

Óxido Nítrico: Emprego na Prática Médica*

Maria José Carvalho Carmona, TSA¹; José Otávio Costa Auler Jr, TSA²

Carmona MJC, Auler Jr JOC - Nitric Oxide: Update and clinical use

KEY WORDS: LUNG: blood flow; MICROCIRCULATION; NITROUS OXIDE

Os estudos iniciais sobre óxido nítrico (NO) sugeriam que ele fosse apenas um gás tóxico relacionado a poluição atmosférica. Atualmente, é reconhecido como o mediador endógeno de vários processos fisiológicos, e sua utilização por via inalatória está aumentando rapidamente em diversas áreas da medicina.

Há vários anos tem-se demonstrado a capacidade do endotélio de modular o tônus vascular e em 1987 o NO foi identificado como o principal fator envolvido, concluindo-se ser ele o até então denominado "Endothelium-Derived Relaxing Factor" (EDRF)^{1,2}. O óxido nítrico caracteriza-se por meia vida extremamente curta, de cerca de 6 a 10 segundos, sendo então convertido, através de reação com o oxigênio, em nitratos e nitritos. Devido à pequena dimensão de sua molécula e a sua natureza lipofílica, o NO aproxima-se do mensageiro transcelular

ideal³.

Nas células endoteliais vasculares, o NO origina-se do terminal nitrogênio-guanidino da L-arginina e difunde-se rapidamente para o interior da célula muscular lisa da parede vascular^{4,5}, estimulando a enzima guanilato ciclase e a produção de 3',5'-monofosfato de guanosina (GMPcíclico), com subsequente relaxamento do músculo liso vascular.

Existe farta comprovação de que os vasodilatadores mais comumente utilizados por via venosa, como a nitroglicerina e o nitroprusiato de sódio, agem através da liberação direta de NO no intracelular, com subsequente ativação da guanilato ciclase. A limitação ao uso destas drogas no tratamento da hipertensão pulmonar deve-se à vasodilatação sistêmica que acompanha a infusão, com hipotensão arterial que muitas vezes limita o tratamento. A possibilidade de utilização do óxido nítrico por via inalatória, com consequente relaxamento da musculatura lisa dos vasos pulmonares, levou à introdução do gás no tratamento de hipertensão pulmonar de diferentes etiologias e numerosos estudos experimentais e clínicos têm sido relatados. A seletividade da droga pela dilatação da vasculatura pulmonar deve-se ao fato de, uma vez inalado, a parte do gás que se difunde para o intravascular possui atividade biológica limitada devido sua rápida ligação à hemoglobina, com mínima influência sobre a resistência vascular sistêmica.

Existem várias funções biológicas além do relaxamento da musculatura lisa que são atribuídas ao NO, como neurotransmissão, imunorregulação e inibição da agregação

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 Médica Assistente do Serviço de Anestesia do Instituto do Coração do HC FMUSP (INCOR) e Pós-Graduada da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2 Prof Associado da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor do Serviço de Anestesia do Instituto do Coração do HC FMUSP (INCOR)

Correspondência para José Otávio C Auler Jr
Instituto do Coração - HC FMUSP (INCOR)
Divisão Cirúrgica - 2º andar
05403-000 São Paulo - SP

Apresentado em 25 de abril de 1994

Aceito para publicação em 15 de julho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

plaquetária, entre outras^{6,7}. Estas funções são reguladas por NO-sintetases distintas, homólogas ao citocromo P-450 redutase, e têm sido isoladas de diferentes tecidos⁸⁻¹⁰, podendo ser Ca⁺⁺ dependentes ou não. As enzimas dependentes do cálcio (NO-sintetase) estão presentes no endotélio vascular, nas plaquetas, no cerebelo e na glândula supra-renal. A enzima cálcio-independente está presente nos pulmões, células de Kúpffer e macrófagos¹¹. Sabe-se atualmente que as endotoxinas estimulam e os glicocorticóides inibem a enzima formadora de NO¹². Os inibidores da síntese de NO, tais como a NG-monometil-L-arginina, tem a capacidade de diminuir a produção de óxido nítrico endógeno pelo pulmão intacto e aumentam a vasoconstrição da artéria pulmonar isolada¹³. Por outro lado, os inibidores químicos da ativação da guanilato ciclase, dentre eles o azul de metileno, inibem a ação do NO, e os inibidores do tipo V da fosfodiesterase GMPc podem aumentar ou potencializar alguns efeitos biológicos do NO.

