

Artigo de Revisão

# Atuação do Óxido Nítrico fora do Sistema Nervoso

## *Nitric Oxide performance outside Nervous System*

Silvana Alves<sup>1</sup>, Lucia S Ishiki<sup>2</sup>

### RESUMO

O Óxido Nítrico (NO) é produzido na atmosfera através dos raios e considerado tóxico quando exalado pela fumaça do cigarro. É também, um neurotransmissor no cérebro humano e importante agente terapêutico na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Em 1987 foi usado pela primeira vez na medicina e hoje desempenha importante papel na clínica de algumas patologias do período neonatal. O objetivo deste estudo é, através de revisão bibliográfica, apresentar a importância do NO como neurotransmissor e agente terapêutico na UTIN.

**Unitermos:** *Óxido Nítrico, Neurotransmissor, Hipertensão pulmonar*

**Citação:** Alves S, Ishiki LS. Atuação do Óxido Nítrico fora do Sistema Nervoso. *Rev Neurociências* 2005; 13(2): 105-109.

### SUMMARY

Nitric Oxide (NO) is produced in the atmosphere through the rays and considered toxic when exhaled by the smoke of the cigarette. It is also, a neurotransmitter in the brain human and an important therapeutic agent in the Neonatal Intensive Care Unit (UTIN). In 1987 it was used for the first time in the medicine and today it plays important role in the clinic of some neonatal pathologies. The objective of this study is, through bibliographical revision, to present the NO importance as neurotransmitter and therapeutic agent in the UTIN.

**Keywords:** *Nitric Oxide, Neurotransmitter, Pulmonary hypertension*

**Citation:** Alves S, Ishiki LS. Nitric Oxide performance outside Nervous System. *Rev Neurociências* 2005; 13(2): 105-109.

### INTRODUÇÃO

O Óxido Nítrico (NO) é um gás de radical livre, formado na atmosfera durante tempestades com raios, e em mamíferos é formado a partir de um aminoácido (L-Arginina)<sup>1</sup>. É considerado um destruidor da camada de Ozônio e um poluente atmosférico quando exalado pela fumaça do cigarro<sup>2</sup>.

No começo dos anos 80 descobriu-se o uso do NO na medicina, em 1987 como vasodilatador pulmonar em doentes com hipertensão e posteriormente em 1995 nos doentes com ARDS (Síndrome da Dificuldade Respiratória no Adulto)<sup>1</sup>. Atualmente o NO é reco-

nhecido como uma substância que participa de um mecanismo fundamental de sinalização nos sistemas cardiovascular e nervoso e também exerce função de defesa do hospedeiro.

No início da década de 80 acreditava-se que o relaxamento da aorta em coelhos era dependente de células endoteliais intactas. O relaxamento vascular dependente da acetilcolina era mediado pela liberação de um fator humoral, descrito como fator de relaxamento derivado do endotélio. Posteriormente, foi demonstrado que a liberação endotelial de óxido nítrico era responsável pela atividade biológica do fator de relaxa-

Trabalho realizado: Universidade de São Paulo e Hospital Israelita Albert Einstein.

1 - Fisioterapeuta Pós Graduada do Departamento de Neurociências e Comportamento da USP

2 - Fisioterapeuta Sênior do Serviço de Pediatria do Hospital Israelita Albert Einstein

Endereço para correspondência: Silvana Alves  
Rua Ester Samara 111, Apto 92C  
CEP: 05545-180, Butantã SP

Trabalho recebido em 18/05/05. Aprovado em 14/07/05

mento, estimulando intensa pesquisa sobre os efeitos biológicos do gás<sup>3</sup>.

### Biossíntese do NO

O NO é uma combinação 1:1 de dois gases da atmosfera, Nitrogênio (N) e Oxigênio (O<sub>2</sub>), exerce efeitos parácrinos, é solúvel tanto na água quanto nos lipídios e atua em diversos tecidos, regulando funções, como o tono vasomotor, neurotransmissão, resposta imune, adesão de células inflamatórias à parede dos vasos e apresenta uma ação típica de 2º mensageiro para células alvo<sup>2</sup>.

