

UTILIZAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO COMO TERAPÊUTICA: IMPLICAÇÕES PARA A ENFERMAGEM

Camila da Mota Santiago*
Cristina Heloísa Fernandes*
Maria Suely Nogueira**
Eugênia Velludo Veiga**
Evelin Capellari Cárnio**

SANTIAGO, C.da M.; FERNANDES, C.H.; NOGUEIRA, M.S.; VEIGA, E.V.; CÁRNIO, E.C. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. **Rev.latino-am.enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 8, n. 6, p. 76-82, dezembro 2000.

O óxido nítrico (NO) é um gás que transmite sinais no interior do organismo. Essa transmissão de sinal se dá através de sua síntese e liberação em diferentes tipos celulares. Após ser liberado difunde-se através da membrana da célula vizinha regulando a função da mesma. Esse mecanismo representa um princípio totalmente novo no que se refere a sistemas biológicos de tradução de sinal. Os pesquisadores responsáveis pela descoberta do NO como uma molécula sinalizadora foram agraciados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1998. Esta descoberta vem revolucionando a medicina dando origem a novos tratamentos para problemas antigos. Neste trabalho revisamos a participação do NO em algumas patologias, dentre elas a sepse, hipertensão arterial e hipertensão pulmonar. Serão abordados ainda, aspectos importantes sobre a prestação de cuidados de enfermagem à pacientes submetidos à essas terapias.

UNITERMOS: óxido nítrico, enfermagem

INTRODUÇÃO

Uma das mais surpreendentes descobertas da última década foi a demonstração de que gases poluentes do meio ambiente, formado pela queima do nitrogênio, como óxido nítrico (NO) e monóxido de carbono (CO) são produzidos no organismo humano e funcionam como importantes sinalizadores biológicos. Tratando-se de uma molécula totalmente diferente das outras moléculas sinalizadoras, conhecidas, o NO já havia sido identificado em bactérias, entretanto, não era esperado que essa molécula pudesse ser encontrada em animais superiores.

A descoberta da existência do NO endógeno foi fruto da realização de inúmeros estudos fisiológicos sobre a função normal da musculatura vascular lisa (IGNARRO, 1989). Esses estudos tiveram início com Furchgott e Zawadski em 1980, quando avaliavam os efeitos de drogas vasoativas sobre os vasos sanguíneos. Eles observavam que a mesma droga que algumas vezes produzia uma dilatação do vaso, outras vezes não

apresentava o mesmo efeito. Eles sugeriram que essa variação pudesse ser dependente da integridade das células que circundavam o vaso sanguíneo. Em 1980, eles demonstraram, experimentalmente, que a acetilcolina dilata os vasos sanguíneos, somente se o endotélio estiver intacto (FURCHGOTT & ZAWADSKI, 1980). Assim, concluíram que os vasos sanguíneos se dilatam porque as células endoteliais produzem uma substância sinalizadora que faz a musculatura vascular lisa relaxar. Essa substância foi denominada então de fator relaxador derivado do endotélio (EDRF).

Hoje sabe-se que o endotélio regula o tônus vascular através da produção de diversos mediadores, como prostaglandinas e endotelina, os quais agem na musculatura vascular lisa, além do EDRF (CLARK & GOLLAN, 1966). Essas substâncias atuam como sinalizadores intracelulares entre o endotélio e a musculatura vascular lisa modulando a vasoconstrição ou a vasodilatação (IGNARRO et al., 1987).

A composição precisa do EDRF era de início

* Discente do 5º Semestre do curso de Graduação da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Bolsistas de Iniciação Científica-PIBIC e Iniciação Científica CNPq

** Professor Doutor junto ao Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Endereço: Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - 14040-902 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil. E-mail: carnioec@glete.eerp.usp.br

desconhecida, entretanto, verificou-se que essa substância apresentava uma meia-vida muito curta (FINNER et al., 1994), e era inativada pela combinação com a hemoglobina, promovendo dessa forma, uma regulação local e seletiva do tônus vascular (BASSENGE, 1992). Em 1987, Furchgott e colaboradores sugeriram que o EDRF fosse o NO e Ignarro e colaboradores bem como Palmer e colaboradores (1987), independentemente, obtiveram evidências experimentais para essa sugestão. Verificou-se que o NO apresentava características químicas semelhantes ao EDRF, isto é ambos eram inativados por hemoglobina, ânions superóxido e protegidos por superóxido-desmutase.