O NO pode também causar morte celular e lesão tecidual através de ações específicas. Por exemplo, o NO produzido em quantidades relativamente grandes pelos macrófagos e neutrófilos pode ser considerado como uma importante molécula efetora citotóxica na defesa contra células tumorais, parasitas, micobactérias e fungos. O óxido nítrico pode também estar envolvido na lesão tecidual associada com rejeição de órgãos transplantados. O mecanismo citotóxico potencial do NO está relacionado a seu poder de causar alterações do DNA e de inativar enzimas envolvidas no processo de respiração celular e replicação do DNA¹⁶.

TOXICIDADE

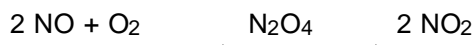
Até a década de 80, o óxido nítrico era tido apenas como um gás de nitrogênio formado naturalmente durante vários processos reativos a altas temperaturas, como o relâmpago e a combustão de fontes de energia natural, como derivados do petróleo. Foi relacionado principalmente com a poluição (a industrial e aquela causada pela queima de combustíveis orgânicos pelos automóveis). O NO está presente

como poluente atmosférico em níveis de cerca de 10 p.p.b. (partes por bilhão)¹⁷, e nesta concentração permanece relativamente constante, pois é destruído pela camada de ozônio¹⁸. Em fumantes, o NO pode ser inalado em concentrações de 400 a 1000 ppm (partes por milhão)¹⁹. O serviço americano de segurança ocupacional (NIOSH) determinou como seguro o limite de inalação de 25 ppm durante 8 horas diárias em trabalhadores expostos ao NO no local de trabalho²⁰. Entretanto, estudos adicionais são necessários para conclusões sobre os efeitos da exposição prolongada ao gás.

Em 1967, Clutton-Brock descreveu dois casos de intoxicação e morte durante anestesia, por contaminação de cilindros de óxido nítrico por outros óxidos de nitrogênio²¹. Desde que o NO é mais volátil que o N₂O, infere-se que o NO possa ser a primeira parte de um cilindro de N₂O contaminado, e que seria administrado durante anestesia em concentrações altas e letais.

O óxido nítrico pode produzir efeitos indesejáveis por dois mecanismos. O primeiro ocorre quando o NO se combina com oxigênio e é oxidado, produzindo dióxido de nitrogênio (NO₂), segundo a reação:

Esta reação acontece em ambientes ricos em oxigênio e a reação química resultante é extremamente rápida. O dióxido de nitrogênio é citotóxico, sendo rapidamente convertido, quando em solução aquosa em ácido nítrico e nitroso. Nestas condições, NO reage rapida-



mente com o O₂, para formar peroxinitrito OONO⁻²². Para os padrões de saúde ocupacional, o limite seguro de exposição ao NO₂ é de 5 ppm²⁰. Um dos cuidados que se deve ter durante a inalação de NO é evitar o contato prolongado deste gás com o oxigênio, o que facilita a rápida formação de NO₂, que entre outros efeitos pode ocasionar edema pulmonar.

Por outro lado, o óxido nítrico combina-se fortemente com complexos metálicos, incluindo aqueles presentes em metalproteínas, como a hemoglobina. Nos tecidos, a nitroação

de enzimas contendo ferro pode ser responsável pela ação citotóxica do NO gerado por macrófagos ativados^{23,24}. Na circulação, o NO liga-se rapidamente à hemoglobina para formar nitrosil Fe(II)-hemoglobina e então meta-hemoglobina²⁵, cuja produção sofre influência do sistema NADH-diaforase (meta-hemoglobina redutase)²⁶. Durante exposição a baixas concentrações de NO (até 100 ppm) não ocorre meta-hemoglobinemia clinicamente significativa. Oda et al mostraram que ratos expostos a inalação de 10 ppm de NO durante 6 meses apresentavam meta-hemoglobinemia de 0 a 0,3%, semelhante aos níveis encontrados em ratos não expostos²⁷. Em um estudo em voluntários humanos, von Nieding et al não encontraram níveis superiores a 0,7% de meta-hemoglobinemia após inalação de 40 ppm de NO durante 15 minutos²⁸. É possível que em pacientes com deficiência hereditária da atividade da NADH-diaforase possa ocorrer meta-hemoglobinemia, devido aumento na taxa de redução da hemoglobina. Por esta razão, é essencial a pesquisa laboratorial da meta-hemoglobinemia em pacientes submetidos a tratamento com NO e sempre que haja suspeita de níveis elevados da mesma.

