



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



**Rebeca Fortunato de Moura
Viviane Reis de Carvalho**

**APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DO ÓXIDO NÍTRICO
NAS DOENÇAS CARDIOPULMONARES EM RECÉM-
NASCIDOS: revisão sistemática**

**Pindamonhangaba – SP
2020**



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



**Rebeca Fortunato de Moura
Viviane Reis de Carvalho**

**APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DO ÓXIDO NÍTRICO
NAS DOENÇAS CARDIOPULMONARES EM RECÉM-
NASCIDOS: revisão sistemática**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de Bacharel em Fisioterapia pelo Curso de Fisioterapia do UniFUNVIC, Centro Universitário – FUNVIC, Pindamonhangaba – SP.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elaine Cristina Martinez Teodoro.

**Pindamonhangaba – SP
2020**

Moura, Rebeca Fortunato de. Carvalho, Viviane Reis de

Aplicabilidade terapêutica do óxido nítrico nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos: Revisão sistemática/ Rebeca Fortunato de Moura, Viviane Reis de Carvalho / Pindamonhangaba-SP: UniFUNVIC Centro Universitário, 2019.

28 f.

Monografia (Graduação em Fisioterapia) UniFUNVIC-SP.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elaine Cristina Martinez Teodoro.

1 Óxido nítrico. 2 Fisioterapia. 3 Pneumopatias. 4 Cardiopatias.

I Aplicabilidade terapêutica do óxido nítrico nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos: Revisão sistemática

II Rebeca Fortunato de Moura, Viviane Reis de Carvalho.



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



**Rebeca Fortunato de Moura
Viviane Reis de Carvalho**

**APLICABILIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO NAS DOENÇAS
CARDIOPULMONARES EM RECÉM-NASCIDOS: revisão
sistemática**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de Bacharel em Fisioterapia pelo Curso de Fisioterapia do UniFUNVIC, Centro Universitário – FUNVIC, Pindamonhangaba – SP.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elaine Cristina Martinez Teodoro.

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. _____ Fundação Universitária Vida Cristã

Assinatura: _____

Prof. _____ Fundação Universitária Vida Cristã

Assinatura: _____

Prof. _____ Fundação Universitária Vida Cristã

Assinatura: _____

Dedicamos este trabalho aos nossos pais que contribuíram para que nós pudéssemos concluir o presente trabalho, nos apoiando nos momentos difíceis, sempre estando ao nosso lado nos motivando e encorajando de maneira amorosa para que pudéssemos realizar a nossa tão sonhada graduação.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradecemos a Deus por ter nos sustentado durante a nossa trajetória na graduação e na execução deste trabalho, pois cremos na sua soberania e sabemos que sem Ele nada do que foi feito se fez.

Aos nossos familiares e namorados por estarem torcendo pelo nosso sucesso, apoiando nossas metas e aplaudindo nossas conquistas, não medindo esforços para que este sonho se tornasse realidade e, por entenderem às vezes em que tivemos que nos ausentar para que pudéssemos nos dedicar e alcançar o nosso objetivo.

À querida professora e orientadora Dr^a. Elaine Cristina Martinez Teodoro, por toda paciência, sabedoria e encorajamento que em nós foi debitado e que forma inspiradora nos conduziu e compartilhou todo o seu conhecimento, assim ensinando muito além da teoria, nos preparando para a vida.

A todos os professores da UniFUNVIC que influenciaram diretamente na formação e no amadurecimento do nosso caráter, nos inspirando a sermos profissionais éticos e dedicados.

Finalmente, a esta amizade que a graduação nos proporcionou, que com espontaneidade, alegria, companheirismo e compreensão tornou-se possível a conclusão deste trabalho.

O SENHOR diz: “Eu o guiarei pelo melhor caminho para sua vida, lhe darei conselhos e cuidarei de você”.

SALMOS 32:8

Este trabalho foi escrito na forma de artigo científico a ser submetido à revista Fisioterapia Brasil, cujas normas estão em anexo (ANEXO A).

APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DO ÓXIDO NÍTRICO NAS DOENÇAS CARDIOPULMONARES EM RECÉM-NASCIDOS: revisão sistemática

THERAPEUTIC APPLICABILITY OF NITRIC OXIDE IN CARDIOPULMONARY DISEASES IN NEWBORNS: systematic review

Rebeca Fortunato de Moura^{1*}, Viviane Reis de Carvalho¹, Elaine Cristina Martinez Teodoro².

¹ Discentes do Curso de Fisioterapia do UniFUNVIC, Centro Universitário – FUNVIC, Pindamonhangaba – SP.

² Fisioterapeuta, Professora Doutora do Curso de Fisioterapia do UniFUNVIC, Centro Universitário – FUNVIC, Pindamonhangaba – SP.