O NO é sintetizado a partir de L-arginina + O<sub>2</sub> e catalisado pela sintetase do NO (NOS) A síntese do NO ocorre a partir de dois sistemas no organismo, Ca<sup>+2</sup> dependente (cNOS ou NOS constitutivas) e Ca<sup>+2</sup> não dependente (iNOS ou NOS induzíveis), são bimodais, pois combinam as atividades de oxigenase e de redutase associadas a domínios estruturais distintos<sup>1</sup>.

As NOS induzíveis apresentam maiores concentrações no organismo quando comparadas com a NOS constitutivas, estão presentes em respostas a estímulos patológicos com microorganismos invasores e estão expressas nos macrófagos e células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais e são produzidas em respostas a IgE<sup>1</sup>. As NOS constitutivas estão presentes no endotélio (eNOS) e nos neurônios (nNOS).

O endotélio produz NO através da transformação de L-arginina em L-citrulina. A L-citrulina atravessa as membranas lipídicas da musculatura lisa vascular e se liga com a guanilato ciclase. Uma vez ativado, estimula a conversão de GTP em GMP cíclico (cGMP). O mediador final que promove a ação de relaxar a musculatura lisa por efeito do NO é o cGMP, diminuindo os níveis de Ca<sup>+2</sup> intracelular, provoca o relaxamento da musculatura e a vasodilatação. A ação do NO como vasodilatador é curta, tem meia vida de 3-5 Seg<sup>3</sup>.

A L-arginina está presente em quantidades excessivas no citoplasma endotelial, de modo que a velocidade de produção de NO é determinada mais pela atividade das enzimas do que pela disponibilidade de substrato.

O NO além de ser um neurotransmissor gasoso é um neuromodulador que atende múltiplas funções no desenvolvimento e maturação do cérebro, pois durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal, a NOS estão presentes em diferentes grupos de células e em diferentes tempos no Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>4</sup>. O NO exerce funções distintas durante diferentes estágios da osteogênese<sup>4</sup>.

### Ação do NO no pulmão

Da mesma forma que o NO tem efeito na musculatura lisa ele tem efeito na corrente sanguínea, na adesividade plaquetária e nos neutrófilos.

O NO é 4 a 5 vezes mais difusível que o monóxido de carbono e é extremamente ávido pela Hb, porém, quando ligado à Hb é rapidamente inativado. Esta característica faz com que o NO administrado por via inalatória atue preferencialmente nas regiões pulmonares, sem efeito sistêmico. O NO atua nas regiões de melhor ventilação e na musculatura lisa dos vasos pulmonares, resultando um aumento do débito circulatório em zonas ventiladas, originando um *shunt* de sangue das regiões mal ventiladas, e proporcionando uma melhoria do desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q) e da oxigenação arterial<sup>5-7</sup>.

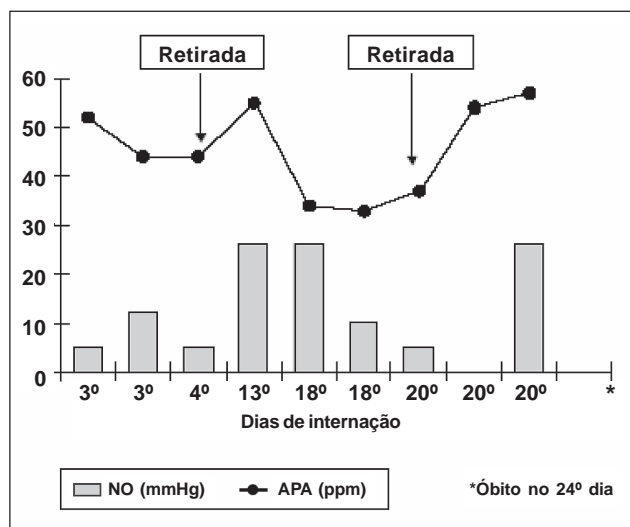
O NO também pode ser benéfico nas situações de lesão endotelial difusa, como a inibição da agregação e adesão plaquetária, atua como antiinflamatório, pois diminui a ativação de neutrófilos e a liberação de IL-6 e IL-8 no pulmão<sup>1</sup>. Essa característica torna o NO diferente em relação a outras drogas vasodilatadoras.

