|  |
| --- |
| **OBJETIVO** |
| Padronizar as indicações e forma de uso do óxido nítrico inalatório na Clínica Santa Helena. |
| **DOCUMENTOS NECESSÁRIOS** |
| * MAN.DT.003 - MANUAL PARA USO DO EQUIPAMENTO DE ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO;
* RELATÓRIO PARA GASOTERAPIA DE ALTO CUSTO: ÓXIDO NÍTRICO;
* FORM.DT.026 – FORMULÁRIO PARA ANOTAÇÕES DA ENFERMAGEM RELATIVO AO USO DO ÓXIDO NÍTRICO.
 |
| **PROTOCOLO** |
| Pediatra | Identificar o paciente com hipertensão pulmonar: colher gasometria arterial, solicitar ecocardiograma de urgência (e demais exames conforme protocolo); |
| Prescrever óxido nítrico após confirmação, de acordo com o protocolo; |
| Preencher o RELATÓRIO PARA GASOTERAPIA DE ALTO CUSTO: ÓXIDO NÍTRICO;  |
| Entregar o relatório preenchido para enfermeiro do setor; |
| Cardiopediatra | Realizar ecocardiograma de urgência para confirmação da hipertensão pulmonar (HP); |
| Enfermeira | Receber o RELATÓRIO PARA GASOTERAPIA DE ALTO CUSTO: ÓXIDO NÍTRICO, preenchido pelo médico, e repassar para o secretário clínico da unidade;* Na ausência de secretário clínico, acionar a supervisão (noturna ou administrativa, conforme rotina da CSH), para proceder a autorização de convênio;

**OBSERVAÇÃO***: Como se trata de terapia emergencial, não é necessário aguardar a autorização para início do uso;* |
| Montar o sistema de administração, conforme protocolo; |
| Solicitar a troca do cilindro quando estiver no final |
| Técnica de enfermagem | Conferir se o óxido nítrico consta na prescrição médica; |
| Anotar no FORM.DT.026 – FORMULÁRIO PARA ANOTAÇÕES DA ENFERMAGEM RELATIVO AO USO DO ÓXIDO NÍTRICO, para fins de cobrança;* Usar um formulário por dia e anotar de 1/1 hora.
 |

