



Expertos Invitados

EL PAPEL DE LA PANCREATECTOMIA PROXIMAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS CRONICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. George H. Sakorafas

Surgeon, Consultant. GI Surgery, Endocrine Surgery

El manejo de la pancreatitis crónica (PC) es un problema difícil y que plantea desafíos. El tratamiento inicial es casi siempre de tipo conservador; sin embargo, se requerirá la realización de cirugía en un subgrupo selecto de pacientes. Las indicaciones para ésta en casos de PC incluyen el dolor incapacitante y médicalemente intratable, la sospecha de neoplasia y las complicaciones de órganos adyacentes, como las obstrucciones gastrointestinales y biliares, la formación de seudoquistes, hemorragia, etc.¹⁻⁴

Antes de 1985, el énfasis quirúrgico y la filosofía resectiva estaban basados en la creencia de que el grado o cantidad de dolor pancreático era proporcional al tamaño del parénquima comprometido. En general, las resecciones distales subtotalas se realizaban desde la cola y hacia la cabeza del páncreas: 60% al 80% al 95% de las resecciones.^{3,4} Estas resecciones distales evitaban la necesidad de duodenopancreatectomía, la cual requería duodenectomía y anastomosis bilioenterica, las cuales, en aquella época, acarreaban morbilidad y mortalidad operatorias significativas. Los resultados a largo plazo eran malos, no sólo en cuanto al alivio del dolor sino también por las insuficiencias pancreáticas endocrinas y exocrinas resultantes ocasionadas por el 80% al 95% de las resecciones. Durante las tres últimas décadas, avances de importancia en nuestro entendimiento de la fisiopatología de la PC, la mejoría en las tasas de mortalidad y morbilidad luego de cirugías pancreáticas importantes y la adopción de métodos sofisticados de diagnóstico determinaron cambios en nuestra filosofía quirúrgica para el manejo de la PC.⁴⁻⁶ Con la utilización de métodos por imágenes modernos ahora es posible estudiar los cambios estructurales del páncreas y de los órganos adyacentes y, en consecuencia, el procedimiento quirúrgico puede ser adaptado o ajustado para cubrir las necesidades de cada paciente. Como resultado, en la actualidad se realizan, raramente, resecciones pancreáticas extensas con tejido remanente "a ciegas".²⁻⁶ Por el contrario, las pancreatectomías proximales (incluidas la duodenopancreatectomía y los nuevos procedimientos con resección de la cabeza del páncreas y con preservación del duodeno de acuerdo con Beger y Frey) se utilizan con frecuencia en pacientes seleccionados con PC.⁵ Este trabajo detalla la base fisiopatológica de la pancreatectomía proximal para el manejo de la PC, sus indicaciones y sus resultados.

Base fisiopatológica de la pancreatectomía proximal en la pancreatitis crónica

El dolor es la presentación clínica más frecuente y la indicación principal de cirugía en la PC.^{4,6} Su etiopatogenia parece ser multifactorial y compleja. Dos teorías complementarias ofrecen en estos casos la base fisiológica para la cirugía:

Teoría de la inflamación neural

Los nervios pancreáticos, abundantes en el parénquima pancreático y en los tejidos peripancreáticos, están involucrados en el proceso fibroinflamatorio que caracteriza la PC.^{7,8} Como consecuencia, se producen cambios anatómicos y funcionales en los nervios, principalmente en la vaina perineural.⁹ Neurotransmisores y diferentes noxas locales (por ejemplo, histamina,

serotonina, sustancia P, prostaglandinas, bradicininas, citocinas, acidosis, enzimas pancreáticas digestivas, etc.) son liberados localmente y estimulan los receptores para el dolor debido al daño tisular y a la inflamación visceral,^{8,9} lo que apoya el papel de la inflamación crónica neural en la patogénesis del dolor. Esta teoría sustenta la resección pancreática como método de tratamiento quirúrgico para la PC; los procedimientos de resección logran el alivio del dolor a través de la eliminación del parénquima pancreático lesionado (o del más lesionado), lo que interrumpe la vía neural que transmite el estímulo doloroso.

Teoría del compartimento pancreático

Otra hipótesis alternativa es que el incremento en la presión intersticial y ductal causa un síndrome compartimentalizado “visceral”, el cual puede ser la causa del dolor en la PC. Los nervios pancreáticos sensibilizados por los estímulos químicos nocivos son también hipersensibles a los estímulos mecánicos, como el incremento de las presiones pancreáticas.¹⁰ Se documentó la hipertensión del conducto pancreático (presión normal: 7 a 15 mm Hg; en PC: 20 a 80 mm Hg) y del parénquima (presión normal: menor a 20 mm Hg; en PC: 150 a 250 mm Hg).^{11,12} Esto puede deberse a la fibrosis que envuelve el páncreas crónicamente inflamado y limita la capacidad de la glándula para expandirse durante períodos de secreción exocrina y para absorber la presión provocada por el incremento en el volumen y la presión ductales. La hipertensión del conducto pancreático puede ser secundaria a una secreción exocrina continua hacia una obstrucción más proximal.¹³ La isquemia pancreática resultante de este “síndrome compartimental” puede estar involucrada en la patogenia del dolor de la PC.^{14,15}

Una teoría interesante propuesta recientemente para la patogénesis del dolor en la PC es que el “marcapasos” de la enfermedad reside en la cabeza pancreática. Esto no sólo es resultado de una cantidad relativamente grande de parénquima en esta localización, también se basa en la observación de que en un número elevado de pacientes a quienes se va a intervenir quirúrgicamente el proceso inflamatorio se localiza en la cabeza del páncreas, lo que inicia al menos uno de los siguientes procesos: estenosis del conducto pancreático, compresión del conducto colédoco con episodios clínicos recurrentes o subclínicos de colangitis, compresión –o incluso obstrucción– del duodeno y revestimiento de los vasos retropancreáticos.¹⁶ En otras palabras, en la PC, patogénicamente, el “triángulo crucial” se localiza en la cabeza del páncreas, entre el conducto colédoco distal, el conducto pancreático principal y la vena porta/mesentérica superior. A partir de mediados de la década de 1980, este concepto generó un creciente interés sobre la pancreatectomía proximal para el manejo quirúrgico de esta patología. La mejoría en la mortalidad operatoria impulsó la resección pancreática proximal. Así, a comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos de 5% en muchas instituciones en el mundo y varios centros informaron recientemente series de duodenopancreatectomías con más de 100 casos sin mortalidad hospitalaria.^{17,18}

Indicaciones

La pancreatectomía proximal está indicada en un gran porcentaje de pacientes seleccionados cuya PC afecta principalmente la cabeza del páncreas.