O NO inalado pode atingir as regiões 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 PAP (pressão da artéria pulmonar)<sup>8</sup>. A concentração administrada de NO varia de 1 a 20 ppm<sup>2,9,10</sup>.

Existem alguns efeitos tóxicos descritos com a administração de NO. Os maiores problemas decorrem da formação de dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>) e da metahemoglobina. No entanto, tem sido descrita 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 elevar a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) e reinstalar o NO inalado. A incidência descrita de efeito rebote é de aproximadamente 10%. As explicações sobre esse fenômeno 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 vasodilatadores. O efeito rebote também é descrito na retirada rápida do NO. Em alguns casos a elevação da PAP pode ser reduzida com o aumento da FiO<sub>2</sub><sup>11</sup>.

Matsumoto et al<sup>11</sup>, mostraram a resposta hemodinâmica com rebote da hipertensão pulmonar após a retirada do NO inalado em uma criança com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). 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 (figura 1), observou-se uma elevação da PAP (55mmHg) necessitando-se reinstalar o NO inalado para se obter um valor mais adequado (34mmHg).

O NO tem uma função na adaptação da circulação pulmonar. Tem sido demonstrado que os altos níveis de NO, encontrados no primeiro dia do parto, declinam nos dias subseqüentes (2º, 3º, 4º dias).



**Figura 1.** Evolução da pressão da artéria pulmonar de uma criança pré escolar com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e Hipertensão Pulmonar avaliada através de ecocardiografia com doppler, recebendo NO inalado por um período de 21 dias. Observe o rebote da hipertensão pulmonar após dois episódios de retirada do NO inalatório (13º e 20º dias).

Na transição da circulação fetal para a neonatal há uma diminuição da resistência vascular pulmonar e com isso um aumento do fluxo sanguíneo dos vasos pulmonares, ocorrendo uma vasodilatação pulmonar no momento do nascimento.

Estudos experimentais utilizando ovelhas dão suporte a esta hipótese. A administração de L-nitro-arginina, um inibidor da produção de NO, em ovelhas prenhes, levou a uma resposta diferencial na resposta pulmonar da prole, quando submetidos a uma ventilação em regime de hipóxia. Quando submetidos a uma  $FiO_2$  a 10%, seguida por uma  $FiO_2$  a 100%, animais RN do grupo controle (não tratados com L-nitro-arginina), apresentavam a resistência pulmonar alta a  $FiO_2$  a 10% e baixa a  $FiO_2$  a 100%, sendo que o grupo tratado não apresentava tais alterações. Os autores concluíram que o NO exerce um papel de vasodilatador pulmonar no momento de transição feto - recém-nascido.

O NO provoca a dilatação dos vasos pulmonares diminuindo a resistência vascular pulmonar, e com isso diminui o *shunt* intracardíaco, tanto ao nível do canal arterial como do forâmen oval.

Portanto, o NO quando administrado de forma inalatória atinge os pulmões e no endotélio vascular exerce seu efeito vasodilatador. Na corrente sanguínea é captado pela Hb e rapidamente é inativado. Essa particularidade do metabolismo faz com que seu efeito seja restrito somente à circulação pulmonar. Patologias do sistema respiratório que apresentam aumento da resistência e conseqüentemente, aumento PAP, como na Hipertensão Pulmonar Persistente do RN (HPP) o NO exógeno leva a diminuição da PAP sem causar queda na pressão arterial sistêmica (PAS)<sup>6</sup>.