* Correspondência: rebecafortunato.rf@gmail.com

Resumo: O Óxido Nítrico Inalatório (NOi) é um método terapêutico que exerce efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e a ventilação, seu uso é seguro nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sob monitorização rigorosa, o seu efeito é restrito somente à circulação pulmonar, sem afetar a rede vascular sistêmica, já que o NOi produz uma queda seletiva na resistência vascular pulmonar, sem causar hipotensão sistêmica. O presente trabalho tem como objetivo investigar as principais aplicabilidades terapêuticas do óxido nítrico nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos. Trata-se de um estudo de revisão sistemática, para o qual foi consultado o banco de dados PubMed, sendo utilizados artigos científicos em português e inglês de revistas indexadas, publicados entre os anos de 2000 a 2020. Para a construção do trabalho foram incluídos estudos que estivessem disponíveis na íntegra e que continham a aplicabilidade terapêutica do óxido nítrico em recém-nascidos com menos de 30 semanas de gestação até 3 meses de idade, com patologias cardiorrespiratórias e que necessitavam de suporte ventilatório. A diminuição do índice de oxigenação ao longo do tratamento com o Óxido Nítrico sugere uma resposta positiva a sua utilização, o que justifica a sua indicação. O papel terapêutico desta substância é atualmente avaliado e o seu real benefício também se encontra em discussão.

Palavras-chave: Óxido Nítrico. Fisioterapia. Pneumopatias. Cardiopatias.

Abstract: The inhaled nitric oxide (iNO) is a therapeutic method that has beneficial effects on gas exchange and ventilation, its use is safe in Intensive Care Units (ICU) under strict monitoring and its effect is restricted only to the pulmonary circulation, without affecting the systemic vascular network, as it produces a selective drop in pulmonary vascular resistance without causing systemic hypotension. The present study aims to investigate the main therapeutic applicability of nitric oxide in cardiopulmonary diseases in newborns. This is a systematic review study, for which PubMed database was consulted, using scientific articles in Portuguese and English from indexed journals, published between 2000 and 2020, evaluated according to the methodological quality using the JADAD Scale. For the construction of this work, studies that were available in full and contained the therapeutic applicability of nitric oxide in newborns with less than 30 weeks of gestation up to 3 months

of age, with cardiorespiratory pathologies and that required ventilatory support were included. The decrease in the oxygenation index during the treatment with iNO suggests a positive response to its use, which justifies its indication. The therapeutic role of this substance is currently being evaluated and its real benefit is also under discussion.

Keywords: Nitric Oxide. Physical Therapy Specialty. Lung Diseases. Heart Diseases.

INTRODUÇÃO

O Óxido Nítrico (NO), uma molécula gasosa atuante na sinalização de diferentes processos biológicos, é um radical livre que apresenta um elétron desemparelhado na última camada e uma meia-vida de 4 a 8 segundos em meio aquoso oxigenado.¹

Descrito como um gás lábil, capaz de livre difusão nas membranas celulares, tal característica colabora com a sua alta atividade biológica.²

Em estudos anteriores, foi possível identificar o Fator Relaxante Derivado do Endotélio (EDRF), uma substância que atua na parede dos vasos sanguíneos, causando dilatação. Esse fator foi identificado como sendo o gás Óxido Nítrico (NO).^{3,4}

Atualmente, sabe-se que esse gás quando administrado por inalação, atinge os pulmões e o endotélio vascular, onde exerce o seu efeito vasodilatador e ganha a corrente sanguínea. Ao chegar à circulação, o NO é captado pela hemoglobina, sendo rapidamente inativado com a formação de metahemoglobina, essa particularidade do metabolismo faz com que seu efeito seja restrito somente à circulação pulmonar, sem afetar a rede vascular sistêmica, sendo assim, o NO produz uma queda seletiva na resistência vascular pulmonar, sem causar hipotensão sistêmica.^{1,5}

O Óxido Nítrico Inalatório (NOi) é um método terapêutico que exerce efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e a ventilação, seu uso é seguro nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sob monitorização rigorosa.⁶

A reatividade vascular ao NOi, em situações de hipertensão pulmonar varia amplamente, possivelmente porque os casos mais crônicos levam a vários graus de remodelamento vascular e à hipertrofia da camada média de pequenas artérias pulmonares.⁷

O NOi mostrou-se útil no tratamento de diversas condições clínicas como na Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP), na insuficiência respiratória hipoxêmica de recém-nascidos, na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), na hipertensão pulmonar primária em jovens, nas cirurgias cardíacas, nas cardiopatias congênitas, no transplante cardíaco, na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), na fibrose pulmonar, na anemia falciforme e no broncoespasmo.⁸

Entre os resultados desejáveis com a vasodilatação proporcionada pelo NOi, há a queda da pressão arterial pulmonar, a melhora da oxigenação sanguínea e a diminuição da utilização da Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO), tornando-se necessário estabelecer a dose segura e eficaz capaz de proporcionar tais benefícios, a fim de evitar os efeitos tóxicos causados pelo NO em altas concentrações, tais como: metahemoglobinemia,

efeitos citotóxicos pulmonares, produção aumentada de dióxido de nitrogênio e peroxinitrito e alterações no sistema surfactante pulmonar. O papel terapêutico desta substância é atualmente avaliado e o seu real benefício também se encontra em discussão.⁹

A diminuição do índice de oxigenação ao longo do tratamento com o NOi sugere uma resposta positiva a sua utilização, o que justifica a sua indicação.¹⁰

Deste modo, este trabalho tem por objetivo investigar as principais aplicabilidades terapêuticas do óxido nítrico nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão sistemática. A base eletrônica de dado pesquisada foi a PubMed. Utilizaram-se as seguintes combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): óxido nítrico, fisioterapia, pneumopatias, cardiopatias, *nitric oxide, physical therapy specialty, lung diseases, heart diseases*.

O período de busca ocorreu de março a junho de 2020 e foram selecionados artigos de 2000 a 2020.