Tradicionalmente, la PC con conducto largo (es decir, con conducto pancreático principal mayor a 7 mm) era tratada mediante pancreateoyeyunostomía lateral, mientras que la enfermedad con conducto pequeño generalmente requiere algún tipo de resección pancreática (lo que depende, en gran medida, de la localización principal de la patología). El dolor médicalemente intratable e incapacitante es la indicación más importante de cirugía. Con frecuencia existe una masa inflamatoria en la cabeza del páncreas, lo que hace sospechar la presencia de neoplasia. El proceso fibroinflamatorio puede también causar complicaciones a partir de los órganos adyacentes (como estenosis biliar o duodenal, formación de seudoaneurismas con episodios de hemorragia o sin ellos, etc.).^{2,3}

Dado que la asociación entre PC y cáncer de páncreas es bien conocida,^{19,20} la sospecha de neoplasia debería mencionarse específicamente como indicación para cirugía. En un informe reciente de la Clínica Mayo, hallamos que se advirtió sospecha de neoplasia en 64% de 105 pacientes sometidos a duodenopancreatectomía debida a PC.²¹ Debería mantenerse un alto índice de sospecha y, en especial, cuando existe una masa inflamatoria en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático. De otra manera, existe riesgo de no poder tratar un cáncer de páncreas potencialmente curable (por ejemplo, cuando se efectúa puente bilioenterico o gastroyeyunostomía para liberar una obstrucción coledociana o el duodeno). A pesar de la adopción de herramientas diagnósticas sofisticadas, como los métodos radiológicos (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, tomografía computada, resonancia magnética y

ecografía endoscópica), la citología por aspiración con aguja fina y aun las técnicas de biología molecular, en un alto porcentaje de casos (hasta 30%) resulta imposible para el cirujano señalar antes de la cirugía si una masa localizada en la cabeza del páncreas es inflamatoria o neoplásica. Esto puede ser difícil aun para el cirujano experimentado en el quirófano, incluso con el examen histológico por congelación de las biopsias escisionales o mediante agujas, ecografía intraquirúrgica, ductoscopía pancreática, etc. En estos casos, la incertidumbre sólo puede resolverse con el estudio histológico de las muestras por resección radical (por ejemplo, duodenopancreatectomía).¹⁹⁻²² Cuando en verdad existe una neoplasia subyacente en la cabeza del páncreas, el corte a través del tejido neoplásico durante los procedimientos de Beger o de Frey puede provocar la diseminación de las células tumorales; esto es desaconsejable desde el punto de vista oncológico.

En consecuencia, el cirujano que se enfrenta con una masa sospechosa en la cabeza del páncreas debería removerla mediante duodenopancreatectomía aun ante la falta de pruebas que corroboren la presencia de neoplasia, siempre que la resección pueda realizarse con un riesgo razonable, pero también con el conocimiento de que la duodenopancreatectomía se realizará, en ocasiones, por la sospecha de neoplasia, sólo para encontrar otra etiología causante de la masa pancreática (por ejemplo, PC).^{20,22}

Resultados

Mortalidad y morbilidad

Hace aproximadamente 20 años, la duodenopancreatectomía se asociaba con una mortalidad operatoria prohibitiva (cerca del 20%, con valores entre 10% y 44%).²³ A comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos del 3% en muchas instituciones, probablemente como resultado de las mejoras en los servicios de apoyo y la experiencia dedicada a la duodenopancreatectomía en casos de neoplasia (tabla 1).^{21,24-29} Algunas complicaciones, como la interrupción de la pancreatoyeyunostomía –fatal en muchas ocasiones hace 30 años–, en la actualidad es poco frecuente que causen la muerte y, en consecuencia, aunque todavía existe mortalidad asociada con la duodenopancreatectomía, pocos pacientes fallecen como consecuencia de esta intervención.³⁰

Tabla 1. Resultados de la duodenopancreatectomía en la pancreatitis crónica

Autor (Ref n°)	No. de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia endocrina (%)		Insuficiencia exocrina (%)		Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop		
Stapleton y cols, 1996 (24)	52	0	46	3.8	30.7	38	80	80	4.5
Marlin y cols, 1996 (25)	54	1.8	30	15	42	10	80	92	5.2
Rumeltadl y cols, 1997 (26)	134	0.7	18	33	55	26	48	88	8.3
Stone y cols, 1988 (27)	15	0	20	10	40	26	67	80	6.2
Traverso y Kozarek, 1997 (28)	47	0	-	-	+37	-	-	100	3.5
Rossi y cols, 1987 (29)	73	2.7	32	25	69	26	75	80	5
Ho y Frey, 1997 * (1)	447	1.1	-	21	53	43	72	82	4.2
Sakorafas y cols, 2000 (21)	105	3 %	32 %	8	46	17	47	69	6.6

(*) Series colectivas

Los procedimientos de Beger y Frey se asociaron con menores tasas de morbilidad y mortalidad (cerca a 0), al ser comparadas con la duodenopancreatectomía (tabla 2).^{1,31-34}

Tabla 2. Resultados de los procedimientos más nuevos [Frey (*) y Beger (**)] en la pancreatitis crónica

Author (Ref n°)	No de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia pancreática endocrina (%)	Insuficiencia pancreática exocrina (%)	Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop
(*) Frey y Akiinura, 1994 (31)	50	0	22	20	31	24	35
(**) Izdebski y cols, 1995 (32)	20	0	20	40	40	45	45
(*) Izdebski y cols, 1995 (32)	20	0	9	40	40	41	41
(**) Buchler y cols, 1997 (33)	296	1	28	48	50	-	-
(*) Izdebski y cols, 1997 (34)	36	0	22	Sin cambios		Sin cambios	
(**) Izdebski y cols, 1997 (34)	38	0	32	Sin cambios		Sin cambios	
(*) Ho y Frey, 1997 (#) (1)	75	0	-	20	29	24	41
(**) Ho y Frey, 1997 (#) (1)	284	0.7	-	19	35	55	70

(##) Series colectivas

Resultados a largo plazo

La duodenopancreatectomía logró el alivio del dolor y buena calidad de vida en más del 80% de los pacientes seleccionados (tabla 1). Sin embargo, la selección cuidadosa de éstos, basada en los cambios estructurales del páncreas (definidos por la evaluación preoperatoria y los hallazgos intraoperatorios), es un deber para conseguir buenos resultados. Las insuficiencias pancreáticas exocrina y endocrina, en tanto reflejan la historia natural de la enfermedad en el tejido remanente, están probablemente aceleradas por la duodenopancreatectomía (tabla 1).

Los procedimientos de Frey y de Beger (los cuales combinan resección y drenaje) lograron el alivio del dolor en un gran porcentaje de pacientes (hasta 95%) (tabla 2). La función pancreática –en especial, la endocrina– quedó preservada, en general, luego de estos procedimientos (tabla 2). Estos dos métodos tuvieron resultados comparables en términos de alivio del dolor (93% contra 95%, Beger), control de las complicaciones de órganos adyacentes (91% contra 92%, Beger), calidad de vida (incremento del 67% en el índice global de calidad de vida en ambos grupos) y en las funciones exocrina y endocrina, las cuales no evidenciaron deterioro adicional luego de ambos tipos de cirugía. La única diferencia que se encontró fue la significativamente menor morbilidad posquirúrgica luego del procedimiento de Frey (22% contra 32% luego de la técnica de Beger).³⁴

Comentarios

En la actualidad, la pancreatectomía proximal representa el procedimiento resectivo realizado con mayor frecuencia para el tratamiento de la PC.⁵ La indicación más común es el dolor intratable proveniente de la enfermedad con conducto pequeño y que predomina en la cabeza del órgano. La selección cuidadosa de los pacientes, el empleo de herramientas diagnósticas modernas (como tomografía computada, imágenes por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía endoscópica, etc.) y la base de los cambios estructurales en la glándula y los órganos adyacentes son obligatorios para conseguir buenos resultados.^{2,3}