Além de responder a estímulos farmacológicos, o NO mostrou-se ser liberado constantemente (BOYDEN, 1976), respondendo a vários estímulos fisiológicos, incluindo variações no fluxo pulsátil e hipóxia. Diminuições da produção basal de NO podem causar aumento na resistência vascular periférica sistêmica e pulmonar (KULIK & LOCK, 1984) e alguns investigadores tem sugerido que a vasoconstrição pulmonar hipóxica e a hipertensão arterial essencial possam ser decorrentes de uma diminuição da liberação ou efeito do NO (GISSON & ROUGHTON, 1957).

Pesquisas posteriores confirmaram que o NO além de ser uma molécula sinalizadora de grande importância para o sistema cardiovascular, é também sintetizado em células nervosas, difunde-se rapidamente em todas as direções, ativando as células vizinhas. Desse modo esse gás pode modular muitas funções orgânicas, desde as relacionadas ao comportamento até à motilidade intestinal (ARNAL et al., 1999). Em casos de infecções, células imunológicas (como os macrófagos, por exemplo) liberam uma quantidade enorme de NO, o qual é extremamente tóxico para bactérias e parasitas invasores. Baseado nessas evidências o NO vem sendo recentemente testado em alguns tratamentos clínicos, como discutiremos a seguir.

BIOSSÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico em células de mamíferos é derivado da conversão do aminoácido L-arginina proveniente da dieta, à L-citrulina, pela ação de uma família de enzimas denominada óxido nítrico sintase (NOS) (Fig. 1). Essa família de enzimas inclui três isoformas da enzima, a NOS endotelial (eNOS), a NOS neuronal (nNOS) e a NOS induzida (iNOS) (KNOWLES & MONCADA, 1994). Cada iso-enzima leva à produção de NO em diferentes quantidades. A eNOS é encontrada principalmente no endotélio, a nNOS no sistema nervoso central e a iNOS é produzida principalmente pelos

macrófagos (KNOWLES & MONCADA, 1994).

O efeito vasodilatador determinado pelo NO ocorre principalmente através da elevação dos níveis de GMPc (KNOWLES & MONCADA, 1994). Além disso, o NO é capaz de provocar mutação e danos no DNA, o que determina suas ações carcinogênica, tumoricida, microbiana e citotóxica (KNOWLES & MONCADA, 1994). Assim a produção de NO pode ter efeitos benéficos ou deletérios, dependendo da quantidade liberada.

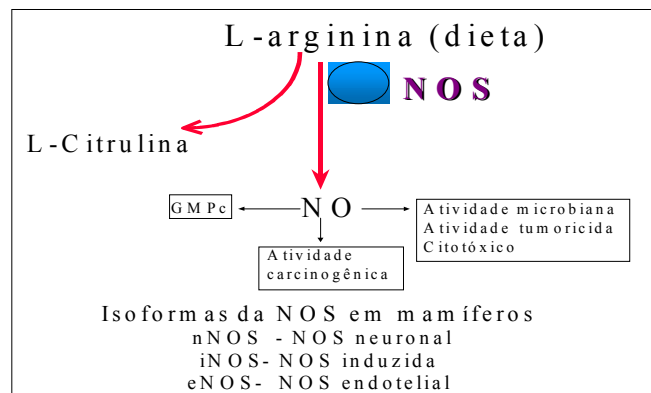


Figura 1 - Biossíntese e ações fisiológicas do NO. (Ver texto para descrição). cGMP= guanilil monofosfato cíclico; NOS= óxido nítrico sintase; NO= óxido nítrico

Pequenas quantidades de NO (picomoles), como produzido pelas isoenzimas eNOS e nNOS resultam em efeitos benéficos e fisiológicos, como visto no endotélio vascular e células neuronais (HENRY et al., 1993) Por outro lado, grandes quantidades de NO (nanomoles), como produzido pela iNOS pode resultar em morte celular (HENRY et al., 1993; NAVA et al., 1991).

