O EMPREGO DO ÓXIDO NÍTRICO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DO HOSPITAL SOFIA FELDMAN

THE NITRIC OXIDE IN INTENSIVE TERAPHY UNIT NEWBORN OF SOFIA FELDMAN HOSPITAL

SIMONE NASCIMENTO SANTOS RIBEIRO*; MIRELLY SANTOS NETTO*; ISIS MARA COUTO TEIXEIRA**; ELYSÂNGELA DITTZ DUARTE***

RESUMO

O presente estudo descreve a utilização do Óxido Nítrico (NO) na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Sofia Feldman (HSF), buscando discuti-la à luz da literatura atual. É um estudo retrospectivo com análise dos prontuários de 22 recém-nascidos internados no hospital, no período de dezembro de 2002 a junho de 2003, que fizeram uso de NO inalatoriamente (NOi) por doenças que cursam com hipertensão pulmonar. A média da idade gestacional das crianças foi de 36±4,6 semanas, com média de peso de 2.553g. O índice de mortalidade foi de 63,6% (n=14). Observou-se redução nos parâmetros ventilatórios. Não houve uniformidade entre o tempo de uso (5 a 1980 minutos) e a dose administrada (20 a 3 ppm). Conclui-se que o emprego do NO necessita de melhor padronização.

Palavras-chave: Óxido Nítrico; Síndrome da Persistência do Padrão de Circulação Fetal; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Recém-Nascido

A descoberta do óxido nítrico (NO) em 1989, cujas propriedades envolvem a vasodilatação pulmonar, trouxe um avanço surpreendente no que diz respeito ao tratamento da insuficiência respiratória intratável do recém-nascido[1].

Vários estudos têm sido realizados com propósito de esclarecimentos tanto sobre a própria molécula de NO quanto de seus efeitos nos seres vivos, já que várias reações biológicas têm o seu envolvimento[2].

Já foi comprovado e aceito que o NO se forma a partir do aminoácido arginina, pela ação catalizadora da enzima óxido nítrico sintetase (NOS)[3].

O NO possui funções complexas e antagônicas, podendo ser benéfico ou potencialmente tóxico conforme a concentração de depuração tecidual[4].

O uso de NO está se expandindo rapidamente na anestesia e na medicina intensiva[1]. No campo da neonatologia tem sido crescente sua utilização de forma inalatória em pacientes sob ventilação mecânica e com variadas patologias de base. A maioria das crianças atendidas apresenta hipertensão das arteríolas pulmonares resultantes dessas doenças.[5]

Entre os resultados desejáveis com a vasodilatação proporcionada pelo NO, há queda da pressão arterial pulmonar, melhora da oxigenação sangüínea diminuição da utilização da circulação por membrana extracorpórea (ECMO), tornando-se necessário estabelecer a dose segura e eficaz, capaz de trazer esses benefícios, o que evitaria os efeitos tóxicos causados pelo NO em altas concentrações[6]. O papel terapêutico desta substância começa a ser avaliado e seu real benefício também está em plena discussão.[2]

Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo relatar a prática de aplicação desse gás terapêutico e seus resultados, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Sofia Feldman. Localizado na regional Norte de Belo Horizonte, esse hospital possui 24 leitos de Terapia Intensiva Neonatal e começou a utilizar o NO em dezembro de 2002.

Por ter sido observada uma variação no emprego do NO entre diferentes instituições, as autoras se propuseram a descrever e discutir os resultados obtidos à luz da literatura.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo com análise dos prontuários de 22 recém-nascidos internados no hospital no período de dezembro de 2002 a junho de 2003, que fizeram uso de NO inalatoriamente (NOi), por doenças que cursam com hipertensão pulmonar .

