



RELATO DE CASO

Dependência do óxido nítrico inalatório: relato de caso

Inhalation of nitric oxide - dependence: case report

Toshio Matsumoto¹, Werther B. de Carvalho², Sérgio M. Horita³,
Newton M. de Almeida³, Fábio R. P. Martins³

Resumo

Objetivo: Descrever a resposta hemodinâmica com rebote da hipertensão pulmonar após a retirada do óxido nítrico (NO) inalado em uma criança com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Métodos: Relato de caso de uma criança pré-escolar com SDRA e hipertensão pulmonar, avaliada através de ecocardiografia com doppler, recebendo NO inalado por um período de 21 dias.

Resultados: Houve diminuição da pressão estimada da artéria pulmonar (PAP) de 52 mmHg para 44 mmHg depois da titulação inicial da dose de NO inalado. Após a sua retirada, observou-se uma elevação da PAP (55mmHg) necessitando-se reinstalar o NO inalado para se obter um valor mais adequado (34mmHg). Uma nova tentativa de interrupção do NO inalado após um uso prolongado (20 dias), observou-se uma nova piora clínica e aumento da PAP havendo a indicação de se religar o NO inalado. No 24º dia de internação, a paciente evoluiu para óbito por disfunção de múltiplos órgãos.

Conclusões: A possibilidade de rebote da hipertensão pulmonar após a interrupção do NO inalado é uma complicação que tem implicações clínicas importantes nos pacientes que necessitam um tratamento prolongado com o NO. Esse relato de caso ressalta estas implicações.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(2): 153-156: óxido nítrico, insuficiência respiratória, cuidados intensivos.

Abreviaturas utilizadas:

- FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio.
FR - Frequência respiratória (resp/min).
PIP - Pico de pressão inspiratória (cmH₂O).
PEEP - Pressão expiratória positiva final (cmH₂O).

-
1. Médico Chefe da UCI do Pronto-Socorro Infantil Sabará.
 2. Professor Adjunto de Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo- EPM. Chefe das UCIs Pediátricas do Hospital São Paulo, Hospital Santa Catarina, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.
 3. Médicos da UCI do Pronto-Socorro Infantil Sabará.
Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Pronto-Socorro Infantil Sabará- São Paulo - Brasil.

Abstract

Objective: Describe the hemodynamic response with rebound of pulmonary hypertension after withdrawal of inhaled nitric oxide (NO) in a pediatric patient with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: Case report of a child with ARDS and pulmonary hypertension evaluated through ecocardiographic with doppler, receiving inhaled NO for a period of 21 days.

Results: There was a decrease of the pulmonary artery pressure (PAP) from 52 mmHg to 44 mmHg after the initial titulation of NO inhalation dose. After the withdrawal of inhaled NO an elevation of PAP was observed (55 mmHg). It was necessary to reinstall the inhaled NO to obtain a more appropriate value (34 mmHg). A new attempt of interruption of the inhaled NO after prolonged inhalation (20 days) resulted in a new clinic worsening and increase of PAP, with the indication to reinstall the inhaled NO. In the 24th day of permanence in the intensive care unit the patient died due to multiple organ dysfunction.

Conclusions: The possibility of pulmonary hypertension rebound after withdrawal of inhaled NO is a complication that may have important clinical implications for patients who need a prolonged treatment with NO. This case report emphasizes these implications.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(2): 153-156: nitric oxide, respiratory failure, critical care.

O óxido nítrico (NO) inalado tem sido uma opção como tratamento coadjuvante da insuficiência respiratória grave na criança em que existe um aumento da resistência vascular pulmonar, já que é um vasodilatador pulmonar seletivo em uma grande variedade de situações clínicas¹. A resposta aos vasodilatadores com a medida direta da pressão da artéria pulmonar é realizada raramente em pediatria, especialmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda em que se utiliza muito pouco o catéter de artéria pulmonar (Swan-Ganz). Progressivamente tem-se utilizado a ecocardiografia com doppler para a medida da pressão de artéria pulmonar à beira do leito^{2,3}.

Relatamos um caso no qual foi utilizado o NO por via inalatória e que evoluiu de modo não habitual. A resposta inicial foi avaliada e mantida com o NO inalado, tendo sido documentado um fenômeno transitório do tipo rebote após a interrupção da terapêutica com o NO.

Relato do Caso

Criança de 6 anos, sexo feminino, internada na UCI em setembro de 1997 em pós-operatório imediato devido a debridamento de bridas intra-abdominais.