O ÓXIDO NÍTRICO E O SISTEMA CARDIOVASCULAR

A força de arraste que o fluxo sanguíneo exerce na superfície luminal do endotélio e a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular são os principais estímulos fisiológicos para a liberação de NO. Apesar da ação vasodilatadora do NO, no controle vasomotor, estar demonstrado, ainda não é totalmente entendido se uma deficiência na produção de NO possa ser responsável pela hipertensão essencial em humanos. Existem evidências que suportam a hipótese de que a hipertensão arterial essencial ocorra devido à disfunção endotelial causada pela redução de fatores vasodilatadores e/ou aumento de fatores vasoconstritores. Essa diminuição contribuiria para o aumento da resistência vascular periférica total e redução da reserva de fluxo em leitos vasculares específicos como o coronariano e o renal. Além disso, tem-se demonstrado que o NO faz parte de um sistema vasodilatador cujo antagonismo com a utilização de

análogos da L-arginina determina hipertensão persistente (CÁRNIO & BRANCO, 1997).

Tem-se demonstrado que diversos fatores de risco (ex. fumo, diabetes e hipercolesterolemia) levam à diminuição na biossíntese de NO (ARNAL et al., 1999).

Vários estudos tem demonstrado, que a diminuição da produção de NO é um dos maiores fatores de episódios isquêmicos em pacientes com patologias das artérias coronarianas e existem evidências que sugerem que o NO possa exercer ações antiarteroscleróticas (ARNAL et al., 1999). Baseado nesse conceito, a utilização de drogas redutoras de lipídeos, antioxidantes, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio, estrógenos e outros agentes moduladores da biodisponibilidade do óxido nítrico vem sendo administradas em animais comparando-se os efeitos obtidos no tratamento de pacientes. Apesar dos resultados encorajadores obtidos com antioxidantes em animais, os tratamentos clínicos mostram efeitos positivos somente do tratamento com Vitamina E na melhora das patologias cardiovasculares em humanos (ARNAL et al., 1999). Inibidores da enzima conversora de angiotensina podem melhorar a disfunção endotelial em doenças coronarianas cardíacas, mas seu impacto na progressão da doença ainda não está claro. Existem evidências de que a reposição de estrógeno na terapia pós-menopausa em mulheres, pode aumentar a biodisponibilidade de NO (ARNAL et al., 1999). Baseado nessas evidências, esses estudos levam a apoiar o conceito de que a melhora da função endotelial e liberação de NO podem servir como elementos na prevenção e terapia de doenças cardiovasculares (ARNAL et al., 1999). Finalmente, a elucidação dos mecanismos de atividade da eNOS irão contribuir para o entendimento da fisiologia vasomotora e da patologia das disfunções endoteliais, levando ao desenvolvimento de novas terapias, principalmente para a hipertensão e para a arteriosclerose.

O tratamento clínico com nitrovasodilatadores (GOLD, 1991), como o nitroprussiato de sódio, tem sido realizado há muito tempo no tratamento das crises hipertensivas, para melhora do fluxo sanguíneo coronariano com a diminuição da pressão ventricular e aumento do rendimento cardíaco; na prevenção e combate aos efeitos da angina, isquemia do miocárdio, infarto e nos períodos pré e pós operatórios. Entretanto, somente recentemente determinou-se que o mecanismo de ação destes vasodilatadores dá-se através da ação do NO. Essas drogas são doadoras de óxido nítrico e assim que alcançam a circulação sanguínea tornam-se capazes de doar esse radical livre. Vale ressaltar aqui os cuidados de enfermagem necessários durante a administração desses nitrovasodilatadores. Essas substância são extremamente potentes e podem levar à uma hipotensão severa muito