As combinações entre as palavras foram realizadas na base de dados supracitada utilizando os operadores booleanos (OR/AND) e (NOT/AND), sendo aceitos os idiomas português e inglês. Os artigos foram avaliados e selecionados, de forma independente, por dois revisores.

Os estudos foram selecionados conforme o conteúdo do título, resumo e metodologia, sendo excluídos os trabalhos que não tinham relação com o tema e direcionamento da revisão e de metodologia, tipo revisão sistemática, revisão de literatura, validação de protocolo e estudo piloto; foram incluídos os estudos de ensaios clínicos randomizados controlados que descrevessem a aplicabilidade terapêutica do óxido nítrico em neonatos prematuros e a termo com doenças cardiopulmonares.

A partir da pré-seleção e consenso, os avaliadores analisaram os textos na íntegra, considerando os critérios definidos e de relevância ao objetivo dessa revisão.

Para extração de dados, selecionou-se os estudos que continham a aplicabilidade terapêutica do óxido nítrico em recém-nascidos com menos de 30 semanas de gestação até 3 meses de idade, com patologias cardiorrespiratórias e que necessitavam de suporte ventilatório.

Também de forma independente, os dois revisores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos selecionados com a Escala de Qualidade de JADAD,¹¹ que é um

instrumento desenvolvido para avaliar a qualidade de estudos clínicos que visa a diminuição das tendenciosidades, ou seja, sua validade interna.

Nos itens da escala existem duas opções de resposta: sim ou não; questionam-se os seguintes critérios: se o estudo é randomizado, se o método de randomização é adequado; se é duplo-cego, se o método de blindagem é adequado; se há descrição das exclusões e perdas do estudo. Para cada item atribui-se um ponto para a resposta sim e zero ponto para a resposta não, de modo que cada item tenha apenas uma resposta. Se nos itens 1 e 2 os métodos de randomização e blindagem forem citados, mas descritos de maneira inadequada, faz-se a dedução de um ponto; da mesma forma, se nos mesmos itens os métodos de randomização e blindagem forem citados e descritos corretamente, adiciona-se um ponto.

Como resultado da escala de JADAD, o estudo pode receber, no máximo, cinco pontos, um ponto para cada sim. O estudo é considerado de má qualidade se obtiver pontuação menor ou igual a dois, após a avaliação.

Por meio da busca primária foram encontrados nas bases de dados um total de 2.711 artigos, após a verificação dos estudos não randomizados e não disponíveis na íntegra foram excluídos 1.138; dos 1.573 restantes foi realizada a seleção de títulos e resumos e foram excluídos 1.504 estudos, permanecendo 69 artigos. Destes, após a verificação da metodologia, 36 foram selecionados para a leitura integral dos textos.

Após a leitura crítica destes, 28 estudos foram excluídos conforme os critérios da escala de JADAD e 8 foram considerados de alta qualidade e incluídos por preencherem os critérios de seleção para esta revisão sistemática, conforme demonstrado na Figura 1.