Inalação de altas concentrações de NO podem causar, além de meta-hemoglobinemia, diminuição da agregação plaquetária, lesão pulmonar, asfixia e morte^{21,29,30}. Após exposição de cães ao NO, em concentrações de 5000 a 20000 ppm, houve morte secundária à metemoglobinemia, acidose metabólica e edema alveolar³¹. Hoje sabe-se que a toxicidade pulmonar do NO deve-se essencialmente à formação de NO₂, formado em níveis proporcionais à concentração de NO e à FiO₂ utilizada. Nas concentrações utilizadas clinicamente (5 a 80 ppm), o gás não apresenta toxicidade importante, sendo considerado seguro no tratamento da hipertensão pulmonar que acompanha diversas enfermidades. Entretanto, deve haver rigor na administração do gás, evitando-se possíveis efeitos tóxicos.

MÉTODOS DE INALAÇÃO DE NO

O óxido nítrico para utilização clínica é

usualmente preparado em uma mistura NO-N₂ em concentrações de 400 a 800 ppm³², e armazenado em cilindros de alta pressão. Os circuitos utilizados para administração de NO devem permitir a liberação de uma concentração adequada de gás, com formação mínima de NO₂. Devido à rápida conversão de NO em NO₂, é desejável que se reduza ao mínimo o tempo de contato do NO com a mistura de gás inalada pelo paciente (O₂ + ar). O local de entrada da mistura NO-N₂ deve estar tão perto quanto possível do sistema respiratório do paciente. Em qualquer circuito desenhado para administração de NO, deve-se testar rigorosamente a concentração de NO administrada e a de NO₂ formada.

As concentrações de NO e NO₂ no circuito respiratório podem ser analisadas através de diferentes técnicas, sendo as mais comuns a quimiluminescência e o método eletroquímico, que fornecem resultados rápidos, úteis na utilização clínica do gás. Os circuitos utilizados em respiradores convencionais ou em circuitos de anestesia podem ser empregados para a administração de NO. Deve haver fluxômetro específico para o gás e, como o NO é preparado em nitrogênio puro, há diminuição da concentração final de O₂, sendo obrigatória a utilização de oxímetros de linha. A monitorização dos níveis de NO e NO₂ e da concentração de oxigênio pode ser realizada em diferentes partes ao longo do circuito respiratório, sendo usualmente utilizado o posicionamento dos analisadores no ramo inspiratório do circuito, o mais próximo possível da traquéia do paciente. Alguns estudos sugerem também a utilização de um absorvedor de NO₂ no circuito respiratório e a cal sodada, usualmente utilizada como absorvedor de CO₂, tem sido utilizada correntemente com esta finalidade^{33,34}. Entretanto, outros absorvedores deverão ser investigados e poderão se mostrar superiores à cal sodada na tentativa de remover subprodutos tóxicos do NO que se formam durante o trânsito deste gás pelo circuito respiratório.

Para minimizar a contaminação ambiental, os gases liberados do ramo expiratório do circuito respiratório ou ar expirado devem ser removidos do local de administração do NO. Os limites de segurança, como concentração ambi-

ental e tempo de exposição permitidos no ambiente de trabalho, devem ser rigorosamente observados²⁰.

A descrição de casos de insaturação arterial e hipertensão pulmonar reacional imediatamente após a descontinuação da inalação de NO³⁴ recomendam que os circuitos de administração de NO devam estar disponíveis para permitir sua reinstalação quando necessário.

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DO NO

- 1- Na hipertensão pulmonar: A inalação de NO provavelmente está envolvida com a vasodilatação pulmonar através do aumento dos níveis de GMP cíclico na musculatura lisa dos vasos. Na verdade, o relaxamento das artérias pulmonares pode ocorrer em resposta a diferentes estímulos físicos e farmacológicos^{36,37} e o óxido nítrico endógeno pode estar envolvido e ser normalmente detectado em baixíssimas concentrações no ar expirado³⁸. Em condições normais, o tônus vascular pulmonar é muito baixo e a resposta da resistência vascular pulmonar ao óxido nítrico exógeno é quase imperceptível³⁹⁻⁴¹. Entretanto, em pacientes com hipertensão pulmonar a inalação de NO pode reduzir significativamente a resistência vascular pulmonar. Em muitas enfermidades que cursam com hipertensão pulmonar, como a Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto, a produção de NO endógeno pode inclusive estar inibida^{42,43}, produzindo vasoconstrição adicional e aumentando a agregação plaquetária.

