RODRIGO DUARTE FERREIRA

IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROTOCOLO PARA USO DE ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NAS UNIDADES NEONATAIS DE MANAUS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Opção: Investigação em Pediatria.
Orientadora: Profa. Dra. Walusa Assad G. Ferri.
Volume único.

Ribeirão Preto-SP
2019

F346i FERREIRA, Rodrigo Duarte

Implementação de um protocolo para uso de óxido nítrico inalatório nas unidades neonatais de Manaus.

95 p. il.

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente - Opção: Investigação em Pediatria.

Orientadora: Walusa Assad Gonçalves Ferri.

1. Implementação. 2. Protocolo. 3. Óxido Nítrico. 4. Inalatório. 5. Unidades Neonatais. 6. Manaus.

I. FERRI, Walusa Assad Gonçalves (Orient.) II. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. III. Título.

CDD: 610

FOLHA DE APROVAÇÃO

RODRIGO FERREIRA: "Implementação de um protocolo para uso de Óxido Nítrico Inalatório nas unidades neonatais de Manaus"

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Opção: Investigação em Pediatria.

Aprovado em: /_____/_____

Banca examinadora:

Prof. Dr _____

Instituição:_____Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição:_____Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição:_____Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição:_____Assinatura: _____

DEDICO ESSE TRABALHO

À **Deus**, que é meu princípio, meio e fim.

À minha amada **Carla Ferreira**, por ser minha luz em momentos de trevas, AMO VOCÊ, hoje mais que ontem!

Aos meus filhos **Eduardo Venturim, Igor Ferreira e Enzo Ferreira**, o melhor presente que Deus colocou em minha vida para cuidar e mostrar o caminho do Amor.

Aos meus pais **Jonas Ferreira e Marízia Ferreira**, por ter me ensinado o significado de caráter e honestidade.

À minha madrinha **Selma Franco**, maior amor não há!

À minha amada **Vovó Esméria Franco**! Na esperança de um dia nos encontrarmos novamente em Cristo Jesus!

À minha querida, orientadora, amiga e exemplo de dedicação acadêmica **Dra. Walusa Assad Gonçalves Ferri**, sem seus ensinamentos esse trabalho não existiria. Que nosso amado Deus a proteja "sempre". Minha eterna gratidão!

À meu amigo **José Roberto Fioretto**! Por um dia ter mostrado o melhor caminho!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha amiga **Marilene Sena**, por toda sua ajuda durante todo este trabalho.

Aos meus colegas Cardiologistas Pediátricos: **Marcelo Mello, Ronaldo Castillo e Antônio Carlos Barbosa**, pelo apoio fundamental nos ecocardiogramas, sem vocês este trabalho não seria possível.

Aos colegas **Médicos da Coopaneo, Enfermeiros, Fisioterapeutas, técnicos e auxiliares de Enfermagem** os quais foram fundamentais para o trabalho.

Agradeça a **Dra. Adriana Taveira e Dra. Heloisa Bettiol**, pela dedicação ao MINTER.

RESUMO

FERREIRA, R. D. Implementação de um protocolo para uso de Óxido Nítrico inalatório nas unidades neonatais de Manaus. 2019. 95 p. il. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

O uso de Óxido Nítrico nas unidades neonatais foi um avanço na assistência ao recém-nascido, usado principalmente em hipertensão pulmonar pode diminuir a resistência vascular pulmonar e melhorar a oxigenação, entretanto, em algumas unidades neonatais esse gás ainda não está disponível, principalmente pelo alto custo de investimento. O objetivo foi avaliar a viabilidade e o impacto da implementação de um protocolo do Óxido Nítrico inalatório (NOi) nas unidades neonatais da cidade de Manaus. Quanto aos materiais e métodos, foi realizado um estudo multicêntrico, analítico de COORTE, com controle histórico (estudo de duas eras). As variáveis analisadas foram: índice de oxigenação, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO2), saturação arterial de oxigênio, relação PO2/FiO2, dióxido de nitrogénio (NO2), metahemoglobina e mortalidade, dias de: ventilação mecânica invasiva, internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e internação hospitalar total, tempo de introdução e utilização do Óxido Nítrico Inalatório e dose utilizada do Óxido Nítrico Inalatório. O período analisado foi de primeiro de março a agosto de 2018 para o grupo prospectivo (com Óxido Nítrico) e o segundo no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016, para o grupo retrospectivo (sem Óxido Nítrico). Comparações entre dois grupos foram feitas com teste não paramétrico de Wilcoxon e teste exato de Fisher. Quanto aos resultados, foram incluídos 12 pacientes em cada grupo. A principal doença relacionada com hipertensão pulmonar foi síndrome de aspiração meconial. O Óxido Nítrico produziu melhora, no grupo prospectivo, no índice de oxigenação, saturação e pressão arterial parcial de oxigênio (PaO2). Entretanto, comparados ao grupo retrospectivo não teve impacto sobre mortalidade e não afetou o tempo de ventilação mecânica. Os pacientes que usaram NOi no grupo prospectivo apresentaram maior tempo de internação. A implantação do Óxido Nítrico nas unidades neonatais de Manaus foi viável e não foram registradas intercorrências relacionadas ao uso do gás. Conclusão foi que a implementação de um protocolo de utilização de NOi foi viável nas unidades neonatais da cidade de

Manaus. O Óxido Nítrico inalatório apresentou um impacto significante na oxigenação, mas aumentou o tempo de internação total e não apresentou impacto na mortalidade. Mais estudos são necessários para verificar os benefícios da utilização de NOi a longo prazo nessa população.

Palavras-chave: Óxido Nítrico Inalatório, Hipertensão Pulmonar, Asfixia Neonatal.

ABSTRACT

FERREIRA, R. D. Implementation of a protocol for inhalation Nitric Oxide use in the neonatal intensive care units in Manaus. 2019. 95 p. il. Dissertation (Master). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

The use of nitric oxide at NICU was an advance in the care of the newborn, used mainly in pulmonary hypertension can decrease pulmonary vascular resistance and improve oxygenation, however, in some neonatal units this gas is not yet available, mainly because of the high cost. Objective: To assess the feasibility and the impact of the implementation of NOi protocol on oxygenation and neonatal outcomes in the neonatal units of Manaus/AM. Material and methods: A multicenter, cohort study was performed, with historical control. The main variables analyzed were: oxygenation index, partial blood pressure of oxygen (PaO2), arterial oxygen saturation, PO2/FiO2 relation, nitrogen dioxide (NO2), methaemoglobin and mortality, time of: mechanical ventilation, length at the Neonatal Intensive Care Unit and of hospital stay, time of introduction and use of inhalation nitric oxide and the dose of inhaled nitric oxide. The period analyzed was from March to August 2018 for the prospective group and the second from December 2015 to December 2016 for the retrospective group. Comparisons between two groups were made with non-parametric Wilcoxon test (for paired or unpaired data) and Fisher's exact test. Results: Twelve patients were included in each group. The main pathology related to pulmonary hypertension was meconium aspiration syndrome. Nitric oxide produced improvement in the oxygenation index, in saturation, in the partial pressure of oxygen (PaO2). However, compared to the retrospective group, it had no impact on mortality and did not affect the time of mechanical ventilation, but patients who used NOi had longer hospitalization time. The implementation of nitric oxide in the neonatal units of Manaus was viable and no intercurrences related to gas use were recorded. Conclusion: The implementation of a protocol the use of NOi was feasible in the neonatal units of Manaus. Inhaled nitric oxide had a significant impact on oxygenation, but increased total

hospitalization lenght and had no impact on mortality. More studies are needed to verify the benefits of long term NOi use in this population.

Keywords: Nitric oxide, Pulmonary hypertension, Neonatal asphyxia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo..... 39

Figura 2: Taxa de nascimentos dos grupos prospectivos e retrospectivos segundo a Maternidade.....40

Figura 3: Distribuição do Apgar de primeiro e quinto minuto nos grupos prospectivos e retrospectivo.....44

Figura 4: Diagrama com a evolução do índice de oxigenação em cada paciente antes e após a introdução do óxido nítrico 47

Figura 5: Tempo de utilização de óxido nítrico em cada paciente segundo a dose máxima em cada dia de vida.....48

Figura 6: Dosagem do NO2 em cada recém-nascido nos dias em que usou NOi 49

Figura 7: Dosagem de metahemoglobina nos recém-nascidos antes e após o início da utilização do NOi 49

Figura 8: Tempo de Alta da UTI após retirada do Óxido Nítrico.....50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização das mães, pré-natal e parto segundo grupos do estudo 41

Tabela 2: Características dos recém-nascidos segundo grupo de estudo 42

Tabela 3: Características da Reanimação Neonatal em sala de parto segundo os grupos prospectivos e retrospectivos 43

Tabela 4: Descrição da evolução da vitalidade na sala de parto segundo a avaliação da escala de Apgar de 1º e 5º minuto nos grupos prospectivos e retrospectivos.....43

Tabela 5: Primeiro ecocardiograma dos grupos prospectivo e retrospectivo 44

Tabela 6: Dias de internação e ventilação mecânica invasiva dos recém-nascidos segundo os grupos prospectivo e retrospectivo 45

Tabela 7: Primeiro e segundo ultrassom transfontanelar nos grupos prospectivo e retrospectivo.....45

Tabela 8: Nível do índice de oxigenação (IO) comparado com a classificação da hipertensão pulmonar ecocardiográfica na Introdução de Óxido Nítrico segundo grupo de estudo..... 46

Tabela 9: Características da utilização do NOi no grupo de estudo prospectivo 46

Tabela 10: Características gasométricas antes e depois da introdução do NOi no grupo prospectivo 47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 14

2 JUSTIFICATIVA..... 19

3 HIPÓTESE..... 20

4 OBJETIVOS..... 21

4.1 Objetivo primário..... 21

4.2 Objetivos secundários..... 21

5 PACIENTES E MÉTODOS..... 22

5.1 Desenho do estudo..... 22

5.2 Local do estudo e período de estudo..... 22

5.3 Caracterização da amostra..... 22

5.4 Critérios de inclusão..... 23

5.5 Critérios de não inclusão..... 25

5.6 Critérios de exclusão..... 25

5.7 Aspectos éticos..... 25

5.8 Instalação do sistema para administração do gás..... 25

5.9 Protocolo de utilização do óxido nítrico..... 27

5.10 Monitorização clínica..... 29

5.11 Variáveis analisadas..... 30

5.11.1 Caracterização da amostra..... 30

5.11.2 Caracterização clínica..... 33

5.12 Banco de dados e armazenamento..... 36

5.13 Análise estatística..... 36

6 RESULTADOS..... 37

6.1 Viabilidade da implantação de um protocolo para uso de NO..... 37

6.2 Características dos grupos..... 39

6.3 Características do uso de Óxido Nítrico no grupo prospectivo..... 45

7 DISCUSSÃO..... 51

8 CONCLUSÃO..... 66

9 REFERÊNCIAS..... 67

10 APÊNDICES..... 81

10.1 Fluxograma do uso do NOi..... 81

10.2 Termo de compromisso para utilização de dados e prontuário (TCDU) 82

10.3 Carta de anuência das Maternidades..... 84

10.4 Parecer consubstanciado-CEP..... 85

10.5 Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) 88

10.6 Questionário e folhas de acompanhamento de pacientes..... 92

10.7 Dados de internação 93

1 INTRODUÇÃO

O Óxido Nítrico (NO), é uma molécula gasosa de semivida curta com efeitos variados nos diferentes sistemas biológicos, é atualmente a terapia de primeira linha para Insuficiência Respiratória Hipoxêmica com Hipertensão Pulmonar no recém nascido[1]. Sendo o único vasodilatador pulmonar aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratar hipertensão pulmonar em recém-nascidos[2]. Seu uso em Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal clinicamente significativa ocorre em cerca de 2/1.000 nascidos vivos[3]. Também é uma terapia utilizada em até 2% dos prematuros com desconforto respiratório precoce[4-5].

Em 1980, Furchgott e Zawadzki, demonstraram que o relaxamento da aorta de coelhos em resposta à acetilcolina era dependente da presença de células endoteliais intactas. Se o endotélio fosse removido, o vaso ainda contrairia em resposta à noradrenalina e relaxaria diante de agentes vasodilatadores, mas não relaxaria em resposta à acetilcolina. Os autores demonstraram que 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 relaxamento derivado do endotélio, estimulando intensa pesquisa sobre os efeitos biológicos do gás[6-7].

As características físicas do Oxido Nítrico, seu papel na evolução dos sistemas orgânicos, sua distribuição universal e sua participação em funções biológicas fundamentais, fizeram com que a comunidade científica procurasse conhecer melhor a bioquímica, fisiologia, neurociência e a imunologia do gás. Tal foi o interesse despertado pelos primeiros estudos, que a revista Science premiou o Óxido Nítrico com o título "molécula do ano", em 1992[7].

O Óxido Nítrico é uma combinação de Nitrogênio com Oxigênio, dois dos mais abundantes gases da atmosfera. É altamente solúvel e exerce efeitos parácrinos em muitos tecidos, regulando diversas funções, como o tono vasomotor, neurotransmissão, resposta imune, adesão de células inflamatórias à parede dos vasos, inibição da agregação e adesão plaquetária, estimulação da angiogênese, ação anti-inflamatória e inibição do processo aterosclerótico estão bem estabelecidos[8,9,10,11]. É sintetizado a partir da L-arginina pela ação da Óxido Nítrico Sintetase. Quando produzido nas células vasculares endoteliais, difunde-se para as células musculares lisas adjacentes e ativa a guanil-ciclase, que aumenta a produção de GMP cíclico diminuindo a concentração de cálcio intracelular com relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação [12].

O gás apresenta efeitos micro e macrosseletivos na vasculatura pulmonar. O efeito microsseletivo deve-se à sua ação limitada às regiões pulmonares bem ventiladas e os efeitos macro são obtidos por meio de vasodilatação direta das artérias pulmonares. Esta vasodilatação seletiva direciona o fluxo sanguíneo de áreas mal ventiladas para áreas bem ventiladas e com perfusão diminuída, melhorando a relação ventilação perfusão (V/Q) e a oxigenação, com diminuição da resistência vascular pulmonar e da pós-carga do ventrículo direito. Pela otimização da relação V/Q, o gás pode permitir o emprego de ventilação mecânica menos agressiva, que por sua vez, pode diminuir o risco de lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica e a morbidade. Além disso, os efeitos locais do NOi sobre a inflamação, edema e permeabilidade capilar o tornam útil para ser utilizado em insuficiência respiratória aguda grave. Destaca-se que o gás é inativado rápida e especificamente no sangue, pela alta afinidade pela hemoglobina[13-14].

Uma elevada resistência vascular pulmonar é encontrada na circulação normal do feto intra-útero. Após nascimento o neonato rapidamente sofre alteração significativa na vascularização pulmonar, permitindo circulação e oxigenação normal extra útero. Quando a

resistência vascular pulmonar persiste elevada após o nascimento, resulta no diagnóstico de doença hipertensiva pulmonar do recém-nascido[15].

A persistência do shunt do sangue direita-esquerda através do canal arterial, forame oval ou os dois, produz hipóxia, cianose e disfunção cardíaca, com frequência agravadas por alterações da ventilação-perfusão. Acidose e hipoxemia são potentes facilitadores do aumento da resistência vascular pulmonar. Portanto doenças cardíacas e pulmonares neonatais que causam hipoxemia ou acidose, sendo esta metabólica ou respiratória, podem precipitar vasoespasmo pulmonar com diminuição do fluxo sanguíneo para o pulmão, com aumento do trabalho cardíaco direito, shunt direito-esquerdo pelo canal arterial e forame oval. A mistura de sangue mal oxigenado na circulação sistêmica resulta em uma oxigenação sistêmica baixa que se não for compensada pelo débito cardíaco vai ocasionar uma redução na oferta de oxigênio aos órgãos. A hipotensão sistêmica pode aumentar o shunt direito-esquerdo.

Fatores celulares e bioquímicos que causam vasoconstricção hipóxica dos vasos pulmonares são complexos e provavelmente causados pelo desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. A diminuição da concentração ou da resposta dos vasodilatadores pulmonares (oxigênio, nitrito, prostaciclina, prostaglandina D2, endotelina ou ativação dos receptores beta2) pode ser desencadeada por hipoxemia, acidose ou pela doença de base. Ao inverso, concentrações aumentadas ou aumento da resposta aos vasoconstrictores (C4, D4, leucotrienos, tromboxano, endotelina ou ativação de alfa receptores) pode ser precipitada por fatores semelhantes. Estas anomalias funcionais podem adicionar-se a modificações anatômicas (hipertrofia do musculo liso vascular dos pulmões) que podem ser encontradas em grande variedade de doenças pulmonares ou cardíacas, que levam a hipertensão pulmonar no recém-nascido[16,17].

A hipertensão pulmonar (HP) e hipoxemia são duas condições fisiopatológicas que frequentemente complicam muitas doenças na prática clínica e podem ser tratadas com NOi[7].

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é um processo de evolução rápida que cursa com elevada mortalidade e pode ser causada por síndrome de aspiração de mecônio (SAM), síndrome do desconforto respiratório (SDR), asfixia, choque e infecção[18]. O Óxido Nítrico pode ser benéfico no tratamento de uma variedade de doenças pulmonares e não somente nas patologias associadas a severa vasoconstrição. Deve ser considerado para recém-nascidos com 34 semanas ou mais com diagnóstico de hipertensão pulmonar, preferencialmente confirmado no ecocardiograma. O NOi deverá ser indicado se o Índice de Oxigenação (IO) estiver acima de 25 em uma criança que tenha os pulmões devidamente recrutado. As contraindicações relativas são diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e falência cardíaca esquerda grave[5].

A terapêutica para a HPPN inclui hiperóxia, alcalose, agentes vasodilatadores intravenosos e oxigenação por membrana extracorpórea, que pode estar associada a significativa morbidade. A terapia com vasodilatador intravenoso é limitada, pela não seletividade e pela produção de hipotensão sistêmica simultânea. NOi tem várias vantagens pela sua seletividade e potente vasodilatação pulmonar. É inativado extremamente rápido pela hemoglobina. Assim, o NOi pode se difundir dos alvéolos ao músculo liso vascular pulmonar, produzindo vasodilatação pulmonar e ser inativado pela hemoglobina, antes de produzir qualquer vasodilatação sistêmica[19,20,21].