rapidamente. A droga deve ser sempre diluída, conforme a prescrição médica e a administração deve ser feita sempre controlando-se rigorosamente o fluxo de infusão, bem como os valores pressóricos do paciente. Essa infusão deve ser feita com a utilização de equipos de microgotas e através de bomba de infusão. Além disso, deve-se sempre ser lembrado que essas drogas são sensíveis à luz, podendo ser degradadas por ela. Por isso, deve-se utilizar uma proteção contra a incidência de luz tanto no recipiente como no equipo durante a administração da droga.

O ÓXIDO NÍTRICO E A SEPSE

A infecção bacteriana disseminada (sepsis) leva ao choque séptico. Esse choque é caracterizado por vasodilatação arteriolar, a qual provoca um estado hiperdinâmico com baixa resistência vascular sistêmica, alto débito cardíaco, hipotensão e perfusão tecidual inadequada. Essas alterações cardiovasculares são geralmente refratárias à terapia convencional e os mecanismos pelos quais a sepsis promove esse distúrbio hemodinâmico não são completamente entendidos (PALMER, 1993). Da mesma forma, animais submetidos a choque séptico experimental, quando injetados com endotoxinas, apresentam relaxamento vascular e hipotensão (PALMER, 1993). Tem-se sugerido que um aumento na síntese de NO possa ser responsável pela hipotensão associada à sepsis, incluindo a pequena resposta à terapias vasopressoras (PALMER, 1993). LORENTE et al. (1983), demonstraram a participação do NO no choque séptico em humanos, através de dosagem de nitrato e nitrito plasmático, mostrando sua correlação com o grau de endotoxemia. Nessa situação o NO desempenha uma ação bactericida, mas também exerce uma função perigosa, onde células do sistema imune reagem aos produtos bacterianos através da liberação de quantidades enormes de NO, que dilatam os vasos sanguíneos. Isso leva à uma queda na pressão arterial e o paciente torna-se inconsciente.

Existem algumas evidências de que a inibição da síntese do NO possa ser benéfica no tratamento do choque séptico. Muitas substâncias vem sendo testadas e algumas já mostraram uma melhora no estado clínico geral e na hemodinâmica de pacientes com choque séptico (PETROS et al., 1991). Para inibir a síntese de NO, tem sido utilizado substâncias análogas à L-arginina, as quais são capazes de inibir a atividade da NOS. Os inibidores da NOS; L-NAME e L-NMMA já foram testados em modelos animais e seu efeito depende da dose administrada. Em ratos com choque séptico experimental

foram utilizados duas doses (30 e 300 mg/kg) de L-NMMA na tentativa de bloquear esse aumento na produção de NO. A administração de 300 mg/kg provocou uma queda de pressão arterial mais acentuada e acelerada do que naqueles com choque, enquanto que naqueles que receberam 30 mg/kg de peso, houve uma prevenção da hipotensão após a indução do processo séptico (KNOBEL, 1996). Sendo assim, ainda há dúvidas sobre a utilização de inibidores da síntese de NO no tratamento da sepse, quanto a dose adequada, a forma de administração feita em *bolus* ou em infusão contínua, a duração da ação e outras alterações farmacodinâmicas que podem advir do uso destes inibidores.

O ÓXIDO NÍTRICO E A HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar do recém-nascido é uma patologia que geralmente ocorre secundariamente a outras patologias pulmonares severas, incluindo aspiração de mecônio, pneumonia ou sepse, defeitos anatômicos e síndrome da membrana hialina. Esses bebês apresentam vasoconstrição pulmonar, com elevada resistência vascular pulmonar, podendo evoluir para acidose e hipoxemia severa. A ventilação com inalação de NO é uma técnica ventilatória avançada que vêm sendo utilizadas no tratamento de neonatos com hipertensão pulmonar. Além disso tem sido utilizada em crianças, para tratamento de hipertensão pulmonar associada a patologias pulmonares primárias ou no peri-operatório de crianças com doenças cardíacas congestivas (LOWE & SHAFFER, 1986; MARLETTA et al., 1988).