|  |
| --- |
| **PROTOCOLO CLÍNICO** |
| **O QUE É HIPERTENSÃO PULMONAR (HP) DO RECÉM-NASCIDO (RN)?** |
| A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) ocorre quando a resistência vascular pulmonar (RVP) permanece anormalmente elevada após o nascimento, resultando em desvio de sangue da direita pelo forame oval e/ou canal arterial, o que leva à hipoxemia grave que pode não responder à suporte respiratório convencional. A prevalência de HPPN foi estimada em 1 a 2 por 1.000 nascidos vivos. O parto cesariano aumenta o risco (89 x 11%) em relação ao normal, assim como diabetes materno e Apgar < 7 no primeiro minuto. |
| **QUAIS AS PRINCIPAIS CAUSAS DE HP NO RN?** |
| As causas de HP podem ser:* **Mal adaptação da transição vascular (primária) com parênquima pulmonar NORMAL** ou com hipofluxo:HPPN idiopática (10-20% dos casos); RN asfixiados (acidemia), uso de AINES pela gestante com fechamento do canal na gestação, RN com sepse;
* **Mal adaptação da transição vascular com doença do parênquima** (secundária): SAM, DRP (membrana hialina), pneumonia, DBP (displasia bronco-pulmonar grave);
* **Secundária a hipodesenvolvimento do parênquima pulmonar:** hérnia diafragmática, agenesia renal, compressão por má formação adenomatosa cística ou hipoplasia vascular pulmonar (síndromes). Nestes casos, a resposta ao óxido nítrico tende a ser menor.
 |
| **QUAL A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO ADEQUADO, INCLUINDO O ÓXIDO NÍTRICO?** |
| Quando não tratada, a mortalidade ultrapassa 50% e reduz para 7-10% com o tratamento adequado. Os sobreviventes frequentemente cursarão com grandes morbidades ao longo da vida, incluindo paralisia cerebral (10%), comprometimento cognitivo (15-20%), perda auditiva (25%) e lesão pulmonar crônica. |
| **QUANDO DEVO SUSPEITAR QUE UM RN APRESENTA HIPERTENSÃO PULMONAR?** |
| A suspeita deve ser levantada quando:* Saturação em membros inferiores (pós-ductal) < 92% com FiO2 de 100%;
* Grau de hipoxemia importante (geralmente uma PaO2 < 60 mmHg com FiO2 > 60% em gasometria de membros inferiores: pós-ductal), desproporcional ao grau do desconforto respiratório ou ao grau de lesão pulmonar;
* Os pacientes podem se apresentar também extrema labilidade com queda da saturação e piora da perfusão ou queda na pressão arterial durante a manipulação (crises de hipertensão pulmonar, definidos por dois ou mais episódios de queda de saturação < 85% no período de 12 horas sem outra causa que justifique);
* Diferença de saturação entre o membro superior direito e um dos membros inferiores maior que 10%;
* Diferença entre a PaO2 no membro superior direito e a PaO2 em algum dos membros inferiores superior a 20 mmHg.
 |
| **QUAIS OS EXAMES DEVO SOLICITAR DIANTE DE UM RN COM SUSPEITA DE HP?** |
| 1. Triagem infecciosa do RN: ajuda a identificar pneumonia/sepse como causa primária;
2. Radiografia de tórax: inespecífico
	1. Periferia sem trama pulmonar (hipofluxo pulmonar), mais comum na HPPN idiopática;