Entretanto, apesar dos evidentes benefícios, os custos da implantação desta terapêutica nas unidades de saúde são elevados e seu uso excessivo e indevido tornou-se uma fonte de injustificado aumento do custo nos cuidados de saúde, que aumentaram em frequência nos últimos anos[22,23,24]. Devido a necessidade de utilizar os recursos em outras ações de saúde nos países em desenvolvimento, muitas vezes esta terapêutica não é adquirida. Muitos estudos dissertaram sobre o custo benefício na introdução dessa terapia[25]. A implementação de protocolos práticos pode ser um mecanismo útil para direcionar cuidados eficientes e

baseados em evidências[26]. Jacobs (2000), demonstrou um aumento na relação de custo-efetividade de $36.613 dólares no Canadá[25]. Entretanto, Fuentes (2016), publicou uma análise de custo-efetividade em um país em desenvolvimento (Chile) e demonstrou que a terapia com Óxido Nítrico é válida, mesmo quando se avalia custos[27]. Todd Tzanetos (2015) encontraram reduções nos custos diretos para NOi em UTI pediátrica após a implementação de um protocolo[28].

Sendo assim, esse trabalho se propõe a avaliar a viabilidade e o impacto da introdução de um protocolo de terapia com Óxido Nítrico Inalatório nas unidades neonatais públicas da cidade de Manaus, AM.

2 JUSTIFICATIVA

No Estado do Amazonas existe grande número de recém-nascidos portadores de Hipertensão Pulmonar, secundárias a várias patologias (Síndrome de Aspiração Meconial, Asfixia Neonatal, Pneumonia Congênita), em grande parte pelo inadequado acompanhamento das mães no pré-natal. Com isso à implementação de um protocolo de uso do Óxido Nítrico Inalatório, irá ter um impacto no tratamento destes neonatos com Hipertensão Pulmonar nas UTIs Neonatais públicas, administradas pelo Governo Estadual em Manaus-AM.

3 HIPÓTESE

A implementação de um protocolo para Óxido Nítrico, nas unidades neonatais de Manaus poderá melhorar a oxigenação e a evolução dos pacientes com hipertensão pulmonar, portanto, diminuindo o tempo de internação, o tempo de ventilação mecânica e a mortalidade neonatal.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

Avaliar o impacto da implementação de um protocolo para uso do NOi na oxigenação dos pacientes com hipertensão pulmonar e nos desfechos neonatais (mortalidade, dias de internação, tempo de ventilação mecânica).

4.2 Objetivos secundários

- Verificar a viabilidade do uso de um protocolo de Óxido Nítrico nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais de Manaus.

- Descrever as características da população com Hipertensão Pulmonar nas Unidades de Terapia Intensivas Neonatais (UTIN) de Manaus.

- Descrever o perfil de uso do NOi, Dióxido de nitrogénio (NO2) e metehemoglobina nos pacientes com HPP nas UTINs de Manaus.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo multicêntrico, analítico de COORTE, com controle histórico (estudo de duas eras).

5.2 Local do estudo e período de estudo

O estudo foi realizado nas UTIs Neonatais das Maternidades Dona Nazira Daou com 4 leitos, Instituto da Mulher Dona Lindú com 10 leitos, Ana Braga com 20 leitos, Balbina Mestrinho com 10 leitos, Alvorada com 4 leitos e Azilda da Silva Marreiro (Galileia) com 5 leitos, todas de complexidade terciária, com internações externas, provenientes do próprio serviço e administradas pelo Governo do Estado, na cidade de Manaus.

O período de estudo retrospectivo foi de dezembro de 2015 a dezembro de 2016, o período de estudo prospectivo foi de março a agosto de 2018.

5.3 Caracterização da Amostra

Grupo 1 (retrospectivo), sem Óxido Nítrico: Foi realizado um levantamento retrospectivo de dezembro 2015 a dezembro 2016, dos recém-nascidos, com mais de 34 semanas de Idade Gestacional, que nasceram nas maternidades Nazira Daou, Instituto da Mulher, Ana Braga, Balbina Mestrinho, Alvorada e Galileia na cidade de Manaus, nas quais foram diagnosticados hipertensão pulmonar pela equipe médica dos hospitais. Esse diagnóstico de hipertensão pulmonar foi confirmado pelo preenchimento dos critérios de inclusão deste estudo, inclusive a realização do ecocardiograma confirmando a Hipertensão Pulmonar.

Grupo 2 (prospectivo), com Óxido Nítrico: Foram selecionados para estudo pacientes internados nas unidades acima descritas, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, no período de março a agosto de 2018.

5.4 Critérios de inclusão

No grupo prospectivo (com Óxido Nítrico): Pacientes internados nos hospitais participantes do estudo que apresentaram hipertensão pulmonar diagnosticada por IO≥ 25 e evidências ecocardiográficas de aumento da resistência pulmonar: 1- Pressão média da artéria pulmonar, medida pela curva do refluxo da valva pulmonar, considerado leve quando varia de 25 a 45 mmHg, moderada de 46 a 65 mmHg e importante acima de 65 mmHg, 2- Alterações indiretas como dilatação do átrio e ventrículo direito, tronco da artéria pulmonar e abaulamento para a esquerda ou movimento paradoxal do septo interventricular, 3-Análise da direção do fluxo sanguíneo ao doppler colorido pelo canal arterial e/ou forame oval. Quando esse fluxo se direciona do átrio direito para o átrio esquerdo ou da artéria pulmonar para artéria aorta se correlaciona com HPP, geralmente importante, 4-pressão sistólica da artéria pulmonar, estimada pela medida da velocidade do refluxo continuo da valva Tricúspide ao Doppler, onde foi considerado como indicativo de hipertensão arterial pulmonar quando esse valor foi acima de 45 mmHg e sinais de hipertensão pulmonar segundo os critérios abaixo:

- Insuficiência respiratória hipoxêmica grave, e/ou;
- PaO2 pós ductal ≤ 60 mmHg com FiO2 a 100%, e /ou;
- Diferencial de PaO2 ou SatO2 pré e pós ductal, respectivamente, superior a 20 mmHg ou 5% (desde que a SatO2 esteja entre 70 e 95%), e/ou;
- Dois ou mais episódios de queda da SatO2 abaixo de 85% no período de 12 horas.

O Índice de Oxigenação no grupo prospetivo que deveria ter o valor (IO) ≥ 25 (nos gases pós ductais) foi calculado pela fórmula:

$$IO = FiO2(\%) \times MAP\ (cm\ H2O) / PaO2\ (Torr).$$

Sendo que: FiO2 representa a fração inspirada de oxigênio, PaO2 a pressão parcial de oxigênio arterial pós-ductal e a pressão média de vias aéreas (MAP).

No grupo retrospectivo (sem Óxido Nítrico): Pacientes internados nos hospitais envolvidos no estudo que apresentaram hipertensão pulmonar diagnosticada por evidências ecocardiográficas de aumento da resistência pulmonar: 1- Pressão média da artéria pulmonar, medida pela curva do refluxo da valva pulmonar, considerado leve quando varia de 25 a 45 mmHg, moderada de 46 a 65 mmHg e importante acima de 65 mmHg, 2- Alterações indiretas como dilatação do átrio e ventrículo direito, tronco da artéria pulmonar e abaulamento para a esquerda ou movimento paradoxal do septo interventricular, 3-Análise da direção do fluxo sanguíneo ao doppler colorido pelo canal arterial e/ou forame oval. Quando esse fluxo se direciona do átrio direito para o átrio esquerdo ou da artéria pulmonar para artéria aorta se correlaciona com HPP, geralmente importante, 4-pressão sistólica da artéria pulmonar, estimada pela medida da velocidade do refluxo continuo da valva Tricúspide ao Doppler, onde foi considerado como indicativo de hipertensão arterial pulmonar quando esse valor foi acima de 45 mmHg e sinais clínicos de hipertensão pulmonar segundo os critérios abaixo.

Critérios auxiliares da inclusão:

- Insuficiência respiratória hipoxêmica grave, e/ou;
- PaO2 pós ductal ≤ 60 mmHg com FiO2 a 100%, e /ou;
- Diferencial de PaO2 ou SatO2 pré e pós ductal, respectivamente, superior a 20 mmHg ou 5% (desde que a SatO2 esteja entre 70 e 95%), e/ou;
- Dois ou mais episódios de queda da SatO2 abaixo de 85% no período de 12 horas.

O Índice de Oxigenação no grupo retrospectivo não foi utilizado como critério de inclusão pois alguns pacientes deste grupo não possuiam dados ou estes não eram confiáveis em anotações de prontuários para calcularmos este parâmetro.

5.5 Critérios de não inclusão

- Pacientes menores que 34 semanas
- Pacientes que não apresentaram distúrbios de oxigenação segundo os critérios citados acima.

5.6 Critérios de Exclusão:

- Cardiopatias congênitas complexas.
- Mal formação pulmonar.
- Hipoplasia pulmonar.
- Hernia diafragmática congênita.
- Falta de dados nos prontuários.

5.7 Aspectos éticos.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar Adriano Jorge (FHAJ) em 21/11/2017 sendo aprovado em 26/01/2018, parecer: 2.475.215.

Foi solicitado autorização para a Secretaria do Estado de Saúde do Amazonas (SUSAM), para realização da pesquisa com recém nascidos e levantamento de prontuários retrospectivos de Dezembro de 2015 à Dezembro de 2016 em todas as Maternidades públicas da cidade de Manaus que possuem Unidade de Terapia Intensiva Neonatal com Óxido Nítrico Inalatório, para tratamento de Hipertensão Pulmonar em 21/11/2017, número do processo 17101.036174/2017-21 sendo aprovado e autorizado pelo Gerente de Maternidades da Secretária Adjunta da Capital em 22/05/2018.

Os pais foram submetidos ao termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 10.5) o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar Adriano Jorge.

5.8 Instalação do Sistema para administração do gás.

O NOi foi acondicionado em cilindros de alumínio e os conectores estavam de acordo

com todas as recomendações sobre uso de NOi: válvulas redutoras de duplo estágio, os fluxômetros devem ser manufaturados em aço inoxidável, pois em condições de pressões parciais elevadas e altas concentrações o gás é altamente corrosivo. Recomenda-se que seja diluído com Nitrogênio, pois é inerte e pouco reativo. A mistura não deve conter oxigênio ou vapor de água, devido à produção de NO2 e peroxinitritos. O nível máximo de NO2 no cilindro não deve ultrapassar 2% da concentração de NOi e a quantidade de vapor de água deve ser inferior a 3 ppm[29].

O Óxido Nítrico foi fornecido pela empresa White Martins Gases Industriais LTDA à qual já possuía contrato com o Governo do Estado Do Amazonas para fornecimento do NOi para as UTIs neonatais já citadas. O cilindro apresentava mistura de 500 ppm de Óxido Nítrico em nitrogênio (balanço) com capacidade de 04 metros cúbicos para aplicação medicinal sendo 97,71% de Nitrogênio e 2,29% Óxido Nítrico.

A amostra de gás para análise e dosagem das concentrações de NOi e NO2 foram retiradas do ramo inspiratório do circuito, próximo ao conector da cânula traqueal o qual foram realizadas por Monitores NOx 1000, da marca MORIYA que possuem células eletroquímicas, sendo calibrados a cada dois meses pela empresa White Martins Gases Industriais LTDA, única a possuir a senha de acesso. As células eletroquímicas que fizeram as dosagens dos gases têm expectativa de vida de 18 meses, nesta época devem ser substituídas. As medições de gases têm resolução de 0,1 ppm e faixas de 0-100 ppm e 0-50 ppm para NO e NO2 respectivamente, são continuamente amostrados por uma bomba com fluxo de 300 ml/min. As células são extremamente sensíveis a alta umidade, devendo-se utilizar de todos os meios disponíveis para que gases úmidos não sejam captados para o interior do sistema de medição, assim o filtro de disco foi substituído a cada 80 horas de uso do monitor pois a não realização da troca do filtro pode acarretar erro de leitura e entrada de água nas células eletroquímicas, o que as danificariam, juntamente com os outros componentes do Monitor. As

medições foram apresentadas em uma tela de cristal líquido colorida de fácil visualização e sensível ao toque (touch screen). Dados de tendência foram armazenados em memória interna por até 15 dias [30].

O monitor possui alarmes para níveis altos e baixos de NO e NO2, alarme para linha ocluída e válvula de segurança (que corta o fornecimento de NO ao paciente se este atingir níveis muito elevados). Antes de iniciarmos o NOi, o aparelho NOx 1000 foi zerado com o ar ambiente[30,31].

O fluxo do NOi a ser administrado foi controlado pelo rotâmetro (fluxômetro de alta precisão) [29].

Em relação à segurança da equipe em ambientes em que é utilizado Óxido Nítrico, evidências recentes indicam que em unidades bem ventiladas os níveis máximos de NO e NO2 ambientais ficam distantes dos limites estabelecidos pela comissão americana de segurança em trabalho, ou seja, NO 25 ppm e 3 ppm de NO2 [29].

5.9 Protocolo de utilização do óxido nítrico

Todas as equipes Médicas e de Enfermagem das seis unidades de terapia intensiva Neonatal Estaduais de Manaus, foram treinadas (2 horas total) por um Médico capacitado na montagem dos circuitos e manuseio dos equipamentos que ofertam e fazem as medições do NOi e NO2 aos pacientes que estavam em ventilação mecânica convencional.

Este treinamento foi realizado duas vezes com intervalos de duas semanas, sendo filmado e após a realização, colocado nos grupos sociais de cada unidade, agendado com sete dias de antecedência às 19 horas, na transição para o plantão noturno, juntando assim ambas as equipes do dia e noite. Foi inicialmente demonstrado como fazer as montagens e esterilização dos circuitos que ofertam o NOi e instalação dos mesmos no ventilador mecânico. Após foram orientados quanto ao manuseio, calibração e cálculos nos monitores NOx 1000. Durante o treinamento os Médicos das equipes dos respectivos Hospitais foram

orientados quanto a utilização e indicação do protocolo para uso do NOi, do Ministério da Saúde de 2012 o qual foi deixado em cada unidade uma cópia.

Após o paciente ser selecionado pelo pesquisador, segundo os critérios de inclusão acima descritos, o NOi foi instalado e conduzido do seguinte modo: Iniciado com dose de 5 ppm e aumentado 5 ppm por vez (cada 30 a 60 min), caso não houvesse resposta positiva, o aumento prosseguiria até o máximo de 20 ppm. Foi considerado como resposta positiva, se após 30 a 60 minutos do início do NOi o paciente apresentasse melhora da oxigenação, caracterizada por: 1-Diminuição do IO em 15 a 30% do nível de indicação. 2-PaO2 pós ductal maior que 50 mmHg. 3-SatO2 pós ductal maior que 86%. Se com 20 ppm não houvesse resposta positiva, deveria seguir as seguintes orientações: 1-Ajustar parâmetros ventilatórios para adequado volume pulmonar. 2-Afastar pneumotórax hipertensivo com raio-x de tórax. 3-Verificar as condições hemodinâmicas. Se não ocorresse melhora após regularização dos itens anteriores, deveria ser considerado o aumento 5 ppm por vez (cada 30 a 60 minutos) até 40 ppm. Se não houvesse resposta positiva, o NOi deveria ser suspenso.

O Óxido Nítrico inalatório deveria ser interrompido ou diminuído também, se metemoglobinemia alcançar 5%, NO2 superior a 5 ppm, sangramento ativo.

A dose em que houve resposta positiva foi mantida por cerca de 24 horas. A seguir, se os níveis de oxigenação se mantivessem estáveis, seria reduzido o NOi 5 ppm a cada 6 horas, até atingir a concentração de 5 ppm, mantendo-a neste nível por cerca de 24 horas. Se durante esse processo houvesse piora do quadro respiratório com piora da oxigenação, o NOi era retornado à concentração imediatamente anterior, mantendo-a por 24 horas. A seguir novamente poderia ser iniciado o processo de redução. Nesse período, sempre que possível, foi ajustado os parâmetros ventilatórios. Se o volume pulmonar estivesse adequado ao exame radiológico de tórax, o PEEP não era alterado. Foi oferecido pressão de pico inspiratória (PIP) suficiente para manter elevação da caixa torácica 0,5 cm na altura do externo na inspiração ou

para manter volume corrente de 4 e 6 ml/kg. Se oximetria de pulso fosse maior que 94%, foi orientado diminuir a FiO2 em 10% por vez. Foi iniciada a ventilação com Pressão expiratória positiva final (PEEP) mínima de 5 cmH2O. Não foi diminuído o PEEP se FiO2 > 60%. Os aparelhos de ventilação mecânica utilizados foram da marca Intermed Ix5 e Dixtal DX3010 sendo que as modalidades ventilatórias utilizadas foram assistida controlada e ventilação mandatória intermitente sincronizada.

Após chegar em 5 ppm e ficar nesta concentração por 24 horas, a diminuição foi realizada em 1 ppm a cada 6 horas, até suspender a oferta do NOi. Se fosse necessário após a suspensão, aumentar a FiO2 em pelo menos 20% em relação a anterior, para manter a SatO2 pós ductal acima de 86% ou PaO2 pós ductal superior a 50 mmHg[32], o óxido nítrico seria reiniciado com dose de 5 ppm (Apêndice 10.1).

5.10 Monitorização clínica

Antes da instalação do NOi, foi avaliado comprometimento dos campos pulmonares por RX de tórax e da função cardíaca por ecocardiograma. Foi verificada e corrigida diminuição do volume pulmonar ou alterações desencadeantes de grandes alterações da relação ventilação perfusão (atelectasia e hiperinsuflação). Se presença de perda de volume, o pulmão era recrutado para recuperar o seu volume pulmonar, mediante ajuste da ventilação convencional, mudança na estratégia de ventilação convencional ou uso de surfactante. Tais procedimentos foram realizados para otimizar o tratamento com NOi, já que os melhores efeitos podem ser conseguidos quando o gás atinge as vias aéreas distais. O ecocardiograma foi fundamental para elucidar a causa da hipoxemia, afastar lesões estruturais cardíacas, avaliar o shunt extrapulmonar e o desempenho do ventrículo esquerdo, ajudando na estabilização hemodinâmica quanto ao emprego de drogas inotrópicas, segundo recomendações da literatura[32].

