

## BIBLIOGRAFIA

1. A BUGALHO DE ALMEIDA, M<sup>a</sup> JOÃO VALENTE. ASMA – Para quê e quando avaliar a função respiratória? 1999; p 29-30.
2. FISHWICK D, R BEASLEY. Use of peak flow- based self management plans by adult asthmatic patients. Eur. Resp. J 1996; 9: 861-865.
3. HALEY KJ, M DRAZEN. Inflammation and airway function in asthma: what you see is not necessarily what you get. Am. J. Resp. Crit. Care Med 1998; 157: 1-3.
4. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop 1995; Report. N<sup>o</sup> 95-3695.
5. R PAUWELS, PD SNASHALL. A Practical Approach To Asthma - Bronchial Hyperresponsiveness 1992; 19-31.
6. SONT JK, JHJM VAN KRIEKEN, CE EVERTSE, R HOOIJER, LNA WILLEMS, PJ STERK. The relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsies and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. Thorax 1996; 51: 496-502.
7. WOOLCOCK AJ. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. Med. Clin. North Am 1999; 74: 753-765.

Alda Manique, 99/12/15

## Óxido nítrico (NO) inalado na lesão pulmonar aguda: Resultados de um estudo europeu multicêntrico

### Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a european multicentre study

LUNDIN S, MANG H, SMITHIES M, STENQVIST O, FRÖSTELL C, FOR THE EUROPEAN STUDY GROUP OF INHALED NITRIC OXIDE

Intensive Care Med 1999; 25: 911-919.

## RESUMO

O óxido nítrico inalado (NOi) promove a vasodilatação selectiva das artérias pulmonares, diminuindo a hipertensão pulmonar e melhorando a oxigenação,

sendo utilizado concomitantemente com a terapêutica convencional no tratamento da lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA). O **objectivo primário** deste estudo foi:

- avaliar se a associação do óxido nítrico inalado à terapêutica convencional aumentava a taxa de recuperação da Insuficiência Respiratória Aguda (IRA) na LPA/SDRA.

Os **objectivos secundários** foram:

- Determinar se a associação precoce do óxido nítrico à terapêutica convencional reduzia a taxa de progressão para a IRA.
- Avaliar se a inalação prolongada de óxido nítrico reduzia o tempo necessário para a recuperação da IRA.
- Estudar a segurança desta modalidade terapêutica.
- Avaliar a mortalidade aos 30 e 90 dias.

Nesse sentido foi desenhado um ensaio prospectivo aberto, aleatorizado e multicêntrico, realizado em UCI's de 43 hospitais universitários e regionais europeus. Os critérios de inclusão foram a ocorrência de LPA com infiltrados pulmonares uni ou bilaterais, entubados e ventilados há 18-96 horas, com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <165 mmHg, PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O, Pva média



>10 cmH<sub>2</sub>O, ventilação em volume ou pressão controlados, relação I:E entre 1:2 e 2:1. Foi programada a inclusão de 600 doentes por um período de 3 anos. No entanto, após 268 doentes o estudo foi interrompido devido a inclusão demasiado lenta.

Os doentes foram inicialmente classificados como respondedores se a PaO<sub>2</sub> subia > 20% após a inalação de 0, 2, 10, e 40 ppm de NOi durante 10 min. Estes foram seguidamente separados em dois grupos, um apenas submetido a terapêutica convencional (grupo de controlo) e o outro à associação de terapêutica convencional e NOi. O terceiro grupo, dos não-respondedores, isto é, cujo PaO<sub>2</sub> não subia após a inalação de NO fez apenas terapêutica convencional. O NOi foi instituído na dose eficaz mais baixa por um período de 30 dias ou até que se verificasse a recuperação da IRA. No grupo controlo era possível iniciar NOi se se verificasse IRA severa. Em todos os doentes foram monitorizados parâmetros de segurança e resultados clínicos.

Dos 268 doentes incluídos, foram constituídos três grupos:

- Grupo I (n = 98), respondedores submetidos a NOi e terapêutica convencional.
- Grupo II (n = 87), respondedores submetidos a terapêutica convencional (controlo)
- Grupo III (n = 88) não respondedores submetidos a terapêutica convencional.