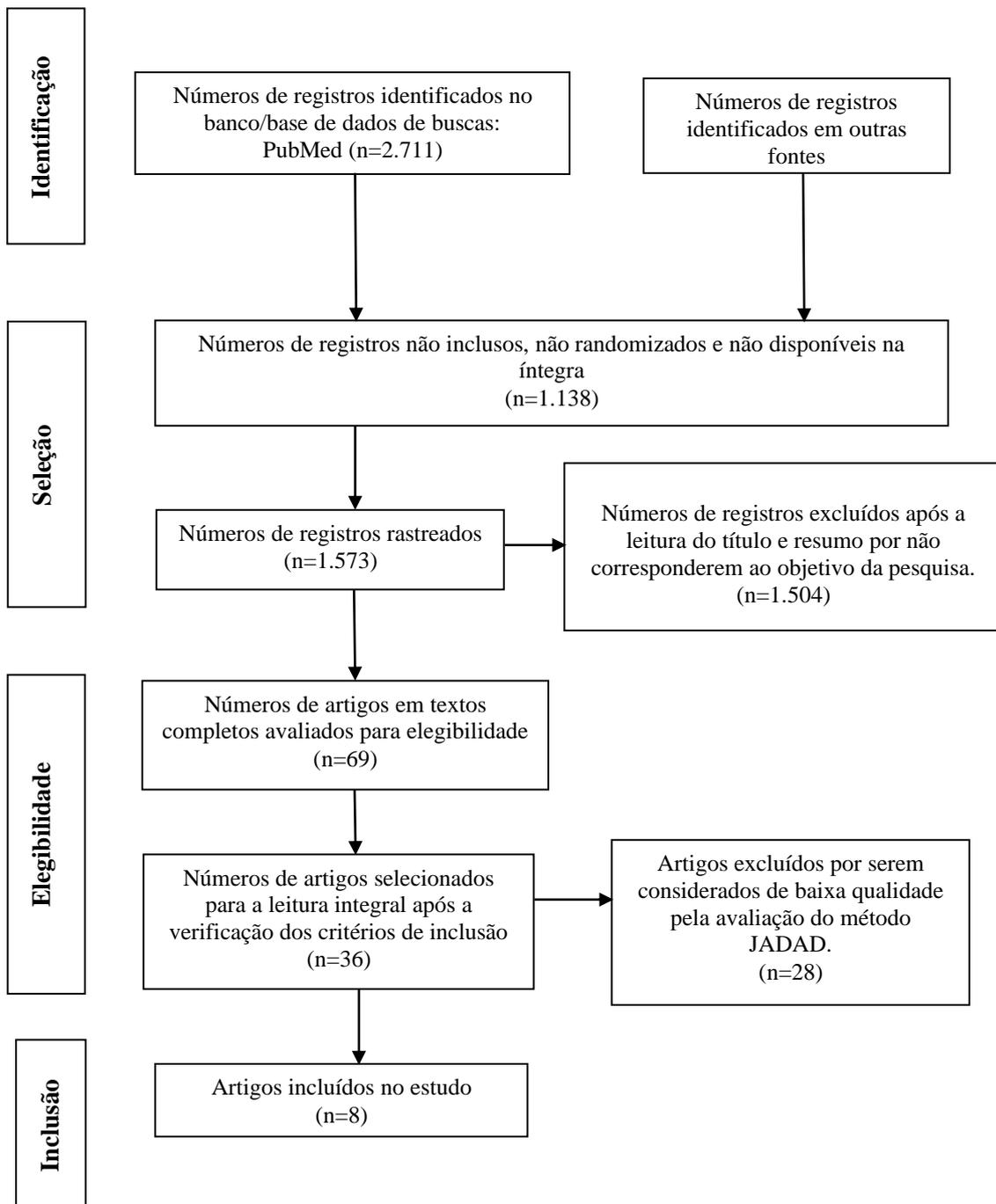


Figura 1- Fluxograma do processo de seleção de artigos para o estudo.

Para a extração dos dados obtidos no processo revisional, elaborou-se um instrumento contendo as seguintes informações: autor, ano, escore JADAD, método, objetivo, resultados e conclusão.

RESULTADOS

As características dos estudos que preencheram os critérios de inclusão, assim como os resultados e conclusões estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1- Características dos estudos incluídos (n=8).

Autor Ano	Escore JADAD	Método	Objetivo	Resultados	Conclusão
Hasan, Potenziano et al. ¹² 2017	5	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Testar se a administração do NOi em prematuros do 5º ao 14º dia pós-natal, que necessitam de suporte respiratório com pressão positiva, melhora a taxa de sobrevivência sem DBP.	Não foram observadas diferenças na incidência de morbidades comuns. Os resultados respiratórios na alta hospitalar e as avaliações de neurodesenvolvimento não diferiram entre os grupos.	Óxido nítrico inalado, iniciado a 20 PPM do 5º ao 14º dia pós-natal para prematuros de alto risco e continuado por mais 24 dias, parece seguro, mas não melhorou a sobrevivência sem DBP.
Nelin e Potenzian ¹³ 2019	4	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Determinar se existe um tempo claro para a resposta ao tratamento com óxido nítrico em recém-nascidos a termo e pré-termo tardios.	A resposta da oxigenação ao tratamento com NOi nessa população de pacientes foi complexa e pode mudar rapidamente.	Ainda é necessário estabelecer critérios confiáveis e objetivos para o tempo de resposta ao uso de óxido nítrico inalado a longo prazo e estes devem ser interpretados com cautela.
Miller, Tang, Keech et al. ¹⁴ 2000	5	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Investigar o papel do óxido nítrico inalado administrado rotineiramente na prevenção em lactentes com alto risco de hipertensão pulmonar.	Os lactentes que receberam óxido nítrico inalado como tratamento apresentaram menos crises pulmonares hipertensivas em relação ao grupo placebo. Não houve efeitos tóxicos importantes.	Em lactentes com alto risco de hipertensão pulmonar, o uso rotineiro de óxido nítrico inalado, após a cirurgia cardíaca congênita pode diminuir o risco de crises hipertensivas pulmonares e encurtar o curso pós-operatório, sem efeitos tóxicos.
Clark, Thomas, Kueser et al. ¹⁵ 2000	5	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Determinar se a baixa dose de óxido nítrico inalado reduz o uso da ECMO na insuficiência respiratória hipoxêmica e na hipertensão pulmonar em neonatos.	A doença pulmonar crônica se desenvolveu com menos frequência em neonatos tratados com óxido nítrico. A eficácia do NOi foi independente do índice de oxigenação da linha de base e do diagnóstico pulmonar primário.	O óxido nítrico inalado reduziu a extensão da necessidade de utilização da ECMO em neonatos com insuficiência respiratória hipoxêmica e hipertensão pulmonar.

Quadro 1- Características dos estudos incluídos (n=8) – continuação.