Foi monitorizado SatO2 pré (membro superior direito) e pós ductal (membros inferiores

ou superior esquerdo), com oximetria de pulso. Cateterizado artéria umbilical (pós ductal), para monitoração dos gases sanguíneos através de gasometria arterial. Frequência cardíaca aferida continuamente com monitor cardíaco. Foi realizado pelos ultrassonografistas (Obstetras) ultrassom transfontanela nas primeiras 72 horas de vida no leito. Foi monitorizado continuamente os níveis de NOi e NO2 e este mantido abaixo de 1 ppm, sendo o limite máximo aceitável de 5 ppm. Também foram avaliados no sangue os níveis de metemoglobinemia periodicamente por dosagem antes do início do gás, duas horas após e a cada 24 horas da instalação do NOi. Foi suspenso ou diminuído a concentração do NOi, se os níveis de metemoglobina ultrapassassem 5g%. Essa condição é excepcional se a dose de NOi for mantida abaixo de 40 ppm. Foram colhidos para controle de sangramentos (TAP e TTPA) a cada 24 horas[32].

Todas essas orientações foram dadas para as equipes, pelo pesquisador e diariamente o mesmo visitava os pacientes incluídos no estudo para verificar o cumprimento das orientações estabelecidas no projeto.

5.11 Variáveis analisadas

5.11.1 Caracterização da amostra

Idade da Mãe: Verificada identidade da mãe até a data de nascimento em anos completos, quando não foi possível no grupo retrospectivo, coletado nas anotações de sala de parto feitas pelo Pediatra na folha de nascimento do recém-nascido.

Peso: O peso dos recém-nascidos, foi aferido em balança digital de quatro dígitos, devidamente calibrada, registrado em gramas.

Corticoide ante natal: Respondido **"Sim"** se foram administrados corticosteroides intramuscular (IM) ou endovenoso (EV) para a mãe durante a gravidez em qualquer momento antes do parto, com ciclos completos ou incompletos. Os corticosteroides incluem betametasona, dexametasona e hidrocortisona. Respondido **"Não"** se não foram

administrados corticosteroides IM ou EV para a mãe durante a gravidez, em qualquer momento antes do parto. No grupo retrospectivo nas anotações de prontuário.

Fumante: Perguntado para mãe se fumava, na impossibilidade no grupo retrospectivo, verificado em anotações de prontuário dos recém-nascidos.

Uso de álcool: Perguntado para mãe se fazia ingesta de bebidas alcoólicas, na impossibilidade no grupo retrospectivo, verificado em anotações de prontuário dos recém-nascidos.

Uso de drogas: Perguntado para a mãe se era usuária de drogas ilícitas, na impossibilidade no grupo retrospectivo verificado em anotações de prontuário do recém-nascido.

Idade Gestacional: Foi avaliada em semanas completas e dias além das semanas. Como preferência a ultrassonografia pré-natal do primeiro semestre, na falta deste dado foi considerada a data da última menstruação e se este dado ausente, o método de avaliação física para estimativa da idade gestacional foi o Capurro.

Sexo: Considerado o gênero do recém-nascido ao nascimento masculino ou feminino, avaliando o fenótipo ao nascimento, no grupo retrospectivo em anotações de prontuário.

Número de consultas de pré-natal: Foi avaliado o número de consultas anotadas no cartão pré-natal da mãe e ou na ficha de sala de parto do recém-nascido anotado pelo Pediatra que fez o atendimento do recém-nascido ao nascimento.

Paridade: Questionado para a mãe quantas gestações e destas quantas foram partos normais, cesarianas e abortos, na impossibilidade, como no grupo retrospectivo, foi verificado em anotações de prontuários dos recém-nascidos.

Reanimação: Foi considerado todo recém-nascido que passou por alguma manobra de reanimação Neonatal em sala de parto (ventilação pressórica positiva com balão auto inflável e máscara em ar ambiente ou com frações inspiradas de Oxigênio, intubação oro traqueal para aspiração traqueal ou ventilação, massagem cardíaca externa ou uso de medicamentos para reanimação), seguindo o protocolo da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2016.

APGAR: Foram avaliadas as condições clínicas de nascimento dos recém-nascidos pelo Índice de APGAR do primeiro e quinto minuto, proposta por Virginia Apgar em 1953 e 1958[33].

Adequação do peso: Foi avaliado a relação entre peso e idade gestacional dos recém-nascidos segundo o gráfico de Bataglia e Lubchenco classificado em adequados para idade gestacional (AIG) entre os percentis 10% e 90%, grandes para a idade gestacional (GIG) acima do percentil 90% e pequenos para idade gestacional (PIG) abaixo do percentil 10%[34].

Escolaridades: Considerado a forma que consta na declaração de nascido vivo (DNV), para facilitar a coleta (anos de estudos concluídos). Considerado ignorado quando não foi possível obter a informação registrada no prontuário no retrospectivo nem com a própria mãe. Considerado fundamental completo quando a mãe terminou até a nona série do ensino fundamental. Fundamental incompleto quando não completou a nona série do mesmo. Médio Completo, finalizou o terceiro ano do ensino médio. Médio incompleto quando não completou até o terceiro ano do mesmo. Superior Completo, terminou a graduação. Superior incompleto, não completou a graduação. Considerado ignorado quando não foi possível obter as informações registradas nos prontuários para o grupo retrospectivo.

Tipo de Parto: Parto vaginal, normal ou natural foi aquele em que o recém-nascido (RN) nasceu sem nenhuma intervenção cirúrgica ou fórceps. Parto Cesariana foi utilizado de cirurgia para o parto de um ou mais RNs.

Tempo de Bolsa Rota: Foi considerado, pelo relato materno ou obstétrico o momento no qual havia tido o primeiro episódio de perda de líquido amniótico via vaginal. No grupo retrospectivo, foi verificado nas anotações da ficha da sala de parto, feita pelo Pediatra.

Óbito: Ausência de pulso arterial central, sem frequência cardíaca em ausculta de precordio com ausência de atividade elétrica em monitorização cardíaca.

5.11.2 Caracterização clínica

1-Patologia associada à hipertensão:

1.1-Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR): Caracterizado por prematuridade, apresentaram após nascimento, desconforto respiratório gradualmente progressivo com gemência, retrações intercostais, taquipnéia, cianose, batimento de asa de nariz e aumento da necessidade de oxigênio. Na radiografia de tórax, infiltrado reticologranular difuso, simétrico, homogêneo, broncogramas aéreos e opacidade pulmonar bilateral com borramento da área cardíaca. Na gasometria: hipercapnia, hipóxia e eventualmente acidose metabólica[35,36,37].

1.2-Pneumonia congênita: RNs que apresentaram ao nascimento ou logo após, desconforto respiratório (gemência, tiragem intercostal e xifoide, batimento de asa de nariz, movimentos respiratórios irregulares, apneia, taquipneia e aumento progressivo da necessidade de oxigênio), associado a sinais de sepse como: instabilidade térmica, letargia, aumento da frequência cardíaca, perfusão periférica lentificada, estertores, diminuição do murmúrio vesicular e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Foram fatores de risco que auxiliaram no diagnóstico: corioaminionite clínica, rotura de membranas amnióticas maior que 18 horas, trabalho de parto prematuro sem causa, colonização materna por estreptococo beta hemolítico do grupo B e febre materna intraparto são sinais clínicos sugestivos de sepse. Foram importantes no auxílio do diagnóstico o hemograma que pode demonstrar leucocitose, neutropenia e plaquetopenia. Aumento da proteína C-reativa e culturas (urina, líquor, sangue). RX de tórax com infiltrada alveolar com broncogramas aéreos difuso e bilateral[35-38].

1.3-Pneumonia adquirida: RNs que apresentaram gemência, tiragem intercostal e xifóide, batimento de asa de nariz, movimentos respiratórios irregulares, apnéia, taquipnéia e aumento progressivo da necessidade de oxigênio, associado a sinais de sepse como instabilidade térmica, letargia, aumento da frequência cardíaca, perfusão periférica lentificada, coagulação intravascular disseminada, podendo ocorrer também anorexia, tosse, estertores, diminuição do

murmúrio vesicular e nos casos graves evolução para choque séptico. Foram considerados fatores de risco: ventilação mecânica, uso de cateteres, desnutrição, problemas neurológicos com risco para broncoaspiração, internações prolongadas e doenças de base graves. Foram importantes para o diagnóstico: hemograma com leucocitose, neutropenia e plaquetopenia aumento da proteína C-reativa e culturas (urina, líquor, sangue) e raio-x de tórax mostrando consolidações heterogêneas, abscesso, pneumatocele e derrame pleural[35,38].

1.4-Aspiração de Mecônio: Recém-nascidos que tiveram aspiração de líquido amniótico contaminado por mecônio antes ou durante o nascimento. Foram considerados como sinais e sintomas associados: deprimidos (hipotônico, bradicárdico e apneia), com unhas, pele, vérnix e cordão umbilical impregnado com mecônio, dificuldade respiratória grave (retração intercostal e xifóide, batimento de asa nasal, gemido expiratório e respiração paradoxal) nas 12 primeiras horas de vida. Os achados radiológicos considerados foram infiltrados irregulares, difusos e assimétricos com áreas de consolidação e hiperinsuflaçao. Na gasometria, hipoxemia com acidose metabólica e respiratória[35,36,39].

1.5-Asfixia perinatal: RNs que apresentaram características clínicas com quadro mental deprimido (torpor, coma, letargia), sucção ausente, hipotonia muscular, distúrbios na respiração espontânea (apnéia, respiração irregular) e função cardiovascular (bradicardia, choque), convulsão nas primeiras 12 a 24 horas após o nascimento, fontanelas abauladas e tensas[40].

2-Dias de internação na U.T.I Neonatal: Foram considerados em dias, contando como primeiro dia quando deu entrada na UTIN.

3-Dias de internação Geral: Foi considerado em dias, do nascimento até a data da alta hospitalar do recém-nascido.

4-Idade de introdução do óxido nítrico: Foi considerado em horas.

5-IO (índice de oxigenação): Foi calculado o índice de oxigenação (IO) para determinar

a entrada de Óxido Nítrico inalatório no grupo prospectivo quando (≥25).

Cálculo do IO= FiO2(%) x MAP (cm H20) / PaO2 (torr).

- *FiO2= Fração inspirada de oxigênio oferecida ao recém-nascido.*
- *MAP= Pressão média de vias aéreas.*
- *PaO2= Na gasometria arterial pós ductal*[41].

6-Tempo total de Óxido Nítrico inalatório: Foi considerado em dias, se iniciado com menos de 24 horas, foi registrado como primeiro dia.

7-Tempo de ventilação mecânica: Registrado em dias o tempo de ventilação invasiva, com o RN entubada. Se o recém-nascido necessitou de 1 hora de ventilação mecânica, foi registrado como 1 dia.

8-Tempo de ventilação não invasiva: Registrado em dias, foram considerados os dias que o recém-nascido recebeu ventilação intermitente com pressão positiva (ventilação mandatória intermitente ou ventilação mandatória intermitente sincronizada) via cânula nasal ou outro dispositivo nasal, a qualquer momento depois de sair da sala de parto, da área de reanimação inicial ou UTIN. Se o lactente necessitou de 1 hora de ventilação mecânica não invasiva, foi registrado como 1 dia.

9-Ecocardiograma: Foi realizado nas primeiras 24 horas de vida, por uma equipe de Cardiologistas Pediátricos constituída por três médicos, que ficavam de sobreaviso e quando solicitados realizavam o exame. Eram acionados por telefone em caráter de urgência.

Para definir que o recém-nascido estava com hipertensão pulmonar nos registros ecocardiográficos, foram avaliados vários parâmetros: pressão média da artéria pulmonar, medida pela curva do refluxo da valva pulmonar considerado leve quando varia de 25 a 45 mmHg, moderada de 46 a 65 mmHg e importante acima de 65 mmHg. Foi considerado também alterações indiretas para suspeitar de HPP no ecocardiograma bidimensional, como dilatação do átrio e ventrículo direito, dilatação do tronco da artéria pulmonar e abaulamento

para a esquerda ou movimento paradoxal do septo interventricular. Também foi realizada a análise da direção do fluxo sanguíneo ao doppler colorido pelo canal arterial e/ou forame oval. Quando esse fluxo se direciona do átrio direito para o átrio esquerdo ou da artéria pulmonar para artéria aorta se correlaciona com HPP, geralmente importante[42,43].

Outro parâmetro considerado foi a pressão sistólica da artéria pulmonar, estimada pela medida da velocidade do refluxo continuo da valva Tricúspide ao Doppler, onde foi considerado como indicativo de hipertensão arterial pulmonar quando esse valor foi acima de 45 mmHg[42,43].

10-Gasometria Arterial: Foi colhida preferencialmente em sítio pós ductal.

11-Ultrassonografia transfontanela: Solicitado dentro das primeiras 72 horas, para avaliarmos se havia hemorragias peri-intraventricular se o exame demonstrasse alterações, era solicitado um novo em 7 dias. Realizado por médicos Obstetras com habilidade em ultrassom transfontanelar.

5.12 Banco de dados e armazenamento

Todos os dados foram armazenados em planilhas eletrônicas Microsoft Excel desenhadas para auxiliar a coleta de dados em projetos de pesquisa. Os pacientes foram identificados por números de um a doze para manter o sigilo. Todas as informações foram colhidas e digitadas pelo autor sendo feito backup de todo o projeto em um HD externo para proteção em caso de perda.

5.13 Análise estatística

Os dados foram expressos como média e desvio-padrão, mediana e variação total ou número e proporção (porcentagem), de acordo com o tipo de variável. Comparações entre dois grupos foram feitas com teste não paramétrico de Wilcoxon (para dados pareados ou não) e teste exato de Fisher, conforme apropriado.

O nível de significância adotado foi de 5%. O software estatístico foi o SAS 9.4.

6 RESULTADOS

6.1 Viabilidade da implantação de um protocolo para uso de óxido nítrico

Quanto a execução do protocolo para uso do NOi, toda a equipe Médica, Enfermagem e Fisioterapeutas das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal do estado do Amazonas, em todos os pacientes seguiram as recomendações para o uso do gás, não tendo dificuldades para utilização do protocolo para uso do Óxido Nítrico inalatório nos pacientes do grupo prospectivo.

O Ecocardiograma no grupo com Óxido Nítrico, foi realizado em todos os pacientes dentro das primeiras 24 horas de vida, sempre pelos mesmos Cardiologistas Pediátricos para afastar lesões estruturais cardíacas e fechar o diagnóstico de Hipertensão Pulmonar.

Os aparelhos e circuitos para o uso do NOi foram montados e instalados de forma adequada, sem grandes dificuldades pelas equipes das UTIN.

Quanto a Ultrassonografia Transfontanelar no grupo prospectivo, todos foram realizados nas primeiras 72 horas após o nascimento, seguindo assim com sucesso nosso protocolo deste exame.

Os exames laboratoriais e radiológicos foram realizados de forma adequada, em tempo hábil, seguindo o protocolo para os mesmos.

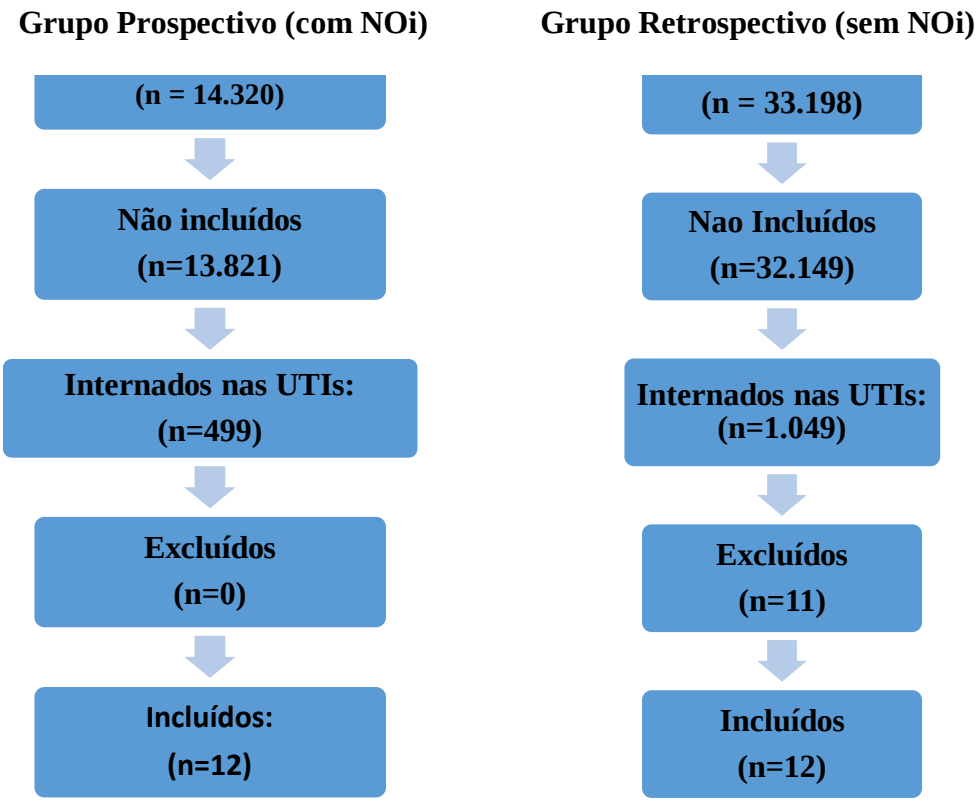
Foto-1 Sistema de administração do Óxido Nítrico.

Foto-2 Paciente em uso de NOi.

