

INDICAÇÕES ATUAIS E EFEITOS DO ÓXIDO NÍTRICO NO RECÉM-NASCIDO DE ALTO-RISCO

Autores

Luiz Antônio Tavares Neves¹
 Telmo Luciano dos Santos Bilheri²
 Sebastião Helvécio Ramos de Castro³
 Laura Abdo Nalon de Queiroz⁴

RESUMO

Os autores fazem uma extensa revisão sobre uma nova forma de terapêutica para tratar recém nascidos com Hipertensão pulmonar neonatal persistente. O Óxido Nítrico foi descoberto em 1989, quando se comprovou que era um gás extremamente eficiente para promover vasodilatação no leito capilar endotelial pulmonar. Esta descoberta provocou um grande avanço no tratamento da insuficiência respiratória intratável no recém nascido, e atualmente ocorrem muitas pesquisas sobre óxido Nítrico em função de suas propriedades terapêuticas, porém a experiência com o uso de Óxido Nítrico em recém nascidos ainda é pequena, principalmente em nosso meio. Com o objetivo de contribuir para o conhecimento da utilização da terapêutica com Óxido Nítrico, descrevemos os relatos dos primeiros 4 casos clínicos tratados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin da cidade de Juiz de Fora. Todos os 4 pacientes apresentavam insuficiência respiratória intratável com hipertensão pulmonar persistente comprovada pela clínica e exames complementares, sendo que 3 desses sobreviveram tendo 1 falecido. Sua relativa simplicidade de uso e menor custo quando comparado a ECMO sugerem que seu impacto possa ser especialmente importante nos países em desenvolvimento.

UNITERMOS

Vasodilatador Pulmonar, Hipertensão Pulmonar Persistente, Óxido Nítrico

INTRODUÇÃO

Há uma década atrás, o Óxido Nítrico era visto primariamente como um gás tóxico responsável por uma parte importante da morbidade relacionada a poluição do ar. Atualmente o Óxido Nítrico é reconhecido como o maior mediador endógeno de múltiplos processos fisiológicos, e o uso de Óxido Nítrico inalatório está se expandindo rapidamente em anestesia e medicina intensiva.

Durante o início da década de 1980, houve um grande avanço no desenvolvimento do conhecimento da habilidade do endotélio para modular o tônus vascular.

Por exemplo, a acetilcolina pode produzir vasodilatação em vasos

com endotélio intacto, mas vasoconstrição em vasos com endotélio lesado, sendo que o endotélio quando apropriadamente estimulado é capaz de responder com vasodilatação.¹⁶

Em 1987 o Óxido Nítrico foi identificado, como o mais importante fator relaxante derivado do endotélio. O papel obrigatório das células endoteliais no relaxamento vascular para a acetilcolina foi originalmente descrito por Furchgott e Zawadzki. Estes autores introduziram o termo fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), para denotar o princípio biológico responsável pela transdução da resposta, a partir de um receptor muscarínico endotelial na célula muscular lisa vascular.

Mais tarde, por volta de 1989, foi possível identificar o EDRF (Endothelium Derived Regulation Factor), uma substância que atua na parede dos vasos sanguíneos causando vasodilatação intensa. Este fator foi chamado de Óxido Nítrico (NO). O Óxido Nítrico é o maior óxido de nitrogênio, formado durante uma grande variedade de processos de combustão a altas temperaturas e é um poluente comum no ar ambiente. O Óxido Nítrico é formado na parte final do cigarro e é inalado na fumaça em concentrações que variam de 400-1000ppm. Esta descoberta permitiu um enorme avanço no tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém nascido.

METABOLISMO DO ÓXIDO NÍTRICO

Muito pouco se sabe sobre o metabolismo do Óxido Nítrico, mas presume-se que a L-Arginina seja o seu precursor nos macrófagos e nas células epiteliais, sendo também um precursor para nitratos em seres humanos. O nitrato é um constituinte normal da urina humana, por isso especula-se que o Óxido Nítrico é metabolizado para nitrato, e subsequentemente excretado nessa forma para a urina.²⁴

No voluntário sadio a inalação de NO, em concentrações de 25ppm determina aumento significativo dos níveis plasmáticos de nitrato e da hemoglobinememia. O NO inalado atravessa a barreira alvéolo capilar, reage com o oxigênio dissolvido para formar nitritos, ou se liga a hemoglobina por ter uma afinidade maior.