Autor/Ano	Escore JADAD	Método	Objetivo	Resultados	Conclusão
Davidson, Barefield, Kattwinkel et al. ¹⁶ 2018	4	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Avaliar os efeitos relacionados à dose do óxido nítrico inalado, como um complemento específico da terapia convencional precoce para bebês a termos com HPPN, com relação ao resultado da oxigenação e segurança neonatal.	Para bebês a termo com HPPN, o óxido nítrico precoce, como o único complemento do tratamento convencional produziu melhora aguda e sustentada na oxigenação por 24 horas, sem efeitos colaterais de curto prazo (doses de 5 a 20 PPM) e possibilitou uma possível redução na utilização da ECMO.	O uso do óxido nítrico para HPPN possuiu efeitos terapêuticos benéficos, seguros e confiáveis na terapia precoce em neonatos a termo, porém estudos futuros são necessários para determinar os efeitos adversos da interrupção e a segurança do uso a longo prazo.
Gonzalez, Fabres, D'apremot et al. ¹⁷ 2010	5	Ensaio Randomizado Controlado	Avaliar se o tratamento precoce com óxido nítrico inalado é capaz de impedir que recém-nascidos com insuficiência respiratória moderada desenvolvam insuficiência respiratória hipoxêmica grave.	O tratamento precoce com NOi em neonatos com insuficiência respiratória e hipoxemia moderada melhorou a oxigenação, exigiu um período menor de uso da suplementação de oxigênio e diminuiu o desenvolvimento de lesão pulmonar.	O uso precoce do NOi em recém-nascidos com insuficiência respiratória moderada melhorou a oxigenação e diminuiu a probabilidade de desenvolvimento da insuficiência respiratória hipoxêmica grave.
Field, Elbourne, Truesdale et al. ¹⁸ 2005	5	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Avaliar a eficácia clínica e a relação custo-benefício da adição ou não do NOi ao ventilador em neonatos pré-termos com insuficiência respiratória hipoxêmica grave.	O estudo não encontrou efeitos benéficos do NOi adicionado aos cuidados intensivos em neonatos prematuros com insuficiência respiratória hipoxêmica grave, além do alto custo para a sua utilização.	O óxido nítrico não pode ser recomendado em uso prolongado para neonatos pré-termos com insuficiência respiratória hipoxêmica grave.
Scheirber, Gin-Mestan, Marks et al. ¹⁹ 2003	4	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	Avaliar se o uso do NOi é capaz de diminuir a incidência de doença pulmonar crônica e a morte em prematuros com a síndrome do desconforto respiratório que utilizam a VM.	Quando iniciado logo após o nascimento, o tratamento com baixa dose de NOi reduziu a incidência de doença pulmonar crônica e morte em prematuros com síndrome do desconforto respiratório.	O uso de óxido nítrico inalado em bebês prematuros com síndrome do desconforto respiratório diminuiu a incidência de doença pulmonar crônica e morte.

Displasia Broncopulmonar (DBP), Partículas Por Milhão (PPM), Óxido Nítrico Inalatório (NOi), Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO), Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN), Ventilação Mecânica (VM).

DISCUSSÃO

O Óxido Nítrico Inalatório (NOi) é um método terapêutico que exerce efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e a ventilação, seu uso é seguro nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sob monitorização rigorosa.⁶

O NOi mostrou-se útil no tratamento de diversas condições clínicas como na Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP), na insuficiência respiratória hipoxêmica de recém-nascidos, na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), na hipertensão pulmonar primária em jovens, nas cirurgias cardíacas, nas cardiopatias congênitas, no transplante cardíaco, na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), na fibrose pulmonar, na anemia falciforme e no broncoespasmo.^{7,8}

A principal e grande vantagem do uso do NOi é a sua capacidade de atingir somente os alvéolos que estão sendo ventilados e sua curta meia-vida na circulação sanguínea, cerca de 6 a 10 segundos, pois dessa forma, produz vasodilatação pulmonar seletiva, não provocando hipotensão sistêmica indesejada, ocasionada pelo uso de vasodilatadores intravenosos convencionais. Além disso, pelo fato de atingir somente as áreas ventiladas dos pulmões visto que é administrado juntamente com o oxigênio, possui um importante efeito de redirecionamento do fluxo sanguíneo para estas áreas, otimizando dessa forma a relação entre a ventilação e perfusão.^{7,20}

Os artigos selecionados no presente estudo, avaliavam a eficácia no uso do NOi e sua aplicabilidade em recém-nascidos pré-termos e a termos com doenças cardiopulmonares e que necessitavam de suporte ventilatório.¹²⁻¹⁹

No total 1.467 bebês recém-nascidos participaram dos estudos analisados, estes continham qualquer alteração cardiopulmonar e necessitaram de suporte ventilatório, o que justifica assim o uso do NOi.

Os benefícios da aplicabilidade do Óxido Nítrico Inalatório (NOi) foram descritos por todos os autores, exceto por Field, Elbourne, Truesdale et al.¹⁸ os quais não recomendaram o uso prolongado do NOi em neonatos pré-termo com insuficiência respiratória hipoxêmica grave. Hasan e Potenziano et al.¹² também estudaram recém-nascidos de alto risco e concordaram com Field, Elbourne, Truesdale et al.¹⁸, afirmando que apesar do uso parecer seguro, não melhorou a sobrevida dos neonatos sem displasia broncopulmonar.

Alguns autores concluíram que ainda é necessário estabelecer critérios confiáveis e objetivos para o tempo de resposta do uso do NOi a longo prazo e estes devem ser interpretados com cautela, como Nelin e Potenzian¹³.

Davidson, Barefield, Kattwinkel et al.¹⁶ corroboram com o fato de que estudos futuros são necessários para determinar os efeitos adversos da interrupção e a segurança do uso a longo prazo, porém em ambos os estudos, os autores concluíram que o uso do NOi possui efeitos terapêuticos benéficos, seguros e confiáveis na terapia precoce.

Os resultados obtidos desses estudos quando comparados aos outros da presente revisão, mostraram que ainda não existe um consenso sobre qual a melhor maneira para a administração do NOi, no que se refere a dosimetria e durabilidade.