	2. Radiografia da doença primária que causou a HP: alças intestinais no tórax na hérnia diafragmática, padrão misto na SAM, condensação nas pneumonias ou na membrana hialina, padrão em sino nas hipoplasias, etc.;
3. **Ecocardiograma (padrão-ouro):** importante para o diagnóstico da HP, avaliação da repercussão (função do miocárdio do VE e do VD) e também para diagnóstico diferencial com cardiopatias cianosantes. Para uso de óxido nítrico, o ecocardiograma deverá apontar sinais de HP moderada a importante por meio de sinais indiretos e quando possível pela inferência da pressão na artéria pulmonar por meio do jato tricúspide (quando for possível medir o gradiente chamaremos de HP moderada quando a pressão arterial pulmonar for pelo menos > 50% o valor da PA sistólica do RN e importante quando for > 2/3 o valor da PA sistólica no momento do exame);
4. **Gasometria arterial:** coletar em membro inferior ou em membro superior esquerdo (pós-ductal) para cálculo do índice de oxigenação pela seguinte fórmula:

**onde**: IO = índice de oxigenação;IO = FiO2  x MAPPaO2FiO2 = fração inspirada de oxigênio dada em %;MAP = pressão média nas vias aéreas oferecida pelo ventilador (no painel frontal);PaO2 = pressão parcial do oxigênio dado na gasometria arterial.*Exemplo: RN intubado, com FiO2 de 80%, com PAM = 15 cmH2O e PaO2 na gasometria em 40 mmHg: 80 x 15/ 40 = 30. Ou seja, o IO = 30 (indicativo de necessidade óxido nítrico, quando ≥ 25)*Dentro da fisiopatologia da HP, é considerado um IO:* Importante: se *≥ 25;*
* Moderado: entre 15 a 24;
* Leve: quando ≤ 14.
 |
| **QUAIS AS MEDIDAS INICIAIS DEVEM SER TOMADAS PARA TODO RN COM SUSPEITA DE HP MODERADA A IMPORTANTE?** |
| * Minimizar estimulação ambiental, cobrindo os olhos com venda e tapando ouvidos com tampão de algodão, aplicando manipulação mínima;
* Tratamento para causa base:
1. Surfactante exógeno: tentar como terapia de resgate nas patologias em que há deficiência ou inativação do surfactante como SDR ou SAM, na dose de 200mg/kg intra-traqueal (se necessário pode-se repetir uma dose de 100mg/kg após 12 horas) ;
2. Antibióticos na suspeita de pneumonia ou sepse, cirurgia para hérnia diafragmática, etc.
* Manter oxigênio a 100% durante o tratamento inicial;
* Monitorização em UTIN, com oxímetro no braço direito e em um dos pés para avaliar gradiente;
* Analgesia e sedação:
	1. Usar sempre um opióide (fentanil, morfina, etc);
	2. Associar benzodiazepínico sempre que necessário (midazolan);
	3. Nos pacientes graves com saturação baixa e que não estejam acoplados e entregues a ventilação, ou muito lábeis a manipulação, usar um bloqueador neuromuscular (rocurônio contínuo preferencial);
* Corrigir distúrbios metabólicos e ácido-base: hipoglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, etc.;
* **Manter hematócrito elevado entre 40 e 45%;**
* **SILDENAFIL:** (Classe IIa; Nível de evidência B)

