

# PROTOCOLO PARA O USO DO ÓXIDO NÍTRICO NO RECÉM-NASCIDO

## Unidade de Neonatologia do HRAS/HMIB/SES/DF Hipertensão Pulmonar Persistente

Os objetivos do tratamento da HPP visam manter a pressão arterial sistêmica em níveis adequados, diminuir a resistência vascular pulmonar, garantir liberação de oxigênio para os tecidos e minimizar lesões induzidas pelo oxigênio e pela ventilação.

A administração do óxido nítrico inalado (iNO) deve ser considerada terapêutica adjuvante para recém-nascidos com idade gestacional  $\geq$  34 semanas ao nascimento devendo antes de sua instalação considerar:

1. Otimização do suporte ventilatório na dependência da presença ou ausência de doença parenquimatosa pulmonar e da resposta ao tratamento:

\* Alvos de Saturação de O<sub>2</sub> entre 90-95%, PaO<sub>2</sub> entre 50-80mmHg e PaCO<sub>2</sub> entre 50-55mmHg;

a. *sem doença parenquimatosa* (hipoxemia devido ao shunt D-E): usar menores pressões inspiratórias e tempo inspiratório mais curto.

b. *com doença parenquimatosa*: usar PEEP mais elevado (manobra de recrutamento alveolar: aumentar a PEEP para 7-8 cmH<sub>2</sub>O de forma transitória e se houver melhora da oxigenação, recuar para 5-6 cmH<sub>2</sub>O, uma vez obtida boa expansão pulmonar (Martin Keszler). iNO atua preferencialmente nos vasos sanguíneos que perfundem os alvéolos mais bem ventilados.

2. Correção da acidose;

3. Manter hematócrito > 40%;

a. Sedoanalgesia: fentanil, midazolam se necessário;

b. Suporte inotrópico (manter a pressão arterial média entre 45 - 55 mmHg);

4. Avaliar a gravidade do paciente - Calcular:

a. *Gradiente Alvéolo-arterial de O<sub>2</sub>*:  $P(A - a)O_2$   
 $P(A - a)O_2 = [(FiO_2 \times 6,35) - (PaCO_2 \times 1,25)] - PaO_2$   
> 600 mmHg: alta mortalidade

b. *Relação artério/Alveolar* (PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub>):  $a/A < 0,15$ : alta mortalidade

c. *Índice de Oxigenação*:  $MAP \times FiO_2\% / PaO_2 \geq 25$ : alta mortalidade

### Uso do óxido Nítrico Inalado (iNO)

A base fisiológica para a queda na resistência vascular pulmonar observada com o uso do óxido nítrico (NO) reside no fato que o NO é um gás produzido no endotélio vascular através da conversão da arginina em citrulina por uma enzima chamada NO-sintetase. O NO se difunde pela musculatura lisa do endotélio vascular aumentando o nível intracelular de GMP (guanidina monofosfato) e promovendo a dilatação da musculatura endotelial. O NO, uma vez na corrente sanguínea, se combina com a hemoglobina (grande afeição pelo NO), formando a metahemoglobina, sendo assim inativado (esta é a razão porque o NO tem efeito vasodilatador exclusivamente pulmonar).

### Seleção dos pacientes

- Idade gestacional  $\geq$  34 semanas com insuficiência respiratória hipoxêmica que requerem ventilação mecânica.

- Evidência clínica de hipertensão pulmonar:

- RN com labilidade dos níveis de oxigenação (mais de dois episódios de queda da SatO<sub>2</sub> abaixo de 85%, em um período de 12 h)

- Gradiente de PaO<sub>2</sub> pré e pós-ductal superior a 20 mmHg ou quando a diferença de SatO<sub>2</sub> pré e pós-ductal for superior a 5%, deste que a SatO<sub>2</sub> esteja entre 70 - 95%.

- Ecocardiografia com Doppler colorido (Padrão ouro) evidenciando shunt D-E pelo canal arterial e/ou foramen ovale e medida da pressão da artéria pulmonar através da regurgitação tricúspide com níveis suprasistêmicos.