Desde el punto de vista técnico, y debido a los intensos cambios fibroinflamatorios y a la adhesión de la cabeza pancreática a los vasos peripancreáticos que la rodean, la parte resecional de la duodenopancreatectomía y el procedimiento de Beger pueden ser técnicamente difíciles y desafiantes. La técnica quirúrgica meticulosa es un deber para evitar la hemorragia intraoperatoria grave.³⁵ El procedimiento de Frey es técnicamente más sencillo que el de Beger o el de la duodenopancreatectomía, ya que no hay transección del páncreas por encima de la vena porta. La pancreatectomía puede ser difícil no sólo durante la etapa resecional sino también durante el proceso de reconstrucción posterior a la duodenopancreatectomía. Esto es especialmente cierto en relación con la anastomosis bilioenterica, en donde el conducto colédoco es de paredes finas y de diámetro pequeño (es decir, cuando no existe estenosis asociada del conducto colédoco).³⁶ Esto representa otra ventaja de los nuevos procedimientos de Beger y de Frey “con preservación del duodeno”. Por el contrario, la panreatoyeyunostomía es, en general, más fácil y segura. Esto se debe fundamentalmente a la textura fibrosa del parénquima pancreático en la PC, lo que sostiene bien las suturas, y a la asociación frecuente con insuficiencia pancreática exocrina, lo que provoca una reducción en la secreción enzimática y de líquidos pancreáticos.

La pancreatectomía proximal logra alivio del dolor y buena calidad de vida en un alto porcentaje de pacientes seleccionados cuidadosamente con enfermedad predominante de la cabeza del páncreas. La morbilidad y la mortalidad son aceptables en manos experimentadas. El inicio de diabetes y de esteatorrea, que refleja la historia natural de la enfermedad, probablemente esté acelerado por la

Colección Trabajos Distinguidos, Serie Cirugía, Volumen 2, Número 6
duodenopancreatectomía. Los nuevos procedimientos "de pasaje gastroduodenal y conservación de la continuidad del conducto colédoco" (Beger y Frey) se asocian con tasas más bajas de morbilidad y mortalidad, a la vez que preservan la función pancreática. Sin embargo, la fuerte sospecha de patología tumoral subyacente (por ejemplo, masa en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático principal) debería considerarse como una indicación para la resección radical, por ejemplo, duodenopancreatectomía, ya que éste es un procedimiento adecuado tanto para la PC como para la enfermedad neoplásica.^{2,3,19,20}

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho HS, Frey CF. Current approach to the surgical management of chronic pancreatitis. *The Gastroenterologist* 1997; 5: 128-136.
2. Sakorafas GH, Anagnostopoulos GK. Surgical management of chronic pancreatitis; current concepts and future perspectives. *Int Surg* 2003; 88:211-218.
3. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Sarr MG. Surgical management of chronic pancreatitis at the Mayo Clinic. *Surg Clin North Am* 2001; 81:457-65.
4. Sarr MG, Sakorafas GH. Incapacitating pain of chronic pancreatitis: A surgical perspective of what is known and what needs to be known. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49:S85-S89.
5. Sakorafas GH, Sarr MG. Changing trends in surgery for chronic pancreatitis: A 22-Year experience. *Eur J Surg*. 2000;166: 633-637.
6. Tsiotou AG, Sakorafas GH. Pathophysiology of pain in chronic pancreatitis: clinical implications from a surgical perspective. *Int Surg.* 2000; 85:291-296.
7. Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1459-1469.
8. Keith RG, Keshavjee SH, Kerenyi NR. Neuropathology of chronic pancreatitis in humans. *Can J Surg* 1985; 28:207-211.
9. Buchler M, Weihe E. Distribution of neurotransmitters in afferent human pancreatic nerves. *Digestion* 1988; 38:8.
10. Gebhardt GF. Visceral pain mechanisms. In: Chapman CR, Foley KM (Eds). *Current and emerging issues in cancer pain*. New York, Raven Press, 1993, pp 99- 111.
11. Jalleh RP, Aslam M, Williamson RCN. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991; 78: 1235-1237.
12. Ebbehoj N, Borly L, Bulow J. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:462-466.
13. Alvarez C, Widdison AL, Reber HA. New perspectives in the surgical management of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6 (Suppl 1):S76-S81.
14. Karanja ND, Singh SM, Widdison AL, Lutrin FJ, Reber HA. Pancreatic ductal and interstitial pressure in cats with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:268-273.
15. Karanja ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994; 81:259-264.
16. Izbicki J. Pancreatic resection in chronic pancreatitis. In: The Society for Surgery of the Alimentary Tract Postgraduate Course 1998, New Orleans, May 1998, pp 23-34.
17. Pellegrini CA, Heck CF, Raper S, Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1989; 124:778-781.
18. Trede M, Schwall G, Saeger H-D. Survival after pancreateoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447- 458.
19. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: a challenge from a surgical perspective. *Cancer Treatm Rev* 1999; 25:207-217.
20. Sakorafas GH, Sarr MG. Pancreatic Cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 482-485.
21. Sakorafas GH, Farnell NB, Farley DR, Rowland CM, Sarr MG. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 2000; 27:131-142.
22. Mannell A, Adson MA, McIlrath DC, Ilstrup DM. Surgical management of chronic pancreatitis: long-term results in 141 patients. *Br J Surg* 1988; 75:467-472.
23. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182:715-721.
24. Stapleton GN, Williamson RCN. Proximal pancreateoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:1433-1440.
25. Martin RF, Rossi RL, Leslie KA. Long-term results of pylorus-preserving pancreateoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1996; 131:247-252.
26. Rumstadt B, Forssmann K, Singer MV, Trede M. The Whipple partial duodenopancreatectomy for the treatment of chronic

- Colección Trabajos Distinguidos, Serie Cirugía, Volumen 2, Número 6
pancreatitis. Hepato- Gastroenterology 1997; 44:1554-1559.
27. Stone WM, Sarr MG, Nagorney DM, McIlrath DC. Chronic pancreatitis: results of Whipple's resection and total pancreatectomy. Arch Surg 1988; 123:815-819.
 28. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. Ann Surg 1997; 226:429-438.
 29. Rossi RL, Rortcschild J, Braasche JW, Munson JL, ReMine SG. Pancreatoduodenectomy in the management of chronic pancreatitis. Arch Surg 1987; 122:416-420.
 30. Yeo CL. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. Surg Clin North Am 1995; 75:913-924.
 31. Frey CF, Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreateojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. Ann Surg 1994; 220:492-507.
 32. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective randomized trial. Ann Surg 1995; 221:350-358.
 33. Buchler MW, Friess H, Bittner R. Duodenum-preserving pancreatic head resection. Long-term results. J Gastrointest Surg 1997; 1:13-19.
 34. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, et al. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomised study. Chirurg 1997; 68:369-377.
 35. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, Que FG, Donohue JH, Thompson GG, Sarr MG. Management of peri-pancreatic vasculature during pancreateoduodenectomy: tips to avoid severe haemorrhage. Eur J Surg Oncol. 1999; 25: 524-528.
 36. Sakorafas GH, Friess H, Balsiger BM, Buchler MW, Sarr MG. Problems of reconstruction during pancreateoduodenectomy. Dig Surg. 2001; 18:363-369.

UTILIZAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO INALADO EM CIRURGIA CARDIOTORÁCICA E NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Paulo Roberto B. Evora

Professor Titular. Campo de especialização: Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Introdução

A simples verificação de que a acetilcolina só age como vasodilatador na presença do endotélio desencadeou uma era de intensos trabalhos na década de 80, a qual estabeleceu o endotélio como sede do início da maioria das doenças cardiovasculares. Postulou-se, então, a existência de um fator relaxante derivado do endotélio,¹ que em 1982 foi denominado de "*endothelium-derived relaxing factor*" (EDR

F).² Utilizando-se cultura de células endoteliais, descobriu-se que esse relaxamento dependente do endotélio associava-se a uma elevação do GMP cíclico na musculatura lisa vascular, podendo ser inibido pelo azul de metileno (GMP cíclico) e pela hemoglobina ("seqüestrador" ou "scavenger" do EDRF).³ Com o acúmulo de evidências de que o EDRF apresentava características semelhantes aos nitrovasodilatadores, Furchtgott e Ignarro^{4,5} propuseram, independentemente, que o EDRF era o óxido nítrico (nitric oxide - NO). As pesquisas direcionaram-se, então, no sentido de determinar-se como o endotélio produz o radical, e culminaram com a proposição de Palmer e Moncada^{6,7} que postularam ser a L-arginina a fonte de NO sob a ação de uma enzima, a óxido nítrico sintase.

A idéia de que o NO inalado poderia causar vasodilatação pulmonar seletiva motivou estudos em animais onde a hipertensão pulmonar era produzida por diversos mecanismos.⁸⁻¹¹ Estes estudos demonstraram que concentrações de 5 a 80 ppm produziam vasodilatação pulmonar rápida e reversível, sem efeitos sistêmicos ou reações adversas. No pulmão, como em qualquer outra parte do corpo, o NO formado a partir da L-arginina em uma reação catalisada pela NO-sintase induz vasodilatação através de uma via dependente do GMPc. Uma vez que o NO existe como um gás ele pode ser ministrado por inalação para os alvéolos e vasos sanguíneos próximos a estes alvéolos. Como sofre rápida inativação pela hemoglobina, o NO inalado consegue realizar uma vasodilatação pulmonar seletiva quando existe uma vasoconstrição pulmonar, sem causar vasodilatação sistêmica.

A existência de um tono vascular dependente do NO levou à demonstração de que sua remoção, com consequente "up-regulation" dos receptores ligados à via de liberação do NO, resulta no

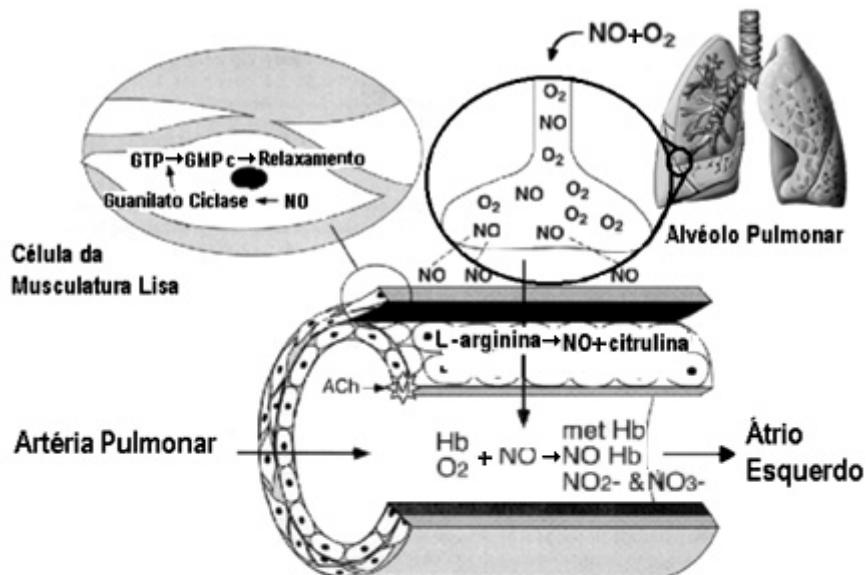
aumento da sensibilidade a vasodilatadores que atuam através desta via.

O leito vascular pulmonar apresenta characteristicamente uma baixa resistência ao fluxo. A hipertensão neste território pode ser devida a uma obstrução pós-capilar ou a um aumento do fluxo para este sistema. Quando persiste por muito tempo este quadro leva a alterações secundárias nestes vasos onde se observa proliferação da camada muscular, fibrose e obliteração da luz. Este quadro, já irreversível, associa-se a uma elevada morbimortalidade. Correções cirúrgicas de cardiopatias presentes como causa de base devem ser tentadas enquanto o sistema vascular pulmonar ainda é responsivo. Uma avaliação pré-operatória desta responsividade pode ser possível com a inalação de NO. O uso de vasodilatadores sistêmicos pode trazer complicações indesejadas como a hipotensão arterial sistêmica, agravamento de um shunt direita-esquerda e até uma subestimativa do real potencial de vasodilatação que o leito pulmonar oferece. Da mesma forma, a inalação de NO pode ser importante no manejo de situações de difícil controle como o vasoespasmo pulmonar observado no pós-operatório de algumas cirurgias cardíacas, reduzindo o trabalho imposto sobre o ventrículo direito e melhorando a oxigenação.

Pela rápida inativação causada pela hemoglobina e seu curto tempo de meia-vida, o NO inalado deve ativar vasodilatação pulmonar seletiva quando existir uma vasoconstrição, secundária a uma disfunção endotelial ou como um resultado de uma abundante influência vasoconstritora.¹²⁻¹⁴ O NO deve permitir uma melhor oxigenação quando administrado na presença de uma perfusão e ventilação equilibradas. Então, têm-se vantagens sobre vasodilatadores administrados endogenamente que causam hipertensão e aumentam o "shunt" intrapulmonar.

A efetividade do NO inalado como um vasodilatador pulmonar, em pacientes onde o dano endotelial está associado ao estado da doença, aumenta a questão quanto à deficiência do NO lançado endogenamente ser responsável pela elevação do tônus vascular pulmonar.¹³ O NO seria lançado continuamente abaixo das condições basais e a inibição destas condições de liberação basal poderia conduzir a um aumento da resistência vascular.¹⁵ A perfusão dos pulmões humanos isoladamente com azul de metileno, um inibidor do vasorelaxamento mediado pelo NO, leva a um aumento na resistência vascular pulmonar.¹⁶ Desta forma, danos endoteliais, com redução de NO endovenoso, devem ser considerados quando a vasoconstrição pulmonar é consequente a doença (ex. SARA - Síndrome da Angústia Respiratória em Adultos) ou a um efeito colateral passageiro do tratamento (ex. "bypass" cardiopulmonar).