Estudos clínicos iniciais mostram que, em pacientes com hipertensão pulmonar severa, a inalação de NO (80 ppm) resulta em uma diminuição imediata da resistência vascular pulmonar (LEACH et al., 1993). O uso do NO por via inalatória justifica-se pelo fato de que o NO promove vasodilatação pulmonar seletiva sem efeitos sistêmicos, pois quando inalado é rapidamente inativado pela combinação com a hemoglobina. Este efeito local, indica vantagens sobre os demais tratamentos com vasodilatadores. Em pacientes com hipertensão pulmonar, a inalação de NO leva a melhora da oxigenação, as quais vem sendo atribuídas à redução na pressão arterial pulmonar com melhora da perfusão (MARTIN et al., 1985).

Apesar do NO oferecer benefícios terapêuticos, a natureza reativa desse forte oxidante e o envolvimento do NO na regulação de múltiplas funções biológicas leva a algumas precauções. A primeira delas é a toxicidade dessa terapia e os efeitos diretos e indiretos do NO e de

seus metabólitos. O NO e seus produtos de degradação, o nitrato e o nitrito, são potentes oxidantes e em altas concentrações podem causar edema pulmonar agudo severo (CASSIN et al., 1981). Como oxidantes eles podem causar morte celular ou injúria através da peroxidação ou destruição de enzimas intracelulares. Felizmente, apesar desses efeitos adversos provocado por altas concentrações de NO, a concentração do gás utilizado na clínica permanece em valores muito abaixo dos níveis tóxicos (ALCORN et al., 1980; GUARD et al., 1992). Uma segunda fonte potencial de toxicidade com a administração de NO é a formação de metahemoglobina formando nitrosil-hemoglobina e finalmente metahemoglobina (HIBBS Jr. et al., 1988). O NO formado endogenamente bem como o NO administrado exogenamente é inativado por esse processo (DRUMMOND & LOCK, 1984). Devido ao fato da metahemoglobina perder sua capacidade de transportar oxigênio, elevada quantidade dessa substância podem potencialmente interferir com a distribuição de oxigênio nos tecidos. A exposição a altas concentrações de NO pode promover a formação de quantidades excessivas de metahemoglobina, resultando em hipóxia. Felizmente, a resposta clínica à inalação de NO tem sido repetidamente demonstrada utilizando-se baixas concentrações de NO e insignificantes quantidades de metahemoglobina é formada com exposição ao NO (GUARD et al., 1992).

A utilização dessa tecnologia é muito recente, entretanto, como discutido acima tem trazido bons resultados. Discutiremos aqui noções gerais que norteiam a utilização do NO por via inalatória durante a hipertensão pulmonar, principalmente no que diz respeito ao método de administração e os cuidados que devem ser dedicados a esses pacientes durante o tratamento.

De maneira geral, não existe no mercado a fabricação de equipamentos específicos para a administração de NO por via inalatória, visto que a situação pode variar de acordo com o tipo de terapia administrada. Vários tipos de respiradores e distribuidores de gases podem ser utilizados satisfatoriamente para administração de NO por via inalatória. Enquanto esses sistemas podem variar, todos eles incorporam princípios similares quanto a regulação e monitorização dos gases. Podemos encontrar na Fig. 2, de forma esquematizada, a distribuição do gás durante o tratamento de hipertensão pulmonar. O NO é inicialmente misturado com o nitrogênio e então distribuído através de um misturador de oxigênio para alcançar uma concentração final de oxigênio apropriada. Esse sistema provê regulação independente da administração de NO e oxigênio. Esses gases são então umidificados e antes que sejam inalados pelo paciente é coletada uma amostra para dosagem das