## NO como Terapêutica na Clínica Neonatal

A Falência Respiratória no recém nascido termo (RNT) ou próximo do termo (RNPT) muitas vezes está relacionada com a Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido (HPP).

A HPP é caracterizada pela elevada resistência vascular pulmonar, resultante da reatividade de vasoconstrição ou remodelação estrutural da vasculatura pulmonar, caracterizando um *shunt* D-E.

Nos últimos anos, o NO tem contribuído como terapêutica opcional no tratamento da HPP, diminuindo a morbidade e mortalidade.

O primeiro estudo que provou a eficácia do NO na HPP foi realizado em modelo animal. Os autores concluíram que o aumento na concentração de NO gera uma redução na relação pressão arterial pulmonar/sistêmica, acompanhado de um melhor nível de  $PaO_2$ <sup>12</sup>.

Hwang et al<sup>12</sup> demonstraram os efeitos benéficos do uso do NO em RNT com HPP. Os autores concluem que o NO reduz o índice de oxigenação (IO) mais que 20% e que ocorre o desaparecimento da diferença na saturação de oxigênio pré-ductal e pós-ductal com o uso do NO.

Lopes et al<sup>6</sup>, aplicaram o NO em 9 RNPT que tinham indicação de ECMO (circulação extra corpórea) e todos os RN mostraram uma melhora significativa na oxigenação arterial e no *shunt* D-E.

Konduri et al<sup>9</sup>, concluíram que uma dose precoce de NO não altera a taxa de mortalidade, a necessidade de EMCO e o período de internação em RNT com HPP.

Além de atuar na terapêutica da HPP, estudos tem demonstrado a eficácia da mensuração do NO exalado no prognóstico do RN com Displasia Bronco-Pulmonar (DBP).

Pesquisas experimentais demonstram que o NO tem um efeito antiinflamatório, diminui a permeabilidade vascular e atua como trombolítico<sup>5</sup>. Os RN que recebem glicocorticóides como terapêutica da DBP apresentam índices de NO exalados mais baixos, pois os glicocorticóides têm ação antiinflamatória, diminuindo assim a indução do NO pela iNOS. Os autores sugerem que o NO exalado pode mensurar a resposta do RN a Dexametasona (Glicocorticóide de escolha na terapêutica da DBP)<sup>5,13</sup>.

Hamon et al<sup>14</sup> demonstraram que baixas doses de NO administrado logo após o nascimento em RNPT com moderada falência respiratória hipoxêmica está associada com uma diminuição de seu stress oxidativo.

Há uma grande variedade de trabalhos que avaliam o uso do NO na HPP e DBP, porém, são poucos os estudos que avaliam a toxicidade de seu uso.

O NO é, em geral, administrado juntamente com  $O_2$  em altas concentrações. Ele reage com o  $O_2$  na forma de  $NO_2$  e a porcentagem de reação é proporcional à con-

centração dos dois gases. Em animais o  $\text{NO}_2$  mostrou-se lesivo aos pulmões. (efeitos letais agudos = 100ppm)<sup>10</sup>.

Em humanos, a inalação de 2-3 ppm de  $\text{NO}_2$  por 5 horas acarreta redução na defesa de antioxidantes e aumento na permeabilidade alveolar<sup>10</sup>. Porém, não há evidências que a inalação de NO tenha efeito adverso.

Uma das preocupações foi o efeito a médio e longo prazo em relação a seqüelas neurológicas. Um dos poucos estudos publicados acompanham crianças que fizeram uso do NO em fases precoces do desenvolvimento. Os autores mostram que crianças acompanhadas até 18 e 24 meses não apresentam diferenças neurológicas quanto à porcentagem de crianças normais. Foi avaliada a paralisia cerebral e realizaram testes segundo escalas de desenvolvimento. O grupo controle e o grupo estudo mostraram semelhanças em 80% da amostra. O número dos que tiveram mais de uma alteração neurológica também foi semelhante entre os dois grupos. Com isso, os autores concluem que o NO não altera a incidência de seqüelas ao nível do SNC<sup>12</sup>.

