

CAPÍTULO 37

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v4.37>

O USO DO ÓXIDO NÍTRICO NA ASSISTÊNCIA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF NITRIC OXIDE IN PEDIATRIC CARE: AN INTEGRATIVE REVIEW

YRAGUACYARA SANTOS MASCARENHAS

Enfermeira e mestranda do Programa Saúde e Sociedade da UERN

NICOLE YANE FONSECA LOPES NÓBREGA

Nutricionista pela Universidade Potiguar

CAMILA TUANE DE MEDEIROS

Psicóloga e mestranda do Programa Saúde e Sociedade da UERN

JOEL FLORÊNCIO DA COSTA NETO

Fisioterapeuta e mestrando do Programa Saúde e Sociedade da UERN

KALYANE KELLY DUARTE DE OLIVEIRA

Doutora em Enfermagem pela UFRN. Docente da UERN

RESUMO

Objetivo: levantar informações sobre o uso do óxido nítrico na assistência pediátrica. **Métodos:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A busca foi realizada em julho de 2023, utilizando os descritores óxido nítrico e pediatria. As bases de busca foram: Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a qual englobou as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (*BRISA/RedTesa*), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud | LIS.(IBECS), Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo e Coleção Nacional das Fontes de Informação do SUS (ColecionaSUS). **Resultados e discussões:** foram selecionados 6 artigos e a partir da análise realizada, optou-se por produzir um quadro possibilitando apresentar todos os estudos escolhidos. Da leitura e análise das publicações, ascenderam quatro núcleos temáticos: núcleo 1: Óxido nítrico como abordagem terapêutica na crise vaso-oclusiva; núcleo 2: Indicação e custo do uso do óxido nítrico no trato respiratório; núcleo 3: Manejo correto do NO e prevenção da Metahemoglobinemia e núcleo 4: Noi no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em bebês prematuros. A partir das pesquisas, viu-se que apesar das vantagens que o óxido nítrico pode oferecer na assistência pediátrica, é preciso estar atento há alguns fatores que apontam gravidade para a metahemoglobinemia. Além disso, mesmo sendo utilizado nas instituições hospitalares para a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em bebês prematuros, ainda não existe comprovação científica fundamentada, necessitando de

mais estudos para justificar o uso. **Considerações finais:** o NO possui demasiadas funções no tratamento de afecções respiratórias, contudo ainda existem poucas evidências relacionadas ao uso na assistência pediátrica.

Palavras chaves: óxido nítrico; pediatria; saúde da criança.

ABSTRACT

Objective: to collect information about the use of nitric oxide in pediatric care. **Methods:** this is an integrative literature review. The search was carried out in July 2023, using the descriptors nitric oxide and pediatrics. The search bases were: Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL), which encompassed the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Latin American Literature and of the Caribbean in Health Sciences (LILACS), Regional Base of Health Technology Assessment Reports in the Americas (BRISA/RedTesa), Bibliographic Index Spanish in Health Sciences | LIS.(IBECS), State Department of Health of São Paulo and National Collection of SUS Information Sources (ColecionaSUS). **Results and discussion:** 6 articles were selected and based on the analysis carried out, it was decided to produce a table making it possible to present all the chosen studies. From reading and analyzing the publications, four thematic groups emerged: nucleus 1: Nitric oxide as a therapeutic approach in vaso-occlusive crisis; core 2: Indication and cost of using nitric oxide in the respiratory tract; nucleus 3: Correct management of NO and prevention of Methemoglobinemia and nucleus 4: NOI in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn in premature babies. From the research, it was seen that despite the advantages that nitric oxide can offer in pediatric care, it is necessary to be aware that there are some factors that indicate the severity of methemoglobinemia. Furthermore, even though it is used in hospitals for persistent pulmonary hypertension of the newborn in premature babies, there is still no substantiated scientific evidence, requiring further studies to justify its use. **Final considerations:** NO has many functions in the treatment of respiratory conditions, however there is still little evidence related to its use in pediatric care.

Keywords: nitric oxide; pediatrics; child health.

1 INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) é um gás incolor à temperatura ambiente, pouco solúvel em água, e tende a dissolver-se seletivamente na membrana e fases lipídicas das células. Até o início dos anos 1970 as propriedades do gás eram pouco conhecidas e acreditava-se que a molécula era apenas um poluente produzido por reações bacterianas pela digestão dos humanos. Foi então, após estudos e pesquisas sobre os efeitos biológicos do NO, que seu potencial terapêutico passou a ser usado na prática clínica uma vez que, por ser altamente solúvel e possuir ampla distribuição, exerce ação parácrina em diversos tecidos. E suas principais fontes são as células endoteliais, macrófagos e neurônios (Dusse; Vieira; Carvalho, 2003; Dermietzel; Raulbach, 2006).