* Especialistas em Fisioterapia Respiratória pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Fisioterapeutas da UTIN do Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte-MG
** Especialista em Fisioterapia Respiratória pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
*** Profª. do Curso de Especialização de Enfermagem Neonatal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Doutoranda em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Mestre em Enfermagem. pela Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Coordenadora da Enfermagem (UTIN) do Hospital Sofia Feldman

Data de submissão: 21/12/04
Data de aprovação: 23/10/05

O Hospital Sofia Feldman é uma instituição filantrópica pertencente à Fundação de Assistência Integral à Saúde - FAIS. Suas atividades são prioritariamente dirigidas à assistência da mulher, da criança e do adolescente. É definido pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte como referência para os Distritos Sanitários Norte e Nordeste da cidade, servindo a uma população de, aproximadamente, 400.000 pessoas, em sua maioria de baixo poder aquisitivo. Os dados foram coletados das fichas de fisioterapia e as variáveis foram recodificadas e analisadas de acordo com o pacote estatístico EPIInfo versão 6.0. Foi realizada análise descritiva das variáveis (freqüência, média e desvio padrão). As variáveis analisadas foram: doenças de base; idade gestacional; peso ao nascer; alguns parâmetros de ventilação mecânica antes e após a utilização do NO; tempo e dose de utilização do NO.

O NO é administrado através de cilindro que contém de 780 a 900ppm de gás NO (White Martins-Brasil). O cilindro de NO é conectado ao monitor – Moriya, de onde parte uma traquéia que é colocada no ramo inspiratório do circuito do respirador, no qual é feita a mistura dos gases.

A dose de NO variou de 20ppm a 3ppm nos recém-nascidos.

Os pacientes foram agrupados quanto à idade gestacional, em faixas etárias de 26 a 28 semanas(s), 29-32s, 33-35s, 36-39s e maior que 40s.

As doenças mais comuns foram a PNM associada à sepse (18,18%), às cardiopatias (13,63%) e a DMH (!3,63%).

Dos parâmetros ventilatórios foram vistos: a fração inspirada de oxigênio (FiO2), pressão inspiratória (Pi), pressão expiratória positiva no final da expiração (Peep), freqüência respiratória (Fr), vistos nos ventiladores Inter 3 e Inter 5 (INTERMED), a saturação de oxigênio (SaO_2) (Dixtal – DX 210), antes e após a utilização do NO.

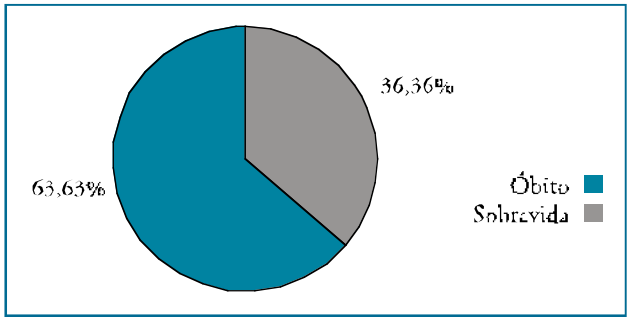
A média do peso foi de 2.553 gramas com desvio padrão de 993 gramas; a mediana foi de 2.610 gramas.

O índice de mortalidade da amostra do estudo foi de 63,6 %, representando 14 pacientes da amostra.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, de dezembro de 2002 a junho de 2003, foram internados na UTIN-HSF 22 crianças que utilizaram NO. Todas foram incluídas na pesquisa e analisadas por meio de consulta aos prontuários de evolução da fisioterapia. A média de idade gestacional dos neonatos foi de 36 semanas, com desvio padrão de 4,6 semanas; a mediana foi de 38 semanas. O tempo de utilização e dose de NO teve umavariabilidade em todas as crianças. A média de peso foi de 2.553 gramas, com desvio padrão de 993 gramas; a mediana foi de 2.610 gramas.

O índice de mortalidade da amostra do estudo foi de 63,6%, representando 14 pacientes da amostra (Gráfico 1).



A Tabela 1 demonstra os diagnósticos encontrados nas 22 crianças, que foram feitos por meio de análise clínica e radiológica. Esses diagnósticos foram mostrados em porcentagem de casos e sobrevida.