Antecedente de ter nascido com onfalocele abdominal, submetida à correção cirúrgica (silagem), permanecendo em ventilação pulmonar mecânica (VPM) por 3 semanas. Alta hospitalar com 1 mês de vida. Com 3 anos e meio, realizou-se nova intervenção cirúrgica por abdome agudo obstrutivo decorrente de bridas. Evoluía sem intercorrências clínicas até o quadro atual, quando voltou a apresentar vômitos, dor abdominal, febre e distensão abdominal. Internada para investigação clínica e laboratorial. Após diagnóstico de novo quadro obstrutivo intestinal foi submetida à laparotomia exploradora.

Entrou na UCI com desidratação leve, recebendo uma expansão com soro fisiológico a 0,9%. Após aproximadamente 4 horas, apresentou vários vômitos seguidos de desconforto respiratório súbito com estridor inspiratório e expiratório. Iniciou-se corticóide intravenoso. O raio-x de tórax mostrava aumento da trama vasobrônquica bilateralmente com infiltrado heterogêneo em ápice direito e base esquerda. Houve piora progressiva do desconforto respiratório e queda da saturação arterial de oxigênio. Foi intubada e colocada em VPM. O raio-x de controle evidenciava piora do infiltrado pulmonar. Evoluiu com hipotensão arterial sendo instalado dopamina e associado metronidazol ao esquema antibiótico (ceftazidima, amicacina, vancomicina, co-trimexazol, anfotericina B). Foram realizados os seguintes exames: uréia: 87mg/dl; creatinina: 1,2 mg/dl; proteínas totais: 4,0 mg/dl; albumina: 2,6 mg/dl; Na⁺: 117 mEq/l; K⁺: 4,4mEq/l. Apresentava ainda leucopenia/linfopenia e plaquetopenia. Prescreveu-se expansão com soro fisiológico a 0,9% e albumina a 20%, além de aumentar-se a reposição de sódio. Iniciou sangramento digestivo, sendo introduzido omeprazol e suspensa a utilização de corticóide. Recebeu concentrado de hemácias e plaquetas. Colhido liquor cefalorraquidiano por quadro sugestivo de convulsão (exame normal). Iniciou processo febril a partir do segundo dia de internação, que persistiu durante toda a evolução. Chegou a ter alguma melhora clínica possibilitando a redução de dopamina e da FiO₂ até 40%, mas houve piora importante no quinto dia de internação, necessitando de parâmetros mais elevados de VPM (FiO₂ 100%, FR 40, PIP 40, PEEP 9).

A radiografia de tórax era compatível com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou edema agudo de pulmão. Pela dificuldade crescente de manipular parâme-

tros da ventilação, foi instituída monitorização de mecânica respiratória com a avaliação das curvas de pressão-volume e fluxo-volume. Com os dados da monitorização, foi indicada a troca da cânula intratraqueal por vazamento importante e ajustado os parâmetros da VPM (FiO₂ 80%, FR 24, PIP 38, PEEP 12). Nessa ocasião também foi instituída a terapêutica com NO inalatório. O gás foi administrado de modo contínuo no ramo inspiratório do circuito respiratório com leitura digital de NO e dióxido de nitrogênio (NO₂). Iniciado com uma dose de NO de 5 ppm. A avaliação da pressão de artéria pulmonar foi realizada através de exame ecocardiográfico com doppler.

A primeira avaliação ecocardiográfica, 10 horas após a instalação do NO, mostrava uma pressão média estimada de artéria pulmonar de 52 mmHg. A dose de NO foi aumentada para 12 ppm. Houve nítida melhora da complacência pulmonar e das trocas gasosas possibilitando a redução dos parâmetros de VPM (FiO₂ 60%, FR 24, PIP 32, PEEP 8). Uma segunda avaliação ecocardiográfica foi realizada após 30 horas da utilização de NO. Nessa ocasião já havia sido reduzida a FiO₂ para 50%. A pressão média estimada de artéria pulmonar era de 44 mmHg. O raio-x de tórax evidenciava melhora do infiltrado pulmonar, mas com a manutenção de um infiltrado perihilar. Houve aumento da pressão arterial sistêmica sendo iniciado nifedipina e depois associado diurético e captopril. Manteve diurese e função renal adequadas. A FiO₂ chegou a ser reduzida para 45% e o NO diminuído até 10 ppm. No décimo primeiro dia de internação (6º dia de NO inalatório) frente à melhora clínica foi suspensa a dopamina e reduzido o NO até 5 ppm. A pressão média estimada de artéria pulmonar era de 44 mmHg. Com esse resultado, foi suspenso o NO. Após 15 minutos a pressão de artéria pulmonar permaneceu inalterada. No entanto, aproximadamente 2 horas após a suspensão do NO, a criança iniciou um quadro com queda da saturação sanguínea e piora do desconforto respiratório. Reinstalou-se NO (até 26 ppm) e aumentaram-se novamente os parâmetros de VPM. Reintroduziu-se dopamina e iniciou-se infusão contínua de prostaglandina E₁. A pressão média estimada de artéria pulmonar 6 horas após a reinstalação do NO era de 55 mmHg. Com esses procedimentos, houve melhora do quadro respiratório. A imagem radiográfica era de infiltrado alvéolo-intersticial difuso. A antibioticoterapia já havia sido alterada para vancomicina, cotrimexazol, amicacina e anfotericina B. A paciente foi mantida em jejum durante toda a internação com saída de secreção biliosa pela sonda gástrica. Recebeu nutrição parenteral desde o 8º dia de internação. A pressão média estimada de artéria pulmonar 2 dias após a reinstalação do NO era de 34 mmHg. A prostaglandina E₁ foi suspensa após 48 horas, sendo mantido apenas o NO inalatório.