O NO vem sendo utilizado como um indutor rápido de vasodilatação, o qual diminui a pressão da artéria pulmonar e eleva os níveis de oxigenação sanguínea. Assim sendo, a consagração do NO endógeno e exógeno como vasodilatador ofereceu substrato científico para uma pesquisa feita uma década antes, a qual procurava embasar a conduta comum na medicina oriental chinesa de fornecer nitratos orgânicos e nitroglicerina para o tratamento da angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e hipertensão pulmonar (HP) (Salguero; Cummings, 2002; Katsuki et al., 1997; Schultz; Schultz; Schultz, 1977).

Pesquisas apontam que o óxido nítrico inalatório (NOi) é tido como uma terapia de primeira linha no tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica com hipertensão pulmonar no recém-nascido. Há evidências consistentes sobre a efetividade desse tratamento na diminuição da incidência de casos que requerem oxigenação por membrana extracorpórea e o resultado combinado de óbito ou necessidade de oxigenação extracorpórea (ECMO), dessa maneira, diminuindo os dias de hospitalização, a incidência de falha no tratamento (taxa de oxigenação superior a 40) e dias de oxigenoterapia (Farrow; Eliman; Steinhorn, 2005; Roofthoof et al., 2011; Finer; Barrington, 2009).

Diante do exposto, pode-se destacar entre as principais indicações da utilização de NO: a Síndrome do desconforto respiratório agudo, a Anemia Falciforme, o Broncoespasmo, pode ser utilizado na cirurgia cardíaca e no transplante cardíaco, no controle da Hipertensão, na Doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar, além da hipóxia. Vale ressaltar que, o NO além do uso terapêutico tem uso diagnóstico. Diversos biomarcadores têm sido ligados ao manejo da asma brônquica em crianças e adolescentes, e o NO se destaca como um dos marcadores inflamatórios não invasivos (Santini et al., 2005; George et al., 2006; Abreu E Lima; Gallas, 2017; Vidal, 2015).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo levantar informações sobre o uso do óxido nítrico na assistência pediátrica

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter qualitativo. Esse desenho possibilita ainda uma avaliação crítica e a síntese de evidências disponíveis sobre o tema investigado em seu produto final (Mowbray; Wilkinson; Tse, 2015).

A revisão integrativa apresenta uma sequência de fases, são elas: 1) o reconhecimento do tema e a elaboração da questão de pesquisa; 2) a formulação dos critérios de inclusão e exclusão; 3) a coleta de dados que serão extraídos dos estudos; 4) a análise crítica dos estudos

elegidos; 5) a interpretação dos resultados; 6) a apresentação da síntese e a revisão dos conteúdos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

Assim sendo, o presente trabalho tem como questão de pesquisa: “Qual a utilização do óxido nítrico na assistência pediátrica?”

A busca na literatura foi realizada no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a qual englobou as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (*BRISA/RedTesa*), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud | LIS.(IBECS), Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo e Coleção Nacional das Fontes de Informação do SUS (ColecionaSUS).

A busca foi realizada em julho de 2023, utilizando os descritores óxido nítrico e pediatria. Como critérios de inclusão para o estudo foram delimitados apenas artigos dos últimos dez anos, com textos completos disponíveis online nos idiomas: inglês, português e espanhol. E como critérios de exclusão, àqueles cujo conteúdo não corresponderam à questão norteadora, editoriais e notas prévias de pesquisas e os artigos duplicados nas bases de dados.

Foram encontrados 21 artigos. O processo de seleção se deu por meio da leitura íntegra dos textos para então selecioná-los de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, foram contabilizados um número total de oito artigos, e após a clivagem excluíram-se mais dois trabalhos, resultando em 6 artigos para compor a revisão. Na fase de análise, foram coletados dados referentes ao periódico: título, ano de publicação e autores, e ao estudo: objetivo, referencial teórico, tipo de estudo, aspectos metodológicos, resultados e recomendações.

Em relação a interpretação dos dados, esta foi fundamentada nos resultados da avaliação dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificados fatores divergentes e implicações resultantes da revisão integrativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta revisão, foram selecionados 06 estudos, sendo que dois foram publicações equivalentes ao ano de 2015 (33,3%) e 2019 (33,3%), seguidos de estudos publicados nos anos de 2016 (16,6%) e 2017 (16,6%).