Tabela 1 - Diagnóstico clínico *versus* sobrevida das 22 crianças que utilizaram NO inalatório. Belo Horizonte-MG

Diagnóstico	Nºde casos (%)	Sobrevida(%)
PNM/Sepse	18,18	50
Cardiopatia	13,63	33
DMH	13,63	0
DMH/Sepse	9,09	0
SAM	9,09	100
DMH/PNM	9,09	50
HPPRN	4,54	0
HPPRN/SFA	4,54	0
HPPRN/Cardiopatia	4,54	0
SFA	4,54	100
PNM	4,54	0
Sepse	4,54	0

PNM= Pneumonia. DMH= Doença de Membrana Hialina.
SAM= Síndrome de Aspiração de Mecônio.
HPPRN= Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido.
SFA= Sofrimento Fetal Agudo.
Fonte: HSF-UTIN; 2002-2003

O registro de casos de utilização do NO revelou que, entre as doenças mais comuns, a PNM associada à sepse, às cardiopatias e à DMH foram as mais freqüentes nos pacientes analisados. A Tabela 1 demonstrou que a sobrevida foi maior nos casos de SAM e SFA.

A Tabela 2 apresenta a idade gestacional, mostrando que os recém-nascidos acima de 36 semanas possuem um percentual maior de utilização do NO.

Tabela 2 - Idade gestacional, em porcentagem, das 22 crianças que utilizaram NO inalatório. Belo Horizonte-MG

Idade gestacional	Percentual	N
26 a 28 semanas	9.1%	2
29 a 32 semanas	13.6%	3
33 a 35 semanas	8.2%	4
36 a 39 semanas	31.8%	7
> 40 semanas	27.3%	6
Total	100.0%	22

Fonte: HSF- UTIN; 2002-2003

Na Tabela 3, observa-se, a partir dos dados analisados, maior índice de crianças acima de 2.500g. Os recém-nascidos abaixo de 2.500g são considerados de baixo peso e representaram pequeno índice na amostra.

Tabela 3 - Distribuição das 22 crianças que utilizaram NO inalatório, conforme faixa de peso. BeloHorizonte-MG

Peso (gramas)	Percentual	N
1000 – 1500	18,2 %	4
1500 – 2000	18,2 %	4
2000 – 2500	4,5%	1
2500 – 3000	13,6%	3
3000 – 3500	22,7%	5
> 3500	22,7%	5
Total	100,0%	22

Fonte: HSF- UTIN; 2002-2003

A Tabela 4 mostra os parâmetros de ventilação mecânica utilizados nos casos pesquisados que foram dependentes do quadro clínico que o recém-nascido apresentava. Foram analisados, neste estudo, alguns parâmetros da ventilação mecânica antes e após a utilização do NO.

Tabela 4 - Alguns parâmetros de ventilação mecânica antes e após utilização de NO inalatório em 22 crianças. HSF – UTIN. Belo Horizonte-MG

Parâmetros	VM antes do NO	VM após NO
FiO_2 (%)	0,63±0,31	0.96±0,13
PI (mmHg)	20,93±5,62	26.55±6,03
Peep (cm H_2O)	6.20±1,42	7.18±1,18
Fr(irpm)	53.80±13,45	64.50±11,71
SaO_2 (%)	91.14±11,75	87.11±16,38

Fonte: HSF- UTIN; 2002-2003
Nota: média ± desvio padrão FiO_2= fração inspirada de oxigênio; PI= pressão inspiratória; Peep= pressão expiratória positiva no final da expiração; Fr= frequência respiratória; SaO_2= saturação arterial de oxigênio

Comparando a ventilação mecânica antes e após o NO, nota-se diminuição importante na fração inspirada de oxigênio (FiO_2), na pressão inspiratória (Pi), na pressão expiratória positiva no final da expiração (Peep) e na freqüência respiratória (Fr). Observa-se, também aumento na saturação de oxigênio (SaO_2).