concentrações de NO/N₂ por quimioluminescência. Sistemas de captura controlam o fluxo de NO nos gases exalados, removendo-os imediatamente do meio ambiente. Os cuidados com a exposição a esse radical livre com conseqüente manutenção do meio para o paciente e o operador são as considerações primárias para essa terapia. Entretanto, faz parte do trabalho do enfermeiro a observância desses mecanismos de controle dos gases inspirados pelo paciente, bem como da eficiência do sistema de captura do NO, pois possíveis vazamentos de gases, pode expor a equipe de saúde e os pacientes à altas concentrações de NO.

Com relação aos cuidados do paciente, sabe-se que o neonato com resistência vascular pulmonar elevada pode desenvolver uma série de adaptações cardiopulmonares. Essas adaptações devem ser levadas em conta tanto pela equipe médica como pela equipe de enfermagem. Esse paciente apresenta um estado geral crítico, podendo apresentar manifestações clínicas semelhantes ao choque, o que se caracteriza principalmente por hipotensão. O enfermeiro deve estar atento a diminuições na pressão arterial. A hipotensão nesses pacientes pode ser resultado de patologias associadas e requer, muitas vezes, a utilização de terapias vasopressoras e de reposição de fluido. Entretanto isso será sempre definido pelo médico responsável. Ao enfermeiro cabe associar os dados obtidos na monitorização com o estado clínico do paciente, avaliando a pressão arterial periférica e central, a integridade dos pulsos periféricos, tempo de enchimento capilar e perfusão das extremidades, sempre na tentativa de antever um possível choque circulatório, ou edema pulmonar.

Outros cuidados requeridos envolvem aqueles relacionados à manutenção da oxigenação e ventilação. O enfermeiro deve observar a eficiência dos movimentos torácicos os sons respiratórios, além de intervir em casos de necessidade de acúmulo de secreção promovendo aspiração endotraqueal. Deve-se analisar os gases sanguíneos avaliando a possibilidade do desenvolvimento de acidose respiratória. Apesar da oxigenação estar sendo controlada pelo respirador através da administração conjunta com o NO, faz-se necessário durante essa terapia, avaliar possíveis intoxicações que podem decorrer de administrações exageradas de NO e oxigênio. Para avaliar esse possível exagero na administração de NO, deve-se sempre estar atento ao analisador de gases que deve estar presente no equipamento.

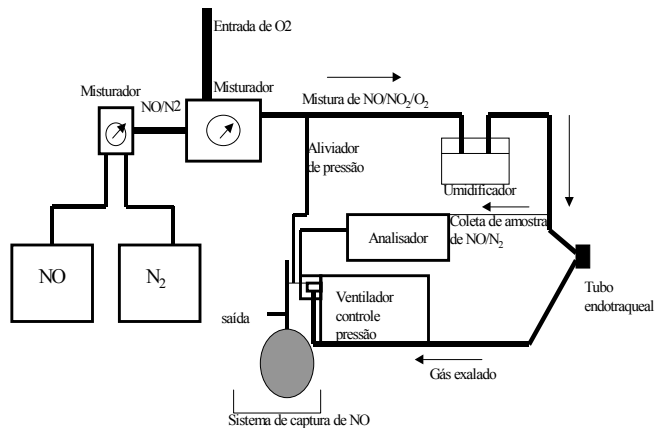


Figura 2 - Técnica utilizada para ventilação utilizando a administração de NO por via inalatória. (Ver texto para descrição)

A administração exagerada de NO poderá acarretar a formação de uma quantidade exagerada de metahemoglobina, levando a um quadro de hipóxia, devido aos danos celulares provocados por esse composto. Por outro lado o excesso de inalação de oxigênio poderá ser tóxico para o paciente, podendo levá-lo a uma parada respiratória. Durante o tratamento pode se fazer necessária uma possível correção de acidose, através da utilização da infusão de drogas ou eletrólitos, por isso é importante também a obtenção e a manutenção de uma via de administração intravenosa. O cuidado de enfermagem deve ser rápido e requer a experiência de um enfermeiro de unidade de terapia intensiva neonatal. A experiência em UTI neonatal associada ao conhecimento das bases fisiológicas e farmacológicas dessa nova prática de assistência ao portador de hipertensão pulmonar, permite ao enfermeiro prover o cuidado adequado para esse neonato, no que se refere ao gerenciamento e execução das intervenções.