A partir da análise realizada, optou-se por produzir um quadro possibilitando apresentar todos os artigos escolhidos, com o intuito de produzir uma visão mais ampla e uma síntese das

informações. A organização se dá conforme o ano, os autores, o título e os objetivos.

Da leitura e análise das publicações, ascenderam quatro núcleos temáticos: núcleo 1: NO como abordagem terapêutica na crise vaso-oclusiva; núcleo 2: Indicação e custo do uso de NO para o trato respiratório; núcleo 3: Manejo correto do NO e prevenção da Metahemoglobinemia e núcleo 4: NOi no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em bebês prematuros.

Quadro 1: Caracterização dos Estudos

ANO	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVOS
2019	Manou Irmina Saramba, Sandeep Shakya, Dongchi Zhao	Analgesic management of uncomplicated acute sickle-cell pain crisis in pediatrics: a systematic review and meta-analysis	Capturar evidências da eficácia e segurança da analgesia farmacológica para dor aguda da célula falciforme não complicada em pacientes pediátricos em comparação com o placebo.
2019	Satyan Lakshminrusimha, John P. Kinsella, Usha S. Krishnan, Veena Manja, Rangasamy Ramanathan, Steven H. Abman.	Basta dizer não ao iNO em prematuros - é mesmo?	Fornecer um resumo desses procedimentos e recomendações práticas sobre o papel potencial do NOi no tratamento da HPPN em bebês prematuros.
2017	Lívia Rossetti de Abreu e Lima, Filomena Regina Barbosa Gomes Gallas	Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco: relato de caso	Relatar caso de um paciente pediátrico durante a utilização de óxido nítrico e expor a importância da suspeita de metahemoglobinemia.
2016	Carlos Kilchemmann Fuentes, Carlos Vallejos Vallejos, Andrés Román Navarro	Análise de custo-eficácia e impacto orçamentário do óxido nítrico inalatório neonatal em hospital, na perspectiva do sistema público de saúde	Determinar o custo-efetividade do NOi no tratamento da insuficiência respiratória associada à hipertensão pulmonar do recém-nascido, em comparação com os cuidados habituais e transferência para um centro mais complexo.
2015	LL JENSEN J.J., BARATT-DUE, A.; INGLATERRA P. N.,JA	Tratamento ventilatório pediátrico de lesão pulmonar	Mostrar As estratégias de tratamento de ventilação para

	HARJU J. A. , SIGURÐSSON, J.; LIBERG P.	aguda em unidades de terapia intensiva nórdicas	SDRA pediátrica nos países nórdicos
2015	Alberto Vidal G.	Utilidade de marcadores inflamatórios no controle da asma pediátrica	Evidenciar a utilidade dos biomarcadores que têm sido relacionados ao Manejo da Asma Brônquica em Crianças e Adolescentes

Fonte: Dados coletados em bases de dados, 2023.

Núcleo 1: Óxido nítrico como abordagem terapêutica na crise vaso-oclusiva

De acordo com um estudo sobre o tratamento analgésico da crise de dor falciforme aguda não complicada em pediatria, apesar do óxido nítrico inalado ser utilizado como uma das abordagens terapêuticas na crise vaso-oclusiva (COV) associado à síndrome inflamatória em pacientes pediátricos, as evidências científicas ainda são limitadas referente a ação da substância. Contudo, o estudo sugeriu em um dos ensaios realizados, que o mesmo pode apresentar finalidade analgésica, limitando os mecanismos fisiopatológicos da célula falciforme de COV (Saramba; Shakya; Zhao, 2020).

Uma pesquisa realizada por Brunetta et al. (2010), aponta que a anemia falciforme se apresenta clinicamente como uma anemia hemolítica e de vaso oclusão, e que um dos mecanismos envolvido na melhora clínica dos pacientes falciformes que faz uso de Hidroxiuréia é a produção de óxido nítrico pelo metabolismo. Destaca que esse gás leva à estimulação da guanilato-ciclase, causando vasodilatação. Assim, a produção deste parece levar a compensação da perda do óxido nítrico endógeno, cuja concentração encontra-se diminuída por sua ligação à Hemoglobina livre resultante da hemólise intravascular.