A taxa de recuperação da IRA não foi estatisticamente diferente entre o grupo NOi (61%) e o grupo controlo (54%;  $p > 0.2$ ). A progressão para IRA severa foi menor no grupo NOi (2,2%) que no grupo controlo (10,3%;  $p < 0,05$ ). A mortalidade aos 30 dias foi de 44% no grupo NOi, de 40% no grupo controlo ( $p > 0,2$  para grupo NOi) e de 45% no grupo de não respondedores. A frequência de complicações foi maior no grupo NOi.

Os autores concluem que a melhoria da oxigenação pelo NOi não se repercutiu na recuperação da IRA, não tendo igualmente alterado a mortalidade, embora diminuísse a progressão para IRA severa.

## COMENTÁRIO

Como já anteriormente provado em numerosos estudos fisiológicos, o óxido nítrico inalado leva a uma vasodilatação pulmonar selectiva, com diminuição das resistências vasculares pulmonares, diminuição da pressão arterial pulmonar e melhoria da oxigenação. Estes efeitos, que se verificam de forma aguda, levaram à utilização clínica do óxido nítrico inalado em situações de insuficiência respiratória aguda acompanhada de hipoxémia refractária a outras medidas terapêuticas, como é frequentemente o caso na lesão pulmonar aguda/SDRA. No entanto, está por provar o benefício desta modalidade sobre a taxa de remissão dos doentes, sobrevida, assim como a sua segurança clínica.

Este artigo é um dos poucos grandes trabalhos aleatorizados até agora realizados em adultos, e procura dar resposta a estas duas grandes questões. Os efeitos imediatos do óxido nítrico levaram à sua utilização na prática clínica em numerosas UCI's. Mas será que a utilização prolongada do óxido nítrico se acompanham de um real benefício em termos de melhoria da taxa de remissão da IRA e da mortalidade na LPA/SDRA? Até agora, nenhum dos grandes estudos aleatorizados permitiu chegar a essa conclusão, não tendo a associação de NOi à terapêutica convencional trazido nenhuma mais-valia.

A outra questão prende-se com a segurança desta modalidade terapêutica. O grupo ONi teve uma percentagem de complicações mais elevada, nomeadamente metahemoglobinémia acentuada, diátese hemorrágica, pneumotórax e insuficiência renal aguda com necessidade de utilização de métodos dialíticos. Esta última complicação não tinha anteriormente sido descrita, sendo possível propor algumas possíveis causas para esta ocorrência. Apesar de os grupos terem à partida níveis de creatinina semelhantes, a decisão para iniciar um método dialítico pode ter sido baseada noutros critérios nomeadamente acidose e sobrecarga de volume. Outra explicação pode estar no facto dos grupos não terem sido aleatorizados com base nos factores de risco para IRA. E o



acaso ter feito com que o grupo NOi ser constituído por doentes com risco mais elevado.

Este parece-nos ser um estudo importante, pois poderá permitir orientações para a utilização desta modalidade assim como para futuras áreas de investigação. Envolveu claramente um enorme esforço da parte de todos os colaboradores e, se os resultados frustram algumas expectativas, não excluem a possibilidade de existirem algumas subpopulações para quem esta modalidade terapêutica possa ser benéfica.

#### MENSAGEM

- A utilização prolongada da associação do óxido nítrico inalado à terapêutica convencional na IRA associada à lesão pulmonar aguda e SDRA não trouxe uma melhoria da taxa de remissão da IRA ou da sobrevivência.
- Esta terapêutica acompanhou-se de uma frequência mais elevada de efeitos acessórios severos, nomeadamente de insuficiência renal aguda, cuja explicação não está clarificada.

---

#### BIBLIOGRAFIA

---

1. ROSSAINT R, FALKE KJ, LOPEZ F, SLAMA K, PISON U, ZAPOL WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
  2. LUNDIN S, WESTFELT UN, STENQVIST O et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med* 1996; 22: 728-734.
  3. MURRAY JF, MATTHAY M, LUCE J, FLICK M. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
  4. BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
  5. GROUPE D'ÉTUDE SUR LE NO INHALÉ AU COURS DE L'ARDS: Presentation of a double blind randomized multicentric study (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A590.
  6. DELLINGER RP, ZIMMERMAN JL, TAYLOR RW, STRAUBE RC et al. Effects of nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
  7. DELLINGER RP. Inhaled nitric oxide in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Inability to translate physiologic benefit to clinical outcome benefit in adult clinical trials (editorial). *Intensive Care Med* 1999; 25: 821-823.
- 

João Munhá, 99/11/30