a. HP moderada: 0,5 a 1 mg/kg/dose de 8/8 horas;b. HP importante: * + 1. Prematuros: 1 mg/kg/dose 6/6 horas;
		2. A termo: 1 – 2 mg/kg/dose 6/6 horas (no caso de sinais de choque ou resíduo amarelo-esverdeado, passar a medicação, clampear a sonda por uma hora e reabrir depois). Possui efeito sinérgico com óxido nítrico.
 |
| **DEVO USAR DROGAS VASOATIVAS ASSOCIADAS?** |
| Sim, as aminas são importantes por melhorar o débito cardíaco e melhorar a oferta de oxigênio aos tecidos. A escolha depende da clínica da circulação e da função miocárdica.* **Adrenalina (0,1 a 1 mcg/kg/min)** é uma ótima opção pois aumenta a pressão sistêmica ajudando a “forçar” a passagem nos shunts (FOP e canal) da esquerda para direita. Ajuda também na contratilidade do VD;
* Associação de **dopamina (5-10 mcg/kg/min) + dobutamina (7,5-15 mcg/kg/min)** também é uma opção, baseado nos estudos com choque séptico neonatal. Doses de dopamina acima de 10 mcg/kg/min aumentam a hipertensão pulmonar e não devem ser utilizadas;
* **Milrinona (PrimacorR):** ótima opção nos casos de HP moderada a importante com sinais de disfunção do VD (septo IV retificado, disfunção sistólica do VD, hipertrofia do VD). Auxilia na redução da pressão pulmonar e mantém o canal aberto, aliviando o VD. Não fazer dose de ataque. Iniciar na dose de 0,350 mcg/kg/min e titular até 1 mcg/kg/min se necessário. É sugerido garantir que o paciente não tenha hipovolemia antes de iniciar (expansão se necessário) e preferencialmente associar adrenalina pelo risco de hipotensão (Classe IIa; B).
 |
| **POSSO USAR BICARBONATO (CONTÍNUO OU INTERMITENTE) PARA MANTER ALCALEMIA, DE FORMA A REDUZIR A HIPERTENSÃO PULMONAR?** |
| Não. Os efeitos maléficos da alcalemia (dificulta oferta de oxigênio aos tecidos, gera hipocalcemia com piora da função miocárdica, promove isquemia cerebral, aumenta osmolaridade e risco de HPIV, gera hipervolemia e risco de edema cerebral) superam os benefícios. A indicação do bicarbonato seria apenas em pequenas alíquotas de 1-2 mEq/kg/dose para ajuste do pH objetivando mantê-lo > 7,15. Caso o paciente esteja com acidose metabólica refratária, o manejo adequado é diálise peritoneal. |
| **COMO FUNCIONA A INALAÇÃO DO GÁS ÓXIDO NÍTRICO NO MANEJO DA HIPERTENSÃO PULMONAR?** |
| O óxido nítrico (NO) é um gás de radical livre incolor, inodoro, facilmente difusível e altamente reativo, introduzido na prática clínica como um vasodilatador pulmonar seletivo de ação curta. Agora, entende-se que o NO desempenha papéis vitais em muitos processos fisiológicos além da vasodilatação, incluindo a regulação da neurotransmissão, crescimento celular, inflamação e função plaquetária. O iNO exógeno é um vasodilatador pulmonar seletivo que atua diminuindo a pressão da artéria pulmonar, com pouca interferência na resistência vascular sistêmica, não prejudicando a hemodinâmica do paciente. **No tratamento de hipertensão pulmonar moderado e grave, o vasodilatador padrão ouro é o óxido nítrico para recém nascidos.** |
| **QUAIS SÃO OS PACIENTES QUE SE BENEFICIARÃO DO USO CONFORME RECOMENDAÇÕES DA LITERATURA ATUAL?** |
| Além de atuar no tratamento permitindo a redução da mortalidade, a gasoterapia com Óxido Nítrico permite reduzir a necessidade de apoio da ECMO (circulação extracorpórea, não disponível em nosso estado) nos seguintes cenários clínicos:* Em RN nascidos a termo ou termo tardio (idade gestacional ≥ 34 semanas) e a curto prazo com hipertensão pulmonar, confirmada com ecocardiografia (moderada a importante) **E** cálculo do IO ≥ 25 (Classe I; Nível de evidência A);
* Em RN prematuros (≤ 33 semanas) com hipoxemia grave, desde que esteja comprovado clinicamente que a hipoxemia grave esteja relacionada diretamente à fisiologia da hipertensão pulmonar, uma vez descartada que o motivo principal seja secundário a doença pulmonar parenquimatosa (ex.: DRP onde se beneficie do surfactante previamente). Estes quadros geralmente se encontram associados à hipoplasia pulmonar associado à ruptura prolongada de membranas e ou oligodrâmnio (Classe IIa; Nível de evidência B). Nesta situação clínica, será necessário a ciência e o acordo do médico diarista para uso;
* Em RN com Displasia broncopulmonar (DBP) estabelecida e HP sintomática grave (Classe IIa; Nível de Evidência C). Nesta situação clínica, será necessário a ciência e o acordo do médico diarista para uso.
 |
| **QUANDO ESTARÁ CONTRAINDICADO O USO DO ÓXIDO NÍTRICO APESAR DOS CRITÉRIOS TEREM SIDO PREENCHIDOS?** |
| **CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS:*** Cardiopatia congênita conhecida ou suspeita com aumento da pressão venosa pulmonar (ex.: DATVP) ou onde a perfusão sistêmica é dependente do desvio extrapulmonar da direita para a esquerda (ex.: estenose aórtica, coarctação de aorta crítica, interrupção do arco aórtico e SHCE).

**CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS:*** Hemorragia intraventricular grave (HIPV grau III ou IV) conhecida ou suspeita;
* Hemorragia pulmonar ou gastrointestinal com sangramento ativo.

**SEJA CAUTELOSO AO PRESCREVER PARA:** * Prematuros abaixo de 28 semanas de gestação durante os primeiros 3 dias de vida (devido ao alto risco de HIPV). Idealmente, o ultrassom craniano deve ser realizado antes do início;
* RN com alto risco para sangramento (por exemplo, trombocitopenia < 50.000/mm3) e/ou coagulopatia ou diátese hemorrágica.
 |
| **QUAIS OS CRITÉRIOS DEVEM SER PREENCHIDOS ANTES DE INICIAR O USO DO ÓXIDO NÍTRICO PARA TRATAMENTO DA HP EM NEONATOLOGIA?** |
| * História compatível;
* Gasometria Arterial, coletada em membros inferiores ou em MSE, com Índice de Oxigenação (IO) ≥ 25;
* Tratamento convencional otimizado (surfactante quando indicado);
* Não preencher critérios de contra-indicação absoluta;
* Ecocardiograma confirmando HP moderada a importante

**OBSERVAÇÃO***: Se a clínica é sugestiva com gasometria confirmando hipóxia severa, com previsão de demora para ecocardiograma em mais de 3 horas, pode-se fazer a prova terapêutica por 1 hora, mantendo o óxido nítrico enquanto aguarda o ecocardiograma.* |
| **COMO PRESCREVER O ÓXIDO NÍTRICO ?** |
| **Dose inicial: 20 ppm** (partes por milhão)Se não houver resposta (definição de resposta na próxima pergunta), apenas em RN a termo (e não nos prematuros) poderá ser aumentada até a dose 40 ppm. Acima de 40 ppm tem maior potencial de causar toxicidade sem evidência de benefício adicional.  |
| **COMO DEFINIR SE HOUVE OU NÃO RESPOSTA?****OBSERVAÇÃO: EM CASO DE NÃO RESPOSTA, DEVE SER IMEDIATAMENTE SUSPENSO** |
| * Quando o paciente apresenta HP responsiva ao tratamento com óxido nítrico, a resposta ao tratamento SERÁ BEM RÁPIDA;
* A avaliação do tempo de resposta deve ser de 30 a 60 minutos NO MÁXIMO;
* Evite alterações na ventilação ou na concentração de óxido nítrico durante a primeira hora de avaliação;
* **Ao final da primeira hora uma nova gasometria arterial deverá ser realizada;**
* Dependendo do tipo de resposta após a primeira hora, seguir a conduta recomendada na tabela a seguir:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TIPO DE RESPOSTA** | **AUMENTO DA PaO2 na gasometria** | **AUMENTO DA SATURAÇÃO** | **CONDUTA** |
| **COMPLETA** | > 20 mmHg | > 10% | 1. Tente reduzir a FiO2 pelo menos 10 a 20% se Saturação > 93%;
2. Estabelecido o FiO2 ideal, deixe o iNO a 20 ppm por no mínimo 6 horas.
 |
| **PARCIAL** | Entre10 - 20 mmHg | 5 a 10% | 1. Tente reduzir a FiO2 pelo menos 5 – 10%, se Saturação > 93%;
2. Estabelecido o FiO2 ideal, deixe o iNO a 20 ppm por no mínimo 6 horas
 |
| **SEM RESPOSTA** | < 10 mmHg | < 5% | 1. Não foi possível reduzir nada a FiO2 (ou reduziu < 5%)
2. Optar por uma destas condutas:
	1. pode-se interromper principalmente quando a causa base for hipodesenvolvimento pulmonar
	2. OU aumentar até 40 ppm.
 |

 |
| **POSSO AUMENTAR ATÉ 40 PPM?** |
| Sim, desde que siga os pré-requisitos:* Não ser prematuros < 34 semanas;
* Ter uma radiografia comprovando a inexistência de pneumotórax hipertensivo;
* Garantia de ajustes de ventilação adequado;
* Suporte circulatório adequados.

A estratégia será aumentar 5 ppm de cada vez a cada 30 minutos e colher nova gasometria ao final dos 30 minutos, observando a resposta, conforme tabela acima. Em caso de não resposta, permanecer aumentando até 40 ppm e caso não responda proceder a **INTERRUPÇÃO IMEDIATA** (sem desmame) do gás. |
| **COMO FAZER O DESMAME DO ÓXIDO NÍTRICO?** |
| Após 6 horas do início do tratamento e uma vez a cada plantão, verificar a possibilidade de desmame do óxido nítrico, baseado na evolução clínica e gasométrica. Considere o desmame quando o paciente estiver estável clinicamente, com e FiO2 < 0,6, mantendo a saturação pós ductal (em membros inferiores) > 90%.**PROTOCOLO de desmame (REDUÇÃO A CADA 4 ou 6 h):*** Reduzir pela metade no início (ex.: de 20 ppm para 10 ppm);
* A cada 4-6 horas ir reduzindo pela metade até chegar em 5 ppm (ex.: reduzir de 10 para 5 ppm);
* Quando chegar em 5 ppm, reduzir de 1 em 1 ppm a cada 2 - 4 horas até suspensão;
* Antes de interromper o iNO, aumentar temporariamente a FiO2 em 10 a 20% por 10 minutos (pré-oxigenação) e voltar aos valores prévios após a suspensão;
* Duração média do tratamento: 2 a 5 dias.