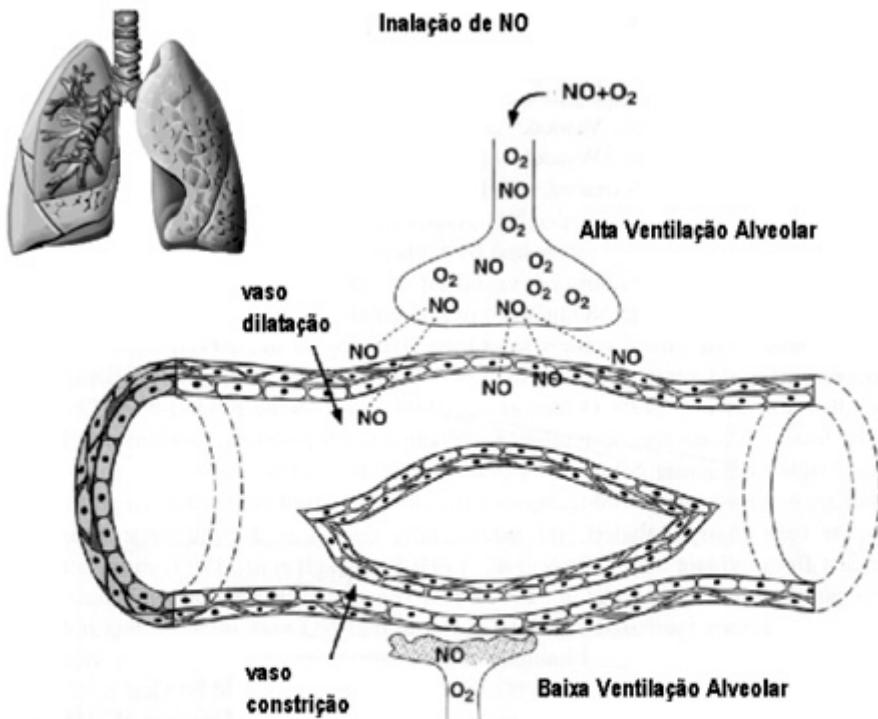
O NO inalado, diferente do NO intravenoso, tem ação limitada a veias e artérias de pequenas resistências, e é impossibilitado de dilatar vasos de grande capacidade.¹⁷ Nos pulmões perfundidos com NO inalado afeta-se primariamente os vasos arteriais, mas durante extrema vasoconstrição venosa pode agir, também, em nível pós-capilar. Em adultos com doença pulmonar aguda, o NO tem um efeito predominantemente vasodilatador na vascularização pulmonar venosa.¹⁸ Este aumento na responsividade aparece em pacientes pediátricos com hipertensão pulmonar venosa, nos quais o NO deve resultar em vasodilatação com uma combinação de vasos pré e pós-capilares. A ocorrência de insuficiência ventricular direita secundária à hipertensão arterial pulmonar é a principal complicação pós-operatória de cirurgia cardíaca em crianças e adultos. A vasodilatação pulmonar seletiva produzida pelo NO inalado constitui uma opção terapêutica que, em determinadas situações, pode ser fundamental na administração desta afecção. O NO liga-se à hemoglobina, resultando em sua inativação imediata. Isto resulta em manutenção das pressões sanguíneas sistêmicas e coronárias (figura 1).



Óxido nítrico (NO) é endogenamente formado por L-arginina depois que a acetilcolina (Ach) liga-se ao receptor muscarínico (M) no endotélio intacto e estimula a síntese de óxido nítrico (NOS). O NO existe como um gás e pode ser entregue aos alvéolos. Ele irá se difundir pela membrana alveolar até próximo aos vasos adjacentes. Vasos pulmonares contraídos se dilatam como resultado do aumento da produção intracelular de GMPc dentro das células musculares lisas. O óxido nítrico é imediatamente inativado pela hemoglobina com a formação de metahemoglobina (met Hb), nitrosilhemoglobina (NO Hb), nitratos (NO₃⁻) e nitritos (NO₂⁻) limitando sua atividade a circulação pulmonar.

Fig. 1 - Representação esquemática do mecanismo e local de ação do óxido nítrico inalado (Adaptado de Atz e Wessel⁽⁴⁶⁾)

Em lesões pulmonares agudas, o NO inalado é preferencialmente liberado em áreas onde a ventilação é alta. Vasos sanguíneos são afetados pela vasoconstrição hipóxica na proximidade de alvéolos mal ventilados. O NO inalado, nestas condições, redireciona o fluxo sanguíneo pulmonar para vasos dilatados próximos a alvéolos bem ventilados, diminui o shunt intrapulmonar e melhora a oxigenação (figura 2).



NO inalado na doença pulmonar é preferencialmente levado para áreas onde a ventilação pulmonar é alta. Vasos sanguíneos em proximidade a alvéolos pouco ventilados são afetados por vasoconstrição por hipóxia. Redirecionando o fluxo dos vasos pulmonares para vasos dilatados próximos bem ventilados, o "shunt" intrapulmonar diminui e a oxigenação melhora.

Fig. 2 - Representação esquemática do mecanismo de ação na doença pulmonar (Ex. SARA) (Adaptado de Atz e Wessel⁽⁴⁶⁾)

Estudo bem delineado no INCOR em 14 pacientes adultos com hipertensão pulmonar confirmou a ação do NO inalado, porém com a ressalva de que a mecânica pulmonar pode interferir na sua eficácia.¹⁹

Análise crítica

Uma metanálise utilizando informações, extraídas até 1996, dos dois bancos de referências mais importantes (Current Contents e Medline) para a pesquisa da literatura médica, além de dados de congressos especializados, permite enumerar alguns dos principais dados quanto à utilização do NO inalado: a) O NO inalado é reconhecido, atualmente, como um valioso recurso farmacológico da medicina intensiva neonatal e pediátrica, e para a cirurgia cardiopulmonar; b) Outras aplicações em adultos, como a doença pulmonar obstrutiva crônica e a síndrome da angústia respiratória aguda do adulto, necessitam de cuidadosa observação; c) A terapêutica com o NO inalado é, relativamente, barata, mas deve ser utilizada em todos os pacientes, com base nos paradigmas de sua eficiência e potencial toxicidade; d) As recentes descobertas de seus efeitos antiinflamatórios e extrapulmonares abrem novos horizontes para futuras aplicações.³⁶

Além desta postulação geral, uma análise crítica, embora sem a pretensão de abordar todos os aspectos da utilização do NO inalado em cirurgia cardíaca, deve incluir algumas perguntas e possíveis respostas.

Existem vantagens da utilização do NO inalado sobre a hiperventilação para o controle da hipertensão pulmonar após a correção cirúrgica de cardiopatias congênitas?

Em princípio: sim. O NO inalado e a hiperventilação são ambos efetivos em reduzir a pressão na artéria pulmonar (PAP) e a resistência vascular pulmonar (RVP). Porém, a ação seletiva do NO inalado na circulação pulmonar oferece vantagens sobre a hiperventilação porque a queda do débito cardíaco e o aumento da RVS são indesejáveis neste período.³⁷ Ressalte-se que o NO em oxigênio parece ser um vasodilatador pulmonar mais potente do que o oxigênio sozinho.³⁸

O NO inalado pode ser eficiente para aumentar a sobrevida em cirurgias de cardiopatias congênitas ou adquiridas com hipertensão pulmonar?

Embora o NO inalado possa reduzir a hipertensão pulmonar, parece que esta ação não se associa a uma maior sobrevida. Um estudo randomizado faz-se necessário para determinar o exato papel do NO inalado na sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar residual após tratamento cirúrgico.³⁹

Existem subgrupos de cardiopatias congênitas que podem obter melhores benefícios com o uso do NO inalado?

A resposta é não. Estudos demonstram que o NO inalado causa mínimo benefício sobre a PAP ou débito cardíaco (DC) em crianças após a correção do canal atrioventricular.⁴⁰

É possível prever a necessidade da utilização do NO inalado no pós-operatório de cardiopatias congênitas e adquiridas?

Alguns fatores já foram associados como preditivos da utilização do NO inalado: a) Idade < 1 ano, Síndrome de Down, hipertensão pulmonar pré- operatória e aumento da resistência vascular pulmonar. Usando um modelo multivariado, baseado nestes fatores, 73% dos pacientes que utilizaram NO inalado foram identificados. Em um serviço que permite o uso irrestrito do NO inalado, 50% das crianças operadas por cardiopatias congênitas fizeram seu uso.⁴¹

O NO inalado pode ser associado ao uso de prostaciclinas?