A Tabela 5 analisa o tempo utilizado de NO em cada paciente e percebe-se a não-uniformidade das doses (20 ppm a 3 ppm). Alguns recém-nascidos utilizaram a mesma dose de 20 ppm de NO por cinco minutos e outros por até 1.980 minutos. Não se observa também padronização na seqüência de desmame no que se refere à diminuição progressiva das doses.

DISCUSSÃO

A existência de muitas controvérsias e a falta de padronização em relação ao uso de NO estimulam a execução de ensaios clínicos controlados. No Hospital Sofia Feldman, o percentual de pacientes que necessitam de ventilação mecânica associada ao NO é ainda pequeno, porém, cada vez mais, têm sido necessárias formas ventilatórias como esta, visto que o serviço possui um grande número de pacientes com doenças, idade gestacional e peso variados, que precisam, muitas vezes, dessa intervenção.

Tabela 5 - Doses de NO em ppm *versus* tempo. Dados colhidos de 22 crianças que utilizaram NO inalatório. Belo Horizonte-MG

RN (n=22)	20ppm	15ppm	10ppm	5ppm	4ppm	3ppm
1	15'		15'			
2	70'					
3	5'		30'			
4	30'		60'			
5	30'		60'			
6	30'		60'			
7					180'	75'
8	30'		60'			
9	30'		60'	480'	720'	
10	210'		220'			
11	60'					
12	60'		60'			
13	150'					
14	30'					
15	30'					
16			330'	510'		
17	30'		300'			
18	30'		195'			
19	540'					
20	190'	780'		1200'	102	720'
21	700'				0	
22	1980'		30'	2880'		

Fonte: HSF-UTIN; 2002-2003.
Nota: '= tempo em minutos

Os resultados obtidos, quando comparados à revisão de literatura, mostraram que ainda não existe um consenso sobre qual a melhor maneira para administração (dose, duração) do NO inalatório.

A média de idade gestacional dos 22 recém-nascidos analisados neste estudo foi de 36 semanas, sendo que outros autores citam a média de 40 semanas. Miyoshi[7] indicou o uso do NO para crianças com mais de 34 semanas, diminuindo o risco de hemorragias intracranianas, que para Kinsellla et al.[6] é um potencial efeito adverso do NO inalatório.

O peso médio dos 22 casos analisados foi de 2.553 gramas; alguns autores citam uma média de peso de 3.500 gramas.[8,9]

O estudo mostrou índice de mortalidade de mais de 60%. Kinsella et al.[9] relatam que o uso do NO não é capaz de alterar a mortalidade.

As doenças encontradas na amostra demonstram uma variação e uma associação muito grande entre si. Para Suguihara,[5] várias doenças pulmonares, além da HPPRN, podem ter bons resultados com a inalação do NO.

Os parâmetros de ventilação mecânica, incluindo saturação arterial de oxigênio, demonstraram melhora com a utilização do NO, permitindo o desmame tanto das doses de NO como da ventilação mecânica posteriormente[10].

O tempo médio de uso do NO inalatório demonstrou grande variação, sendo sua utilização de 30 a 4.890 minutos, ou seja, 0,50 a 81,5 horas. Para Lipkin et al.[8], a média

de tempo de uso foi de 81±59 horas. Clark et al.[11] citam 44 a 96 horas.

Carvalho et al.[12] (1998) trabalharam com a administração do NO através do hood e Kinsella et al.[13] (2003) sugeriram a utilização do NO com a cânula nasal após desmame da ventilação mecânica. Estes estudos trazem novas tendências para a administração do NO inalatório.