6.2 Características dos grupos:

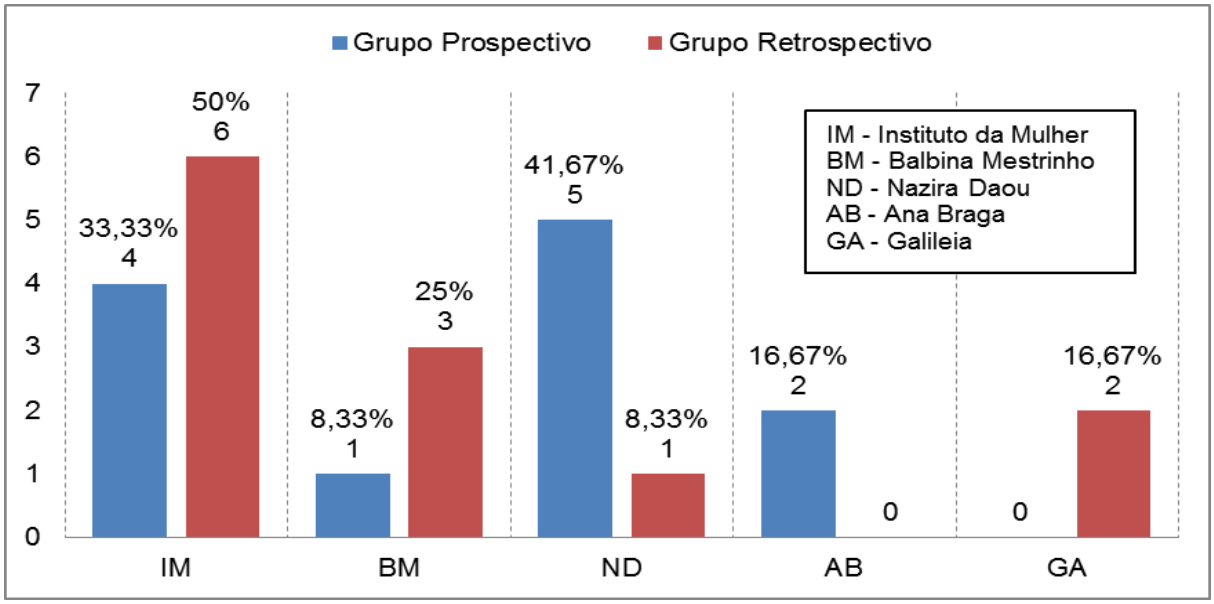
O estudo foi realizado na cidade de Manaus, em dois grupos o prospectivo (com óxido nítrico) e retrospectivo (sem óxido nítrico), em duas épocas, o primeiro de março a agosto de 2018 e o segundo no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. No prospectivo não foram incluídos 13.821 dos 14.320 recém-nascidos que nasceram nas maternidades do estudo para o primeiro grupo, com 499 internações nas UTIs, sendo selecionados 12 pacientes com frequência de (1:1193) casos, ocorrência (0,084%), não houve pacientes excluídos. No retrospectivo não foram incluídos 32.149 dos 33.198 RNs, com 1.049 internações nas UTIs, sendo que 11 foram excluídos devido à falta de dados em anotações de prontuários e apenas 12 preencheram os critérios de inclusão, com frequência de (1:2.776) casos, ocorrência de (0,036%) **(Figura 1).**

FÍGURA 1: Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.



Na **Figura 2**, pode-se observar, que a maioria dos pacientes incluídos no grupo prospectivo foram da Maternidade Nazira Daou. No retrospectivo a maioria incluídos na Maternidade Instituto da mulher, ambos hospitais de complexidade terciária, com internações externas e provenientes do próprio serviço. Onze pacientes foram excluídos no grupo retrospectivo, pois em anotações de prontuários não havia dados suficientes para preencher os critérios de inclusão dos recém-nascidos, sendo que um foi da maternidade Nazira Daou, um na maternidade Galileia, dois na maternidade Instituto da Mulher, dois na maternidade Alvorada, dois na Balbina Mestrinho e três recém-nascidos na maternidade Ana Braga.

FIGURA 2: Taxa de nascimentos dos grupos prospectivos e retrospectivos segundo a Maternidade.



Na **Tabela 1**, observam-se as características das mães dos recém-nascidos dos grupos prospectivo e retrospectivo. Quanto a escolaridade no grupo prospectivo 6 (50%) tinham fundamental incompleto, já no grupo retrospectivo 4 mães (33,3%) apresentavam superior incompleto, porém, neste grupo, em 7 prontuários não foi possível identificar a escolaridade

materna e nenhuma das mães fizeram uso de drogas ou consumo de álcool em ambos os grupos.

TABELA 1: Caracterização das mães, pré-natal e parto segundo grupos do estudo.

	Grupo Prospectivo		**Grupo Retrospectivo**		
Variáveis	**N (%)**	**Média ± DP**	**N (%)**	**Média ± DP**	**P-valor**
Idade	12 (100)	25,4 (± 6,5)	12 (100)	30,4 (± 5,7)	0,06
Escolaridade					
Fundamental Inc.	6 (50)		0	-	-
FundamentalCompleto	0		0	-	-
Médio Incompleto	2 (17)		0	-	-
Médio Completo	4 (33)		1 (8,3)	-	-
Superior Incompleto	0		4 (33,3)	-	-
Superior Completo	0		0	-	-
Fumante	1 (8,33)		1 (8,33)	-	-
Alcoolismo	0		0	-	-
Uso de Drogas	0		0	-	-
Paridade		3 (± 2,3)		4,25 (± 3,57)	0,22
Pré-natal		5,67 (± 3,39)		6,33 (± 3,31)	0,69

Na **Tabela 2**, A frequência de parto cesariana foi maior no grupo retrospectivo 8 (66,67%) que no grupo prospectivo 6 (50%). Adequação do peso para a idade gestacional em ambos os grupos foi de predomínio de pacientes adequados para idade gestacional. Observe que dois pacientes foram a óbito no grupo prospectivo, sendo a causa da morte do primeiro paciente choque séptico com 48 horas de vida e o segundo também apresentou choque séptico, falecendo com 6 dias de vida. Não houve morte no grupo retrospectivo. Não tivemos diferença significativa entre os sexos e peso de nascimento em ambos os grupos e a patologia mais frequente que levou a hipertensão pulmonar no recém-nascido foi Síndrome de Aspiração Meconial.

TABELA 2: Características dos recém-nascidos segundo grupo de estudo.

	Grupo Prospectivo		**Grupo Retrospectivo**		**p-valor**
Variáveis	**N (%)**	**Média ± DP**	**N (%)**	**Média ± DP**	
Sexo					
Masculino	6 (50)		7 (58,3)	-	-
Feminino	6 (50)		5 (41,67)	-	-
Peso (kg)	12 (100)	3,475 ± 1,205	12 (100)	3,475 ± 1,041	0,89
Adequação do Peso para idade gestacional					
Pequeno (PIG)	0		1 (8,33)	-	-
Adequado (AIG)	11 (91,6)		8 (66,7)	-	-
Grande (GIG)	1 (8,3)		3 (25)	-	-
Tipo de Parto					
Normal	6 (50)		4 (33,3)	-	0,68
Cesária	6 (50)		8 (66,67)	-	-
Idade Gestational	12 (100)	38,25 ± 2,86	12 (100)	38,92 ± 1,68	1
Tempo de Bolsa Rota (h)	12 (100)	9,3 ± 30,53	12 (100)	38,16 ± 153,0	-
Apresentação					
Cefálica	10 (83,3)		11 (91,67)	-	-
Pélvica	2 (16,66)		1 (8,33)	-	-
Outros	0	0	0	0	-
Patologias					
SAM	8 (66,7)		9 (75)	-	-
BCP	4 (33,3)		3 (25)	-	-
Óbito	2 (16,6)		0	0	0,48

*BCP: broncopneumonia; SAM: Síndrome de Aspiração de mecônio

Na **Tabela 3**, sobre a reanimação neonatal em sala de parto, no grupo prospectivo a ventilação com pressão positiva usando oxigênio em máscara foi aplicada em 9 pacientes (75%) e 9 pacientes (75%) apresentaram necessidade de intubação oro-traqueal, essas intervenções características de ressuscitação foram mais observadas no grupo prospectivo que no retrospectivo. Observamos que no grupo retrospectivo 5 pacientes não necessitaram de reanimação na sala de parto, evoluindo para desconforto respiratório posterior. Não foi utilizado medicações para a reanimação em nenhum dos grupos. Com 5 minutos todos os pacientes apresentavam Apgar maior que 5. Todas as maternidades atuam na sala de parto, segundo as normas da Sociedade Brasileira de Pediatria.

TABELA 3: Características da Reanimação Neonatal em sala de parto segundo os grupos prospectivos e retrospectivos.

	Grupo Prospectivo		**Grupo Retrospectivo**		**p-valor**
Reanimação Neonatal em sala de parto	**N (n=12)**	**%**	**N (n=12)**	**%**	
VPP Ar	3	(25)	3	(25)	1
VPP O2	9	(75)	6	(50)	-
Tubo Traqueal sala de parto	9	(75)	5	(41,6)	-
MC	1	(8,33)	1	(8,33)	-
Não foram reanimados	0	(0)	5	(41,6)	-
Apgar 1 min ≤ 5	6	(50)	5	(41,7)	1,0
Apgar 5 min >5	12	(100)	12	(100)	1,0

*VPP: ventilação pressórica positive; MC: massagem cardíaca.

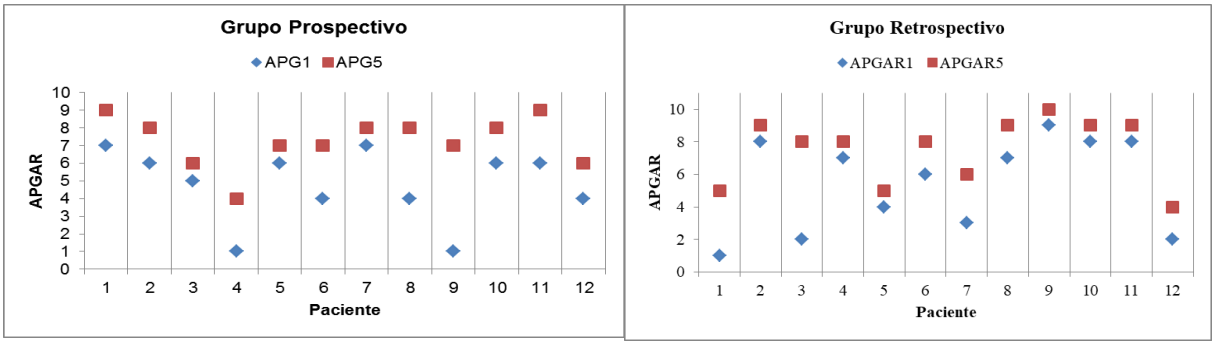
Na **Tabela 4**, pode-se observar a Escala de APGAR dos recém-nascidos, em que ambos os grupos tiveram melhora no índice no 5 minuto. Observamos no Apgar de 1 minuto, que no grupo prospectivo 66,8% apresentaram vitalidade moderadamente comprometida (Apgar 4-6), no grupo retrospectivo observamos uma distribuição mais homogênea, apresentando diferentes vitalidades.

TABELA 4: Descrição da evolução da vitalidade na sala de parto segundo a avaliação da escala de Apgar de 1º e 5º minuto nos grupos prospectivos e retrospectivos.

	Grupo Prospectivo				**Grupo Retrospectivo**			
	APGAR 1 (N)	%	**APGAR 5 (N)**	%	**APGAR 1 (N)**	**%**	**APGAR 5 (N)**	**%**
0 |-| 3	2	16,6	0	0	4	33,33	0	0
4 |-| 6	8	66,8	3	25	2	16,67	4	33,33
7	2	16,6	3	25	2	16,67	0	0
8 |-|10	0	0	6	50	4	33,33	8	66,67

Na **figura 3**, observa-se a recuperação dos recém-nascidos de ambos os grupos quando avaliamos o Apagar de primeiro e quinto minuto.

FIGURA 3: Distribuição do Apgar de primeiro e quinto minuto nos grupos prospectivos e retrospectivo.



Na **tabela 5,** foi observado que 11 recém-nascidos do grupo prospectivo apresentaram ao primeiro ecocardiograma HPP grave, sendo que este exame foi realizado dentro das primeiras 24 horas de vida preferencialmente antes do início do óxido nítrico, enquanto que 7 pacientes do grupo retrospectivo apresentavam HPP moderada porém neste grupo o exame foi realizado tardiamente, até cinco dias após a solicitação do exame pelo médico plantonista da UTIN, após a introdução de terapias para tratamento de HPP (alcalinização, hiperventilaçao, milrinone, sildenafil). Os exames foram realizados por equipe de cardiologistas pediátricos que ficavam de sobreaviso fora da unidade hospitalar.

TABELA 5: Primeiro ecocardiograma dos grupos prospectivo e retrospectivo.

	1° ECO	
	Grupo Prospectivo	**Grupo Retrospectivo**
Presença de HPP	**N (%)**	**N (%)**
Não realizado	0	0
Normal	0	0
Leve	0	2 (16,6)
Moderada	1(8,33)	7 (58,3)
Grave	11(91,66)	3 (25)

*HPP: hipertensão pulmonar persistente; ECO: ecocardiograma.

Na **Tabela 6**, as médias para dias de internação hospitalar total nos grupos prospectivos e retrospectivos foram de 37,1 e 23,8 dias respectivamente. Observamos que o grupo

retrospectivo houve menor tempo de internação total.

TABELA 6: Dias de internação e ventilação mecânica invasiva dos recém-nascidos segundo os grupos prospectivo e retrospectivo.

	Grupo Prospectivo*	**Grupo Retrospectivo**	
	Média ± DP	**Média ± DP**	**p-valor**
Dias de internação na UTIN	21,3 (± 10,64)	13,2 (± 4,92)	0,09
Dias de Internação Hospitalar Total	37,1 (± 15,77)	23,08 (± 8,93)	0,03
Dias de ventilação mecânica invasiva	11,7 (± 6,53)	8,67 (± 4,25)	0,33

*2 pacientes foram a óbito retirados dessa análise; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Podemos observar na **tabela 7**, que no grupo prospectivo o primeiro ultrassom de fontanela foi realizado até 72 horas após o nascimento em 11 (91,67%) recém-nascidos, 7 (58,33%) dos pacientes apresentaram exame normal, já no grupo retrospectivo 6 (50%) não realizaram o exame. O segundo USF foi realizado sem período pré-determinado.

Tabela 7: Primeiro e segundo ultrassom transfontanelar nos grupos prospectivo e retrospectivo.

	Grupo Prospectivo (%)		**Grupo Retrospectivo (%)**	
USF	**(N %)1°USF**	**(N %)2°USF**	**(N %)1°USF**	**(N %)2°USF**
Não Realizado	1 (8,33%)*	9 (75%)	6 (50%)	11 (91,6%)
Grau I	1 (8,33%)	1 (8,33%)	0	0
Grau II	1 (8,33%)	1 (8,33%)	4 (33,3%)	0
Grau III	2 (16,6%)	0	0	0
Grau IV	0	0	0	0
Normal	7 (58,3%)	1 (8,33%)	2 (16,7%)	1 (8,4%)

*falecimento no segundo dia de vida.

6.3 Características do uso de óxido nítrico no grupo prospectivo

Um dos objetivos do trabalho era documentar os efeitos nos aspectos pulmonares que a introdução do óxido nítrico poderia gerar, com esse intuito foram registradas várias medidas para caracterizar a ação do NOi nos pacientes das UTINs de Manaus.

Na **tabela 8,** observamos uma correlação entre índice de oxigenação e gravidade da

hipertensão pulmonar registrada no ecocardiograma.

TABELA 8: Nível do índice de oxigenação (IO) comparado com a classificação da hipertensão pulmonar ecocardiográfica na introdução de óxido nítrico.

	Ecocardiograma (%)		
IO (n)	**Leve**	**Moderada**	**Grave**
< 25 (n=0)	0	0	0
25 |-|30 (n=7)	0	0	7 (58,3)
31 |-| 35 (n=2)	0	0	2 (16,7)
≥ 36 (n=3)	0	1 (8,3)	2 (16,7)

Na tabela 9, quanto à introdução do Óxido Nítrico, o tempo médio observado foi de 15,25 horas e os pacientes apresentaram tempo longo de permanência no NOi até o desmame.

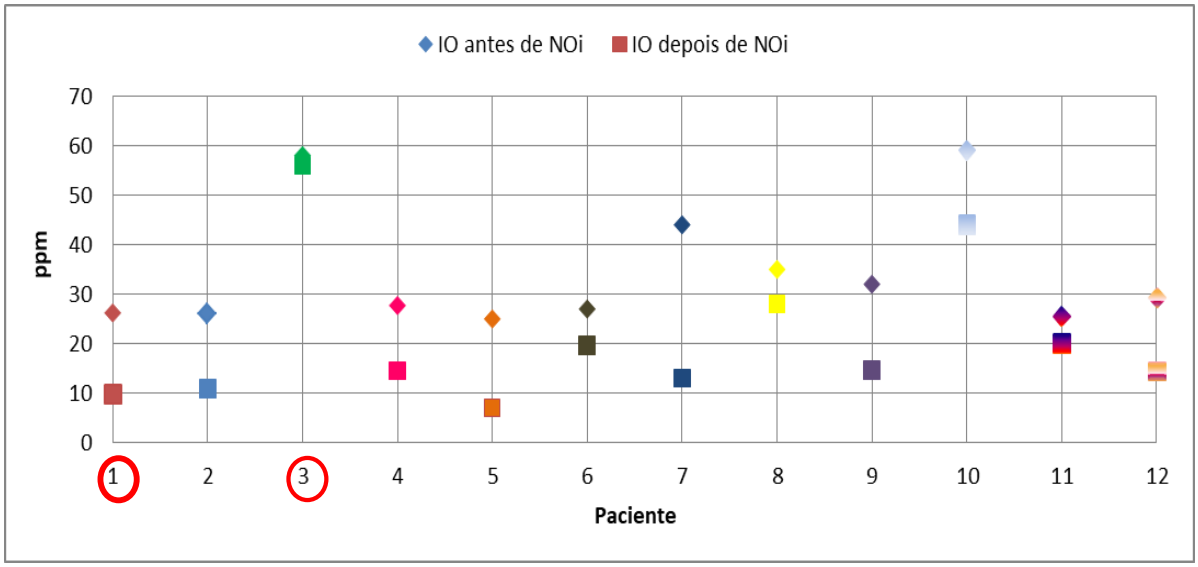
TABELA 9: Características da utilização do NOi no grupo de estudo prospectivo.

	Grupo Prospectivo
Variável	**Média ± DP**
Tempo de Introdução de NOi (h)	15,25 ± 18
Tempo de utilização (dias)	6 ± 3,24
Dose utilizada (ppm)	25 ± 14,6

*NOi: óxido nítrico inalatório; ppm: parte por milhão.