Na presença de NO a oxihemoglobina é metabolizada em metahemoglobina e nitratos, e a hemoglobina reduzida é metabolizada, em nitrosilhemoglobina e nitratos. Os nitratos são eliminados através da urina e a metahemoglobina se retransforma em hemoglobina através dos mecanismos de detoxificação (destoxificação ou inglês: detoxification) endógena.⁹

MECANISMO DE AÇÃO

O óxido Nítrico é um mensageiro local transcelular ideal devido as suas dimensões, natureza lipofílica e curta duração de ação. Nas células endoteliais vasculares o Óxido Nítrico é sintetizado a partir do nitrogênio terminal guanidino da L-Arginina e se difunde rapidamente para o músculo liso vascular subjacente. Daí combina diretamente com o Heme, para formar as espécies paramagnéticas nitrosyl-heme, o qual é a espécie ativa responsável pela ativação do guanilato ciclase pelo Óxido Nítrico

1 - Doutor em saúde da Criança e da Mulher no IFF/Fiocruz, Professor de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFJF e Chefe da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin

2 - Supervisor da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin - Intensivista da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin

3 - Doutorando em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFJF

5 - Estudante de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

e portanto o responsável pela estimulação do acúmulo do GMP cíclico intracelular no músculo liso vascular.³

Acredita-se que a rápida combinação com a hemoglobina nas células sanguíneas vermelhas, inativam o Óxido Nítrico inalado restringindo a vasodilatação para os vasos pulmonares, e prevenindo portanto a vasodilatação sistêmica que ocorre com outros vasodilatadores.

A infusão intravenosa de nitroglicerina pode também reduzir a vasoconstrição pulmonar, mas pode causar marcada vasodilatação arterial e sistêmica levando à hipotensão arterial com suas graves consequências.

A base fisiológica para a queda na resistência vascular pulmonar, observada com o Óxido Nítrico, reside no fato de que, o Óxido Nítrico é um gás produzido no endotélio vascular, através da conversão da arginina para a citrulina por uma enzima chamada Óxido Nítrico sintetase.

O Óxido Nítrico formado se difunde pela musculatura lisa do endotélio vascular, aumentando o nível intracelular de GMP (guanidina mono fosfato) e promovendo dilatação da musculatura endotelial. O Óxido Nítrico cai livre na circulação e se combina com a hemoglobina imediatamente formando a metahemoglobina. Como a afinidade do Óxido Nítrico é muito elevada, a formação de metahemoglobina ocorre em segundos, o que restringe o efeito vasodilatador do gás no local de sua produção.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Experimentos feitos no animal de laboratório, demonstraram que a inalação de 80ppm em cobaio (do espanhol: cobayo; no português: cobaia = preá-da-india) normal sem constrição nos vasos pulmonares, não alterou a pressão na artéria pulmonar, a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial sistêmica. A vasculatura pulmonar normal de baixa resistência, não responde à inalação de Óxido Nítrico e a resistência vascular sistêmica não se altera.

A infusão endovenosa de nitroglicerina e nitroprussiato, pode também reduzir a vasoconstrição pulmonar produzida em cães, por um fator análogo ao endoperóxido conhecido como U46619, o qual possui alta capacidade de causar intensa broncoconstrição pulmonar, mas a infusão causou marcada vasodilatação arterial sistêmica com severa hipotensão arterial.

A vasculatura pulmonar normal de baixa resistência, não responde à dilatação, durante a inalação com Óxido Nítrico, e portanto a pressão arterial sistêmica não se altera. A constrição pulmonar hipóxica é um importante mecanismo regulatório, tanto no pulmão normal como no pulmão doente.

EFEITOS FISIOLÓGICOS

A oxidação de Óxido Nítrico (NO) para Dióxido de Nitrogênio (NO²), depende fundamentalmente da concentração inicial de NO e da Fio₂. Exemplificando em ar ambiente a 20°C uma mistura de 10.000ppm de NO sofre uma conversão de 50% para NO² em 24 segundos, enquanto que uma mistura de 10ppm, sofre uma conversão para NO² em 7 horas.