Existem algumas controvérsias. A combinação de ambos os vasodilatadores não se mostrou mais potente do que o uso isolado do Iloprost ou do NO inalado, tanto para teste farmacológicos, como para o controle da hipertensão pulmonar.⁴² O Beraprost parece ser uma alternativa terapêutica ao uso do NO inalado e da tolazolina, para estudar a resposta vasodilatadora pulmonar. O uso combinado de ambos poderia ser uma alternativa terapêutica, sem grandes complicações no tratamento da hipertensão pulmonar em crianças.⁴³

Existe algum recurso terapêutico contra a hipertensão pulmonar "rebote" após a suspensão do NO inalado?

O dipyridamol poderia atenuar a hipertensão pulmonar rebote após a suspensão do uso do NO inalado no pós-operatório de cardiopatias congênitas. O dipyridamol pode sustentar as elevações do GMPc induzidas pelo NO inalado. Além disso, a atividade da fosfodiesterase poderia contribuir para a hipertensão pulmonar aguda após a suspensão do NO inalado.⁴⁴

Considerando-se o potencial tóxico do NO inalado existem estudos de seguimento a médio e longo prazo de pacientes submetidos ao seu uso terapêutico. Estes estudos ainda são infreqüentes na literatura. Um estudo japonês, relatando o seguimento de 65 crianças em um período de 2.0 a 4.3 anos (média 3.1 anos), afirma que todas as crianças não mais necessitaram usar oxigênio. Além disso, possíveis efeitos adversos, incluindo a ocorrência de tumores malignos ou inflamação crônica do trato respiratório não foram observados.⁴⁵

Além da redução da resistência vascular pulmonar existem outros efeitos do NO inalado que podem vir a ser avaliados do ponto de vista terapêutico?

Outras ações do NO inalado devem aumentar o interesse no seu potencial terapêutico: O NO inalado atenua a proliferação da musculatura lisa vascular, inibe a agregação plaquetária, promove citoproteção para órgãos doadores, melhora os aspectos prejudiciais dos danos da reperfusão isquêmica, deve promover angiogênese em pulmões imaturos e melhorar a capacidade de carrear oxigênio pela hemoglobina nas anemias falciformes.⁴⁶

Seria possível ou haveria lógica na utilização de drogas doadoras de NO pela via inalatória como uma opção ao NO inalado?

Pelo menos um trabalho publicado indica que a nebulização de nitroglicerina é efetiva, barata e segura para controlar hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas em serviços que não contam com os recursos de oxigenação extracorpórea e/ou NO inalado.⁴⁷ No CTI do Hospital do Coração de Ribeirão Preto e na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, o nitroprussiato de sódio pela via inalatória já foi utilizado em casos isolados e desesperadores. De maneira completamente aleatória alguns neonatos apresentaram, transitoriamente, vasodilatação e tornaram-se corados. Em alguns casos nenhum efeito foi observado. O nitroprussiato de sódio foi utilizado em uma paciente adulta portadora de grave disfunção ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar associada a comunicação interatrial e tromboembolismo pulmonar. No pós-operatório da tromboendarterectomia pulmonar, sete anos após a correção da CIA, os níveis de

hipertensão pulmonar alcançaram 180 mm Hg. O nitroprussiato de sódio pela via venosa diminuía a pressão arterial pulmonar, mas associava-se a grave hipotensão arterial sistêmica. Quando se tentou a via inalatória a pressão arterial cedia, porém o mesmo ocorria com a pressão sistêmica, ainda que em magnitude menor do que a via venosa. Não foi possível concluir se a hipotensão arterial sistêmica estava associada à função cardíaca ou se havia absorção sistêmica do nitroprussiato utilizado pela via inalatória.

Existe benefício no uso de óxido nítrico inalado na hipertensão pulmonar por insuficiência cardíaca? Uma vez que o NO existe como um gás ele pode ser ministrado por inalação para os alvéolos e vasos sanguíneos próximos a estes alvéolos. Como sofre rápida inativação pela hemoglobina, o NO inalado consegue realizar uma vasodilatação pulmonar seletiva, quando existe uma vasoconstrição pulmonar, sem causar vasodilatação sistêmica. Poucos são os trabalhos que descrevem experiências com a sua utilização na insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Analisando estes trabalhos existem aspectos controversos: 1) Em pacientes com ICC, a diminuição da resistência vascular pulmonar acompanha-se de aumento dos valores da pressão capilar "encunhada". Estudo de 10 pacientes, utilizando-se inalações de 20 ppm, não afetaram a função ventricular esquerda, concluindo que o aumento da PCP "encunhada" durante a inalação de NO deve-se, principalmente, a condições alteradas do enchimento ventricular relacionadas com a hipertensão pulmonar secundária a ICC grave;⁴⁸ 2) Os efeitos inotrópicos negativos do NO inalado nas concentrações usuais de 20 ppm não são relevantes. Determinou-se, experimentalmente em cães, que o aumento das pressões de enchimento parece ser secundário ao efeito vasodilatador primário do NO sem afetar as propriedades de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo;^{49,50} 3) O NO inalado seria, particularmente, útil nos casos de falência principal do ventrículo direito isolada, uma situação menos frequente nos casos de ICC por cardiomiopatia dilatada; 4) Em nosso meio Bocchi e cols. demonstraram que a utilização do NO inalado em pacientes portadores de ICC atenuou o excessivo aumento do volume corrente respiratório no exercício. Os mesmos autores relatam a ocorrência de edema pulmonar, pelo uso do NO inalado, em pacientes com ICC grave sob controle.⁵¹ Estes dados permitem afirmar que não existe consenso para o uso do NO inalado no tratamento da hipertensão pulmonar em pacientes portadores de ICC. Ele pode ser utilizado em casos graves, de difícil controle, como prova terapêutica. Nestes casos é conveniente ficar atento para o agravamento do quadro e concentrações acima de 20 ppm não são indicadas. Em adultos com cardiomiopatia isquêmica, a vasodilatação pulmonar súbita pode, ocasionalmente, diminuir o enchimento do ventrículo direito o suficiente para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar e aumentar, perigosamente, a pré-carga de um ventrículo esquerdo com função comprometida.⁵²⁻⁵⁴ O aumento da pressão do átrio esquerdo pode produzir edema pulmonar.⁵¹ Este fato parece não estar relacionado com o possível efeito inotrópico negativo do NO.⁴⁹

Dante dos aspectos revistos, onde se evidenciam muitas controvérsias, quais seriam as possíveis conclusões?

Uma coisa é certa. Embora, comprovadamente, o NO inalado seja um vasodilatador pulmonar seletivo e, sem sombra de dúvidas, venha salvando vidas, a sua utilização não se tornou uma unanimidade em um período superior a 10 anos.