Na **figura 4** apresentamos um descritivo mais detalhado sobre o impacto NOi no IO, podemos observar uma ação positiva no IO na maioria dos pacientes, apenas o paciente 3 não respondeu ao óxido nítrico mantendo os níveis de índice de oxigenação, este mesmo paciente evoluiu para óbito devido a choque hemodinâmico refratário. O paciente 1 que também evoluiu para óbito, apesar de responder ao NOi faleceu devido a sepsis tardia (após 48h).

Figura 4: Diagrama com a evolução do índice de oxigenação em cada paciente antes e após a introdução do óxido nítrico.



*1 e 3 = ÓBITO; IO, índice de oxigenação; NOi, óxido nítrico inalatório.

Na **Tabela 10**, apresentamos a frequência média das principais variáveis observadas em relação a gasometria antes e após duas horas com Óxido Nítrico. Verificamos que houve melhora gasométrica significante após introdução do NOi dos recém-nascidos considerando os parâmetros de oxigenação.

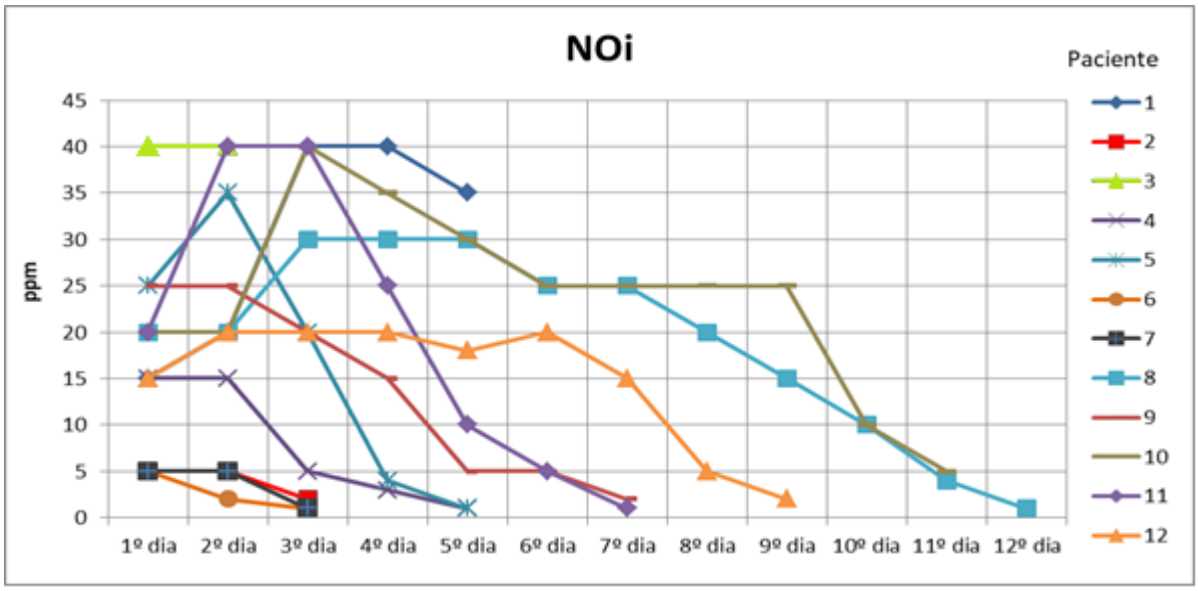
TABELA 10: Características gasométricas antes e depois da introdução do NOi no grupo prospectivo.

	Antes			**Depois**			**p-valor***
Variável	**Média (DP)**	**Mínimo**	**Máximo**	**Média (DP)**	**Mínimo**	**Máximo**	
Ph	7,11 (0,17)	6,82	7,29	7,22 (0,16)	6,88	7,42	0.01
PaO2	42,33 (9,72)	27,4	60	95,08 (46,62)	19,4	167	<0.01
PaCO2	76,73 (34,79)	32,7	172,2	63,49 (35,97)	24,5	138,8	0.04
BIC	18,39 (6,32)	6,2	28,2	20,18 (4,89)	12,5	31,1	0.72
BE	-4,81 (7,48)	-23	7,9	-3,28 (5,28)	-14	8,5	0.75
Sat de O2	68,74 (20,12)	33,6	88,6	87,44 (23,24)	23	98,9	<0.01
Rel PO2/ FiO2	42,28 (9,68)	27,4	60	95,03 (46,6)	19,4	167	<0.01
IO	34,57 (12,39)	25	59	21,01 (14,83)	7	56	<0.01

*Teste não paramétrico de Wilcoxon para dados pareados.

Na **figura 5**, está representado a quantidade de dias em que cada recém-nascido recebeu o NOi, no qual o paciente 8, foi o que teve maior tempo de utilização, até o 12° dia.

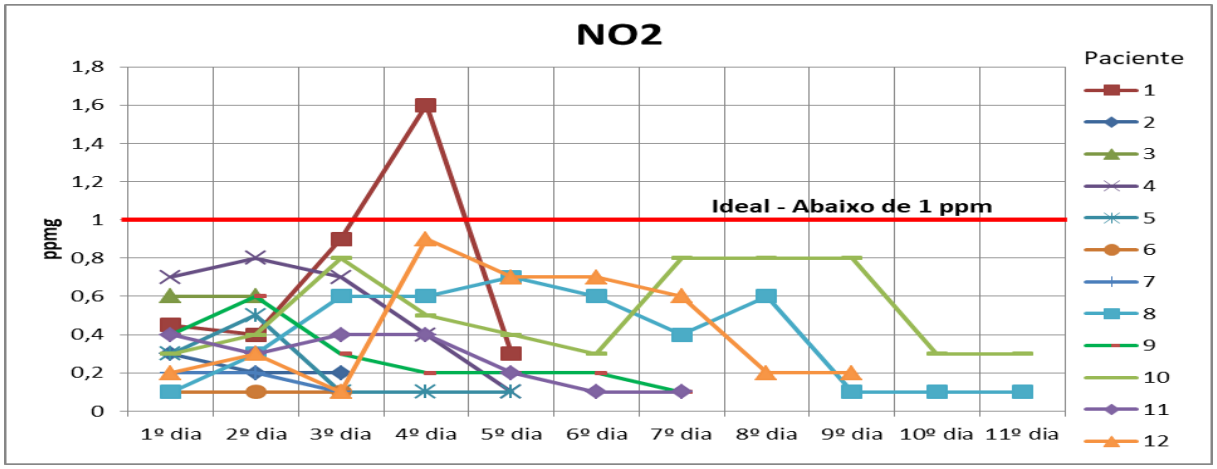
FIGURA 5: Tempo de utilização de óxido nítrico em cada paciente segundo a dose máxima em cada dia de vida.



Após a introdução do NOi observamos uma melhora significante (p-valor <0,01), no índice de oxigenação antes e após a introdução do Óxido Nítrico. O índice de oxigenação inicial médio registrado foi de 34,57 (DP 12,3) e após a introdução de NOi um IO 21,01 (DP 14,8).

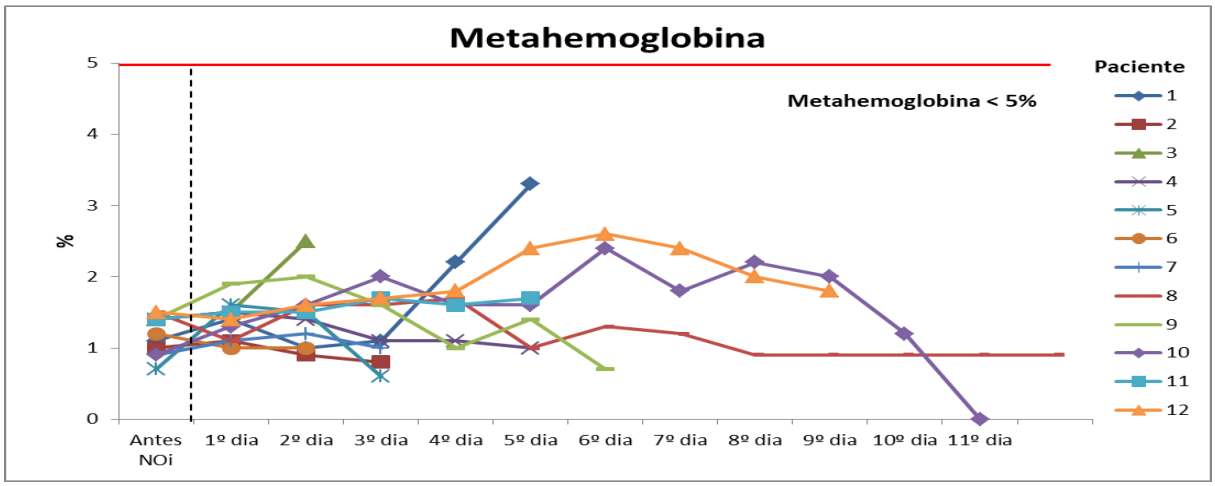
Quanto ao Óxido Nitroso (NO2) apenas um paciente ultrapassou o limite considerado ideal (1 ppm), porém abaixo do nível máximo tolerável (5 ppm), conforme podemos observar na **figura 6.**

FIGURA 6: Dosagem do NO2 em cada recém-nascido nos dias em que usou NOi.



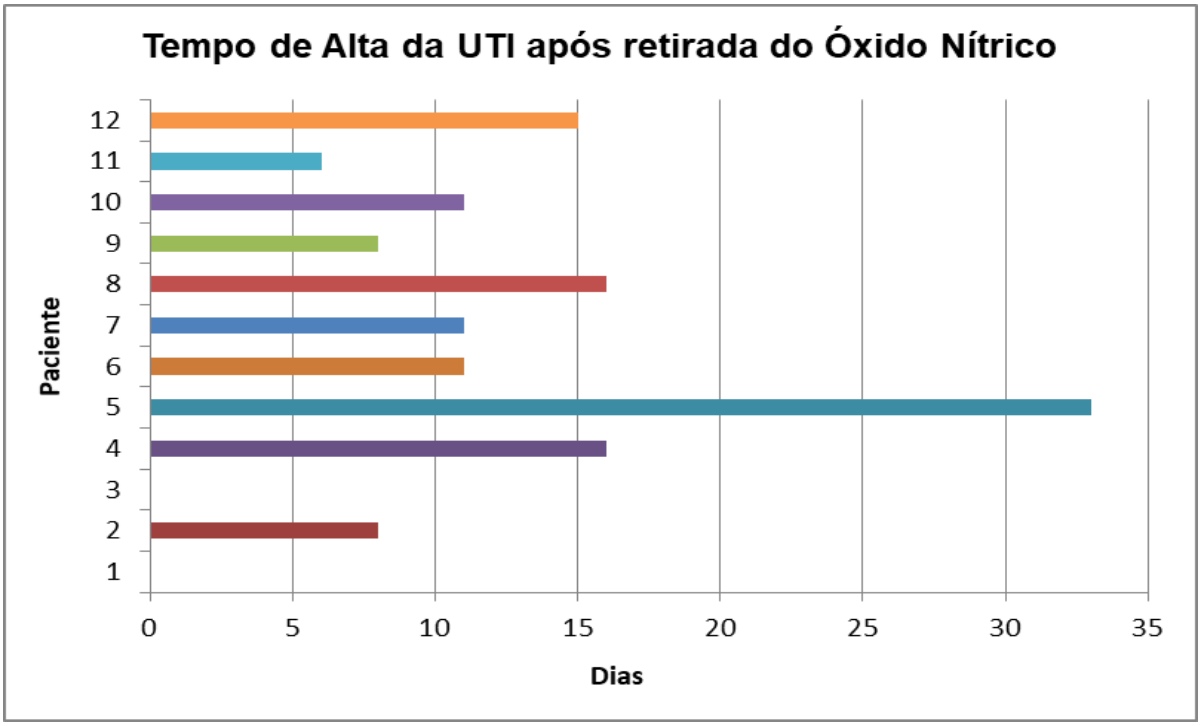
Na **Figura 7**, observa-se a percentagem da metahemoglobina antes e após a introdução do Óxido Nítrico inalatório para cada paciente, em que todos estiveram dentro do percentual ideal, ou seja, menor que 5%.

FIGURA 7: Dosagem de metahemoglobina nos recém-nascidos antes e após o início da utilização do NOi.



Na **figura 8**, observamos quantos dias cada paciente ficou internado na UTIN após retirada do Óxido Nítrico Inalatório, demonstrando que nenhum paciente teve alta rapidamente da UTIN após retirada do gás.

FIGURA 8: Tempo de Alta da UTI após retirada do Óxido Nítrico.*



*Pacientes 1 e 3, foram a óbito.

7 DISCUSSÃO

A hipertensão pulmonar persistente neonatal clinicamente significativa em recém-nascidos a termo e próximos a termo é uma patologia de incidência 2:1.000 nascidos vivos[3], em nosso estudo foi encontrado uma incidência de 1:1193 (0,084%), entretanto essa ocorrência está subestimada, uma vez que há falta de diagnósticos corretos devido a deficiências internas, como ficou demonstrado no grupo retrospectivo, onde 11 pacientes foram excluídos por falta de registro (figura 1) adequado no prontuário, impossibilitando a verificação da real ocorrência da patologia no grupo retrospectivo, além disso, pode ter ocorrido subnotificação dos casos de hipertensão pulmonar devido a elevada mortalidade neonatal precoce.

O protocolo foi implantado com pouca dificuldade, foi fundamental o treinamento prévio da equipe e criação de um grupo virtual que fornecia informações quando necessário, esse grupo foi coordenado pelo pesquisador. O passo com maior número de dificuldade foi a montagem do equipamento, atribuímos esse fato não a falta de treinamento, mas sim a baixa frequência de pacientes, dificultando que as equipes desenvolvessem habilidades no manejo do gás.

Outro ponto importante verificado foi a falta de adequação no preenchimento de documentos médicos nas maternidades da cidade de Manaus, ocasionando dificuldade na construção do grupo retrospectivo, uma vez que a falta de conhecimento sobre os indicadores de um serviço, dificulta o planejamento de ações adequadas.

Nos resultados apresentados na figura 2, podemos observar a distribuição de HPP nas diferentes maternidades de Manaus, interessante ressaltar que a frequência de ocorrência da patologia, no grupo prospectivo, foi maior na maternidade Nazira Daou (41,67%), apresentando incidência de 1:312 nascimentos, taxas superiores ao Instituto da Mulher (33,33%) que apresentou incidência de 1:690, Ana Braga (16,67%) incidência de 1:1977 e a

Maternidade Balbina Mestrinho (8,33%) que apresentou incidência de 1:2.533. Observamos a discrepância na incidência da patologia nas diferentes maternidades, sendo necessária uma análise desse achado. Como a principal causa de HPP é SAM, e essa patologia está relacionada com assistência perinatal e sala de parto, acreditamos que esses dados apresentam indícios que as maternidades de Manaus necessitam de investimentos nessa área de atuação, principalmente no treinamento em reanimação neonatal das equipes que atendem na sala de parto. O investimento na prevenção da HPP que ocorre com a melhora da assistência na sala de parto pode prevenir graves sequelas nesses pacientes e economizar recursos no sistema de saúde. As maternidades com maior incidência de HPP deveriam reavaliar a assistência perinatal na sala de parto.

Quanto às características das mães apresentada na tabela 1, não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à idade, observamos que a média de idade no grupo prospectivo foi 25,4 anos e no retrospectivo 30,42 anos, não caracterizando risco obstétrico relacionado com essa variável, uma vez que mães adolescentes apresentam maiores riscos de complicações perinatais[44,45].

Quanto ao nível de escolaridade (tabela 1) o grupo prospectivo apresentou na sua maioria fundamental incompleto 6 (50%), refletindo possivelmente a situação socioeconômica e cultural da população atendida, no grupo retrospectivo 4 mães (33,3%) possuíam superior incompleto, entretanto devemos lembrar que neste grupo em 7 pacientes (58,33%) não foram encontrados o nível de escolaridade nos prontuários, possivelmente não refletindo a realidade social do grupo, não permitindo a análise deste aspecto nesse grupo.

Em relação à paridade, observamos um padrão heterogêneo, com algumas mães com paridade elevadas e outras com baixa paridade, lembrando que paridade não está relacionada com a ocorrência de hipertensão pulmonar persistente, estando a HPP mais relacionada com a qualidade do atendimento pré-natal e na sala de parto.

Em relação ao pré-natal, a cidade de Manaus oferece adequada rede de saúde para a realização destes e as pacientes, apesar do nível sociocultural, apresentaram uma taxa média de consultas próxima ao preconizado pelo Ministério de Saúde pela portaria nº 569, de 01 de junho de 2000, que são no mínimo seis consultas de pré-natal[46], entretanto mesmo com o pré-natal adequado os fetos sofreram asfixia perinatal, demonstrando novamente necessidade de melhorias na assistência perinatal, envolvendo mudanças em centro obstétrico e sala de parto.

Todas essas considerações sobre as características maternas do grupo estudado são hipotéticas, geradoras de hipóteses, uma vez que o grupo é pequeno e não um retrato fidedigno da população, merecendo, portanto, mais estudos nesses aspectos para tornar possível futuros planejamentos em ação de saúde pública.

Em relação às características dos pacientes incluídos apresentadas na tabela 2, observamos que não houve diferença em relação ao sexo, não havendo influência destes nos resultados finais dos grupos, uma vez que o sexo masculino apresenta a maior mortalidade em patologias neonatais.

Os pacientes apresentaram peso adequado para a idade gestacional em ambos os grupos, não havendo diferença estatística entre eles, não sendo este fator de influência nos resultados finais e demonstrado a não ocorrência de sofrimento fetal crônico. A presença de GIG é esperada nesse tipo de patologia, uma vez que está relacionado com desproporção céfalo-pélvica e problemas de parto, ocasionando maior possibilidade de síndrome de aspiração meconial e hipertensão pulmonar persistente. Não encontramos na amostra pós-datismo, outro fator relacionado com hipertensão pulmonar persistente.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o índice razoável de cesarianas é de 15% dos nascimentos[47]. Em nosso estudo a frequência de parto cesariana foi alta em ambos os grupos, no prospectivo 6 (50%) e no retrospectivo 8 (66,7%), provavelmente em decorrência destas gestações serem de maior risco, levando a maior frequência de parto cesariana,

principalmente em situações com presença de mecônio, lembrando que a cesárea pode não ser efetiva na prevenção da síndrome de aspiração meconial, efeito dependente do tempo de sofrimento fetal, também Goldani-Barbieri (2013) em estudos de duas cortes, uma em Ribeirão Preto, onde avaliaram 790 partos, verificaram uma frequência de 54,5% de cesarianas e a outra em São Luiz com 673 partos sendo 30,8% cesarianas, nestes locais os índice de cesarianas foram superiores aos recomendados pela Organização Mundial de Saúde, achados estes também encontrados por nós[48].