Acredita-se que ocorra mínima conversão de NO para NO², quando baixas concentrações de NO são inaladas do reservatório para os alvéolos. A inalação de uma mistura de gás contendo altas concentrações de NO e NO², pode ser rapidamente letal em humanos, e pode causar severo dano pulmonar com edema pulmonar e acentuada metahemoglobinemia.⁶

Em um outro experimento realizado por Greenbaum, em 4 cães anestesiados foram utilizados uma concentração de 5.000 a 20.000ppm e esta exposição resultou em morte rápida devido a redução crítica do conteúdo de oxigênio arterial, causado por metahemoglobinemia, shunt direito-esquerdo, devido a edema pulmonar severo e acidemia com desvio acentuado para a direita da curva de dissociação de oxihemoglobina. A rápida transformação de NO para NO² resultou em pneumonite grave.

Os efeitos pulmonares da inalação de NO e NO², foram estudados por Stavert e Lancet²³. Estes autores relataram que ratos expostos a 15 minutos numa taxa de 1500 ppm de NO, não mostraram aumento da água vascular pulmonar, e nenhuma evidência de alterações histopatológicas, enquanto que a exposição de ratos a NO² a uma taxa de 25-50ppm de NO², durante 5 minutos de inalação resultou em agressão pulmonar significativa, com aumento da água pulmonar extra-vascular, eritrócitos

extravasados, hiperplasia dos pneumócitos do tipo 2 e acúmulo de fibrina, células polimorfonucleadas e macrófagos alveolares nos alvéolos. Existe pouca evidência para toxicidade de NO, com exposição menor do que 100ppm em ratos normais e coelhos.

Evans² estudou ratos expostos a concentração de 2 a 17ppm de NO por mais do que 360 dias, e observou evidência precoce de células proliferativas nos bronquíolos terminais e alvéolos, após 2 a 3 dias da exposição, ocorrendo normalização após 7 dias, não sendo encontrado nenhum sinal de extravasamento de água pulmonar nestes animais durante o período estudado.

O ÓXIDO NÍTRICO E A INTERAÇÃO COM A HEMOGLOBINA

A estrutura heme da hemoglobina tem grande afinidade pelo Óxido Nítrico, acreditando-se que o NO inalado seja imediatamente inativado pela hemoglobina, portando restringindo sua atividade vasodilatadora aos pulmões. O NO inalado combina com a hemoglobina, formando nitrosyl hemoglobina com uma afinidade 1500 vezes maior que aquela encontrada para monóxido de carbono.

O nitrosyl hemoglobina é oxidado para metahemoglobina, quando o oxigênio esta presente, por um mecanismo pouco conhecido. A metahemoglobina por seu turno é metabolizada para nitratos, que é excretado pela urina. No processo de reação do Óxido Nítrico com a hemoglobina dano a membrana eritrocitária tem sido observado, podendo ocorrer uma renovação das células vermelhas, com aumento do baço e dos níveis de bilirrubina.³

TOXICIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO

O interesse gerado pelos relatos de sucesso do uso terapêutico do Óxido Nítrico é atenuado pela preocupação com a sua toxicidade. O Óxido Nítrico é um poluente comum, sendo produzido na natureza pelos relâmpagos e queima de combustíveis fósseis e existe na atmosfera em níveis aproximados de 10 partes por bilhão. Sua principal via de degradação atmosférica a estes baixos níveis é a combinação com ozônio.^{10,5}

O Óxido Nítrico pode formar vários produtos tóxicos. Em misturas contendo oxigênio, o Óxido Nítrico é oxidado em dióxido de nitrogênio. A velocidade de oxidação depende da concentração de oxigênio e do quadrado de concentração de Óxido Nítrico.

Em solução aquosa o NO reage rapidamente com o radical superóxido, formando superóxido-nitrito (OONO⁻), sendo esta substância altamente citotóxica.⁷

O Óxido Nítrico reage com metais, incluindo aqueles complexos metaloproteínas como a hemoglobina, sendo que nos tecidos a nitrosação de enzimas contendo ferro podem ser responsáveis pela ação citotóxica do Óxido Nítrico gerado por macrófagos ativadas.⁸

Níveis elevados de Óxido Nítrico intracelular têm sido relatados como causadores de dano e mutações no DNA de cultura de células humanas.¹⁵ A nível celular o NO é um dos efetores da citotoxicidade do macrófago, através da inibição de enzimas com grupamentos Tióis e das enzimas da cadeia respiratória.