Este fato se deve, seguramente, à sua potencial toxicidade e à sua variabilidade de resposta (observada, inclusive, no âmbito da neonatologia geral), fatos estes que não estimulam a realização de grandes ensaios, os quais poderiam esclarecer muitas das mencionadas controvérsias. No início da década de 90, um dos autores (PRBE) visitou importantes clínicas americanas (Mayo Clinic, Cleveland Clinic, Johns Hopkins e Harvard), onde se iniciavam as experiências clínicas com o NO inalado. Um resumo das observações e entrevistas nestas clínicas ressaltavam: a) A efetividade do tratamento em casos isolados; b) A variabilidade da resposta terapêutica independente da idade, doença cardíaca e/ou respiratória; c) Melhor resposta terapêutica, ainda que transitória, nos casos de hipertensões pulmonares mais graves e crônicas; d) A crença de que o NO inalado seria uma potencial arma terapêutica em hipertensões transitórias, assim, a neonatologia e os transplantes cardiopulmonares poderiam ser beneficiados e; e) Todos se mostravam apreensivos com a potencial toxicidade do NO, não só para os pacientes, mas também para os profissionais que dele fizessem uso. Parece que em um tempo superior a uma década estas observações ainda são atuais e pertinentes. Apenas um consenso parece estabelecido, qual seja, a utilização de doses menores (10 a 20 ppm) do que as inicialmente utilizadas.

Uma metanálise das referências citadas no Medline ilustra a evolução e o atual papel do NO inalado na cirurgia cardíaca. Quando se compara o número total de trabalhos publicados com o número de trabalhos em humanos, observa-se que a maioria (71.36%) relaciona-se com seres humanos.

Quando se associa NO inalado com hipertensão pulmonar o número total de trabalhos corresponde a 43.32% do total com uma prevalência em torno de 57.04% de trabalhos em humanos. Quando se associa o NO inalado como parte do arsenal terapêutico da SARA, o número total de trabalhos corresponde a 9.9% do total com uma prevalência de cerca de 78% de trabalhos em humanos. Quando se associa o NO inalado como parte do arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca, o número total de trabalhos corresponde a 5.1% do total com uma prevalência de cerca de 86.25% de trabalhos em humanos (figura 3).

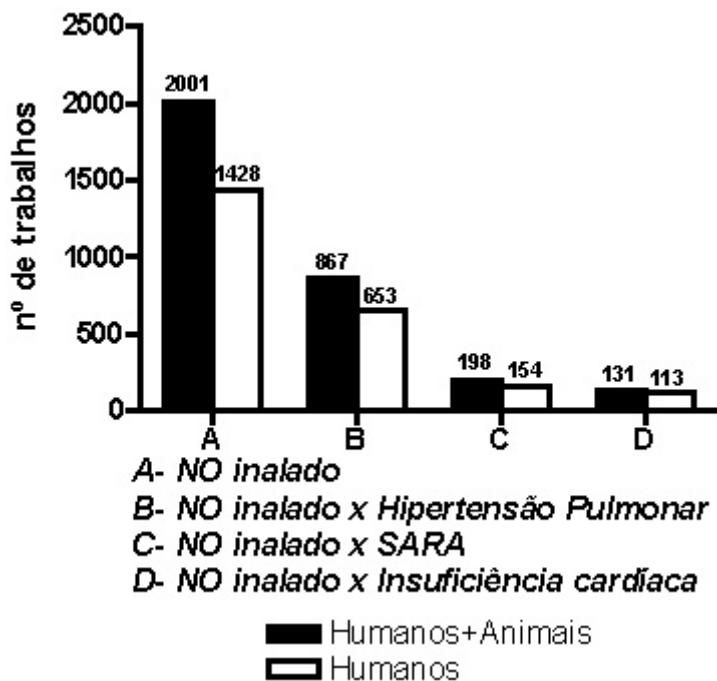


Figura 3. Representação gráfica do número de referências obtidas com auxílio do Medline (dados gerais).

Quando se buscam trabalhos relacionando-se especificamente o uso terapêutico do NO em cirurgia cardíaca o número de publicações corresponde a cerca de 2.5% do total. Quando se considera o uso terapêutico do NO inalado não só com a cirurgia cardíaca de um modo geral, mas, também com valvopatias, cardiopatias congênitas, transplante cardíaco e transplante pulmonar, o número total de comunicações está em torno de 320. Destas publicações, a cirurgia cardíaca em geral corresponde a 14.7%, as valvopatias a 6.27%, os transplantes cardíacos a 12.5%, as cardiopatias congênitas a 37% e os transplantes pulmonares a 29.5% (figura 4).

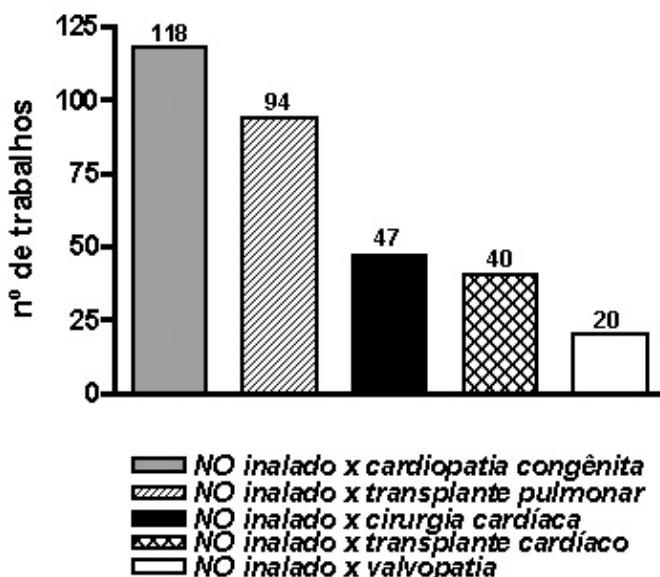


Figura 4. Representação gráfica do número de referências obtidas com auxílio do Medline (dados relativos à cirurgia cardiopulmonar).

Estes dados confirmam as observações quanto ao futuro e tendências da utilização terapêutica do NO inalado. A sua utilização não se tornou unanimidade, sendo os grupos mais beneficiados aqueles em que a hipertensão pulmonar é transitória. É importante notar o relativo pequeno número de relatos, muitos associados a casos isolados, e uma considerável prevalência de observação em humanos sem um grande embasamento experimental. Talvez este fato se deva, em parte, à dificuldade de se obter modelos experimentais de hipertensão pulmonar, mas, certamente à incógnita quanto aos efeitos tóxicos de NO inalado em longo prazo e à sua variabilidade de resposta efetiva. Um ponto deve ficar claro, serviços que tratam pacientes portadores de distúrbios respiratórios, principalmente associados à hipertensão pulmonar, devem dispor do NO inalado como recurso terapêutico. Na ausência de ensaios envolvendo grande número de pacientes, e, apesar de seu potencial tóxico, o NO inalado deve ser utilizado com extremo rigor técnico, como uma prova terapêutica que pode salvar vidas.

O convite da Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) foi motivado por uma publicação do grupo sobre o assunto no ano de 2002.⁵⁵ Nessa publicação o levantamento da literatura entendeu-se até o ano de 2000.