O tempo de bolsa rota foi semelhante entre os grupos, com um limite superior de 336 horas no grupo retrospectivo, sendo esse fator possivelmente relacionado com HPP e principalmente com pneumonia congênita. Walsh-Sukys (2010), em um estudo multicêntrico de 385 RNs com HPPN, encontraram uma frequência de 14% com Pneumonia congênita[49]. Apesar do grupo retrospectivo apresentar um tempo de bolsa rota significantemente maior, existe um outlier, uma paciente com 336 horas de bolsa rota, provavelmente influenciando no resultado dessa análise.

A apresentação fetal foi semelhante entre os grupos, com baixa ocorrência de feto pélvico, fator este relacionado com intercorrências durante o parto.

Quanto a patologia associada a hipertensão pulmonar, a síndrome de aspiração meconial foi a mais frequente em ambos os grupos, 8 (66,7%) RNs no grupo prospectivo e 9 (75%) no retrospectivo seguida pela broncopneumonia 4 (33,3%) e 3 (25%) respectivamente no grupo prospectivo e retrospectivo, essas patologias são produtos de fatores já descritos acima, como bolsa rota prolongada, fetos grandes e pequenos para idade gestacional. Walsh-Sukys (2010) encontraram uma frequência de hipertensão pulmonar de 41% nos pacientes com síndrome de aspiração meconial[49], já Wessel (1996), em um estudo randomizado de 49 RNs com HPPN, encontrou 45% de pacientes com síndrome de aspiração meconial[50], taxas estas inferiores a encontradas por nós.

Em relação ao óbito, um dos desfechos do estudo, não observamos diferença estatística entre os grupos. Dois pacientes foram a óbito no grupo prospectivo, um decorrente de choque séptico com 48 horas de vida o qual não respondeu ao óxido nítrico, e o segundo com 6 dias de vida por sepse neonatal tardia e nenhum paciente apresentou óbito relacionado ao uso do NOi. Entretanto essa análise está prejudicada devido às características do grupo retrospectivo, uma vez que foram excluídos 11 pacientes (*missing* 47,8%) com suspeita HPP, devido à falta de informações que pudessem confirmar o diagnóstico nos prontuários.

Na literatura o líquido amniótico meconial está presente em cerca de 10 a 15% dos nascimentos[51,52], sendo que 5% destes recém-nascidos irão desenvolver síndrome de aspiração meconial[53], com 25 a 60% necessitam de ventilação mecânica, dos quais 3 a 12% não respondem ao tratamento instituído e evoluem para morte[54,55]. A presença de líquido meconial está relacionada com sofrimento fetal agudo, decorrente muitas vezes da falta de assistência perinatal adequada.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em média nascem 130 milhões de recém-nascidos anualmente e destes, cerca de quatro milhões morrem, sendo infecções a causa de 36% desses óbitos, este problema torna-se mais relevante nos países onde a disponibilidade de recursos para os pacientes críticos são limitadas[56], como ocorre no estado do Amazonas, situação refletida nos casos de sepses neonatal nas unidades.

Estudos mostram que o NOi não tem influência em mortalidade, fato esse confirmado pelo nosso estudo. Bhalla et al (2018) apresentou um estudo de coorte observacional retrospectivo com 499 pacientes, em dois centros nos Estados Unidos onde 143 receberam NOi e verificou que a mortalidade foi maior no grupo que recebeu o gás (25,2% x 16,3%, p = 0.02)[57]. Também Carey et al (2018) em estudo recente de neonatos extremamente prematuros com HPPN, observou que a prescrição de NOi durante a primeira semana de vida não foi associado com melhora na sobrevida e morbidade[58]. O mesmo aconteceu com Driscoll et al

(2017) em um estudo de implantação de um protocolo para indicação, manejo e desmame do NOi em UTI neonatal, verificou que em toda a coorte (n-134), não houve diferença na percentagem de indivíduos que morreram[59]. Steinhorn et al (2016), em uma revisão de avanços no tratamento de HPPN, relatou que o oxido nítrico melhora a oxigenação e nenhum estudo demonstrou que reduz mortalidade ou tempo de internação, apenas reduz a necessidade de indicação de ECMO[60]. Finer et al (2001), em uma revisão sistemática com base de dados Cochrane de nove estudos randomizados para uso de NOi em insuficiência respiratória em recém-nascidos termos ou próximos a termo, não encontraram em nenhum deles um efeito significativo no desfecho morte[61].

Portanto, em nosso estudo não podemos avaliar o impacto sobre a mortalidade, uma vez que o tamanho amostral é pequeno, também houve perda de dados, com um *missing* de aproximadamente 47,8%, não sendo possível uma comparação adequada entre os grupos.

Quanto aos dados sobre reanimação neonatal em sala de parto, apresentados na tabela 3, 4 e figura 3, todos os neonatos do grupo prospectivo foram reanimados, porém no grupo retrospectivo apenas 5 pacientes (41,7%) não foram reanimados na sala de parto o que demostra melhores condições de nascimento no grupo retrospectivo, entretanto essas diferenças nas condições de nascimento não foram refletidas no Apgar do 1° e 5° minuto, porque não apresentaram diferença significativa. A igualdade no Apgar pode ser atribuída ao fato de o Apgar ser um score subjetivo e examinador dependente.

A boa evolução do APGAR do 5° minuto nos diferentes pacientes pode demonstrar uma trajetória de recuperação da vitalidade ainda na sala de parto, justificada por uma adequada intervenção da equipe em sala de parto, entretanto Apgar não é um parâmetro muito confiável e os pacientes apresentaram sinais de asfixia posteriormente.

A análise das condições de nascimento foi realizada em uma tentativa de melhor caracterização dos grupos em relação à gravidade, com o intuito de verificar sua

comparabilidade, entretanto essa análise não foi capaz de diferenciar os grupos, porque os instrumentos usados para a avaliação dependem da qualidade da equipe, ou seja, o momento de iniciar manobras e o Apgar está relacionado com a experiência da equipe que atende o paciente na sala de parto e já verificamos em analises anteriores que possivelmente as condições de atendimento em sala de parto em Manaus necessitam de melhorias.

Outra tentativa de análise para caracterizar os grupos quanto a gravidade foi o estudo da realização do primeiro ecocardiograma (tabela 5). No grupo prospectivo 11 neonatos (91,66%) apresentavam hipertensão grave. No retrospectivo 7 pacientes (58,3%) apresentaram hipertensão moderada, porém neste grupo estes resultados podem ter sido influenciados pelo tempo em que o exame foi realizado, sendo que, em alguns casos a analise ecocardiográfica foi realizada com 5 dias, período que os pacientes já estavam com tratamento clínico para HPPN. No grupo prospectivo o exame foi realizado dentro das primeiras 24 horas de vida, de acordo com o preconizado. O ecocardiograma deve ser realizado precocemente e assim foi feito no grupo prospectivo, demonstrando que a implantação desse protocolo tornou a realização desse exame em tempo preconizado viável na cidade de Manaus, favorecendo o tratamento adequado da HPP.

Na tabela 6 observamos que o tempo de internação media na UTIN no grupo prospectivo foi de 21,3 dias e no grupo retrospectivo de 13,2 dias. Os dias de internação hospitalar total tiveram significância estatística, no grupo prospectivo foi 37,1 dias, sendo significantemente maior que o grupo retrospectivo (23,08 dias). Acreditamos que o aumento dos dias de internação hospitalar total, tempo de UTIN e dias de ventilação mecânica invasiva no grupo prospectivo deram-se em virtude, provavelmente pela maior gravidade do grupo prospectivo demonstrado na figura 8, que mostra que todos os 10 pacientes após a retirada do NOi ainda ficaram vários dias internados na UTIN, por serem provavelmente mais críticos embora estatisticamente serem semelhantes e da retirada lenta do Óxido Nítrico, fazendo que

os pacientes ficassem mais tempo internados nas maternidades do Estado. Bhalla et al (2018) verificou que o tempo de ventilação mecânica foi maior no grupo que usou óxido nítrico inalatório[57], achados estes semelhantes ao nosso estudo.

Na tabela 7 foram avaliados o primeiro e segundo ultrassom transfontanelar realizados nos pacientes e novamente temos uma análise prejudicada pela falta de dados do grupo retrospectivo, podemos observar que, 50% dos pacientes do grupo retrospectivo não realizaram o primeiro USF nos primeiros dias de vida e 91,6% também deste grupo, não realizaram o segundo USF. Observamos que no grupo prospectivo tivemos 16,6% de hemorragia grave (grau III), sendo um dado de mal prognóstico não esperado, uma vez que os neonatos são a termo e com pouca chance de sangramento peri-intraventricular.

Portanto, a análise entre as duas eras proposta por esse estudo apresentou várias limitações, a principal delas foi a qualidade do registro no grupo retrospectivo estudado. Devido a isso não foi possível uma caracterização exata em relação à gravidade, uma vez que não havia anotações nos prontuários sobre gasometria e parâmetros ventilatórios, sendo inviável o cálculo das medidas de oxigenação.

As variáveis utilizadas para caracterizar os grupos, como características maternas e neonatais, o comportamento na sala de parto, o ecocardiograma e o ultrassom transfontanelar foram realizados em tempos diferentes, com muitas exclusões de pacientes no grupo retrospectivo, não sendo confiáveis para análise de comparabilidade.

Portanto, na análise acima apresentada os grupos avaliados foram considerados comparáveis quanto a gravidade, uma vez que ambos os grupos preencheram os critérios de inclusão e apresentavam ecografia com registro de hipertensão pulmonar, apesar de não ter sido possível avaliar o grau de hipertensão adequadamente no grupo retrospectivo.

A análise realizada sobre o impacto do NOi na função pulmonar do grupo prospectivo, discutida a seguir, foi adequadamente realizada, uma vez que todos os parâmetros foram

checados pelo investigador e verificado sua confiabilidade.

Para caracterizar a qualidade do ecocardiograma realizamos uma análise entre os resultados ecocardiográficos e os índices clínicos de oxigenação, os resultados estão demonstrados na tabela 8. Encontramos uma boa correlação entre o IO e a classificação da HPP no ecocardiograma, os pacientes que apresentaram índices de oxigenação maiores que 25, apresentaram registros ecocardiográficos de repercussões graves, apenas um RN teve índice de oxigenação ≥36 e o ecocardiograma demonstrou hipertensão pulmonar moderada, isso pode ter ocorrido devido a compensação da pressão sistêmica. Portanto, houve uma adequada correlação entre essas avaliações, fundamentais para o diagnóstico de HPP em nosso estudo.

O tempo de introdução do óxido nítrico teve como média de 15,2 horas, sendo utilizado por um tempo médio de 6 dias com dose média de 25 ppm de NOi, este tempo prolongado de uso atribuímos ao protocolo de desmame que orienta após 24 horas de estabilidade com NOi iniciar o desmame de 5 ppm a cada 6 horas, depois que atingir a dose mínima de 5 ppm, é necessário manter o gás por 24 horas, para depois diminuir 1 ppm a cada 6 horas. Estas orientações são do ministério da saúde de 2012[32], mas em outros estudos o protocolo de desmame é mais rápido e a tendência mundial orienta uma retirada mais agressiva, sendo assim, talvez seja necessário revermos o protocolo de desmame de NOi nas unidades de Manaus e até mesmo as orientações do Ministério da Saúde sobre o uso de NOi.

Em relação ao tempo de introdução do gás, Colura et al (2018) em um estudo de coorte retrospectivo de 10 anos em neonatos de 22-29 semanas com HPPN verificou que 661 RNs iniciaram a terapia com NOi dentro dos primeiros 7 dias de vida, destes 485 (73,3%) nas primeiras 24 horas de vida[62], resultado semelhante ao nosso estudo. Suzuki et al (2017) em estudos retrospectivos de 675 recém-nascidos maiores que 34 semanas, a média de início do NOi foi de 16,8 horas e a média de utilização do NOi foram 6 dias[63], achados estes também

semelhantes ao encontrado por nós e coerente, uma vez que a HPP é uma patologia relacionada com a condução do neonato na sala de parto.

O tempo de utilização do óxido nítrico é uma preocupação na literatura, Bhalla et al (2018) verificaram que a mediana de uso do gás foram 4 dias (IQR 2-8 dias)[57] utilizando um protocolo de desmame mais rápido do gás. Driscoll et al (2017) em estudo de implantação de um protocolo para indicação, manejo e desmame do NOi em UTI neonatal diminuiu o tempo mediano de uso de Noi de 8 para 4 dias (p <,001), também através da proposta de desmame mais rápido do gás[59].

O desmame mais rápido do NOi sempre foi um temor para os neonatologistas, porque uma vez que o NOi inibe a produção endógena de Óxido Nítrico, a retirada rápida poderia provocar um efeito rebote, os protocolos mais atuais testaram retiradas mais rápidas, sem registro de efeito rebote importante.

Em relação as doses médias utilizadas, Sehgal et al (2005) utilizaram dose média de 29,14 ppm[64], superiores a encontradas neste estudo, entretanto não é possível uma comparação adequada dos nossos dados com a literatura, uma vez que os protocolos para manejo do gás são distintos e os níveis máximos utilizados estão relacionados com a gravidade da HPP.

Quando comparamos as médias dos índices de oxigenação dos neonatos do grupo prospectivo antes (IO=34,57) e 2 horas após a introdução do NOi (IO=21,01) observamos uma melhora importante neste parâmetro, mostrando que o NOi tem realmente impacto importante na oxigenação dos pacientes com hipertensão pulmonar**.** Uma revisão Cochrane (2001) sobre o uso do NOi para insuficiência respiratória em neonatos termos e próximos a termo demonstrou que o Óxido Nítrico inalatório pode aumentar os níveis de oxigenação sanguínea dos neonatos e reduzir a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)[61], portanto nossos achados estão em acordo com a literatura.

Na Figura 4, demonstramos o índice de oxigenação antes e depois de duas horas de uso do NOi, onde apenas o paciente três não teve melhora nos índices de oxigenação e veio a falecer em decorrência de choque séptico, já o paciente um respondeu ao uso do gás, porém veio falecer 5 dias após por sepse tardia.

Esses dados sobre oxigenação demonstram que a utilização de NOi é viável nas unidades neonatais de Manaus achados confirmados pela literatura. **Finer (2001)** em revisão Cochrane com seis estudos randomizados: Barefield 1996, Clark 2000, Davidson 1997, Dia 1996, Ninos 1996 e Roberts 1996, demonstrou que o índice de oxigenação 30 a 60 minutos após o início da terapia foi significativamente menor no grupo com NOi, em recém-nascidos termos ou próximos a termo, com insuficiência respiratória [61]. Mercier et al (1998) em estudo multicêntrico, randomizado de 204 lactentes, sendo 107 ≥ 33 semanas ou próximos a termo, demonstrou melhora significativa no índice de oxigenação entre os grupos[65].

Para verificar a efetividade da instalação do NOi nos pacientes Manauaras avaliamos os parâmetros que avaliam oxigenação e todos tiveram melhora após o uso do óxido nítrico inalatório (PaO2, Saturação de oxigênio, relação PO2/FiO2, índice de oxigenação) e estes achados estão de acordo com a literatura que demonstram que o NOi age na relação ventilação-perfusão pulmonar, melhorando a oxigenação dos pacientes.

A melhora da oxigenação com o uso do NOi permite uma redução da oferta de oxigênio terapêutico, possivelmente diminuindo a chance de lesões oxidativas e permitindo impacto positivo a longo prazo nesses pacientes.

Também tivemos uma reversão da acidemia e PaCO2, possibilitando maior proteção miocárdica, cerebral, microcirculação e celular (tabela 10). Bhalla et al (2018) relatou melhora na oxigenação de 61% das crianças que receberam o gás[57] semelhante a Chock et al (2009) que em análises de dois estudos, sugerem que NOi produziu uma melhora aguda na oxigenação, bem como um menor uso de oxigenioterapia e ventilação mecânica[66] igualmente.

Roberts et al (1996) em um estudo multicêntrico com inclusão de 50 pacientes demonstrou que NOi aumentou a oxigenação sistêmica significativamente[67]. Dois trabalhos não controlados em recém-nascidos com HPPN, Kinsella et al (1992) e Roberts et al (1992) demonstraram que o NOi produziu rapidamente uma melhora significativa na saturação de oxigênio pré-ductal [68-69]. Finer et al (1994) em um estudo prospectivo verificou que a inalação de NOi foi associada a melhora na PaO2 e índice de oxigenação (IO) em 14 dos 21 lactentes estudados[70]. Finner et al (2001) em metanálise de cinco estudos randomizados (Clark 2000, Davidson 1997, Day 1996, Ninos 1996, Roberts 1996) com NOi, encontrou resultados estatisticamente significantes entre os grupos, com diferença média na PaO2 de 45,5 mmHg, superior no grupo com NOi, entre 30 a 60 minutos após início do tratamento[61].

Na Figura 5 apresentamos um estudo mais detalhado sobre o tempo de uso de NOi, uma vez que esse tempo interfere em custos finais da assistência neonatal. Observamos que 8 dos pacientes usaram NOi além de 4 dias, tempo citada na literatura como média de uso de NO, esse fato foi devido a piora clínica dos pacientes que não permitiu a retirada, como o caso do paciente 8, 10 e 12, em que foi necessária estacionar a retirada do gás, para posteriormente continuar o desmame, provavelmente por um efeito rebote.

Também observamos que em alguns pacientes o protocolo de desmame não foi seguido, como os pacientes 11 e 5, demonstrando que os pacientes estavam bem clinicamente na avaliação do profissional e que julgaram não necessário o desmame lento, este fato comprometendo a análise de tempo de uso de NOi segundo o protocolo proposto.