A inalação de NO representa indiscutível avanço no tratamento da HPPRN, principalmente, mas não é eficaz em todos os pacientes, restando ainda algumas dúvidas sobre o neurodesenvolvimento. Mesmo havendo estudos que demonstram os potenciais efeitos do NO, ainda são necessários novos estudos prospectivos visando acompanhamentos das crianças que utilizaram o NO. Determinando-se a ausência de interferência do NO inalado sobre o sistema nervoso central, poderá ser estabelecida uma grande vantagem desta terapia sobre a ECMO, já que 10% a 20% das crianças tratadas têm problemas no desenvolvimento.[11]

Novas terapias estão surgindo e a mesma cautela é necessária para o emprego das mesmas. A combinação da queda na pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e *shunt* intrapulmonar resultam no aumento da oxigenação sem efeitos deletérios sistêmicos, quando administradas doses baixas de NO. Além disso, a incidência de doença pulmonar crônica é mais baixa em indivíduos tratados com NO[11]. Há queda na utilização de ECMO sem, entretanto, afetar a mortalidade.[14]

Para Miyoshi,[7] há ainda dúvidas sobre a utilização de NO nos casos de hérnia diafragmática. Apesar de não responderem muito bem quando se realiza o desmame, percebe-se piora desses pacientes. Este autor descreve esse fato como dependência ao NO, por isso só o utiliza nos casos que evoluem com hipertensão pulmonar. Finner[14] observou que crianças com hérnia diafragmática congênita não respondem bem ao NO.

Rosenberger[15] restringe a dose máxima de NO a 20ppm, administrada após adequada insuflação pulmonar e com confirmação de hipertensão pulmonar por ecocardiografia.

Questiona-se se o ecocardiograma é imprescindível ou se os dados clínicos, como saturação pré e pós-ductal do paciente, são suficientes para a administração do NO.

No Hospital Sofia Feldman, a indicação do NO é feita pela observação clínica e radiológica. Inicialmente, o NO é administrado a 20ppm durante 30 minutos; depois é reduzido para 10ppm durante uma hora e, se a criança tolerar, é reduzido para 5ppm. Além disso, durante todo o tempo com o NO, são reduzidos os parâmetros de ventilação mecânica de acordo com a gasometria arterial.

Para Downard et al,[16] é imprescindível a utilização do ecocardiograma para o diagnóstico e acompanhamento da evolução da hipertensão pulmonar. Miyoshi[7] relatou a utilização do ecocardiograma, entretanto considera outros critérios, como saturação de oxigênio, diferenciais de PaO_2 pré e pós ductal.

É evidente que altas doses de NO podem ser tóxicas pela liberação de subprodutos como NO_2. Entretanto, lesões pulmonares também podem ser causadas pela progressão da própria doença de base, bem como pelo potencial iatrogênico do oxigênio e elevadas pressões durante a ventilação mecânica, tornando difícil a distinção da toxicidade causada pelo NO. Zhang (2003)[17] demonstrou em pesquisa com porcos saudáveis que a exposição acumulada ao NO (40 ppm por 24 - 48 horas) não afetou adversamente a função do surfactante, da troca gasosa ou das lesões pulmonares causadas pela ventilação mecânica. São necessárias novas investigações para se determinar qual a menor dose eficaz. Outra questão a ser avaliada é se seriam possíveis resultados finais melhores, se o NO fosse administrado, precocemente em quadros patológicos de menor gravidade.[14]

A existência de um protocolo com base na literatura atual ajuda a estabelecer dose específica que não seja baixa e ineficaz ou elevada, levando à toxicidade e a gastos desnecessários. Alguns estudos demonstram que o uso clínico do NO deve seguir algumas precauções: treinamento do grupo profissional responsável pela aplicação do gás, monitorização constante das concentrações de NO/NO_2 e dos níveis de metaemoglobina.[12]

Baseando-se nas observações realizadas neste estudo não se observa um consenso na utilização do NO. O protocolo existente no HSF deve ser seguido para permitir uma avaliação do real resultado que o NO proporciona à saúde do recém-nascido em tratamento.