Em estudos realizados em seres humanos e em animais, o NO inalado demonstrou produzir significativa diminuição na resistência vascular pulmonar com mínimas alterações na resistência vascular sistêmica, que, quando ocorrem, são secundárias à elevação do débito

cardíaco. A vasodilatação pulmonar começa a ocorrer minutos após o início da inalação do gás, persiste durante o período de inalação e desaparece rapidamente após sua descontinuação. Estes efeitos podem ser observados mesmo em baixas concentrações de NO (5 ppm). Vasodilatação potente (65% do efeito máximo) é geralmente obtida com 20 ppm. É importante observar que esta concentração está bem abaixo daquela considerada segura pela NIOSH para oito horas diárias de exposição (25 ppm)²⁰.

Pison et al estudaram as alterações da relação ventilação/perfusão em ovelhas normais e observaram que a inalação de NO (20 ppm) redistribui o fluxo sanguíneo pulmonar para áreas com melhor ventilação alveolar e reverte a hipertensão pulmonar causada por inalação de misturas gasosas pobres em oxigênio⁴⁴. Fratacci et al⁴⁵ demonstraram, em estudo experimental, que a inalação de NO (40 ppm) reduz a pressão da artéria pulmonar (PAP) e a resistência vascular pulmonar (RVP) induzida tanto pela infusão exógena de um vasoconstritor pulmonar (U46619 - análogo da tromboxane) como impedindo a própria liberação da tromboxane pelo endotélio pulmonar, que ocorre durante a interação da heparina e sulfato de protamina.

Frostell et al⁴⁰ estudaram em voluntários humanos os efeitos da inalação de NO durante 10 minutos, comparando uma mistura hipóxica contendo 12% de oxigênio com o ar ambiente. A inalação de NO (40 ppm) não promoveu efeito vasodilatador nos indivíduos respirando ar ambiente, mas quando foram submetidos à mistura hipóxica, o NO reverteu completamente a hipertensão pulmonar e o aumento da resistência vascular pulmonar causada pela hipoxemia, sem alteração na pressão arterial sistêmica, e os níveis de meta-hemoglobinemia permaneceram abaixo de 1%.

Em relação a hipertensão pulmonar causada por endotoxinas circulantes a inalação de NO na concentração de 10 ppm reduziu significativamente a hipertensão pulmonar aguda desencadeada pela infusão de endotoxina de *E. coli*⁴⁶ em porcos, melhorando também a oxigenação arterial. Pesquisas experimentais demonstram que a vasodilatação pulmonar promovida pelo NO não requer um endotélio intacto⁴⁷, fato este importante para expressão dos efeitos biológicos do NO durante lesão endotelial difusa como acontece nos estados de septicemia.

2- Em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA): O NO inalado parece se difundir na vasculatura pulmonar das regiões ventiladas do pulmão promovendo relaxamento da musculatura lisa dos vasos pulmonares, fato bastante evidente nos pacientes acometidos por SARA e que receberam inalação de NO^{45,48,49}. O NO inalado difunde-se preferencialmente para alvéolos bem ventilados, promovendo uma vasodilatação local, aumentando o fluxo sanguíneo para estes alvéolos, favorecendo a relação ventilação/perfusão e por conseguinte a oxigenação arterial. Estes efeitos representam o inverso do que é observado com o uso de vasodilatadores tradicionais por via venosa, como o nitroprussiato de sódio, a nitroglicerina e as prostaglandinas, comumente utilizadas para controlar a hipertensão pulmonar frequentemente observada nos pacientes com SARA⁴⁹. Estes agentes agem através de uma vasodilatação não seletiva dos vasos pulmonares, quebrando a vasoconstrição hipóxica que tenta equilibrar a relação ventilação/perfusão, causando portanto diminuição da oxigenação arterial por aumentar o “shunt” pulmonar. Por outro lado, os efeitos de diminuição da pressão arterial sistêmica observados com estes

agentes não têm sido observados com o NO, pois este último é inativado ao combinar-se com a hemoglobina, não atuando na musculatura lisa dos vasos sistêmicos. Estes efeitos foram recentemente demonstrados em pacientes com SARA, quando comparou-se os efeitos hemodinâmicos provocados pela inalação de NO versus a infusão venosa de prostaciclina⁴⁹. Os efeitos pulmonares do NO persistem mesmo por períodos prolongados de inalação como 53 dias, mas logo após sua descontinuação a pressão da artéria pulmonar e a PaO₂ retornaram aos valores prévios à inalação de NO. Por outro lado, conforme já comentado, a descontinuação da inalação de NO pode ser seguida por uma inesperada vasoconstrição pulmonar e broncoconstrição^{34,35,50}, sendo que este fenômeno tem sido atribuído à diminuição dos níveis da enzima NO-sintetase ou ao aumento dos níveis teciduais de GMP-cíclico mediado pelo NO exógeno.