Contudo, uma revisão sistemática sobre o óxido nítrico inalatório nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme em comparação com o tratamento convencional apontou que, não obtém diferenças significativas com relação ao benefício e ao dano. Esse resultado se deu a partir de comparação de parâmetros de pontuação média na escala visual de dor, eventos adversos, síndrome torácica aguda, retorno ao pronto-socorro e reinternação, os quais apontaram valores semelhantes, demonstrando diferenças não significativas (Moreira et al, 2011).

Núcleo 2: Indicação e custo do uso de NO para o trato respiratório

A maioria das pesquisas relacionadas à assistência pediátrica, destacam ele como fator importante e muitas vezes determinante no desfecho do trato respiratório. Mas vale salientar que, a partir das pesquisas foi observado que os critérios são bastante específicos para a inserção do NO, bem como ele também é utilizado como marcador inflamatório no controle da asma pediátrica.

Apesar das indicações, algumas pesquisas que englobam uma série de estudos randomizados e meta-análises, evidenciaram que o uso NÃO exalado na asma pediátrica não obteve melhora no controle da sintomatologia, nem o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEF1) quando comparado com o manejo convencional que na maioria das vezes é guiado por sintomas e função pulmonar. Contudo, pesquisas apontam que o manuseio sem orientação em crianças com asma, aumenta as doses médias de corticosteroides de inalação, condição que deve ser considerada devido ao risco de restrição de altura como o principal efeito colateral (Szeffler et al., 2008; Jartti et al., 2012).

Todavia, há diversos fatores que podem contribuir nos resultados de medidas não exaladas alterando-os, alguns presentes na asma pediátrica, como: atopia, idade, sexo, altura, o grau de cooperação do paciente, inflamação nasal, infecções respiratórias virais, exercício e uso de medicamentos para o tratamento da asma. Por esse motivo, o uso de NÃO exalado em crianças não deve ser uma recomendação rotineira para o manejo da asma, devendo ser reservado para casos específicos em que a situação clínica o justifica (Dweik et al., 2011; Jartti et al., 2012).

Para além da utilização como marcador, o óxido nítrico também é utilizado como terapia de resgate em condições respiratórias graves. Um estudo realizado por Jensen et. al. (2015), em um estudo sobre estratégias de tratamento de ventilação para crianças com síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) nos países nórdicos, indicou que o óxido nítrico inalado e a oscilação de alta frequência estavam disponíveis em 94% das unidades pesquisadas e que as estratégias de tratamento de ventilação para SDRA pediátrica nos países nórdicos são relativamente uniformes e amplamente de acordo com a prática internacional. Santschi et al. (2010), no estudo PALIVE, referiu que o NO foi usado em 12,7% das crianças com SDRA.

Já em relação ao custo-eficácia, um estudo sobre esse tipo de análise e impacto orçamentário do óxido nítrico inalatório neonatal em hospital, na perspectiva do sistema público de saúde, apontou que o NO é um tratamento caro, e gera um aumento considerável de custos para a instituição, porém em compensação, é a opção mais eficaz para evitar mortes ou casos

de oxigenação extracorpórea (Fuentes; Vallejos; Navarro, 2016).

Na perspectiva de um hospital regional chileno, a inserção do óxido nítrico no manejo da insuficiência respiratória neonatal é a alternativa ideal em 70% a 94% dos cenários possíveis. As despesas associadas às cláusulas do contrato de óxido nítrico, a incidência anual de casos e as variações nos custos da prática habitual, parecem ser os parâmetros que mais interferem nas variações dos custos incrementais e nos rácios de custo-eficácia. Portanto, diante desse contexto, pode-se concluir que embora o tratamento de um novo caso aumente os custos financeiros líquidos, os custos incrementais do óxido nítrico diminuem com o aumento do número de pacientes tratados. O estudo ainda apontou que a partir de 7 casos por ano o custo da incorporação do óxido nítrico é menor do que a transferência do paciente para outro centro (Fuentes; Vallejos; Navarro, 2016).

Núcleo 3: Manejo correto do NO e prevenção da Metahemoglobinemia

A utilização clínica de NO é importante nos casos em que se procura uma rápida indução de vasodilatação, diminuição da pressão da artéria pulmonar e aumento dos níveis de oxigenação sanguínea. Apresenta potencial terapêutico especialmente devido à taxa elevada de solubilidade e ampla capacidade de distribuição e de ação parácrina. Contudo, também apresenta complicações, dentre elas: a redução da produção de surfactantes, hipertensão pulmonar de rebote e metahemoglobinemia (MetHb) (Abreu E Lima; Gallas, 2017).