Apenas 4 pacientes necessitaram de dose máxima (40 ppm) de NOi, sendo 2 deles os pacientes falecidos. A média de dose foi 25 ppm, demonstrando que realmente a maioria dos pacientes respondem com dose intermediária, não sendo necessário a introdução de NOi em doses máximas com esquemas decrescentes, este tipo de protocolo leva a um uso excessivo e desnecessário do gás, aumentando os custos. Genova et al (2018) em um estudo de coorte de

4 anos, onde avaliaram a implantação de um protocolo para padronizar as condutas na utilização do NOi de 2013 a 2015 (2 anos), comparando com dois anos sem protocolo (2011 a 2013), tiveram uma redução de 34,45% da utilização do NOi em horas, gerando diminuição de 3% nas despesas com a utilização do NOi. Neste protocolo também foi implementado o primeiro desmame do gás com menos de 4 horas do seu início[71], reforçando que o desmame do NOi possa ser mais rápido. Portanto, a implantação do protocolo nas unidades Manauaras foi possível, como demonstrou esse trabalho, entretanto para atingir índices de utilização do gás semelhantes a literatura e reduzir tempo de utilização do gás, consequentemente diminuindo custos, será necessário a revisão desse protocolo e a instituição de normas mais recentes para o desmame.

Apenas um trabalho mostra não ter sucesso em diminuir as horas de uso de NOi. Simsic et al (2014) implantaram um protocolo para o início e desmame do NOi em unidade de terapia intensiva cardiotorácica pediátrica. Embora eles tenham sido bem-sucedidos em homogeneizar as condutas clínicas, não demostram uma diminuição significativa nas horas de uso do NOi[72], entretanto estudaram pacientes diferentes dos nossos, cardiopatas que apresentam uma fisiopatologia da hipertensão pulmonar distinta, o nosso estudo é referente apenas à neonatos não cardiopatas.

Quanto aos metabólitos deletérios do NOi, dosagem de NO2 e metahemoglobina (figura 6 e 7), apenas o paciente 1 teve dosagem acima de 1 ppm de NO2. A dosagem abaixo de 1 ppm é a ideal, entretanto efeitos adversos foram relatados principalmente com doses maiores que 5 ppm. Nenhum dos pacientes tiveram dosagem de metahemoglobina maior que o permitido de 5%. Suzuki et al (2017) em estudos retrospectivos de recém-nascidos ≥ 34 semanas (675) apresentou a média do nível de metahemoglobina de 0,96%[63], também, em outros dois trabalhos não controlados em recém-nascidos com HPPN, Kinsella3 et al (1992b) e Roberts et al (1992) demonstraram que o NOi não produziu metemoglobinemia[68-69], estando

os nossos dados de acordo com a literatura.

Quando avaliamos o tempo de alta da UTIN de cada paciente após retirada do Óxido Nítrico inalatório (figura 8), verificamos que nenhum paciente teve alta rapidamente da UTI comprovando assim maior gravidade dos pacientes do grupo prospectivo (com NOi).

Portanto, a ação do NOi nos distúrbios de ventilação-perfusão pulmonares não é uma novidade, sendo a maioria dos trabalhos da década de 90, entretanto em nosso estudo consideramos fundamental a verificação dos efeitos divulgados na literatura, não por hipótese que em Manaus os efeitos do gás adequadamente administrado seria diferente, mas essa análise foi realizada para verificar a adequação da administração do gás através do protocolo proposto, uma vez que verificado impacto nos parâmetros de oxigenação pulmonar nos pacientes manauaras, confirmaria a adequada administração do gás pela equipe e a viabilidade da aplicação do protocolo.

Quanto às outras limitações, estas foram importantes com o Serviço de arquivo médico, no qual tínhamos dificuldades para ter acesso aos prontuários solicitados, para devida análise de dados, atrasando o andamento da pesquisa retrospectiva. Um Diretor de uma das maternidades do referido estudo colocou grandes obstáculos na assinatura do termo de Anuência desta referida maternidade, atrasando a entrada no processo de autorização do projeto na SUSAM, para podermos trabalhar na pesquisa, nas referidas maternidades onde realizamos o projeto. Essas dificuldades demonstram a ausência de hábito de pesquisa e autoanálise das unidades médicas de Manaus, sendo uma situação a ser revertida, uma vez que os índices de saúde só melhoram após um adequado estudo da realidade da assistência.

O nosso estudo proporcionou melhora na assistência a HPP em Manaus, uma vez que uniformizou condutas, avaliou a introdução de uma nova terapia no estado do Amazonas com uma visão multicêntrica (todas as maternidades estaduais de Manaus com UTIN), comprovando a aplicabilidade de implantação de protocolos nessas unidades, sendo que a

maioria da assistência neonatal no estado é feita sem protocolos para todos os tipos de cuidados e sem uniformidade de condutas, submetendo os resultados a capacitação individual.

Em relação ao impacto do NOi nos desfechos, observamos apenas melhora imediata nos índices de oxigenação, comprovando a adequada administração do gás, entretanto nas variáveis estudadas como desfechos não foi possível verificar impacto na mortalidade e houve aumento do tempo de internação e provavelmente aumento de custos, entretanto outros possíveis benefícios do gás como diminuição das lesões oxidativas e proteção cerebral não foram mensuradas, portanto serão necessários estudos futuros para verificar o real impacto do NOi na oxigenação e a sua capacidade de proteger os pacientes de comprometimentos durante a vida, como menor cognição e piora da função pulmonar.

Também consideramos que apenas a introdução de NOi nas unidades pode não ter sido suficiente para modificar desfechos, uma vez que os investimentos nas UTINs de maior impacto são em cuidados básicos, como prevenção da infecção e adequação as recomendações mundiais sobre assistência neonatal, sendo esses as prioridades para investimentos dos gestores, com o intuito de realmente melhorar os índices de morbimortalidade neonatais.

8 CONCLUSÃO

A implementação de um protocolo para uniformização de condutas nas situações em que é necessário a utilização de NOi é viável nas unidades neonatais da cidade de Manaus. O Óxido Nítrico inalatório apresentou um impacto significante na oxigenação, mas aumentou o tempo de internação total e não apresentou impacto na mortalidade. Outros investimentos devem ser feitos para modificar os resultados das unidades neonatais de Manaus e mais estudos são necessários para verificar os benefícios da utilização de NOi em longo prazo nessa população.

9 REFERÊNCIAS

1. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. Semin Perinatol. 2005; 29:8-14.

2. INOmax [package insert]. Hampton, NJ: INO Therapeutics; 2015. In: Cosa N, Costa Jr. Edward. Inhaled pulmonary vasodilators for persistent pulmonary hypertension of the newborn: safety issues relating to drug administration and delivery devices. Medical Devices:Evidence and Research 2016:9.

3. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Verter J, Stoll BJ, Lemons JA, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA: Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105: 14–20. In: Advances in neonatal pulmonary hypertension. Neonataly 2016; 109:334-344. DOI: 10.1159/000444895.

4. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM: Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. J Perinatol 2007; 27: 214–219. In: Advances in neonatal pulmonary hypertension. Neonataly 2016; 109:334-344. DOI: 10.1159/000444895.

5. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M: Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. J Pediatr 2012; 161: 397–403.e1. In: Advances in neonatal pulmonary hypertension. Neonataly 2016; 109:334-344. DOI: 10.1159/000444895.

6. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endotelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcoline. Nature 1980;288:373-6. In: Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. Jornal de pediatria; 2003, 79(2).

7. Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. Can J Anaesth 1997; 44:973-88. In: Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. Jornal de pediatria; 2003, 79(2).

8. Moncada S, Palmer RMJ, Higgis EA. Nitric oxide. Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43:109-34. In: Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. Jornal de pediatria; 2003, 79(2).

9. Vallance P. Nitric oxide: therapeutic opportunities. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:1-10. In: Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. Jornal de pediatria; 2003, 79(2).

10. Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F, Scherrer-Crosbie M, Aretz TH, Hajjar R, Picard MH, Huang PL. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/ endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. Circulation. 2001;104:448–454. In: Fadel PJ. Nitric oxide and cardiovascular regulation:beyond the endothelium. Hypertension,2017;69:00-00. DOI:10.1161/HYPERTENSIONNAHA.117.08999.

11. Kuhlencordt PJ, Padmapriya P, Rützel S, Schödel J, Hu K, Schäfer A, Huang PL, Ertl G, Bauersachs J. Ezetimibe potently reduces vascular inflammation and arteriosclerosis in eNOS-deficient ApoE ko mice. Atherosclerosis. 2009;202:48–57. DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.021. In: Fadel PJ. Nitric oxide and cardiovascular regulation: beyond the endothelium. Hypertension,2017;69:00-00. DOI:10.1161/HYPERTENSIONNAHA.117.08999.

12. Szabo C - Alterations in Nitric Oxide Production in Various Forms of Circulatory Shock, em: Fink MP - New Horizons. The Science and Practice of Acute Medicine. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1995;3:2-32. In: Fioreto JR, Carpi MR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA. Óxido nítrico inalatório para crianças com syndrome do desconforto respiratório agudo. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Out/Dez, 2006; 18 (4).

13. Germain JF, Mercier JC, Casadevall I et al - Is there a role for inhaled nitric oxide in pediatric ARDS? Pediatr Pulmonol Suppl, 1995;11:110-112. In: Fioreto JR, Carpi MR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA. Óxido nítrico inalatório para crianças com syndrome do desconforto respiratório agudo. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Out/Dez, 2006; 18 (4).

14. Troncy E, Francoeur M, Blaise G - Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. Can J Anaesth, 1997;44:973-988. In: Fioreto JR, Carpi MR, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA. Óxido nítrico inalatório para crianças com syndrome do desconforto respiratório agudo. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Out/Dez, 2006; 18 (4).

15. Luecke C, McPherson C. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Use of Pulmonary Vasodilators in Term Neonates. Neonatal Network, 2017. 36(3), 160–168. doi:10.1891/0730-0832.36.3.160.

16. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol 2016; 403: 160-173. In: H.-WU, Z.-G.LI, G.LIU, G.-Z. LU, H.-Y. LIANG. Effect of nitric oxide inhalation for the treatment of neonatal pulmonary hypertension. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016; 20:4607-6611.

17. Graça G; Álvaro B; Fernando C. Hipertensão pulmonar e terapêutica com óxido nítrico. Consensos em neonatologia. 2004:89-94. http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos Nacionais Neonatologia 2004/HipertensaoPulmonar.pdf

18. Gnarantmen J ; Finner NN. Neonatal acute respiratory failure. Curr Opinion Pediatr 2000; 12: 227-32. In: Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. Jornal de pediatria; 2003, 79(2).

19. Roberts JD, Shaul PW. Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr. Clin. North Arne: 1993; 40: 983-1004. In: Fineman JR, Zwass MS. Inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Acta Paediatrica Japonica, 1995(37):425-430.

20. Drummond WH, Gregory GA. Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary

hypertension. J. Pediatr; I981; 98: 603-11. In: Fineman JR, Zwass MS. Inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Acta Paediatrica Japonica, 1995(37):425-430.

21. Iwamoto J, Morin FC. Nitric oxide inhibition varies with hemoglobin saturation. J. Appl. Physiol. 1993;75:2332-6. In: Fineman JR, Zwass MS. Inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Acta Paediatrica Japonica, 1995(37):425-430.

22. Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2014;134(2): e420-e426. In: Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

23. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement on inhaled nitric oxide therapy for premature infants. NIH Consens State Sci Statements 2010; 27(5):1-34. In: Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

24. Ho T, Dukhovny D, Zupancic JA, Goldmann DA, Horbar JD, Pursley DM. Choosing wisely in newborn medicine: five opportunities to increase value. Pediatrics 2015;136(2): e482-e489. In: Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality

improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

25. Jacobs P,Finer NN, Robertson CM, Etches P, Hall EM, Saunders LD. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure:results from a Canadian randomized clinical trial. Crit Care Med. 2000; 28:872-878.

26. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. I. Recent developments. Arch Intern Med 1990;150(9):1811-1818. In: Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

27. Fuentes CK, Vallejos CV, Navarro AR. Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud. Rev Chil Pediatr. 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.002.

28. Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, May WL, Landers CD. Implementation of an inhaled nitric oxide protocol decreases direct cost associated with its use. Respir Care 2015;60(5):644-650. In: Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

29. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Recommendations for occupational safety and health standards. MMWR, Atlanta, Ga, US, 1988; 37 (7):1-29. In: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012; 3:70-81.

30. JG. Manual de instruções: monitores NOx:1000, plus, plus sp met. São Paulo, 2016; 1:4-23. Introdução, revisão em 03/08.

31. Miyoshi MH. Síndrome de Aspiração de Mecônio. In: Procianoy RS, Leonce CR (eds.). Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) – Sociedade Brasileira de Pediatria, Ciclo 8. Módulo 2. Porto Alegre: Artmed/Panamericana, 2011. P. 99-145.

32. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido. 2012; 2(3):70-81. In: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012; 2 (3):70-81.

33. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. 1953; 32(4):260-7. In: Oliveira TG, Freire PV, Moreira FT, Moraes JSB *et al*. Escore de Apgar e mortalidade neonatal em um hospital na Zona Sul do município de São Paulo. Einstein 2012;10(1):22-8.

34. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. 1963. Pediatrics; 32:793–800.

35. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-Perinatal Medicine: diseases of the fetus and infant. 9. ed. St Louis: Elsevier-mosby, 2011.

36. Warren JB, Anderson JM. Newborn respitory disorders. Pediatr Ver. 2010;31:487-96.

37. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: 2010 Update. Neonatology. 2010; 97:402-17.

38. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (eds.). Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. 7. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 276-96.

39. Miyoshi MH. Síndrome de Aspiração de Mecônio. In: Procianoy RS, Leonce CR (eds.). Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) – Sociedade Brasileira de Pediatria, Ciclo 8. Módulo 2. Porto Alegre: Artmed/Panamericana, 2011. P. 99-145.

40. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33:696-705.

41. Lopes JMA, Carvalho M, Moreira MEL, Cabral JO. Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro, 1996;72 (3):133-138.

42. Lopes LM. Ecocardiografia pediátrica. Rio de Janeiro, 2014. Revinter, 9.

43. Troster EJ, Kimura HM, Vaz FAC. Aspectos cardiológicos em terapia intensiva neonatal e pediátrica. São Paulo, 2008. Atheneu, 18.

44. Lenkiewicz NE. El embarazo en adolescentes: un tema con variaciones polémicas. Género y Salud en Cifras, 2008 [Internet]. Acesso em 6 mar 2013;6(1):7-11. Disponível em: http://www.facmed.unam.mx/deptos/ salud/genero/boletines/boletin%20V6-1.pdf.

45. Valdés-Dacal S, Essien J, Bardales-Mitac J, Saavedra-Moredo D, Bardales-Mitac E. Embarazo en la Adolescencia Incidencia, Riesgos y Complicaciones. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2002;28(2):84-8.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 569, de 1º de junho de 2000. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt0569_01_06_2000_rep.html

47. Organização Mundial de Saúde. Declaração da OMS sobre Taxas de Cesáreas. Human Reprodution Programme [s.d]. WHO/RHR/15.02 Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/en/.

48. Goldani, M. Z., Barbieri, M. A., da Silva, A. A. M., Gutierrez, M. R. P., Bettiol, H., & Goldani, H. A. S. (2013). Cesarean section and increased body mass index in school

children: two cohort studies from distinct socioeconomic background areas in Brazil. Nutrition Journal, 12(1). Doi:10.1186/1475-2891-12-104.

49. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Fanaroff AA. (2000). Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. Pediatrics, 105(1), 14–20. doi:10.1542/peds.105.1.14.

50. Wessel D, Adatia I, Thompson J, Kane J, Van Marter L, Stark A, Kourembanas S. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for PPHN. Pediatr Res 1996;39:252A. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

51. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome - an update. Pediatr Clin North Am 1998; 45: 511-29.

52. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 1999. p. 494-7.

53. Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration sindrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 18-23.

54. Guinsburg R, Miyoshi MH. Síndrome da aspiração de mecônio. In: Alves Filho N, Trindade Filho O, organizadores. Clínica de perinatologia - aparelho respiratório em neonatologia. 1. ed. v. 1. São Paulo: Editora Médica e Científica; 2001. p. 273-90.

55. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing surfaxin (lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. Pediatrics 2002; 109: 1081-7.

56. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005;365(9462):891-900.

57. Bhalla AK, Yehya N, Mack WJ, Wilson ML, Khemani RG, Christopher J. L. Newth CJL. The Association Between Inhaled Nitric Oxide Treatment and ICU Mortality and 28-Day Ventilator-Free Days in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 2018; 46:1803–1810. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003312.

58. Carey WA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH. Inhaled nitric oxide in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome. Pediatrics. 2018;141: e20173108. In: Collura CA, Mara KC, Weaver AL, Clarck RH, Carey WA. Outcomes of early inhaled nitric oxide use in premature African American neonates. Journal of Perinatology. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41372-018-0232-6.

59. Driscoll CAH, Davis NL, Miles M, El-Metwally D. A quality improvement project to improve evidence-based inhaled nitric oxide use. Respiratory Care, 63(1), 20-27. DOI:10.4187/respcare.05619.

60. Steinhorn RH. Advances in neonatal pulmonary hypertension, Children's National Health System, George Washington University, Washington, D.C., USA, Neonatology, 2016; 109:334-344.

61. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

62. Collura CA, Mara KC, Weaver AL, Clarck RH, Carey WA. Outcomes of early inhaled nitric oxide use in premature African American neonates. Journal of Perinatology. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41372-018-0232-6. Received: 2 May 2018 / Revised: 2 July 2018 / Accepted: 15 August 2018© Springer Nature America, Inc. 2018.

63. Suzuki S, Togari H, Potenziano JL, Schreiber MD. Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension: the Japanese experience. J. Perinat. Med. 2017.Disponível em: http://doi.org/10.1515/jpm-2017-0040.

64. Sehgal A, Callander I, Stack J, Momsen T, Levis-Sterling. Experience with inhaled nitric oxide therapy in hypoxic respiratory failure of the newborn. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2005; 47:245-9. In: Abdallah VOS, Ferreira DMLM, Neves AS, Diogo DM, Diogo PM, Steffen SP, Guimarães EC. Óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Revista Médica de Minas Gerais 2012; 22(4):374-379.

65. Mercier JC, Dehan M, Breart G, Clement S, O'Nody P. Inhaled nitric oxide in neonatal respiratory failure. Pediatr Res 1998;43:290A. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

66. Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Kendrick DE, *et al*. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. Am J Perinatol. 2009; 26:317–22. In: Suzuki S, Togari H, Potenziano JL, Schreiber MD. Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension: the Japanese experience. J. Perinat. Med. 2017.Disponível em: http://doi.org/10.1515/jpm-2017-0040.