No 14º dia de internação, optou-se pela introdução de pulsoterapia com metilprednisolona na tentativa de reduzir o processo inflamatório. Evoluiu com redução gradual dos parâmetros de VPM, e no 18º dia a FiO₂ era de 40% com NO inalatório de 10 ppm. A pressão média estimada de

artéria pulmonar era de 33 mmHg. Foi reduzida novamente a administração do NO para 5 ppm e suspensa a dopamina. A avaliação após 30 minutos da redução do NO mostrava-se inalterada. Evoluía com razoável estabilidade, mas dependente de VPM até o 20º dia de internação quando foi considerada novamente a suspensão do NO. A pressão média estimada de artéria pulmonar antes da retirada era de 37 mmHg e, após a retirada, elevou-se para 54 mmHg. Foi mantida com 5 ppm de NO. No 20º dia de internação, apresentou novamente piora do quadro, com aumento da condensação de bases pulmonares. A FiO_2 foi aumentada gradualmente, assim como a pressão inspiratória e expiratória final positiva. Não houve melhora com mudança de decúbito da posição supina para prona ou aumento do NO (até 26 ppm). Realizou-se novo ecocardiograma com doppler que mostrou aumento da pressão estimada de artéria pulmonar para 57 mmHg. Optou-se por reinstalar a prostaglandina E_1 , mas sem resultado expressivo. Persistiu a paciente com piora progressiva, vindo a falecer no 24º dia de internação.

O gráfico abaixo descreve a relação entre o NO inalado e a pressão de artéria pulmonar (PAP) durante a internação. Como notado, nas duas tentativas de retirada do NO houve aumento importante da PAP. O aumento do NO inalado reduziu a PAP na primeira tentativa de retirada, mas na segunda ocasião a PAP persistiu elevada apesar do aumento do NO inalado. Nesta fase, no entanto, a criança já estava em franca disfunção de múltiplos órgãos.

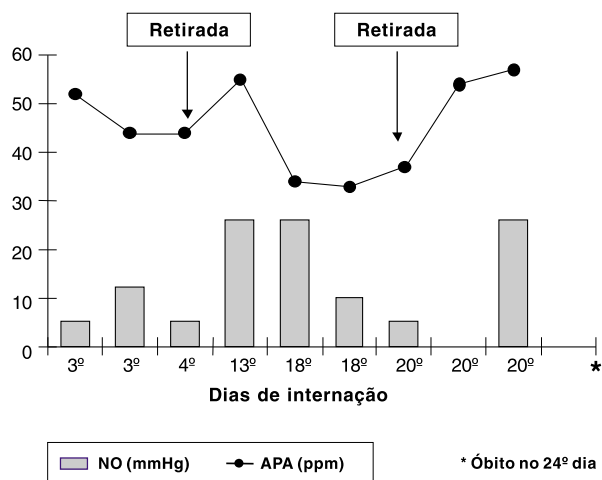


Gráfico 1 - Evolução da pressão da artéria pulmonar em relação aos dias de internação. Observe o rebote da hipertensão pulmonar após dois episódios de retirada do óxido nítrico inalatório