Essa terapia pode requerer uma sedação do neonato para obtenção de um efeito ventilatório máximo, especialmente se a criança estiver respirando assincronicamente com o respirador. Nesses casos a criança deve ser assistida constantemente. Com relação à família do neonato, alguns cuidados devem ser levados em consideração, por exemplo, ver o filho imóvel, é geralmente muito delicado para os pais, além disso, o meio onde se utiliza terapia de alta tecnologia geralmente pode ser agressivo para a família. A equipe de saúde deve então, fornecer informações consistentes continuamente aos familiares sobre as condições da criança. Deve constar dessas informações algumas noções sobre a tecnologia utilizada. Deve-se utilizar uma linguagem acessível, mas que possa dar algum suporte para os familiares entenderem o que está sendo feito com seu bebê. A

comunicação entre a família e a equipe é tão crítica quanto a terapia dada ao paciente. Geralmente a unidade de terapia intensiva não é a melhor área para se obter um bom diálogo com a família. Deve-se procurar realizar

esses diálogos em áreas mais quietas, onde a equipe de saúde possa obter um ambiente tranqüilo, sem interrupções. É de competência do enfermeiro organizar esse tempo e a freqüência desses diálogos.

THE USE OF NITRIC OXIDE IN THERAPEUTICS: NURSING IMPLICATIONS

Nitric oxide (NO) is a gas that transmits signals in the organism. Such signal transmission takes place by means of the gas synthesis and release in different cell types. After it is released, the gas penetrates the membrane of a neighboring cell and regulates its function. Such mechanism represents an entirely new signaling principle in biological systems. The discoverers of NO as a signaling molecule were awarded the Nobel Prize in Medicine and Physiology in 1998. This discovery has revolutionized medicine and originated new treatments for old problems. In this study, we review the role of NO in some pathologies such as sepsis, arterial hypertension and pulmonary hypertension and Nitric Oxide is explained in terms of its current merit for treatment and its impact on nursing care.

KEY WORDS: nitric oxide, nursing

UTILIZACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL TRATAMIENTO: IMPLICACIONES PARA ENFERMERÍA

El óxido nítrico (NO) es un gas que transmite señales dentro del organismo. La transmisión de la señal del gas producido en una célula atraviesa la membrana de la célula vecina y regula su función. Este mecanismo constituye un principio innovador de señalización de sistemas biológicos. Los descubridores del óxido nítrico como molécula señalizadora ganaron el Premio Nobel en 1998. Este gas ha creado una revolución en la medicina, solucionando antiguos problemas. El objetivo de este trabajo es revisar la participación del (NO) en patologías tales como la sépsis, hipertensión e hipertensión pulmonar. Son abordados también, aspectos importantes sobre la prestación de cuidados de enfermería a los pacientes tratados con esta terapia.