67. Roberts JD Jr., Fineman J, Morin FC III, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Thusu KG, Zayek M, Zwass MS, Zellers TM,WylamME,Gross I, ZapolWM,HeymannMA. Inhaled nitric oxide gas improves oxygenation in PPHN. Pediatr Res 1996;39:241A. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

68. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992;340:819–820. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

69. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992; 340:818–819. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

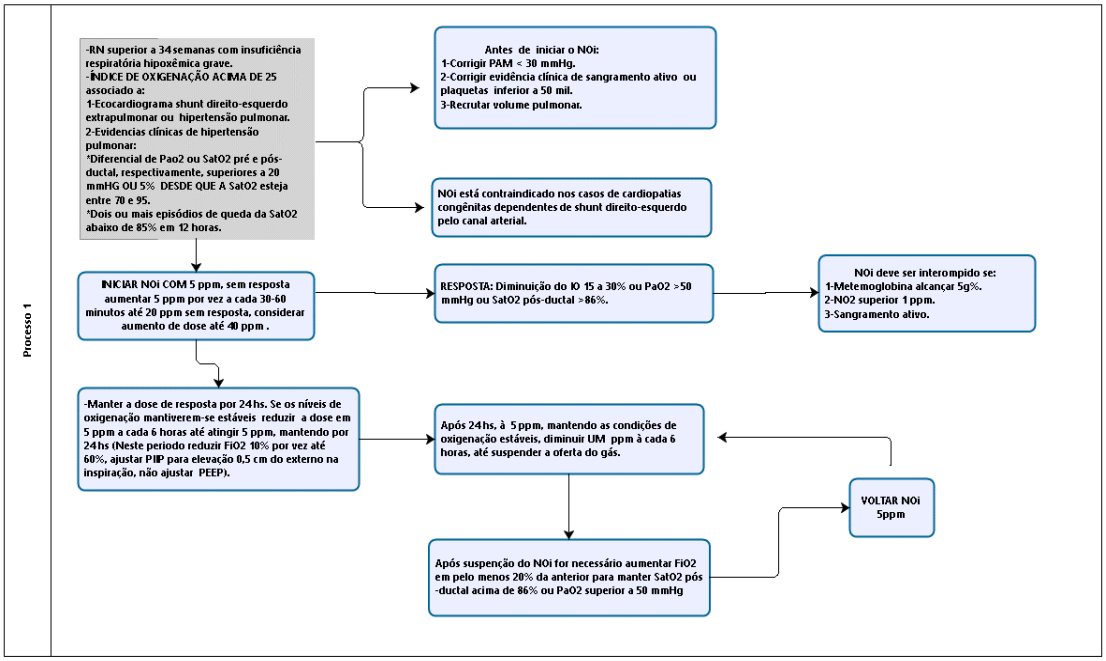
70. Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowski A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: Dose response. J Pediatr 1994;124:302–308. In: Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. N.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.

71. Genova TD, Sperling C, Gionfriddo A, Silva Z, Davidson L, Macartney J, Finelli M, Jankov RP, Laussen PC. A Stewardship Program to Optimize the Use of Inhaled Nitric Oxide in Pediatric Critical Care.Q Manage Health Care, 2018;27(2):74-80.

72. Simsic JM, Harrison S, Evans L, McClead R, Teske D; Institute of Healthcare Improvement. Reducing variation in the use of inhaled nitric oxide. Pediatrics. 2014;133:e1753–e1758. doi:10.1542/peds.2013-4011. In: Genova TD, Sperling C, Gionfriddo A, Silva Z, Davidson L, Macartney J, Finelli M, Jankov RP, Laussen PC. A Stewardship Program to Optimize the Use of Inhaled Nitric Oxide in Pediatric Critical Care.Q Manage Health Care, 2018;27(2):74-80.

10 APÊNDICES

10.1 FLUXOGRAMA DO USO DO NOi



MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012.

10.2 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIOS (TCDU)

Título do projeto:

"**ANÁLISE DO CUSTO EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR DE RECÉM NASCIDOS INTERNADOS NAS UTIs NEONATAIS DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS** "

Orientadora do projeto: Profa. Dra. Walusa Assad Gonçalves Ferri

Pesquisador responsável: Rodrigo Duarte Ferreira

E-mail: rodrigoecarla12@yahoo.com.br

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (AM) e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SP)

Setor/Departamento: Programa de Pós-Graduação Saúde da Criança e do Adolescente

Telefone para contato: (92)98802-5783

Os autores do projeto de pesquisa comprometem-se a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes a pacientes atendidos no(a) (local de realização/atendimento: ***INSTITUTO DA MULHER DONA LINDÚ***.

Concordam, igualmente, que estas informações sejam utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes.

Declaram que irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Manaus (Am), _____/_____/2017.

_____

Assinatura do pesquisador responsável

_____

CPF do Pesquisador Responsável

_____

Assinatura do responsável pelo Banco de Dados/Prontuários

_____

CPF do responsável pelo Banco de Dados/Prontuários

10.3 CARTA DE ANUÊNCIA MATERNIDADE DONA NAZIRA DAOU

CARTA DE ANUÊNCIA

Utilizo-me desta para informar que o projeto de pesquisa intitulado **"ANÁLISE DO CUSTO EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR DE RECÉM NASCIDOS INTERNADOS NAS UTIs NEONATAIS DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS"** tendo como pesquisador responsável o Médico e Prof. Esp. RODRIGO DUARTE FERREIRA, tem autorização para realizar coleta de dados nesta Maternidade DONA NAZIRA DAOU, mediante **Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Adriano Jorge** que ficará responsável pela avaliação do projeto.

Informamos ainda que a referida pesquisa **só deverá ser iniciada** após **parecer de aprovação emitido pelo CEP/FHAJ** e a **cópia do parecer Consubstanciado** deverá ser encaminhada à referida Maternidade para apreciação e outras providências.

A **Maternidade DONA NAZIRA DAOU, não será responsável pelos custos da pesquisa** e todos os procedimentos referentes à mesma serão de responsabilidade do Pesquisador.

O pesquisador responsável também se compromete, mediante esta autorização, enviar ao Comitê de Ética em Pesquisa da FHAJ os resultados finais referentes à pesquisa realizada e, sempre que necessário, deverá responder quaisquer questionamentos sobre a mesma.

Manaus, de de 2017.

_____

Diretor-Presidente

10.4 PARECER CONSUBSTANCIADO – CEP

ASJUR/SUSAM
Fls. nº 105

FUNDAÇÃO HOSPITAL
ADRIANO JORGE - FHAJ

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO EFEITO DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR DE RECÉM NASCIDOS INTERNADOS NAS UTIs NEONATAIS DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS

Pesquisador: Rodrigo Duarte Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80230717.2.0000.0007

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa - DPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.475.215

Apresentação do Projeto:

Em conformidade com a NORMA OPERACIONAL 001/2013 do CNS.

Objetivo da Pesquisa:

a.Principal - Avaliar a relação de custo efetividade da introdução do Óxido Nítrico inalatório no tratamento da Hipertensão Pulmonar nos recém-nascidos em UTI Neonatal na cidade de Manaus-AM.

b.Secundários

o Avaliar a mortalidade em recém-nascidos com hipertensão pulmonar nas UTIs Neonatais públicas de Manaus-AM.

o Avaliar o tempo de internação dos recém- nascidos em UTI Neonatal com hipertensão pulmonar.

o Avaliar o tempo de ventilação mecânica dos recém- nascidos com hipertensão pulmonar

o Avaliar as comorbidades dos recém-nascidos com hipertensão pulmonar em uso de Óxido Nítrico Inalatório.

o Avaliar a incidência de hipertensão pulmonar neonatal e seus preditores na cidade de Manaus-AM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos na pesquisa considerando que o pesquisador utilizará dados de prontuários de

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778
Bairro: Cachoeirinha **CEP:** 69.065-001
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3612-2604 **E-mail:** cep@fhaj.am.gov.br

ASJUR/SUSAM
Fls. nº 107

FUNDAÇÃO HOSPITAL
ADRIANO JORGE - FHAJ

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 2.475.215

pacientes internados nas unidades de terapias intensivas neonatais das maternidades Estaduais de Alto Risco do Amazonas no período de jan/2015 a dez/18. Os Benefícios se darão na análise dos dados que demonstrarão que a utilização do Óxido Nítrico como padrão ouro no tratamento de Hipertensão Pulmonar no recém nascido tem eficiência e eficácia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta do projeto é de extrema relevância para a manutenção de indicação de uso de óxido nítrico como padrão ouro nos casos específicos neonatais de hipertensão pulmonar, conforme os critérios de inclusão e exclusão descritos na literatura científica, podendo inclusive subsidiar as direções dos serviços para justificar a manutenção do contrato de prestação de serviço.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Encaminhar para este CEP, relatório dos resultados encontrados e analisados com a aplicação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	ERRATA.pdf	11/01/2018 15:48:45	MÔNICA LIMA DE MELO E MELO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1032728.pdf	22/12/2017 10:25:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PR.pdf	22/12/2017 10:23:50	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TR.jpg	22/12/2017 10:20:40	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Outros	TCUD.jpg	22/12/2017	Rodrigo Duarte	Aceito

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778
Bairro: Cachoeirinha **CEP:** 69.065-001
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3612-2604 **E-mail:** cep@fhaj.am.gov.br

ASJUR/SUSAM
Fls. nº 108

FUNDAÇÃO HOSPITAL
ADRIANO JORGE - FHAJ

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 2.475.215

Outros	TCUD.jpg	10:17:11	Ferreira	Aceito
Outros	TCU.jpg	22/12/2017 10:16:50	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Outros	TC.jpg	22/12/2017 10:16:08	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	22/11/2017 16:13:08	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Outros	dcl.pdf	22/11/2017 16:00:24	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Outros	C1.pdf	21/11/2017 21:35:35	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Outros	1.pdf	21/11/2017 21:31:19	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/11/2017 21:22:35	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	dr.pdf	21/11/2017 21:20:39	Rodrigo Duarte Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

MANAUS, 26 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Andréia Santos Cavalcante
(Coordenador)

Fundação Hospital Adriano Jorge
Prof. Mac. Kajmison Monteiro de Souza
Diretor de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778
Bairro: Cachoeirinha **CEP:** 69.065-001
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3612-2604 **E-mail:** cep@fhaj.am.gov.br

10.5 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA
Título do Projeto: ANÁLISE DO CUSTO EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR DE RECÉM NASCIDOS INTERNADOS NAS UTIs NEONATAIS DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS
Área do Conhecimento: Ciências da Saúde/Medicina/Pediatria/Neonatologia**.**
Instituição onde será realizada: Maternidades: a) Dona Nazira Daou; b) Ana Braga; c) Balbina Mestrinho; d) Alvorada; e) Azilda da Silva Marreiro (Galileia) e f) Instituto da Mulher Dona Lindú.
Nome dos Pesquisadores e Colaboradores: Dr. Rodrigo Duarte Ferreira

2. IDENTIFICAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL		
Nome: Rodrigo Duarte Ferreira		**Telefone:** **(092)** 98802-5783
Profissão: Médico	**Registro no Conselho Nº:** CRM 4857	**E-mail:** rodrigoecarla12@yahoo.com.br
Endereço: **Av. do Cetur- Condomínio Porto Real- Casa 38, Tarumã– Manaus – AM** **CEP: 60022-155**		

TERMO DE ESCLARECIMENTO

Solicitamos a sua autorização para a participação como colaborador no acesso às informações sobre o (a) menor, as quais irão contribuir grandemente com a pesquisa intitulada: "**ANÁLISE DO CUSTO EFETIVIDADE DO ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR DE RECÉM NASCIDOS INTERNADOS NAS UTIs NEONATAIS DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS"**, Município de Manaus. O objetivo desta pesquisa é avaliar a relação de custo efetividade da introdução do Óxido Nítrico inalatório no tratamento da Hipertensão Pulmonar nos Recém-nascidos em UTI Neonatal na cidade de Manaus-AM.

Sua participação é muito importante. O Óxido Nítrico é uma medicação que será usada na doença do seu filho (ou criança pela qual é responsável), que é a pressão nos vasos do pulmão aumentada. Não haverá mudanças no tratamento do seu filho (ou criança pela qual é responsável) se você concordar ou não em participar, a autorização refere-se à coleta de dados do prontuário do seu filho. Os fins desta pesquisa são estritamente acadêmicos. Caso você aceite ou não o (a) seu (a) filho (a) (ou criança pela qual é responsável) utilizará o óxido nítrico para tratamento da hipertensão pulmonar, pois este é o tratamento indicado para a doença dele. Suas respostas e/ou questionamentos serão mantidos em sigilo absoluto, ou seja, seu nome não aparecerá em nenhum momento do estudo, nem o nome de seu (a) filho (a), pois você será identificado apenas por um número.

Você poderá ter acesso a todas as informações sobre a pesquisa, ou recusar-se a participar dela, ou mesmo, retirar seu consentimento a qualquer momento. Lembramos também, que você NÃO receberá nenhum valor em dinheiro por participar desta pesquisa, por outro lado, você não terá responsabilidade sobre quaisquer despesas referentes à realização desta pesquisa.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E

GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O (s) pesquisador (es) irá (ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo NÃO acarretará custos para você e NÃO será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

No entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento ***em dinheiro das despesas efetuadas***. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação de seu (a) filho (a) no estudo, será devidamente indenizado (a), conforme determina a lei.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____,

Li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos a que meu/minha filho (a) será submetido (a). A explicação que recebi esclareceu-me sobre riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interrogar sobre quaisquer dúvidas e/ou interromper minha autorização, se assim justificar minha decisão. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

Eu concordo que meu/minha filho (a) participe do estudo.

Manaus, _____ de_____ 2017.

_____	_____
Nome e assinatura do	Nome e assinatura do
Sujeito ou responsável legal	responsável pelo Projeto

10.6 QUESTIONÁRIO E FOLHAS DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES

7.6 QUESTIONÁRIO E FOLHAS DE ACOMPANHAMENTO PACIENTES

FICHA PARA COLETA DE DADOS

FICHA DE AVALIAÇÃO DO USO DO NO

NOME DA MÃE: _____
DATA DO NASCIMENTO DO RN: ____/____/_____ **NUM. PRONTUÁRIO:** _____
IDADE DA MÃE: _____ **TELEFONE:** ( ) _____
MATERNIDADE DE NASCIMENTO: _____
ENDEREÇO DA MÃE: _____
DOENÇAS PRÉVIAS: NENHUMA ☐ HAS ☐ DIABETES ☐ OUTRAS ☐

INTERCORRÊNCIAS NA GESTAÇÃO: NENHUMA ☐ DHEG ☐ . DIAB.GEST. ☐ TPP ☐ .

CORAMINIONITE ☐ STORCH ☐ QUAL? _____

CORTICOTERAPIA: SIM ☐ NÃO ☐

IDADE GESTACIONAL SEM: <34 SEM: ☐ ≥ 34 < 37: ☐ 37- <42: ☐ ≥ 42: ☐

ESCOLARIDADE MATERNA: FUNDAMENTAL : ☐ MÉDIO: ☐ SUPERIOR: ☐

FUMANTE: SIM ☐ NÃO ☐

ALCOOLISMO: SIM ☐ NÃO ☐

USO DE DROGAS: SIM ☐ NÃO ☐

SE SIM QUAL? _____

GESTA: **PARTO:** **CES:** **NORMAL:** ☐ **ABORTO:** ☐

NÚMERO DE CONSULTAS DE PRÉ-NATAL: _____

SEXO: MASCULINO: ☐ FEMININO: ☐

GEMERALIDADE: SIM ☐ NÃO ☐ Nº _____

REANIMAÇÃO: NÃO ☐ VPP EM AR AMBIENTE ☐ VPP O_2 ☐ IT ☐ MC ☐

MEDICAÇÕES ☐

APGAR: 1º: 5º : 10º: 15º : 20º:

PESO: _____ **AIG** ☐ **PIG** ☐ **GIG** ☐

IDADE GESTACIONAL: ☐ ☐

TIPO DE PARTO: NORMAL CESARIANA

TEMPO DE BOLSA ROTA: _____

APRESENTAÇÃO: CEFÁLICA ☐ PÉLVICO ☐ OUTROS ☐

10.7 DADOS DA INTERNAÇÃO

- **PATOLOGIA ASSOCIADA À HIPERTENSÃO PULMONAR: _____**

_____

_____

- **DIAS DE INTERNAÇÃO**: _____
- **DIAS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA**: _____
- **DIAS DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA: _____**
- **CRITÉRIOS USADOS PARA INDICAR O ÍNICIO DO ÓXIDO NÍTRICO: _____**
- **IDADE DA INTRODUÇÃO DO ÓXIDO: _____**
- **INDICE DE OXIGENAÇÃO (ANTES E DEPOIS DA INTRODUÇÃO DO ÓXIDO): _____**
- **TEMPO DE UTILIZAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO: _____**

INICIAL E 24 HORAS APÓS A DOSE EFETIVA DE ÓXIDO NÍTRICO:

ECOCARDIOGRAMA:
Primeiro Eco:
Segundo Eco:
Terceiro Eco;

INICIAL E 24 HORAS APÓS A DOSE EFETIVA DE ÓXIDO NÍTRICO:

DIA										
HORA										
PH										
PaO2										
PaCO2										
BIC										
BE										
SAT DE O2										
REL.PO2/FIO2										
IND. DE OXIGENAÇÃO										
MAPXFIO2%/PaO2										
Gradiente alvéolo- arterial de O2=P(A-a)O2=[(FiO2x6,35)-(PaCO2x1,25)]-PaO2										

NO												
DIA												
HORA												

NO2												
DIA												
HORA												

METAHEMOGLOBINA											
DIA											
HORA											

COMORBIDADES (GASTROSTOMIA, CRISE CONVULSIVAS)

_____

_____

_____

OUTROS EXAMES (TP/TTPA; HEMOCULTURA):

ÓBITO (DIAS DE ÓBITO, CAUSA DO ÓBITO):

_____

MOD.VENT. MEC.:	INICIAL E 24 HORAS APÓS A DOSE EFETIVA DE ÓXIDO NÍTRICO.										
DATA											
HORA											
PIIC											
PEEP											
FIO2											
TI											
FR											
FLUXO											