3- Na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN): Ao nascimento há significativa diminuição da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, fenômenos estes atribuídos principalmente ao aumento da tensão de oxigênio. Se a pressão e a resistência vascular pulmonar persistem em valores elevados, há aumento do *shunt* da direita para a esquerda através do ducto arterioso e *foramen ovale*, com grave hipoxemia, caracterizando a síndrome da HPPRN. O tratamento convencional é feito com oxigenioterapia e vasodilatadores intravenosos, tratamento este limitado pelos efeitos colaterais tanto das altas concentrações de oxigênio como também dos vasodilatadores. Além da vasodilatação sistêmica e hipotensão arterial causada, os vasodilatadores convencionais podem contribuir para o aumento do *shunt* pulmonar e piora da

hipoxemia. Muitas vezes é indicada a utilização de dispositivos que promovem a oxigenação através de membrana extracorpórea (ECMO), para o tratamento dos casos mais graves. Como a produção endógena de NO pela vasculatura pulmonar pode estar diminuída na HPPRN, a inalação de NO pode ser uma terapia efetiva para estes neonatos.

Roberts et al⁵¹ estudaram neonatos com HPPRN grave e observaram que a utilização de concentrações até 80 ppm de NO aumentou a saturação de oxigênio pré-ductal em 5 dos 6 neonatos estudados. A saturação de oxigênio pós-ductal foi também aumentada e em um caso a melhora da PaO₂ permaneceu mesmo após a suspensão do NO, sem necessidade de ECMO.

4- Nas cardiopatias: Pacientes com hipertensão pulmonar secundária a doença cardíaca podem também se beneficiar da utilização de NO. Girard et al⁵² estudaram os efeitos hemodinâmicos da inalação de NO em pacientes com hipertensão arterial pulmonar após cirurgia valvar mitral e observaram diminuição da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar, aumento da saturação venosa mista de oxigênio, diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio, sem alterações significativas na resistência vascular sistêmica. Diminuição da resistência vascular sistêmica pode ser vista secundariamente à melhora do débito cardíaco que ocorre após melhora da hipertensão pulmonar.

Pacientes submetidos a transplante cardíaco freqüentemente apresentam disfunção ventricular direita no período pós-operatório, por falência aguda do ventrículo direito do coração transplantado frente a elevada pós carga conseqüente à hipertensão pulmonar crônica do receptor. Nestes pacientes, a inalação de NO pode ser benéfica por

diminuição da resistência vascular pulmonar, aliviando a pós carga e melhorando o desempenho do ventrículo direito⁵³.

Outro campo de enorme interesse refere-se ao emprego do NO no tratamento da hipertensão pulmonar aguda no intra e pós operatório imediato da correção de cardiopatias congênicas pediátricas. Muitas cardiopatias, principalmente aquelas com hiperfluxo pulmonar seguem seu curso, promovendo hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa arterial pulmonar secundárias a hipertensão pulmonar. Selldén et al⁵⁴ relataram um caso em que houve significativa melhora da hipertensão pulmonar após utilização de NO em neonato submetido a cirurgia para correção de cardiopatia congênita. Roberts et al⁵⁵ estudaram 10 crianças (de 6 meses a 6 anos) com hipertensão pulmonar crônica secundária a defeitos cardíacos congênicos e concluíram que a inalação de NO em baixas concentrações promove diminuição da resistência vascular pulmonar de forma segura e sem produzir vasodilatação sistêmica.

5- Na hipertensão pulmonar crônica: Em pacientes com hipertensão pulmonar crônica por doença cardíaca, a inalação de NO (40 ppm) diminui a resistência vascular pulmonar em 5 a 68% dos pacientes sem afetar de forma significativa a resistência vascular sistêmica³⁹. Efeitos hemodinâmicos similares já foram também observados em pacientes com hipertensão pulmonar crônica após troca valvar mitral⁵², em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica complicada por hipertensão pulmonar^{56,57} e em uma criança de 5 meses com hipertensão pulmonar idiopática que não respondia ao tratamento com vasodilatadores convencionais⁵⁸.

