	45,8
14	92,2	68	79,9
15	75,9	78	63,8
16	27,1	-	28
17	56,1	49,4	53,3
18	37	-	36,3

Apêndice V – Valores individuais da frequência cardíaca (FC; bpm) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) antes de iniciar a terapia com o NOi (T0) e durante o teste de resposta de 4 horas (T30 min e T4h).

Pacientes	FC T ₀	FC T _{30 min}	FC T _{4h}
1	150	148	147
2	155	154	145
3	163	165	152
4	165	166	157
5	143	145	143
6	155	155	162
7	145	140	148
8	155	152	148
9	130	126	126
10	144	145	142
11	125	126	133
12	162	150	135
13	180	160	160
14	150	154	150
15	160	159	150
16	130	117	132
17	130	121	118
18	160	135	135

Apêndice VI – Valores individuais da pressão arterial média (PAM; mmHg) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) antes de iniciar a terapia com o NOi (T0) e durante o teste de resposta de 4 horas (T30 min e T4h).

Pacientes	PAM T₀	PAM T_{30 min}	PAM T_{4h}
1	60	54	62
2	65	52	66
3	52	50	55
4	50	48	55
5	55	52	55
6	45	46	44
7	50	48	49
8	60	54	58
9	55	60	62
10	50	49	47
11	55	77	42
12	89	69	70
13	58	58	58
14	65	67	66
15	60	74	70
16	55	58	59
17	70	69	60
18	78	62	65

Apêndice VII – Valores individuais do tempo de utilização do NOi (Tempo NOi), do tempo entre o diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e o início da administração do NOi (Tempo de SDRA antes NOi), do tempo de ventilação mecânica antes do início da terapia com o gás (Tempo de VM antes NOi) e da dose média de NOi utilizada (Dose média NOi).

Pacientes	Tempo NOi (dias)	Tempo de SDRA antes NOi (horas)	Temo de VM antes NOi (horas)	Dose média NOi (ppm)
1	1	12	48	4
2	2	12	48	3,5
3	2	1	1	5
4	2	12	1	5
5	2	48	216	5
6	3	96	120	1,2
7	6	1	1	3
8	6	12	48	6,5
9	5	1	1	3
10	4	1	1	2,2
11	3	1	132	8,3
12	1	1	9	3,7
13	1	1	5	3,5
14	2	3	233	3,2
15	2	1	48	3
16	2	2	24	4
17	4	2	2	3,7
18	2	1	1	4,5

Apêndice VIII – Valores individuais do pico de pressão inspiratória (Pip; cmH₂O) relativos ao Grupo Terapia Convencional (n=21) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	Pip d0	Pip d1	Pip d2	Pip d3
1	30	26	21	20
2	25	25	22	20
3	27	29	30	30
4	30	32	35	34
5	28	33	35	35
6	25	-	-	-
7	25	25	-	-
8	35	35	32	27
9	30	28	28	-
10	25	28	30	35
11	28	24	22	20
12	25	25	22	-
13	25	25	30	32
14	25	30	28	25
15	27	26	25	25
16	35	35	35	35
17	30	25	30	35
18	35	35	35	35
19	30	30	30	25
20	25	25	20	25
21	25	25	25	23

Apêndice IX – Valores individuais da pressão expiratória final positiva (Peep; cmH₂O) relativos ao Grupo Terapia Convencional (n=21) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	Peep d0	Peep d1	Peep d2	Peep d3
1	10	8	6	6
2	10	8	7	6
3	10	8	8	8
4	12	14	15	15
5	10	12	16	18
6	12	-	-	-
7	10	8	-	-
8	16	15	12	10
9	12	11	11	-
10	10	10	14	15
11	10	10	9	7
12	10	8	7	-
13	10	10	10	12
14	12	10	10	8
15	10	10	9	8
16	10	10	12	16
17	12	10	10	11
18	10	10	12	10
19	12	12	9	7
20	10	7	7	7
21	10	8	8	7

Apêndice X – Valores individuais da fração inspirada de oxigênio (FiO_2) relativos ao Grupo Terapia Convencional (n=21) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	FiO_2 d0	FiO_2 d1	FiO_2 d2	FiO_2 d3
1	0,8	0,6	0,4	0,4
2	0,6	0,5	0,4	0,4
3	0,6	0,5	0,4	0,4
4	0,7	0,8	0,7	0,6
5	0,5	0,6	0,7	0,7
6	0,5	-	-	-
7	0,6	0,7	-	-
8	1	0,8	0,6	0,4
9	0,5	0,7	0,7	-
10	0,5	0,5	0,8	0,9
11	0,7	0,6	0,4	0,4
12	0,8	0,6	0,5	-
13	0,6	0,8	0,9	1
14	0,6	0,6	0,5	0,4
15	0,5	0,4	0,4	0,4
16	0,5	1	1	1
17	1	0,7	0,5	0,8
18	0,7	0,7	0,7	0,7
19	0,7	0,6	0,5	0,4
20	0,5	0,5	0,5	0,4
21	0,5	0,5	0,5	0,4

Apêndice XI – Valores individuais do pico de pressão inspiratória (Pip; cmH₂O) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	Pip d0	Pip d1	Pip d2	Pip d3
1	30	28	24	24
2	25	28	22	24
3	27	26	22	24
4	25	28	25	20
5	30	30	30	20
6	35	35	30	25
7	35	35	35	30
8	30	28	30	28
9	35	27	25	25
10	30	26	25	25
11	25	28	24	24
12	30	28	24	24
13	30	27	17	20
14	35	30	22	20
15	35	30	22	20
16	30	22	20	20
17	30	27	25	23
18	28	27	20	20

Apêndice XII – Valores individuais da pressão expiratória final positiva (Peep; cmH₂O) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Pacientes	Peep d0	Peep d1	Peep d2	Peep d3
1	10	10	8	7
2	10	8	7	9
3	10	12	8	9
4	12	13	10	6
5	10	11	16	10
6	12	12	12	8
7	10	12	15	15
8	16	12	14	12
9	12	12	10	10
10	10	13	12	12
11	10	10	10	9
12	10	10	10	9
13	10	8	7	7
14	12	16	10	9
15	10	14	10	9
16	10	10	8	8
17	12	12	10	8
18	10	12	9	6

Apêndice XIII – Valores individuais da fração inspirada de oxigênio (FiO_2) relativos ao Grupo Óxido Nítrico (n=18) ao longo dos dias de seguimento (d0, d1, d2 e d3).

Paciente	FiO_2 d0	FiO_2 d1	FiO_2 d2	FiO_2 d3
1	1	0,8	0,6	0,4
2	1	0,8	0,5	0,5
3	1	0,6	0,5	0,5
4	1	0,6	0,5	0,5
5	1	1	1	0,8
6	1	0,8	0,6	0,5
7	1	0,8	0,6	0,7
8	1	0,9	1	0,5
9	0,6	0,6	0,5	0,5
10	0,8	0,6	0,6	0,6
11	1	0,6	0,6	0,6
12	0,8	0,4	0,4	0,4
13	0,9	0,6	0,4	0,4
14	1	0,5	0,4	0,4
15	1	0,6	0,4	0,4
16	0,6	0,4	0,4	0,4
17	1	0,5	0,5	0,5
18	0,6	0,5	0,4	0,4