Discussão

O óxido nítrico foi inicialmente considerado apenas um gás poluente ambiental. Hoje é conhecido como uma substância que participa ativamente de importantes funções biorregulatórias⁹. Existem dois sistemas de síntese de NO no organismo (Ca^{++} dependente e Ca^{++} não dependente). O NO é sintetizado a partir de aminoácido L-arginina e oxigênio, sendo catalizado pela enzima NO sintase^{9,10}. Desde 1987, sabe-se que o EDRF (fator relaxante derivado do endotélio) é o próprio NO. O NO atravessa as membranas lipídicas da musculatura lisa vascular e se liga com a guanilato ciclase que, uma vez ativado, estimula a conversão de GTP para 3', 5' monofosfato cíclico. Este último provoca o relaxamento da musculatura vascular (vasodilatação)⁸. A ação vasodilatadora é muito curta com meia vida de 3-5 seg.^{4,8}. O NO é 4 a 5 vezes mais difusível que o monóxido de carbono e é extremamente ávido pela hemoglobina, e quando ligada a ela é inativada rapidamente. A oferta de NO exógeno provoca o mesmo efeito vascular e a ação vasodilatadora é restrita à vasculatura pulmonar uma vez que quando atinge a circulação sangüínea é rapidamente inativado^{5,9}. Essa característica torna o NO bastante interessante em relação a outras drogas vasodilatadoras como o nitroprussiato e a PGE_1 , que têm o inconveniente de também serem vasodilatores sistêmicos⁴.

A SDRA é caracterizada pela inadequação ventilação/perfusão e também pelo aumento da resistência vascular pulmonar¹⁰. O aumento dessa resistência é decorrente em parte da lesão endotelial vascular com comprometimento da produção de NO⁸. O NO inalado pode atingir as regiões mais ventiladas do pulmão promovendo a redução da resistência pulmonar local com conseqüente melhora das trocas gasosas. A administração de NO deve ser titulada de acordo com os dados clínicos e também pela monitorização da PAP⁴. A concentração administrada de NO mais habitual varia de 1 a 20 ppm.^{4,7,8}. Existem alguns efeitos tóxicos descritos com a administração de NO. Os maiores problemas decorrem da formação de NO_2 ^{4,8,9,11} e de metahemoglobina^{4,5,11}. No entanto, tem sido descrito um outro problema, a presença de efeito rebote. Pacientes em retirada gradual de NO inalado por melhora importante dos índices de oxigenação podem apresentar um aumento da resistência vascular pulmonar, resultando na necessidade de se aumentar a FiO_2 e de se reinstalar o NO inalado^{6,8,10,11}. A incidência descrita de efeito rebote é de aproximadamente 10%. As explicações sobre esse fenômeno ainda não estão totalmente esclarecidas. Acredita-se que possa haver uma inibição da produção do NO endógeno pela presença do NO exógeno, fato similar ao que ocorre com a administração de outros vasodilatores (ex: PGI_2 na persistência de padrão fetal)¹¹. O efeito rebote também é descrito na retirada rápida do NO¹⁰. Em alguns casos a elevação da PAP pode ser reduzida com o aumento da FiO_2 .

Este caso ilustra as dificuldades que podem ser encontradas com a utilização do NO inalado. O NO, entretanto, continua sendo uma estratégia terapêutica importante no tratamento da insuficiência respiratória grave que se acompanha de hipertensão pulmonar.

Referências bibliográficas:

1. Cioffi WG, Ogura, H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horizons* 1995; 3:73-85.
2. Roberts JD, Polaner DM, Lang P: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-9.
3. Barefield ES, Karle VA, Philips III JB, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1996; 129:279-86.
4. Straube R, Zimmerman JL, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide in ARDS. In: *Current Topics in Intensive Care*. London: WB Saunders Co; 1997; p.43-68.
5. Roberts Jr. JD, Fineman, JR, Morin III FC. Inhaled nitric oxide and persistent hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336:605-10.
6. Lindberg L. Inhalation of nitric oxide after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:956-62.
7. Goldman AP, Tasker RC, Hosiasson S. Early response to inhaled nitric oxide and its relationship to outcome in children with severe hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:752-8.

8. Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997;131: 63-9.
9. Betit P. Nitric oxide administration during pediatric mechanical ventilation. *Resp Care Clin North Am* 1996;2:587-605.
10. Abman SH. Inhaled nitric oxide therapy in neonatal and pediatric cardiorespiratory disease. In: Tibboel D, van der Voort E, eds. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine (Intensive Care in Childhood – A Challenge to the Future)*, Springer-Verlag, 1996:322-36.
11. Hess D, Bigatello LM, Hurford WE. Toxicity and complications of inhaled nitric oxide. *Resp Care Clin North Am* 1997;3:487-503.

Endereço para correspondência:

Dr. Toshio Matsumoto
Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Pronto-Socorro Infantil Sabará - São Paulo - Brasil.
Rua Antonia de Queiroz, 505 – Consolação
São Paulo - SP - CEP 01307-010
Fone/Fax: (11) 257.2000