O NO é um importante agente mutagênico por desaminação de ADN. A toxicidade do NO é igualmente ligada a sua reatividade com o ânion Superóxido - Desmutase, levando a produção do ânion peróxido-nitrito.



O peróxido-nitrito é um oxidante potente, responsável pela peroxidação lipídica e de alteração do surfactante. Sabe-se que no animal de experimentação a inalação de NO a uma dose de 20.000 ppm é letal em torno de 15-50 minutos, sendo que a letalidade tem origem na metahemoglobinemia e no edema pulmonar lesional. O NO pode ainda reduzir a capacidade dos neutrófilos de gerar espécies reativas de oxigênio.

O NO² é claramente citotóxico e é convertido em solução aquosa em ácidos nítrico e nitroso. A segurança ocupacional e os padrões de saúde limitam a exposição de trabalhadores a um máximo de 5 ppm de NO².¹²

Agudamente o NO² aumenta a permeabilidade da membrana alvéolo capilar, a reatividade brônquica e a susceptibilidade às infecções virais. No homem o líquido de lavagem pulmonar adquire características de processo inflamatório depois da exposição a concentrações de NO² de 2,5 ppm²¹.

O NO² associa-se a hiperreatividade brônquica, mesmo quando em

concentrações muito baixas quanto 0,3 ppm, pode potencializar o broncoespasmo induzido por exercício.

ATIVIDADE DO NO SOBRE A CIRCULAÇÃO PULMONAR

O NO, seja inalado ou seja endógeno, relaxa a musculatura lisa vascular pulmonar. O NO ativa a guanilato ciclase, que por sua vez, aumenta os níveis de guanosina-monofosfato (GMP) cíclico intracelular, o qual ativa uma proteína cinase G, responsável pela redução dos níveis de cálcio intracelular, o que provoca relaxamento intravascular.

A hipertensão pulmonar devido a hipóxia alveolar, ocorre em altas altitudes e contribui para o edema pulmonar à alta altitude e falência ventricular direita. A hipertensão pulmonar devido a Hipóxia alveolar, é vista comumente na SARA, aumentando o edema pulmonar e levando a hipóxia e a morte.²²

O NO inalado dilata apenas os vasos pulmonares contraídos, e carece de efeitos sobre a circulação pulmonar normal. Administrado por via aérea, o NO atinge apenas as áreas ventiladas, dilatando os vasos, que as irrigam, exercendo portanto uma ação duplamente seletiva: Vasodilatação restrita aos vasos pulmonares e limitada aos territórios alveolares ventilados. É essa dupla seletividade que faz a sua originalidade, em relação aos outros vasodilatadores pulmonares, que aumentam o shunt intrapulmonar.

A redução da resistência vascular pulmonar, consecutiva à inalação de NO, é tanto mais importante, quanto mais ela estiver elevada no início, pois o NO somente age em vasculatura contraída.¹⁸

Diversas hipóteses têm procurado justificar a grande variação de resposta observada entre os pacientes com SARA grave, submetidos à inalação de NO: a hiperdistensão alveolar associada a altos níveis de PEEP poderia comprimir vasos de pequeno calibre, e atenuar a vasodilatação associada ao NO; poderia haver uma inativação do NO pelo exudato alveolar presente na SARA; e também ocorrer difusão de NO para leito vascular comuns nos alvéolos adjacentes não ventilados.

LOCAL DE AÇÃO

O diâmetro das artérias da circulação pulmonar humana varia entre 200 e 500 micra. O revestimento muscular dessas artérias, é de início totalmente circular, tornando-se depois parcialmente circular para desaparecer ao nível do leito capilar pulmonar.