6- Como broncodilatador: Como o NO inalado pode difundir-se através do tecido pulmonar e relaxar a musculatura lisa da

parede arterial, fêz-se a suposição de que o NO também pudesse determinar um efeito broncodilatador por um efeito similar na musculatura lisa brônquica. Por outro lado, as vias aéreas possuem um epitélio recoberto por uma camada de muco e a difusão de NO, uma molécula altamente lipofílica e hidrofóbica, poderia ser dificultada por essa barreira mucosa⁵⁹. Dupuy et al³⁴ demonstraram a habilidade do NO em reduzir a resistência das vias aéreas de porcos pré tratados com metacolina, conhecido agente broncoconstritor. Os autores estudaram estes animais no interior de um pletismógrafo de corpo inteiro e observaram uma redução significativa da resistência das vias aéreas quando os animais inalaram NO em concentrações variáveis de 5 a 300 ppm, sendo este efeito observado desde segundos após o início da inalação até uma hora (o tempo de duração do estudo). Com este embasamento, misturas gasosas contendo NO poderiam ser broncodilatadoras, além do efeito vasodilatador pulmonar, aspecto este de extraordinária importância em anestesia ou mesmo em tratamento de pacientes em crise asmática. Entretanto, os resultados obtidos por Dupuy et al não foram reproduzidos em coelhos anestesiados e ventilados mecanicamente⁴¹. Como no estudo de Dupuy a inalação de NO (80 ppm) bloqueou o aumento de resistência de vias aéreas provocado pela metacolina (que altera o tônus das grandes vias aéreas) sem afetar a complacência pulmonar, que reflete o comportamento das pequenas vias aéreas, presume-se que a ação do NO restrinja-se as grandes vias aéreas condutoras. Além disso, pode haver diferença na sensibilidade das vias aéreas de espécies distintas de animais em relação às respostas do NO inalado. O efeito do NO sobre as vias aéreas e mecânica respiratória permanece por ser melhor definido, mas estudos iniciais

sugerem que a inalação de NO pode ter efeito broncodilatador em alguns pacientes com asma brônquica⁶⁰.

7- Papel do NO no choque séptico: O choque séptico caracteriza-se em parte pela vasodilatação sistêmica com possível hipotensão arterial e alteração na relação entre oferta e consumo de oxigênio pelos tecidos. A fisiopatologia relacionada a estas anormalidades não está ainda completamente definida mas a descoberta que, por ação enzimática, a L-arginina produz óxido nítrico, forneceu novos rumos na pesquisa do choque séptico. O NO tem um papel fisiológico na parede do vaso, ao promover sua dilatação do mesmo e, provavelmente um elo de ação entre endotoxinas e citocinas como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral⁶¹. As endotoxinas e citocinas liberadas durante o processo séptico causariam indução da NO-sintetase do endotélio, musculatura lisa vascular e em outras células e tecidos, causando o quadro hemodinâmico típico desta síndrome. O óxido nítrico liberado teria, teoricamente, um efeito benéfico por antagonizar a ação de substâncias vasoconstritoras geradas na sepsis e possivelmente prevenindo a formação de trombos e lesões provocadas pelos mediadores liberados dos neutrófilos. O balanço entre os efeitos vasodilatadores e vasoconstritores de substâncias produzidas pelo endotélio é crítico para a preservação celular e então grande cuidado deve ser tomado no desenvolvimento e uso dos novos inibidores da síntese de NO, tais como a NG-monometil-L-arginina¹³, em pacientes com sepsis.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

Os resultados de ensaios clínicos em dois anos de utilização de óxido nítrico em nossa Instituição são encorajadores e reproduzem os observados na literatura, conforme

recentemente iniciamos sua apresentação perante comunidades científicas no Brasil e no exterior^{62,63}:

- aspectos hemodinâmicos e respiratórios de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca⁶²;
- utilização em pacientes adultos e pediátricos com hipertensão pulmonar no pós-operatório de cirurgia cardíaca;
- utilização em cardiopatas candidatos a transplante cardíaco, submetidos a teste de esforço;
- estudos experimentais em animais com choque hemorrágico.

Outros protocolos de uso clínico encontram-se em andamento, como a avaliação das curvas de pressão e volume ventricular em pacientes candidatos a transplante cardíaco e a utilização de NO em pacientes com síndrome de angústia respiratória do adulto.

A adaptação do gás a aparelhos convencionais de anestesia e terapia intensiva, respeitando-se as limitações econômicas de nosso país, são também nosso objetivo, facilitando assim sua administração de maneira econômica quando a droga se fizer necessária. Nossos estudos estão dirigidos também para melhor avaliação toxicológica do gás, visando a segurança do paciente e pessoal envolvido no processo de administração desta substância⁶³.