Scheirber, Gin-Mestan, Marks et al.¹⁹ descreveram a melhora que o uso de NOi causou em bebês prematuros com síndrome do desconforto respiratório, diminuindo assim a incidência de doença pulmonar crônica e morte, o que corrobora com Gonzalez, Fabres, D'apremot et al.¹⁸ os quais também discutiram sobre a melhora ofertada na oxigenação e a diminuição da probabilidade do desenvolvimento de insuficiência respiratória hipoxêmica grave em recém-nascidos com insuficiência respiratória moderada, por meio do uso precoce de NOi.

A redução da necessidade de utilização da ECMO em neonatos com insuficiência respiratória hipoxêmica e hipertensão pulmonar foi descrita por Clark, Thomas e Kueser et al.¹⁵ como um dos efeitos eficazes e benéficos da utilização de baixa dose de NOi, já a não toxicidade do NOi foi descrita por Miller, Tang e Keech et al.¹⁴ os quais relataram que o seu uso rotineiro em lactentes com alto risco de hipertensão pulmonar após a cirurgia cardíaca congênita, pode diminuir a chance de crises hipertensivas pulmonares e encurtar o período pós-operatório.

Desse modo, é possível comprovar que o NOi possui inúmeras aplicabilidades terapêuticas no que se refere as doenças cardiopulmonares em recém-nascidos, entretanto, existem algumas discordâncias entre os pesquisadores relacionadas aos benefícios e a eficácia do método terapêutico.

O presente estudo apresentou como limitações, a dificuldade em encontrar artigos científicos relevantes sobre o tema abordado publicados nos últimos 5 anos, com qualidade metodológica procedente e público-alvo condizentes com os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados para comprovar os benefícios e a eficácia da aplicabilidade do uso terapêutico do óxido nítrico inalatório nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos.

CONCLUSÃO

De acordo com a presente revisão, pode-se concluir que o óxido nítrico inalatório se mostrou um método benéfico e eficaz aplicado por meio do suporte ventilatório nas doenças cardiopulmonares em recém-nascidos.

Apesar da sua aplicabilidade ser indiscutível para alguns autores, ainda se faz necessária a realização de novas pesquisas, a fim de comprovar uma dosimetria satisfatória e suficiente aos objetivos propostos.

REFERÊNCIAS

1. Tal A, Greenberg D, Av-Gay Y, Golan-Tripto I, Feinstein Y, Ben-Shimol S et al. Nitric oxide inhalations in bronchiolitis: A pilot, randomized, double-blinded, controlled trial. *Ped Pulm.* 2017;53(1):95-102.
DOI: [10.1002/ppul.23905](https://doi.org/10.1002/ppul.23905)
2. Meirelles CM, Matsuura C. Acute supplementation of L-arginine affects neither strength performance nor nitric oxide production. *J Sports Med Phys Fit.* 2016;58(3): 216-220.
DOI: [10.23736/s0022-4707.16.06680-9](https://doi.org/10.23736/s0022-4707.16.06680-9)
3. Bhatraju P, Crawford J, Hall M. Inhaled nitric oxide: current clinical concepts. *Nitric Oxide.* 2015;50(2):114-128.
DOI: [10.1016/j.niox.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.08.007)
4. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Kruger M, Infrager M, Grimm D. Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn. 2018;123(4):392-406.
DOI: [10.1111/bcpt.13051](https://doi.org/10.1111/bcpt.13051)
5. Lima LRA, Gallas FRBG. Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco. *Rev Med.* 2017;96(2):125-30.
DOI: [10.11606/issn.1679](https://doi.org/10.11606/issn.1679)
6. Menon N, Perez-velez CM, Wheeler JA, Morris MF, Amabile OL, Tasset MR et al. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome due to influenza A (H1N1) pneumonia. *Arq Catarin Med.* 2017; 29(3): 271-278.
DOI: [10.0030/0271](https://doi.org/10.0030/0271)
7. Sezerino AS, Kinan MH, Fronza MD, Pabris FC. Hipertensão pulmonar persistente neonatal: análise do diagnóstico e tratamento. *Arq Catarin Med.* 2019; 48(4):152-161.
DOI: [10.1594/issn.384](https://doi.org/10.1594/issn.384)
8. Chandrasekharan P, Manja V, Lakshminrusimh S. Potential benefits of inhaled nitric oxide in pulmonary hypoplasia in premature neonates. *J Pediatr.* 2018;172(11):1102-1103.
DOI: [10.1001/2018.2892](https://doi.org/10.1001/2018.2892)
9. Zapol WM. Nitric oxide story. *J Am Soc Anesthesiol.* 2019;130(3):435-40.
DOI: [10.1097/ALN.0000000000002579](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002579)
10. Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(2):1461-1468.
DOI: [10.1002/ppul.23843](https://doi.org/10.1002/ppul.23843)
11. Bento T. Revisões sistemáticas em desporto e saúde: Orientações para o planeamento, elaboração, redação e avaliação. *Fundação Técnica e Científica do Desporto.* 2014;10(2):107-23.
DOI: [10.6063/motricidade.10\(2\).3699](https://doi.org/10.6063/motricidade.10(2).3699)

12. Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, Perez JA, Meurs KPV, Walker MW et al. Effect of inhaled nitric oxide on survival without bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1081–089. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2017.2618](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2618)
13. Nelin LD, Potenziano JL. Inhaled nitric oxide for neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn in the CINRGI study: time to treatment response. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-7. DOI: [10.1186/s12887-018-1368-4](https://doi.org/10.1186/s12887-018-1368-4)
14. Miller OI, Tang SF, Keech A, Piggot NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *The Lancet.* 2000;356(9240):1464-469. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)02869-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02869-5)
15. Clark RH, Thomas JK, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2000;342(7):469-73. DOI: [10.1056/NEJM200002173420704](https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420704)
16. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics.* 2018;101(3):325-34. DOI: [10.1542/peds.101.3.325](https://doi.org/10.1542/peds.101.3.325)
17. Gonzalez A, Fabres J, Apremont ID, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010;30(6):420–24. DOI: [10.1038/jp.2009.171](https://doi.org/10.1038/jp.2009.171).
18. Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, Fenton AC et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: The INNOVO multicentre randomised controlled trial. *Pediatrics.* 2005;115(4):926-36. DOI: [10.1542/peds.2004-1209](https://doi.org/10.1542/peds.2004-1209)
19. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks DJ, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Medicine.* 2003;349(22):2099-107. DOI: [10.1056/NEJMoa031154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa031154)
20. Matsumoto T, Carvalho WB, Horita SM, Almeida NM, Martins FRP. Dependência do óxido nítrico inalatório: relato de caso. *J Pediatr.* 2000;76(2):153-56. DOI: [10.2223/JPED.59](https://doi.org/10.2223/JPED.59)

Anexo A - Normas de publicação da Revista Fisioterapia Brasil:

Revista Indexada na LILACS – Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, CINAHL, LATINDEX.

Abreviação para citação: Fisioter Bras.

A revista Fisioterapia Brasil é uma publicação com periodicidade bimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das várias áreas relacionadas à Fisioterapia.

Os artigos publicados em Fisioterapia Brasil poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CD-ROM) ou outros que surjam no futuro. Ao autorizar a publicação de seus artigos na revista, os autores concordam com estas condições.

A revista Fisioterapia Brasil assume o “estilo Vancouver” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir. Ver o texto completo em inglês desses Requisitos Uniformes no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de outubro de 2007 (o texto completo dos requisitos está disponível, em inglês, no site de Atlântica Editora em pdf).

Submissões devem ser enviadas por e-mail para o editor executivo (artigos@atlanticaeditora.com.br). A publicação dos artigos é uma decisão dos editores. Todas as contribuições que suscitarem interesse editorial serão submetidas à revisão por pares anônimos.

Segundo o Conselho Nacional de Saúde, resolução 196/96, para estudos em seres humanos, é obrigatório o envio da carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, independente do desenho de estudo adotado (observacionais, experimentais ou relatos de caso). Deve-se incluir o número do Parecer da aprovação da mesma pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital ou Universidade, a qual seja devidamente registrada no Conselho Nacional de Saúde.

1. Editorial

O Editorial que abre cada número da Fisioterapia Brasil comenta acontecimentos recentes, inovações tecnológicas, ou destaca artigos importantes publicados na própria revista.

É realizada a pedido dos Editores, que podem publicar uma ou várias Opiniões de especialistas sobre temas de atualidade.

2. Artigos originais

São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais com relação a aspectos experimentais ou observacionais, em estudos com animais ou humanos.

Formato: O texto dos Artigos originais é dividido em Resumo (inglês e português), Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (optativo) e Referências.

Texto: A totalidade do texto, incluindo as referências e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 30.000 caracteres (espaços incluídos), e não deve ser superior a 12 páginas A4, em espaço simples, fonte Times New Roman tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobre-escrito, etc.

Tabelas: Recomenda-se usar no máximo seis tabelas, no formato Excel ou Word.

Figuras: Máximo de 8 figuras, em formato .tif ou .gif, com resolução de 300 dpi.

Literatura citada: Máximo de 50 referências.

3. Revisão

São trabalhos que expõem criticamente o estado atual do conhecimento em alguma das áreas relacionadas à Fisioterapia. Revisões consistem necessariamente em análise, síntese, e avaliação de artigos originais já publicados em revistas científicas. Será dada preferência a revisões sistemáticas e, quando não realizadas, deve-se justificar o motivo pela escolha da metodologia empregada.

Formato: Embora tenham cunho histórico, Revisões não expõem necessariamente toda a história do seu tema, exceto quando a própria história da área for o objeto do artigo. O artigo deve conter resumo, introdução, metodologia, resultados (que podem ser subdivididos em tópicos), discussão, conclusão e referências.

Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 30.000 caracteres, incluindo espaços.

Figuras e Tabelas: mesmas limitações dos Artigos originais.

Literatura citada: Máximo de 50 referências.

4. Relato de caso

São artigos que apresentam dados descritivos de um ou mais casos clínicos ou terapêuticos com características semelhantes. Só serão aceitos relatos de casos não usuais, ou seja, doenças raras ou evoluções não esperadas.

Formato: O texto deve ser subdividido em Introdução, Apresentação do caso, Discussão, Conclusões e Referências.

Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 10.000 caracteres, incluindo espaços.

Figuras e Tabelas: máximo de duas tabelas e duas figuras.

Literatura citada: Máximo de 20 referências.

5. Opinião

Esta seção publica artigos curtos, que expressam a opinião pessoal dos autores: avanços recentes, política de saúde, novas ideias científicas e hipóteses, críticas à interpretação de estudos originais e propostas de interpretações alternativas, por exemplo. A publicação está condicionada a avaliação dos editores quanto à pertinência do tema abordado.