As células chamadas intermediárias, situadas nas artérias pulmonares parcialmente musculares, podem modificar o seu fenótipo na vigência de insuficiência respiratória aguda e se transformar em células musculares. Este mecanismo explica em parte o aumento das resistências vasculares pulmonares durante a Síndrome de Angústia Respiratória do adulto.¹⁹

Existe na SARA uma disfunção endotelial que determina inibição da síntese de NO endógeno. A diminuição da síntese de NO endógeno, pode ser a origem da proliferação das células musculares lisas, sendo que o NO exógeno poderia prevenir a proliferação anormal dessas células, com conseqüente proteção às modificações estruturais da circulação pulmonar induzida pela hipoxemia.¹⁷

AÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO SOBRE AS PLAQUETAS

Existe nos pacientes com SARA, ativação da coagulação responsável por trombozes microvasculares difusas no leito vascular pulmonar. O NO endógeno produzido pelo endotélio, exerce efeito anti-agregante permanente, intermediado pela ativação da guanilato ciclase plaquetária, responsável pelos aumentos dos teores de GMP cíclico.¹³

Mellion foi o primeiro a demonstrar o efeito inibidor do NO sobre a agregação plaquetária. O efeito antiplaquetário do NO foi associado a uma diminuição dos teores intraplaquetários de GMP cíclico sugerindo ativação da via metabólica de guanilato ciclase. Os efeitos altamente benéficos do Óxido Nítrico sobre a oxigenação arterial e sobre a circulação pulmonar estão associadas a significativa inibição da agregabilidade plaquetária para concentrações pequenas de Óxido Nítrico (inferiores a 1 ppm). Este efeito antiagregante não foi associado a aumento do tempo de sangramento.¹⁴

INDICAÇÕES DE ÓXIDO NÍTRICO NO RECÉM NASCIDO DE ALTO-RISCO

A hipertensão pulmonar persistente do recém nascido (HPPN), é uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal. É uma síndrome caracterizada por aumento da pressão na artéria pulmonar a níveis supra-sistêmicos levando a shunt direito - esquerdo, pelo canal

arterial e foramen oval, resultando em hipoxemia grave.¹

Essa síndrome freqüentemente ocorre em recém nascidos a termo com história prévia de asfixia, filhos de mãe diabética, pacientes com Sepsis grave, recém nascidos com pneumonia congênita, notadamente com estreptococo do grupo B e recém nascidos com hérnia diafragmática.⁴

Apesar das inúmeras modalidades de tratamento, a mortalidade em recém nascidos com HPPN ainda permanece elevada. A partir da década de 1980, nos países desenvolvidos, surgiu uma terapia para a HPPN com insuficiência respiratória intratável, que é a oxigenação de membrana através de circulação extra-corpórea.

Essa terapia consiste na derivação externa do sangue venoso do paciente e sua circulação através de um oxigenador de membrana, semelhante ao usado em cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea. O sangue mantendo-se oxigenado então retorna à circulação sistêmica através da carótida.

O ECMO tem sido o último recurso nos casos graves de HPPN com insuficiência respiratória intratável, mas infelizmente ainda não está disponível em nosso meio.

Em um trabalho realizado no Brasil por Lopes¹¹, são descritos os efeitos do Óxido nítrico em 9 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente. Todos os pacientes mostraram uma melhora significativa na oxigenação arterial após a administração de Óxido Nítrico, não sendo observada alteração na pressão arterial sistêmica, e os níveis plasmáticos de metahemoglobina permaneceram abaixo de 1,5%. Dos 9 pacientes estudados, apenas 1 foi a óbito, em conseqüência de asfixia perinatal grave.

Termos e definições específicos utilizados:

CPAP - Pressão Contínua Positiva nas vias aéreas

MAP - Pressão Média nas vias aéreas.

NO - óxido Nítrico

IO - Índice de oxigenação: é obtido multiplicando-se a média das pressões nas vias aéreas (MAP) vezes a Fio2 inalada pelo paciente vezes 100 dividida pela pressão arterial de oxigênio da última gasometria.

$IO = \frac{MAP \times Fio2 \times 100}{PAO2}$

PAO2

FIO2: fração inspirada de oxigênio

PEEP: Pressão expiratória final positiva

Oximetria pré-ductal: saturação de oxigênio de artérias originadas da aorta, antes da junção do canal arterial e a aorta.

Oximetria Pós-ductal: saturação de artérias que deixam a aorta distalmente ao canal arterial. Uma diferença de 15-20 mmhg mais baixa a nível pós-ductal é significativo de shunt da direita-esquerda.

A seguir apresentaremos os primeiros 4 relatos de casos clínicos que foram tratados com Óxido Nítrico na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin, a partir de outubro de 1997.