Em relação aos níveis de MetHb, quando estão acima dos 2% são potencialmente fatais, principalmente em crianças. Então, são muitas as condições que podem levar a MetHb como condições genéticas, desequilíbrios entre fatores de oxidantes externos e redução do poder redutor endógeno. Nesses casos, é indicado o reconhecimento precoce do quadro, suspensão imediata do fator desencadeante e administração de azul de metileno, na dose adequada. Porém, ela também pode ocorrer durante a utilização de óxido nítrico (Abreu E Lima; Gallas, 2017).

Um relato de caso exposto por Abreu e Lima e Gallas (2017), de uma criança com idade de 7 anos, portadora de miocardiopatia restritiva relacionada ao gene BAG3 e histórico de hipertensão pulmonar com insuficiência tricúspede importante, a qual foi submetida a um transplante cardíaco, com o uso de NO na retirada da circulação extracorpórea para controle da hipertensão pulmonar, após evoluir no 1º pós-operatório com acidose metabólica, choque refratário ao volume e hipoxemia refratária a manobras de fisioterapia, e surgida a hipótese diagnóstica de metahemoglobinemia, o óxido nítrico foi imediatamente suspenso. Os níveis de metahemoglobina dosados foram respectivamente 29,05 antes do tratamento e 5,2 após a

administração do azul do metileno. Assim, percebe-se que é de extrema importância o uso controlado do NO em casos específicos para sua indicação.

Como desfechos desfavoráveis, temos a possível formação de resíduos citotóxicos de nitrotirosinas, que desencadeiam na diminuição da produção de surfactantes. Para que isso não ocorra, o NO deve ser administrado com uma quantidade mínima de O₂, a fim de evitar a formação de dióxido de nitrogênio (NO₂) e conseqüentemente, dos resíduos de nitrotirosinas (Gurgueira; Carvalho, 2003).

Núcleo 4: NOi para tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em bebês prematuros

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) pode comprometer o curso clínico de neonatos nascidos a termo e prematuros com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, além de contribuir para a morbimortalidade (Ellsworth et al., 2015).

Atualmente, estudos não controlados sobre a aplicação de NO nos casos de HPPN demonstraram melhora da oxigenação. Contudo, a falta de abordagens alternativas adequadas para avaliar o risco e benefício ainda permanecem os principais desafios (Fioretto, 2003).

Pesquisas apontam que o óxido nítrico inalado (Noi) para tratamento da HPPN em bebês prematuros, é muito utilizado pelas instituições hospitalares mesmo sem base cientificamente comprovadas e sendo desencorajado seu uso rotineiro (Lakshminrusimha et al., 2019).

Diante desse contexto, fica claro que a eficácia do NOi em recém-nascidos prematuros, especialmente com HPPN ainda é incerta, e seu uso permanece altamente controverso.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desse contexto, é percebido que o NO apresenta importante função tanto para o uso terapêutico, em casos específicos, quanto como marcador inflamatório dos casos de asma em crianças.

A partir das pesquisas, viu-se que apesar das vantagens que o óxido nítrico pode oferecer na assistência pediátrica, é preciso estar atento há alguns fatores que apontam gravidade para a metahemoglobinemia. Além disso, mesmo sendo utilizado nas instituições hospitalares para a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em bebês prematuros, ainda não existe comprovação científica fundamentada, necessitando de mais estudos para justificar o uso.

Evidenciou-se que, o NO na assistência à criança é mais utilizado para tratar casos

respiratórios. O maior número de artigos relacionando o uso do NO na pediatria foram referentes ao trato e manejo de situações respiratórias. Além disso, destacou-se a sua ação na crise vaso-oclusiva.

Como limitação, foi observado que existem poucos artigos publicados sobre a utilização do óxido nítrico na assistência pediátrica, bem como análises e vieses discordantes sobre a indicação terapêutica em casos específicos.

REFERÊNCIAS

ABREU E LIMA, L. R.; F. R. B. G. Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco: relato de caso / Acquired methemoglobinemia during nitric oxide utilization in a pediatric heart transplantation: case report. **Rev. Med**, v. 96, n. 2, p. 125-30, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-868094>>.

BRUNETTA, D. M. *et al.* das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 3, p. 231-7, 2010. Disponível em: <<http://www.fmrp.usp.br/revista>>.

DERMIETZEL, R.; RAULBACH, O. V. B. U. Neurotransmitters and Neuromodulators. Edição 2. Alemanha: 2006.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 4, p. 343-50, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v39n4/18548.pdf>>.