O National Institute for Occupational Safety and Health (NIOH) sugere um limite de exposição do  $\text{NO}_2$  de 5ppm e de NO de 25ppm por 8 horas. Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal o NO é aplicado 24 horas seguidas, por isso, a mensuração do  $\text{NO}_2$  ambiental é feita rotineiramente e os valores considerados normais são valores abaixo de 1.5ppm<sup>10</sup>.

Atualmente a dose inicial é de 20 ppm e uma rápida redução à concentração até 5 ppm é realizada sempre que possível.

### Administração do NO

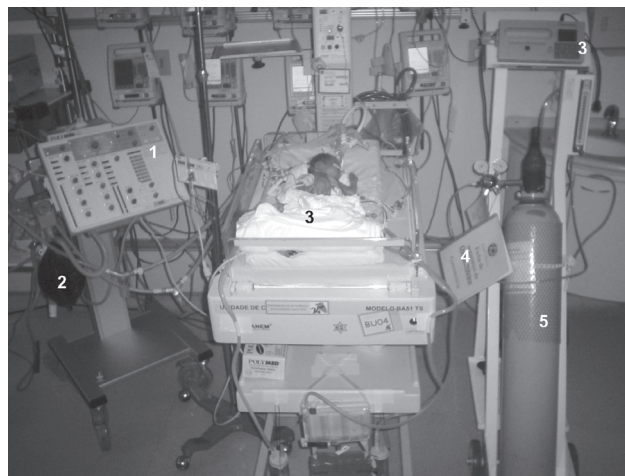
O NO é administrado em respiradores convencionais com sistemas de funcionamento independentes, ou seja, o NO não interfere no funcionamento do respirador. Os torpedos de NO oferecem concentrações precisas e estáveis, limitam a produção de  $\text{NO}_2$  e monitoram a concentração de NO e de  $\text{NO}_2$ .

A entrada de gás proporciona uma mistura adequada de NO independente do modo ventilatório para uma rápida mistura e mínimo contato entre o NO e o  $\text{O}_2$ , as concentrações de NO acima de 20 ppm e de  $\text{O}_2$  acima de 60% são limitadas e a entrada do NO ocorre numa distância de 30 cm do paciente no ramo inspiratório<sup>12</sup>.

O analisador de gases aspira uma quantidade do gás presente no circuito e analisa a concentração de NO e  $\text{NO}_2$  utilizado. O analisador pode ser por luminescência ou eletroquímico (mais usado).

O sistema de evacuação ocorre pela válvula exalatória ligada ao vácuo. Estudos demonstram que as concentrações de  $\text{NO}_2$  mensuradas nas UTIN são menores do que as concentrações de  $\text{NO}_2$  presentes em cidades poluídas como SP. Portanto, se a concentração de

$\text{NO}_2$  for mantida abaixo de 1,5 ppm, o NO não é considerado como fator poluente (figura 2)<sup>12</sup>.



**Figura 2.** Demonstração prática do NO inalado dentro da UTIN do HIAE. 1) ventilador convencional; 2) sistema de evacuação de gases; 3) RNT com HPP; 4) manual de instrução; 5) cilindro de NO 500ppm; 6) analisador de gases (NO e  $\text{NO}_2$ ).

### Desmame do NO

O desmame deve ser realizado de forma gradativa, a redução da dose deve ser feita a cada 4h, até alcançar o valor de 5ppm, este valor é mantido por 24h. A droga pode ser suspensa se o paciente mantiver,  $\text{FiO}_2$  menor de 0,6 e ausência de efeito rebote ou quando, ao se suspender o NO não necessitar aumentar a  $\text{FiO}_2$  mais do que 15 pontos.