O primeiro caso clínico é de um recém nascido do sexo feminino, com 38 semanas de idade gestacional, nascido de parto cesáreo, com Apgar no 1º minuto de 9 e no 5º minuto de 10, pesando 2.900 g, sem mais intercorrências. Após 2 horas de vida o recém nascido começou a apresentar intenso desconforto respiratório, o que motivou o uso de CPAP nasal com uma Fio2 de 60%. O rx de tórax mostrou infiltrado bilateral difuso em ambos os pulmões, compatível com pneumonia congênita grave. Como não houvesse resposta ao CPAP, o recém nascido foi entubado e colocado em ventilação mecânica com parâmetros ventilatórios elevados o que originou MAP (média das pressões da via aérea) de 13. Apesar de assistência respiratória adequada houve piora clínica e gasométrica e o paciente apresentava péssima evolução clínica. A gasometria revelou PH de 7,20 Pco2 de 48 Po2 de 38 B.E de -15, saturação de oxigênio 60%, e, índice de oxigenação de 34.

Em nosso serviço seguimos o protocolo para a utilização de óxido nítrico quando o paciente apresenta índice de oxigenação maior do que 25. O ecocardiograma bidimensional mostrava sinais de hipertensão pulmonar persistente e a oximetria de pulso pré-ductal revelava diferença significativa da oximetria colocada em sitio pós-ductal (mais de 20%). Foi iniciado com óxido nítrico com 5 ppm, sendo aumentado gradualmente até se alcançar uma taxa de 20 ppm, e a resposta clínica e gasométrica foi de melhora acentuada da oxigenação. Na última gasometria antes de se efetuar o desmame, o PH foi de 7.35 Pco2 de 35mmhg Po2 de 80mmhg e a saturação de oxigênio foi de 94%. Este

paciente recebeu óxido nítrico por 72 horas, a seguir procedeu-se ao desmame e não se observou qualquer tipo de efeitos colaterais. A concentração sanguínea de metahemoglobina se situou abaixo de 1%, sendo a taxa tóxica considerada acima de 3%. O paciente foi extubado e recebeu alta da UTI em condições satisfatórias.

O segundo caso clínico é de um lactente do sexo feminino com 4 meses de vida pesando 5 kg que foi admitido na UTI neonatal e pediátrica do Hospital Albert Sabin, com quadro de broncopneumonia bilateral e em choque séptico. A paciente foi entubada e colocada em ventilação mecânica, com altos parâmetros de ventilação com uma média das pressões nas vias aéreas de 15 (MAP). O Índice de oxigenação da paciente era de 41 e se encontrava em estado de morte iminente. A gasometria apresentava um PH de 6,9 Pco₂ de 100mmHg Po₂ de 29 mmHg B.E de -30 e saturação de oxigênio de 29; a diferença de oximetria pré-ductal para pós ductal era mais de 25 mmHg o que caracterizava grave hipertensão pulmonar nesta paciente, com insuficiência respiratória intratável.

Foi iniciado óxido nítrico conforme protocolo com uma concentração de 5 ppm até alcançar 20 ppm. Após 40 minutos observou-se claramente melhora clínica e gasométrica e o índice de oxigenação baixou para 35. Gasometria PH = 7,24 Pco₂ = 55mmHg Po₂ = 58mmHg Sat = 69% IO = 35. Após 36 horas de tratamento com uso contínuo de óxido nítrico, o IO foi de 25, e a paciente já tolerava uma Fio₂ de 45%, e com 48 horas foi iniciado o desmame com recuperação do quadro respiratório, reversão da hipertensão pulmonar tendo a paciente obtido alta após 12 dias de tratamento na UTI.

O terceiro relato de caso clínico tratado na UTI do Hospital Albert Sabin na cidade de Juiz de Fora é de um recém nascido de sexo masculino nascido no HAS, com idade gestacional de 41 semanas e 5 dias, que nasceu intensamente deprimido em função de Aspiração de Mecônio. Apesar de aspiração traqueal na própria sala de parto o recém nascido apresentou quadro clínico e radiológico compatível com Aspiração de Mecônio, tendo sido imediatamente entubado e colocado em ventilação mecânica.