- **Índice de Oxigenação (IO)  $\geq$  20**

### Contra-indicação:

- Cardiopatia dependente de shunt direito-esquerdo no ducto arterioso

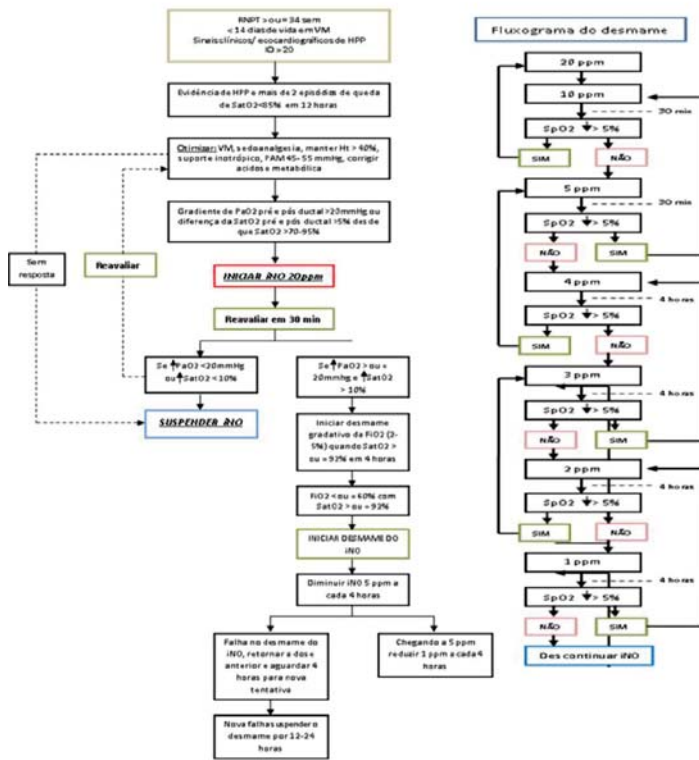
- Disfunção ventricular esquerda grave

- Anomalia cromossômica congênita de mau prognóstico

- Coagulopatia intratável

Dose e desmame do iNO (vide fluxograma)

### FLUXOGRAMA DO USO DO iNO



### Administração do iNO:

- iniciar com 20ppm
- após 30 minutos: Se PaO<sub>2</sub> não aumentou mais do que 20mmHg (ou SatO<sub>2</sub> não aumentou mais do que 10%): REAVALIAR e sem resposta SUSPENDER
- Se PaO<sub>2</sub> aumentou mais do que 20mmHg (ou SatO<sub>2</sub> aumentou > 10%):
- iniciar o desmame da FiO<sub>2</sub>
- FiO<sub>2</sub> ≤ 60%: iniciar o desmame do iNO (caso contrário: continuar apenas o desmame da FiO<sub>2</sub>)
- desmame do iNO: diminuir o iNO 5ppm a cada 4 horas se iNO 5ppm: diminuir 1ppm a cada 4 horas até suspender

(para evitar o fenômeno de vasoconstrição rebote, que pode estar relacionado à diminuição da produção endógena de óxido nítrico)

Se falhar na primeira redução, retornar a dose anterior e tentar novamente após 4 horas, se não houver labilidade. Em caso de 2 insucessos no desmame em 12 horas, suspenda o desmame por 12 a 24 horas.

### - Tempo de tratamento:

Tempo médio de 5 dias

A dependência prolongada de iNO está geralmente associada a anomalias pulmonares subjacentes como a hipoplasia pulmonar ou a displasia alvéolocapilar.

### Toxicidade (geralmente com exposição prolongada a altas doses de iNO (> 40ppm))

- Metahemoglobina: manter < 2,5%  
(se metahemoglobinemia: azul de metileno a 1% na dose de 1-2mg/kg endovenoso em 5 minutos)
- Óxido nítrico (NO<sub>2</sub>: NO em contato com o O<sub>2</sub>): manter

< 3ppm

- Sangramento (inibição da agregação e adesão plaquetária)

### Custos

3.000 dólares/dia

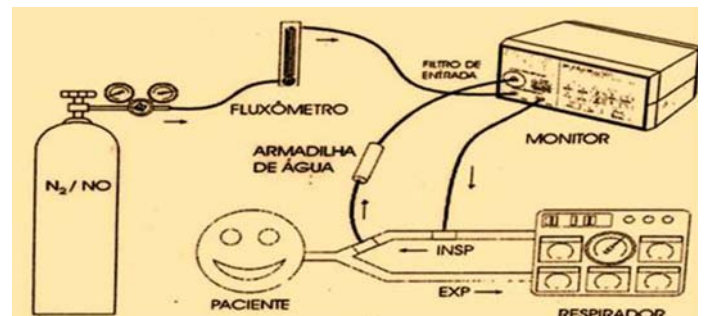
### Resposta

- 40%, em geral respondem bem, elevando a 65% quando associado à ventilação de alta frequência (esta melhora se deve à abertura dos alvéolos).
- 1/3 com resposta parcial e fica dependente do NO (5 ppm), por vezes, mais de uma semana

### OBS: Considerar:

- O uso de iNO na **Hérnia diafragmática** se houver evidências de shunt D-E extrapulmonar, com IO ≥ 20 (devido à hipoplasia pulmonar, apenas 2 de 10 RN respondem, não sendo uma contra-indicação). No entanto, na **presença de disfunção do ventrículo esquerdo, o iNO não será eficiente** (risco de edema pulmonar), constituindo uma contra-indicação. No desmame, considerar o uso de sildenafil (0,5mg/Kg/dose de 8/8 horas, aumentando para 1-2mg/kg/dose de 4/4 horas VO).
- O uso do iNO na **displasia broncopulmonar grave** (FiO<sub>2</sub> maior ou igual a 30% ou em pressão positiva contínua ou em ventilação mecânica), quando terapêutica convencional falhar. Pode estar indicado com o objetivo de estimular a angiogênese (não para se obter vasodilatação), com resultados (melhora da PaO<sub>2</sub>) uma semana depois.

**IMPORTANTE: uso do óxido nítrico associado com o sildenafil NA PRESENÇA DE LESÃO PARENQUIMATOSA piora a oxigenação devido ao redirecionamento do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo iNO para regiões não ventiladas, com aumento do shunt intrapulmonar e consequente piora da oxigenação.**



Paulo R. Margotto, Diogo Pedroso e Fabiana M. Pontes

www.paulomargotto.com.br  
Hospital Regional da Asa Sul, Hospital Materno Infantil de Brasília-DF  
Universidade Católica de Brasília (UCB)  
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)/SES/DF