*Os RN que permanecem hipoxêmicos com evidência de HPPN por mais de 5 dias têm maior probabilidade de ter uma causa subjacente de tônus ​​vascular pulmonar desregulado, hipoplasia pulmonar grave ou lesão pulmonar progressiva e a continuação deve ser discutida com equipe multidisciplinar.* |
| **E SE ACONTECER AUMENTO DA NECESSIDADE OXIGÊNIO ACIMA DE 20% DE FIO2, (HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR REBOTE) DURANTE O DESMAME?** |
| Neste caso, seguir os seguintes passos:* Retornar à dose anterior de iNO por um período mínimo de 4 horas e promover um desmame mais lento, dependendo da dose que está em uso:
	1. Se acima de 20 ppm, reduzir 5 ppm por vez;
	2. Entre 10 e 20 ppm, reduzir 2 ppm por vez;
	3. < 10 ppm, reduzir 1 ppm por vez.
* Não esquecer da pré-oxigenação antes do desmame de 1 ppm a OFF, conforme descrito acima;
* Se ainda não estiver em uso, prescrever sildenafil;
* Somente reiniciar o gás após desligado (neste caso em 5 ppm) se saturação em membros inferiores voltar a ficar abaixo de 86% ou PaO2 pós-ductal (MMII ou MSE voltar a ficar menor que 50 mmHg).
 |
| **QUAIS A PRINCIPAL COMPLICAÇÃO ASSOCIADA AO USO DO ÓXIDO NÍTRICO?** |
| A toxicidade potencial do iNO inclui a metahemoglobinemia secundária a concentrações excessivas de iNO ou metabolismo prejudicado, lesão pulmonar relacionada a níveis aumentados de dióxido de nitrogênio durante a administração e contaminação do ar ambiente. No entanto, o iNO parece ser seguro quando administrado na dose terapêutica de 20 ppm, com a devida monitorização de dióxido de nitrogênio (NO2) e metahemoglobina.

|  |  |
| --- | --- |
| **DIÓXIDO DE NITROGÊNIO (NO2 )** | **CONDUTA** |
| **NO2 > 2 ppm** | Desmame o iNO o mais rapidamente possível |
| **NO2 entre 1 a 2 ppm** | Manter alerta  |
| **NO2 < 1 ppm** | Seguro  |

|  |  |
| --- | --- |
| **METAHEMOGLOBINA** | **CONDUTA** |
| **Acima de 2,6**  | Desmame o iNO o mais rápido possível |
| **< 2,5%** | Seguro  |

 |

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Shah DM, Kluckow M. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). Journal of paediatrics and child health 2011; N26
2. Kumar P, Committee on F, Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. Pediatrics 2014; 133(1): 164–170
3. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015; 132(21): 2037–2099.
4. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 1: CD000399

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Elaborado por:** | **Revisado por:**  | **Aprovado por:** | **Validado por:** |
| PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHICoord. Neonatologia | MARCOS ALVES PAVIONEDiretor técnico | MARCOS ALVES PAVIONEDiretor técnico | ULLY MARIANNE F. LEMOSCoordenadora da Qualidade |
| **Data: 16/07/2020** | **Data: 16/04/2024** | **Data: 16/04/2024** | **Data: 18/04/2024** |
| **Assinaturas e carimbo:**  |

**Histórico das últimas duas revisões**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **N°** | **Descrição das alterações:** | **Data:** |
| 1. | Ajuste conforme gestão de documentos (2 anos)  | 16/04/2024 |
| 2. |  |  |