Com 12 horas de vida apresentava dificuldade respiratória progressiva, com Pressão Inspiratória Positiva (PIP) de 35 e as gasometrias seriadas apresentavam nitida piora, com péssima perfusão a despeito de tratamento convencional agressivo. A última gasometria apresentava PH de 7,12 Pco₂ de 65mmHg Po₂ de 29 mmHg B.E -26 e Sat de 34% com um IO de 120. Foi dado início a terapia com Óxido Nítrico com 20 ppm onde observou resposta dramática, pois após 35 minutos de introdução do gás houve melhora na coloração da pele, o que foi confirmado com a queda do índice de saturação para 45. O paciente continuou melhorando, e com 6 horas o IO caiu para 16.

Houve redução na diferença de oxigenação pré-ductal para pós-ductal, e o gás foi utilizado durante 72 horas em dose de 20 ppm, a seguir, procedeu-se ao desmame o que ocorreu em dois dias. Não ocorreu metahemoglobinemia e nenhum efeito colateral foi observado. Foi dado alta ao paciente com 14 dias de internamento.

O quarto relato de caso clínico é de um recém nascido do sexo masculino com 33 semanas de vida intra-uterina com peso de 1.500 g, nascido de parto cesáreo com bolsa rota de 18 horas. Com 3 horas de vida começou a apresentar quadro clínico compatível com Síndrome de Membrana Hialina. Foi colocado em Ventilação mecânica, feito o surfactante de origem animal, vindo a obter discreta melhora, o que motivou retratamento com surfactante após 12 horas. O ultra-som transfontanela mostrava hemorragia intraventricular grau 1.

A piora clínica do paciente era rápida, instalando-se acidose metabólica grave e de difícil controle, e a gasometria mostrava um PH de 7,13 pco₂ de 62 Po₂ de 29 e o B.E de -9,7 Sat de 37,2 e IO de 52. Foi introduzido Óxido Nítrico conforme protocolo, a melhora clínica e gasométrica ocorreu rapidamente, com queda de IO para 23 após 30 minutos do gás. Após 48 horas do início da terapêutica com Óxido Nítrico, o paciente apresentou novamente piora da ventilação tendo sido diagnosticado Pneumotórax bilateral e sangramento generalizado, finalmente o paciente evoluiu para óbito.

Somente em um de nossos pacientes foi observado, sangramento com o uso de Óxido Nítrico, mas não podemos responsabilizar diretamente o gás por esse efeito colateral pois o paciente apresentava quadro de Infecção neonatal com coagulação intravascular disseminada.

É preciso enfatizar que a reversão da HPP não cura o paciente, mas sim contribui de forma significativa, para a melhoria da oxigenação arterial,

provavelmente em função da diminuição da resistência vascular pulmonar, permitindo minimizar a assistência ventilatória. Em todos os nossos casos o desmame da ventilação não foi imediato, refletindo a presença de doença parenquimatosa.

A experiência clínica com o uso de Óxido Nítrico em recém nascidos ainda é pequena. Numa revisão da literatura realizada desde 1995 pela Medline foram detectados somente 74 artigos, sendo 4 apenas dedicados a recém nascidos. Os efeitos significativos comprovados do Óxido Nítrico na redução da resistência vascular pulmonar, aliados a outros efeitos descritos na literatura mais recentemente, sugerem que esse gás terá um papel de extrema relevância na terapia da hipertensão pulmonar persistente, em recém nascido que cursa com Insuficiência respiratória intratável.

Sua relativa simplicidade de uso e menor custo, quando comparada a ECMO, sugerem que seu impacto possa ser especialmente importante nos países em desenvolvimento. Por outro lado, se for comprovada a eficácia do uso de Óxido Nítrico por longo período de inalação sem efeitos tóxicos consideráveis, e portanto, serem efetivo na redução da hipertensão pulmonar em pacientes crônicos, provavelmente se estará iniciando uma nova era no tratamento da doença vascular pulmonar.²⁰