Atualizando esses dados até o presente momento pode-se afirmar que o panorama em relação à utilização do NO inalado mudou pouco, ou mesmo, nada mudou.⁵⁶⁻⁶⁸ Vale a pena mencionar uma recente metanálise de tentativas de ensaios clínicos para uma real avaliação do problema. Essa metanálise foi embasada no The Cochrane Central Register of Controlled Trials, e os revisores apresentam as seguintes conclusões: 1) O NO inalado não demonstra nenhum efeito na mortalidade e melhora a oxigenação, transitoriamente, em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica; 2) A ausência de dados não permite a avaliação de outros objetivos clinicamente relevantes; 3) Novos ensaios comparando o NO inalado com algum placebo inalado terão que estratificar a doença primária, avaliar o impacto de outras modalidades de tratamento combinado para a insuficiência respiratória, e; 4) Necessitarão avaliar, especificamente, efeitos clinicamente relevantes antes que qualquer benefício do NO inalado para a insuficiência respiratória possa se excluído.⁶⁴

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furchtgott RF & Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Cherry PD, Furchtgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2106-10.
3. Cocks T & Angus JA. Bioassay of the release of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from isolated endothelial cells in vitro. In: Bevan JA, Godfraind T, Maxwell RA, Stoclet JS, Worcel M, eds. *Vascular neuroeffector mechanisms*. Amsterdam: Elsevier, 1985: 131-6.
4. Furchtgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activated inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In: Vanhoutte PM, ed. *Mechanisms of vasodilatation*. New York: Raven Press, 1988: 401-14. vol. IV.
5. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of EDRF and its similarity to nitric oxide radical. In: Vanhoutte PM , ed. *Mechanisms of vasodilatation*. New York: Raven Press, 1988: 427-35. vol. IV.
6. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
7. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
8. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-47.
9. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
10. Snyder SH & Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; 266: 68- 77.
11. Tavares AP, Pimenta Junior AG, Evora PR. Basis for the therapeutic use of inhaled nitric oxide. *Arq Bras Cardiol* 1995;

12. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78:427-35.
13. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88(5 pt 1), 2128-38.
14. Roberts Jr. JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87:447-53.
15. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2:997-1000.
16. Cremona G, Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung* 1991; 169:185-202.
17. Roos CM, Rich GF, Uncles DR, Daugherty MO, Frank DU. Sites of vasodilation by inhaled nitric oxide vs. sodium nitroprusside in endothelin-constricted isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1994; 77:51-7.
18. Benzing A & Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:640-5.
19. Carmona MJ & Auler Jr. JO. Effects of inhaled nitric oxide on respiratory system mechanics, hemodynamics, and gas exchange after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:157-61.
20. Centers for Disease Control. Recommendation for occupational safety and health standard. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 1980; 37:S7.
21. Atz AM & Wessel DL. Inhaled nitric oxide in the neonate with cardiac disease. *Semin Perinatol* 1997; 21:441-55.
22. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 356:1464-9.
23. Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezee KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1907-13.
24. Russell IA, Zwass MS, Fineman JR et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998; 87:46-51.
25. Beghetti M, Morris K, Cox P, Bohn D, Adatia I. Inhaled nitric oxide differentiates pulmonary vasospasm from vascular obstruction after surgery for congenital heart disease. *Intensive Care Med* 1999; 25:1126-30.
26. Wessel DL & Adatia I. Clinical applications of inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 475-504.
27. Schulze-Neick I, Bultmann M, Werner H et al. Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery for congenital heart disease in newborns and children. *Am J Cardiol* 1997; 80:360-3.
28. Solina A, Papp D, Ginsberg S et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:12-7.
29. Schmid ER, Burki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:1108-15.
30. Bando K, Konishi H, Komatsu K et al. Improved survival following pediatric cardiac transplantation in high-risk patients. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 2):II218-23.
31. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126:896-904.
32. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten S. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:436- 43.
33. Williams TJ, Salamonsen RF, Snell G, Kaye D, Esmore DS. Preliminary experience with inhaled nitric oxide for acute pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:419-23.
34. Girard C, Durand PG, Vedrine C et al. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:481-5.
- Transplant 1996, 15: 443-50.
36. Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth* 1997; 44: 973-88.
37. Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000; 28:2974-8.
38. Allman KG, Young JD, Carapet D, Stevens JE, Ostman-Smith I, Archer LN. Effects of oxygen and nitric oxide in oxygen on pulmonary arterial pressures of children with congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 246-50.
39. Sharma R, Raizada N, Choudhary SK et al. Does inhaled nitric oxide improve survival in operated congenital disease with severe pulmonary hypertension? *Indian Heart J* 2001; 53:48-55.
40. Curran RD, Mavroudis C, Backer CL, Sautel M, Zales VR, Wessel DL. Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1765-71.
41. Laitinen PO, Rasanen J, Sairanen H. Postoperative nitric oxide therapy in children with congenital heart disease: can the need be predicted? *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:149-53.
42. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001; 103:544-8.
43. Ichida F, Uese K, Hashimoto I et al. Acute effect of oral prostacyclin and inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in children. *J Cardiol* 1997; 29:217- 24.
44. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:875-82.
45. Yahagi N, Kumon K, Tanigami H et al. Cardiac surgery and inhaled nitric oxide: indication and follow-up (2-4 years). *Artif Organs* 1998; 22:886-91.
46. Atz AM & Wessel DL. Nitric oxide inhalation. In: Rubanyi GM, ed. *Pathophysiology and clinical applications of nitric oxide*.

47. Omar HA, Gong F, Sun MY, Einzig S. Nebulized nitroglycerin in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *W V Med J* 1999; 95: 74-5.
48. Hayward CS, Kalnins WV, Rogers P, Feneley MP, Macdonald PS, Kelly RP. Left ventricular chamber function during inhaled nitric oxide in patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 34: 749-54.
49. Hare JM, Shernan SK, Body SC, Graydon E, Colucci WS, Couper GS. Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance. *Circulation*. 1997; 95: 2250-3.
50. Loh E, Lankford EB, Polidori DJ, Doering-Lubit EB, Hanson CW, Acker MA. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in a canine model of cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67: 1380-5.
51. Bocchi EA, Bacal F, Auler Junior JO, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 70-2.
52. Hayward CS, Rogers P, Keogh AM, Kelly R, Spratt PM, Macdonald PS. Inhaled nitric oxide in cardiac failure: vascular versus ventricular effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27: 80-5. 53. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, Thompson BT, Zapol WM, Dec GW, Fifer MA. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 982-8.
53. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1994; 90: 2780-5.
54. Evora PRB, Viaro F, Oshiro MS, Souza DG. A utilização do óxido nítrico inalado em cirurgia cardíaca: atualização e análise crítica. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*; 17: 221-229, 2002.
55. Dembinski R, Henzler D, Rossaint R. Modulating the pulmonary circulation: an update. *Minerva Anestesiol*. 2004; 70: 239-43.
56. Timoteo AT, Abecassis M, Baptista P, Rebocho MJ, Queiroz e Melo J. Nitric oxide in the management of pulmonary hypertension in the context of cardiac surgery in the adult. *Rev Port Cardiol*. 2003; 22: 1503-11.
57. Dietrich CC, Tobias JD. Intraoperative administration of nitric oxide. *J Intensive Care Med*. 2003; 18: 146-9.
58. Fioretto JR. Inhaled nitric oxide in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79 Suppl 2: S177-86.
59. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure-- from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 185-96.
60. Wang T, El Kebir D, Blaise G. Inhaled nitric oxide in 2003: a review of its mechanisms of action. *Can J Anaesth*. 2003; 50: 839-46.
61. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003; 97: 989-98.
62. Kaisers U, Busch T, Deja M, Donaubauer B, Falke KJ. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003; 31(Suppl): S337-42.
63. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD002787.
64. Robin E, Haddad E, Vallet B. Inhaled nitric oxide in the perioperative period and recovery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002; 21: 581-90.
65. Gianetti J, Bevilacqua S, De Caterina R. Inhaled nitric oxide: more than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32: 628-35.
66. Estanove S, Girard C, Bastien O, Piriou V, Lehot JJ. Inhaled nitric oxide: therapeutic applications in cardiac surgery. *Bull Acad Natl Med*. 2000; 184: 1715-26.
67. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001; 59: 5-16.