Os pacientes que permanecem sob tratamento com o NO por mais de 5 dias, em geral, não toleram o desmame, e muitas vezes são dependentes de 1 a 2 ppm por dia, pois o uso crônico de NO exógeno gera inibição da síntese do NO endógeno, conseqüentemente menor atividade da NOS, diminuição do cGMP e aumento da atividade da fosfodiesterase.

Em pacientes que não respondem a 20 ppm a dose é aumentada até um máximo de 40 ppm e deve ser suspenso por falha do NO quando a  $\text{PaO}_2$  permanecer abaixo de 50 ou quando a concentração de metahemoglobina mantiver acima de 5g%.

### CONCLUSÃO

O óxido nítrico foi inicialmente considerado apenas um gás poluente ambiental. Hoje é conhecido como uma substância que participa ativamente de importantes funções biorregulatórias. Desde 1987, sabe-se que o EDRF (fator relaxante derivado do endotélio) é o próprio NO<sup>1</sup>.

O NO é 4 a 5 vezes mais difusível que o monóxido de carbono, essa característica torna o NO bastante interessante em relação a outras drogas vasodilatadoras<sup>3</sup>.

É uma droga inovadora na terapêutica dos RN com HPP e DBP, porém, existem questões a serem discutidas sobre a ação do NO.

A administração do NO deve ser titulada de acordo com os dados clínicos e também pela monitorização da PAP.

A concentração administrada de NO mais habitual varia de 1 a 20 ppm, porém, existem alguns efeitos tóxi-

cos descritos com a administração de NO. Os maiores problemas decorrem da formação de NO<sub>2</sub> e de metahemoglobina, no entanto, tem sido descrito um outro problema, a presença de efeito rebote<sup>11</sup>.

Alguns estudos apresentados demonstram as dificuldades que podem ser encontradas com a utilização do NO, entretanto, o NO continua sendo uma estratégia terapêutica importante no tratamento da HPP e DBP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Óxido Nítrico. In: Farmacologia. 4ª edição. Guanabara Koogan, 2001, 176-163.
2. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne E, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133.
3. Miyoshi M. IV Curso de Atualização em Neonatologia do Hospital Universitário de Brasília Reprodução realizada pela Dra. Martha V. Gonçalves e Paulo R. Margotto, intensivistas neonatais da Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul, 2001.
4. Vincent SR. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 129-160.
5. Jaana A, Williams LO, Sreekumar S et al. Exhaled nitric oxide levels in infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 2004, 163: 555-558.
6. Lopes JMA, Carvalho M, Moreira MEL, Cabral JO. Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. *J Ped* 1996; 72(3): 33-138.
7. Desandes R, Desandes E, Droullé P, Didier F, Longrois D, Hascoët JM. Inhaled nitric oxide improves oxygenation in very premature infants with low pulmonary blood flow. *Acta Paediatr* 2004; 93: 66-69.
8. Chung YH, Kim YS, Lee WB. Distribution of neuronal nitric oxide synthase-immunoreactive neurons in the cerebral cortex and hippocampus during postnatal development. *J Molecul Histol* 2004; 35: 765-770.
9. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 113: 559-564.
10. Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr* 2003; 79(Supl.2):S177-S186.
11. Matsumoto T, Carvalho WB, Horita SM, Almeida NM, Martins FRP. Dependência do óxido nítrico inalatório: relato de caso. *J Pediatr* 2000; 76(2): 153-156.
12. Hwang SJ, Lee KH, Hang JH, Choe CW et al. Factors affecting the response to inhaled Nitric Oxide therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J* 2004; 45(1): 49-55.
13. Wu HH, Waid DK, McLoon SC. Nitric oxide and the developmental remodeling of retinal connections in the brain. *Prog Brain Res* 1996; 108: 273-286.
14. Hamon I, Fresson J, Nicolas MB et al. Early Inhaled Nitric Oxide Improves Oxidative Balance in Very Preterm Infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 637-643.