Desde os primeiros estudos clínicos, dezenas de pacientes adultos e pediátricos já receberam NO por via inalatória, e a diminuição da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar têm sido uniformemente relatados. Entretanto, até o presente, a terapêutica com NO continua sendo experimental e diversos aspectos ainda necessitam ser estudados. O tempo ideal de uso, a melhor e mais segura concentração do gás e seus efeitos sobre a estrutura e a função pulmonar permanecem por ser completamente definidos. Também os efeitos tóxicos permanentes com mudanças do DNA, e possível indução de doenças ou mutações genéticas de pacientes submetidos a tratamento prolongado com NO permanecem em aberto. Efeitos adversos de subprodutos como o dióxido nítrico já foram observados⁶³,

reforçando-se os cuidados na administração do NO.

Embora o NO seja considerado um gás tóxico, quando usado em concentrações adequadas e rigorosamente controladas pode ser útil como vasodilatador pulmonar e os resultados de diversos estudos experimentais e clínicos indicam futuro promissor para sua utilização por via inalatória como terapêutico no tratamento de doenças pulmonares e circulatórias.

Carmona MJC, Auler Jr JOC - Óxido Nítrico: Emprego na Prática Médica

UNITERMOS: MICROCIRCULAÇÃO;
ÓXIDO NÍTRICO; PULMÃO: fluxo
sangüíneo

REFERÊNCIAS

01. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G - Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84: 9265-9.
02. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA - Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 1987; 327: 524-6.
03. Ignarro LJ - Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. Biochem Pharmacol, 1991; 41: 485-90.
04. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA - Biosynthesis of nitric oxide for L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. Biochem Pharmacol, 1989; 38: 1709-15.
05. Ignarro LJ - Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res, 1989; 65: 1-21.

Agradecimentos

Ao Prof Ruy Vaz Gomide do Amaral por seu constante incentivo à pesquisa, à Fundação E J Zerbini pelo apoio financeiro, à indústria White-Martins pela colaboração na cessão e elaboração do óxido nítrico segundo normas internacionais e à Indústria K Takaoka na pessoa do engenheiro JM Salomão pela montagem dos circuitos de administração de óxido nítrico.

06. Snyder SH, Bredt DS - Biologic roles of nitric oxide. *Scientific American*, 1992; 266: 28-35.
07. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S - Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*, 1987; 2: 1057-8.
08. Pollock JS, Forstermann U, Mitchell JA et al - Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 10480-4.
09. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE et al - Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome p-450 reductase. *Nature*, 1991; 351: 714-8.
10. Xie Q-W, Cho HJ, Calaycay et al - Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*, 1992; 256: 225-8.
11. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T et al - Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 1992; 267: 14519-22.
12. Knowles RG, Salter M, Brooks SL et al - Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat. *Biochem and Biophys Res Comm*, 1990; 172: 1042-8.
13. Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R et al - Characterization of three inhibitors of endothelium nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 1990; 101: 746-52.
14. Ignarro LJ, Kadowitz PJ - The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1985; 25: 171-91.
15. Martin W, Furchgott RF, Villani GM et al - Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986; 237: 539-47.
16. Girard C, Durant PG, Vedrinne C et al - Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1993; 7: 481-5.
17. Palmer RG - Inhaled Nitric Oxide: The past, the present and the future. *Editorial: Anesthesiology*, 1993; 78: 413-6.
18. Glasson WA, Tuesday CS - The atmospheric thermal oxidation of nitric oxide. *J Am Chem Soc*, 1963; 85: 2901-4.
19. Norman V, Keith C - Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature*, 1965; 205: 915-6.
20. NIOSH recommendations for occupational safety and health standards. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1988; 37(suppl S-7): 21.
21. Clutton Brock J - Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anesthesia. *Br J Anaesth*, 1967; 39: 345-50.
22. Beckman JS, Beckman TW, Chen J et al - Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 1620-4.
23. Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM - Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Comm*, 1988; 157: 87-94.
24. Stuehr DJ, Nathan CF - Nitric oxide: a macrophage product responsible for cytotoxicity and respiratory inhibition in tumor target cells. *J Exp Med*, 1989; 169: 1543-55.
25. Doyle ML, Hoekstra JW - Oxidation of Nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *Journal Inorganic Biochemistry*, 1981; 14: 35-8.
26. Beutler E - Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In: *Hematology*, 2nd edition. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Eundles RW (Eds). New York, McGraw-Hill, 1977, 491-4.
27. Oda H, Nogami H, Kusumoto S et al - Long-term exposure to nitric oxide in mice. *J Jpn Soc Air Pollut*, 1976; 11: 150-60.
28. von Niding G, Wagner H, Kockler H - Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. *Staub-Reinhalt Luft*, 1975; 35: 175-8.
29. Stavert DM, Lehnert BE - Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol*, 1990; 2: 53-67.
30. Austin AT - The chemistry of higher oxides of nitrogen as related to the manufacture, storage and administration of nitrous oxide. *Br J Anaesth*, 1967; 39: 345-50.
31. Greenbaum R, Bay J, Hargreaves MD et al - Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*, 1967; 39: 393-404.
32. Zapol WM, Falke KJ, Roissant R - Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1993; 329: 207.
33. Oda H, Kusumoto S, Nakajima T - Nitrosyl-hemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. *Arch Environ Health*, 1975; 30: 453-6.
34. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM et al - Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*, 1992; 90: 421-8.
35. Grover R, Murdoch I, Smithies M et al - Nitric oxide during hand ventilation in patient with acute respiratory failure. *Lancet*, 1992; 340: 1038-1039.
36. Chand N, Altura BM - Acetylcholine and bradycinin relax intrapulmonary arteries by acting on endothelial cells: role in lung vascular disease. *Science*, 1981; 213: 1376-9.
37. Dinh Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C et al - Acetylcholine and adenosine diphosphate cause endothelium-dependent relaxation of isolated human pulmonary arteries. *Eur Respir J*, 1990; 3: 633-8.
38. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et al - Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem and Biophys Res Comm*, 1991; 181: 852-7.
39. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT et al - Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet*, 1991; 338: 1173-4.
40. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G et al - Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology*, 1993; 78: 427-35.
41. Högman M, Frostell C, Arnberg H et al - Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J*, 1993; 6: 177-80.
42. Cremona G, Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW - Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung*, 1991; 169: 185-202.
43. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C et al - Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1539-47.
44. Pison U, Lopez FA, Heidelmeier CF et al - Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol*, 1993; 74: 1287-92.
45. Fratacci MD, Frostell C, Chen T-Y et al - Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology*, 1991; 75: 990-9.
46. Weitzberg E, Rudehill A, Lundberg JM - Nitric oxide inhalation attenuates pulmonary hypertension and improves gas exchange in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol*, 1993; 233: 85-94.
47. Rimar S, Gillis CN - Pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide after endothelial injury. *J Appl Physiol*, 1992; 73: 2179-2183.
48. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC et al - Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary

- vasoconstriction. *Circulation*, 1991; 83: 2038-2047.
49. Rossaint R, Falke KF, Lopez F et al - Inhaled nitric oxide for the Adult Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 1993; 328: 399-405.
 50. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM et al - The hemodynamic and respiratory response of ARDS patients to prolonged nitric oxide inhalation. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147: A720.
 51. Roberts JD, Jr., Polaner DM, Lang P et al - Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*, 1992; 340: 818-9.
 52. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC et al - Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology*, 1992; 77: 880-3.
 53. Girard C, Durant PG, Vedrinne C et al - Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1993; 7: 481-5.
 54. Selldén H, Winberg P, Gustafsson LE et al - Inhalation of nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3.2 kg infant. *Anesthesiology*, 1993; 78: 577-80.
 55. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM et al - Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation*, 1993; 87: 447-53.
 56. Adatia I, Thompson J, Landzberg M, Wessel DL - Inhaled nitric oxide in chronic obstructive lung disease. *Lancet*, 1993; 341: 307-8.
 57. Fratacci MD, Defouilloy C, Andrivet P et al - Responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145: A722.
 58. Kinsella JP, Toews WH, Henry D et al - Selective and sustained pulmonary vasodilation with inhalation nitric oxide therapy in a child with idiopathic pulmonary hypertension. *J Pediatr*, 1993; 122: 803-6.
 59. Shaw AW, Vosper AJ - Solubility of nitric oxide in aqueous and nonaqueous solvents. *J Chem Soc Faraday Trans*, 1977; 73: 1239-44.
 60. Frostell C, Hogman M, Hedenstrom H, Hedenstierna G: Is nitric oxide inhalation beneficial for the asthmatic patient? *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147: A720.
 61. Palmer RMJ - The discovery of nitric oxide in the vessel wall: a unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Arch Surg*, 1993; 128: 396-401.
 62. Auler Jr JOC, Carmona MJC, Saldiva PHN, Gomide do Amaral RV - Effects of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics and hemodynamics in patients submitted to cardiac surgery. *Clinical Intensive Care*, 1994; 5(2): S104.
 63. Bocchi EA, Bacal F, Auler Jr JOC, Carmona MJC, Belotti G, Pileggi FJC - Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *American J Cardiology*, 1994; 74: 70-72.