TÉRMINOS CLAVES: óxido nítrico, enfermería

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ALCORN, D.; ADAMSON, T.M.; LAMBERT, T.I. Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lam lung. **J. Anat.**, London, v. 130, p. 693-701, 1980.
02. ARNAL, J.F. et al. Endothelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. **Cell.Mol.Life Sci.**, Switzerland, v. 8-9, n. 55, p. 1078-1087, 1999.
03. BASSENGE, E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors. **Eur. Heart J.**, London, v. 12, p. 12-15, 1992. Suppl.
04. BOYDEN, E.A. The programming of canalization in fetal lungs of man and monkey. **Am. J. Anat.**, London, v. 145, p. 125-131, 1976.
05. CÁRNIO, E.C.; BRANCO, L.G.S. Participation of the nitric oxide pathway in cold – induced hypertension. **Life Sci.**, New York, v. 60, p. 1875-1880, 1997.
06. CASSIN, S.; TOD, M.; PHILIPS, J. Effects of prostaglandin D2 on the perinatal circulation. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 240, p. H755-760, 1981.
07. CLARK, L.C.; GOLLAN, F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmosphere pressure. **Science**, Whashington, v. 152, p. 1755-1756, 1966.
08. DRUMMOND, W.H.; LOCK, J.E. Neonatal pulmonary vasodilation drugs, current status. **Dev. Pharmacol. Ther.**, Switzerland, v. 7, p. 1-20, 1984.
09. FINNER, N.N.; ETCHES, P.C.; KAMSTRA, B. Inhaled nitric oxide for infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose responsive. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 124, p. 302-308, 1994.
10. FURCHGOTT, R.F.; ZAWADSKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, Pittsfield, v. 288, p. 373-376, 1980.
11. GISSON, Q.H.; ROUGHTON, F.J.W. The kinetics and equilibria of the reaction of nitric oxide with sheep hemoglobin. **J. Physiol.**, Paris, v. 136, p. 507-526, 1957.
12. GOLD, M.E. Pharmacology of the nitrovasodilators. Antianginal, antihypertensive, and antiplatelet actions. **Nurs. Clin. North Am.**, Orlando, v. 26, n. 2, p. 437-450, jun.1991.

13. GUARD, C.; LEHOT, J.J.; PANNETIR, J.C. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 77, p. 880-883, 1992.
14. HENRY, Y. et al. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. **FASEB J.**, Bethesda, v. 7, p. 1124-1134, 1993.
15. HIBBS Jr., J. et al. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, California, v. 157, p. 87-94, 1988.
16. IGNARRO, L.C. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. **Circ. Res.**, Hagerstown, v. 65, p. 1-21, 1989.
17. IGNARRO, L.J.; BURNS, R.E.; BUGA, G.M. Endothelium-dependent relaxing factor from pulmonary artery and veins possesses pharmacology and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. **Circ. Res.**, Hagerstown, v. 61, p. 866-879, 1987.
18. KNOBEL, E. Óxido nítrico e sepse. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 263-266, 1996.
19. KNOWLES, R.G.; MONCADA, S. Nitric oxide synthase in mammals. **Biochem. L.**, London, v. 298, p. 249-258, 1994.
20. KULIK, T.J.; LOCK, J.E. Pulmonary vasodilator therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Clin. Perinatol.**, Orlando, v. 11, p. 693-702, 1984.
21. LEACH, C.L.; FUHEMER, B.P.; MORIN III F.C. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 21, p. 1270-1278, 1993.
22. LORENTE, J.A.; LANDIN, L.; RENES, E. Regulation of vascular tone in sepsis. **Intensive Care World**, v. 10, p. 58-62, 1983.
23. LOWE, C.A.; SHAFFER, T.H. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. **J. Appl. Physiol.**, Washington, v. 60, p. 154-159, 1986.
24. MARLETTA, M.A.; YOON, P.S.; IYENGAR, R. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: Nitric oxide is an intermediate. **Biochemistry**, Columbus, v. 27, p. 8706-8711, 1988.
25. MARTIN, W.; VILLANI, G.M.; JOTHIANANDAN, D. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 232, p. 708-716, 1985.
26. NAVA, E.; PALMER, R.M.J.; MONCADA, S. Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? **Lancet**, London, v. 338, p. 1555-1557, 1991.
27. PALMER, R.M.J. The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 128, p. 396-401, 1993.
28. PETROS, A.; BENNETT, D.; VALLANCE, P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors hypotension in patients with septic shock. **Lancet**, Boston, v. 338, p. 1557-1558, 1991.