CONCLUSÃO

A terapêutica de inalação do NO constitui, sem dúvida, um avanço no tratamento de recém-nascidos com doenças que cursam com HPPRN.

O conhecimento da fisiopatologia das doenças, o cuidado rigoroso na assistência global dos pacientes, as indicações e o modo de uso do NO são fundamentais para o uso da terapêutica.

Apesar de a indicação de sua utilização ser pertinente à literatura, o protocolo existente no HSF não é seguido em cem por cento dos casos, o que dificultou uma avaliação dos dados.

ABSTRACT

Analyze the utility of the nitric oxide (NO) on the Intensive Therapy Unit of Sofia Feldman Hospital comparing it to the today's literature. Retrospective study with critical analysis of the documents of 22 recently born babies during the period December 02 and June 03, which made use of NO through breading (NOi) for patologys Persistent Pulmonary Hypertension Neonatology. The pregnancy average age of the children was 36±4,58 weeks,

with weight average of 2553g. The death rate was 63.60% (n=14). There was a decrease of the breathing parameters with the inhale of NO. The given dose (20 to 3 ppm) wasn't uniform among the patients and the use time either (5 a 1980 minutes). Concluied it is necessary good padronization in used of the NO.

Key words: Nitric Oxide; Persistent Fetal Circulation Syndrome; Intensive Care Units, Neonatal; Infant Newborn.

REREFÊNCIAS

1. Neves LAT, Bilheri TLS, Castro SHR, et al. Indicações atuais e efeitos do óxido nítrico no recém-nascido de alto risco. HU Revista (Juiz de Fora) 2001;27(1,2,3):318-22.
2. Chatkin JM, Djupesland P, Qian W et al. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. J Pneumol (Porto Alegre) 2000; 26 (1):36-42.
3. Queiroz SL, Batista AA. Funções biológicas do óxido nítrico. Química Nova (São Paulo) 1999;22(4):584-90.
4. Flora-Filho R, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade: metabolismo, síntese e funções. Rev Assoc Méd Brás 2000; 46(3):120-7.
5. Suguihara C. Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Jornal de Pediatria, (Rio de Janeiro) 2001; 77(1):17-24.
6. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 354(25):1061-5.
7. Miyoshi M. Óxido nítrico. In: IV curso de atualização em neonatologia do Hospital Universitário de Brasília. Brasília: Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul; 2001.
8. Lipkin PH, Davidson DD, Spivak L, et al. Neurodevdopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J Pediatr (Baltimore) 2002; 140(3):306-10.
9. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hipertension. Lancet 2001;357:118-20.
10. Scanlan GL, Wilkins RL, Stoller JK. Fundamentos da terapia respiratória de Egan. Cap.34, 7ª ed., São Paulo: Manole; 2000. p.791-4.
11. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2000;342(7):469-74.
12. CarvalhoWB, Carvalho ACC, Gurgueira G.L., et al. Inhaled nitric oxide and high concentrations of oxigen in pediatrics patients with congenital cardiopathy and pulmonary hypertension: Report of five cases. São Paulo Med J 1998; 116(1):1602-5.
13. Kinsella JP., Parker T.A., Ivy D.D., et al. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2003; 142:397-401
14. Finner NN, Barrington KJ. Óxido nítrico en la insuficiencia respiratória del recién nacido (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2003. Oxford: Update software; 2003. Issue 3.
15. Rosemberg A.A. Outcome in term infants treated with inhaled nitric oxide. J Pediatr (Denver) 2002;140:284-87.
16. Downard CD, Wilson JM. Current therapy of infants with congenital diafragmatic hernia. Sem Neonatol 2003; 8: 215-21.
17. Zhang H., Lindwall R., Zhu L., et al. Lung physilogy and histopathology during cumulated exposure to nitric oxide in combination with assisted ventilation in heathy piglets. Pulmon Pharmacol & Therapeutics (Shanghai, 2003;16 (3):163-9.