SUMMARY

ACTUAL INDICATIONS AND NITRIC OXIDE EFFECTS IN HIGH RISK NEWBORN

The authors make an extensive revision on a new therapeutics to treat newborns with persistent neonate pulmonary hypertension. The Nitric Oxide was discovered in 1989, when was proven that it was a gas extremely efficient to promote vasodilatation in pulmonary endothelial capillary bed. This discovered proved a great progress on the treatment of newborn untreatable respiratory insufficiency, and nowadays many researches occur dawn on nitric oxide in function of its therapeutic properties, however so the experience with the use of nitric oxide in the newborn are still small, mainly in our country. With the objective of contributing for the knowledge of the use of the therapeutics with nitric oxide, we described the reports of the first 4 cases clinical agreements in the unit of therapy intensive neonatal and pediatric of the hospital Albert Sabin of the city of Juiz de Fora. Every four patients presented untreatable respiratory insufficiency with persistent pulmonary hypertension conformed in clinical observation and by the complemental exams, so it results that, three of those patients survived, and one died. Its smaller costs and relative simplicity of use whwn compared with ECMO, suggests that its impact can be especially important for undeveloped countries.

KEY WORDS

Nitric Oxide, Persistent Pulmonary Hypertension, Respiratory Distress

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - TRONCY, Eric et al. Inhaled Nitric Oxide in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Crit Care Med.* vol. 157, n. 5, p. 1483-1488, May, 1998.
- 2 - EVANS et al. Cell Renewal in the lungs of rats exposed to low levels of NO₂. *Arch Environ Health;* 24:180-188, 1972.
- 3 - FROSTELL. et al. *Circulation*, 83: 6; 1991.
- 4 - GERSON W. M. Neonatal pulmonary hypertension: pathophysiology, classification, and etiology. *Clin perinatol*, 11:517-522, 1984.

- 5 - GIRARD C. et al. Inhaled Nitric Oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*, 77:880-883, 1992.
- 6 - GREENBAUM et al. Effects of hyperoxides of nitrogen, on the dog anesthetized dog. *Br J Anesth*, 39:393-404, 1967.
- 7 - GUNNAR L. Olsson. The Nitric Oxide in Medicine AGA. *Informe Médico-Científico* n. 167, p. 2, 1992.
- 8 - HIBBA J. B. et al. Nitric Oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun*, 157: 87-94, 1988.
- 9 - International Symposium on Mechanical Ventilation. SP, 97, April; p. 24-26, 1997.
- 10 - LEVITE J. S. Photochemistry of biogenic gases. In: Global Ecology. Rambler MB, Margulis L, Fester R (Eds). *New York, Academic Press*; p. 51-74, 1989.
- 11 - LOPES, et al. Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém nascido. *Jornal de Pediatria*, 72:3, 1996.
- 12 - Manual de Orientação para o uso clínico de Óxido Nítrico Grau Farmacêutico em tratamento Compassivo. 2ªed. Abril 17, 1995.
- 13 - MELLION, et al. Evidence for the inhibition role of guanosine 3', 5', monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood*, 57:946-955, 1981.
- 14 - KERMMARREC, Nathalie, et al Impact Inhaled Nitric Oxide on Platelet Aggregation and Fibrinolysis in Rats with Endotoxic Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:833-969, 1998.
- 15 - NGUYEN, et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:3030-3034, 1992.
- 16 - PEARL. Inhaled Nitric Oxide: The Past, The Present, and the Future. *Anesthesiology*, 78:3, 1993.
- 17 - PUTENSEN, C., LOPES, F. A. DOWS J. B. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation perfusion distribution in canine lung injury. *Chest*, 106:1563-1569, 1994.
- 18 - RICH, F. R., MURPHY, G. D., ROOS, C. M. JONHS R. A. Inhaled Nitric Oxide: Selective Pulmonary Vasodilatation in Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*, 78:1028-1035, 1993.
- 19 - ROBERTS, J. D. et al. Continuous nitric oxide inhaled reduces pulmonary structural changes, right ventricular hypertrophy and growth retardation in the hypoxic newborn rat. *Cir Res*, 76:215-222, 1995.
- 20 - ROSSAINT, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, feb 11, 1993.
- 21 - SANDSTROM, et al. Inflammatory cell response bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose response study. *Eur Respir J*. 3:332-339, 1991.
- 22 - SAPO, et al. Pulmonary Circulation during ARDS Acute Respiratory Failure, 24; *New York*, p. 241-273, 1985.
- 23 - STAVERT & LANCET. Nitrogen Oxide and Nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol*, 2:53-64, 1990.
- 24 - WENNMALM. *Circulation Research*, 73:6, 1993.