Formato: O texto de artigos de Opinião tem formato livre, e não traz um resumo destacado.

Texto: Não deve ultrapassar 5.000 caracteres, incluindo espaços.

Figuras e Tabelas: Máximo de uma tabela ou figura.

Literatura citada: Máximo de 20 referências.

6. Cartas

Esta seção publica correspondência recebida, necessariamente relacionada aos artigos publicados na Fisioterapia Brasil ou à linha editorial da revista.

Demais contribuições devem ser endereçadas à seção Opinião. Os autores de artigos eventualmente citados em Cartas serão informados e terão direito de resposta, que será publicada simultaneamente. Cartas devem ser breves e, se forem publicadas, poderão ser editadas para atender a limites de espaço. A publicação está condicionada a avaliação dos editores quanto à pertinência do tema abordado.

PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

Os artigos enviados deverão estar digitados em processador de texto (Word), em página A4, formatados da seguinte maneira: fonte Times New Roman, tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

Tabelas devem ser numeradas com algarismos romanos, e Figuras com algarismos arábicos.

Legendas para Tabelas e Figuras devem constar à parte, isoladas das ilustrações e do corpo do texto.

As Imagens devem estar em preto e branco ou tons de cinza, e com resolução de qualidade gráfica (300 dpi). Fotos e desenhos devem estar digitalizados e nos formatos .tif ou .gif. Imagens coloridas serão aceitas excepcionalmente, quando forem indispensáveis à compreensão dos resultados (histologia, neuroimagem, etc).

Página de Apresentação

A primeira página do artigo traz as seguintes informações:

- Título do trabalho em português e inglês;
- Nome completo dos autores e titulação principal;
- Local de trabalho dos autores;
- Autor correspondente, com respectivo endereço, telefone e E-mail.

Resumo e palavras-chave

A segunda página de todas as contribuições, exceto Opiniões, deverá conter resumos do trabalho em português e em inglês e cada versão não pode ultrapassar 200 palavras. Deve conter introdução, objetivo, metodologia, resultados e conclusão. *Fisioterapia Brasil – Volume 13 – Número 6 – novembro/dezembro de 2012* 477.

Abaixo do resumo, os autores deverão indicar 3 a 5 palavras-chave em português e em inglês para indexação do artigo. Recomenda-se empregar termos utilizados na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual da Saúde, que se encontra em <http://decs.bvs.br>.

Agradecimentos

Agradecimentos a colaboradores, agências de fomento e técnicos devem ser inseridos no final do artigo, antes das Referências, em uma seção à parte.

Referências

As referências bibliográficas devem seguir o estilo Vancouver. As referências bibliográficas devem ser numeradas com algarismos arábicos, mencionadas no texto pelo número entre colchetes [], e relacionadas nas Referências na ordem em que aparecem no texto, seguindo as normas do ICMJE.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a List of Journals Indexed in Index Medicus ou com a lista das revistas nacionais e latino americanas, disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde (www.bireme.br).

Devem ser citados todos os autores até 6 autores. Quando mais de 6, colocar a abreviação latina et al.

Exemplos:

1. Phillips SJ, Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New-York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Yamamoto M, Sawaya R, Mohanam S. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator receptor in human gliomas. Cancer Res. 1994;54:5016-20.

Envio dos trabalhos

A avaliação dos trabalhos, incluindo o envio de cartas de aceite, de listas de correções, de exemplares justificativos aos autores e de uma versão pdf do artigo publicado, exige o pagamento de uma taxa de R\$ 150,00 a ser depositada na conta da editora: Banco Itaú, agência 0733, conta 45625-5, titular: Atlântica Multimídia e Comunicações Ltda (ATMC). Os assinantes da revista são dispensados do pagamento dessa taxa (Informar por e-mail com o envio do artigo).

Todas as contribuições devem ser enviadas por e-mail para o editor executivo, Jean-Louis Peytavin, através do e-mail artigos@atlanticaeditora.com.br. O corpo do e-mail deve ser uma carta do autor correspondente à Editora, e deve conter:

- Resumo de não mais que duas frases do conteúdo da contribuição;
- Uma frase garantindo que o conteúdo é original e não foi publicado em outros meios além de canais de congresso;
- Uma frase em que o autor correspondente assume a responsabilidade pelo conteúdo do artigo e garante que todos os outros autores estão cientes e de acordo com o envio do trabalho;

- Uma frase garantindo, quase aplicável, que todos os procedimentos e experimentos com humanos ou outros animais estão de acordo com as normas vigentes na Instituição e/ou Comitê de ética responsável;

Telefones de contato do autor correspondente.

A área de conhecimento:

Observação: o artigo que não estiver de acordo com as normas de publicação da Revista Fisioterapia Brasil será devolvido ao autor correspondente para sua adequada formatação.

Atlantica Editora – artigos@atlanticaeditora.com.br

Autorizamos cópia total ou parcial desta obra, apenas para fins de estudo e pesquisa, sendo expressamente vedado qualquer tipo de reprodução para fins comerciais sem prévia autorização específica dos autores. Autorizamos também a divulgação do arquivo no formato PDF no banco de monografias da Biblioteca Institucional.

Rebeca Fortunato de Moura e Viviane Reis de Carvalho.

Pindamonhangaba, novembro de 2020.