DWEIK, R. *et al.* Interpretação dos níveis de óxido nítrico expirado (FENO) para aplicações clínicas. *Sou J Respir Crit Care Med*, v. 184, p. 602-15, 2011.

ELLSWORTH, M. A. *et al.* Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. **Pediatrics**. V. 135, p. 643-648, 2015.

FARROW, K. N.; FLIMAN, P.; STEINHORN, R. H. As doenças tratadas com ECMO: Foco na HPPN. **Semin Perinatol**, v. 29, p. 8-14, 2005.

FINER, N.; BARRINGTON, K. J. Óxido nítrico para insuficiência respiratória em bebês nascidos em ou próximo ao termo. **Cochrane Database Syst Rev.**, v., 2009.

FIORETTO, J. R. Uso do óxido nítrico em pediatria. **J Pediatr (Rio J.)**, v. 79, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79s2/v79s2a07.pdf>>.

FUENTES, C. K; VALLEJOS, C. V.; NAVARRO, A. R. 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.**, Santiago, v. 87, n. 6, p. 463-467, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000600005&lng=es&nrm=iso>.

GEORGE, I. *et al.* Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. **Ann Thorac Surg.**, v. 82, n. 6, p. 2161-9, 2006.

GURGUEIRA, G. L.; CARVALHO, W. B. Óxido nítrico inalatório: considerações sobre sua aplicação clínica. **J Pneumol.**, v. 29, n. 5, p. 325-31, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S010235862003000500012>>.

KATSUKI, S. A. *et al.* Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. **J Cyclic Nucleotide Res.**, v.3, 9, 23-5, 1977.

JARTTI, T. *et al.* Gestão da asma infantil orientada por repetidas medidas de FeNO: a meta-análise. **Paediatr Respir Rev.**, v. 13, p. 178-83, 2012.

JENSEN, L. L. *et al.* Tratamento ventilatório pediátrico de lesão pulmonar aguda em unidades de terapia intensiva nórdicas. **Lilacs**, v. 59, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/aas.12500>>.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C.C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enferm.**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

MOREIRA, F. T. *et al.* O óxido nítrico inalatório nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme é mais eficaz ou seguro que o tratamento convencional? **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 3, p. 256-257, 2011.

MOWBRAY, P. K.; WILKINSON, A.; TSE, H. An integrative review of employee voice: Identifying a common conceptualization and research agenda. **Rev International Journal of Management Reviews**, v. 17, n. 3, p. 382-400, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijmr.12045>>.

ROOFTHOOFT, M. T. *et al.* Características do paciente em hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Pulm Med.**, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2011/858154>>.

SARAMBA, M. I.; SHAKYA, S.; ZHAO, D. Tratamento analgésico da crise de dor falciforme aguda não complicada em pediatria: uma revisão sistemática e meta-análise. **J Pediatr**, v. 96, p. 142-58, 2020.

SALGUERO, K. L.; J. CUMMINGS, J. Inhaled nitric oxide and methemoglobin in full-term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Pulmonary Pharmacol Ther.**, v. 15, n. 1, p. 1-5, 2002. Disponível em: <[10.1006/pupt.2001.0311](https://doi.org/10.1006/pupt.2001.0311)>.

SANTINI, Francesco *et al.* Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) on secondary pulmonary hypertension following heart valve surgery in adults. **Int J Cardiol.**, v. 103, n. 2, p. 156-63, 2005. Disponível em: <[10.1016/j.ijcard.2004.08.050](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.08.050)>.

SANTSCHI, M. *et al.* Lesão pulmonar aguda em crianças: prática terapêutica e viabilidade de ensaios clínicos internacionais. **Pediatr Crit Care Med**, v. 11, p. 681 – 689, 2010.

SCHULTZ, K.; SCHULTZ, K.; SCHULTZ, G. Sodium nitroprussiate and other smooth muscle relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferent. **Nature**, v. 265, p. 750-1, 1977. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/265750a0>>.

SZEFLER, S. *et al.* Gerenciamento da base de asma em óxido nítrico exalado em additio para tratamento baseado em diretrizes para adolescentes da cidade interior e adultos jovens: Um ensaio controlado randomizado. **Lancet**, v. 372, p. 1065-72, 2008.

VIDAL G, A. Utilidad de los marcadores inflamatorios en el control del asma pediátrica. **Rev. chil. pediatra.**, v. 86, n. 3, p. 206-213, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062015000300012&lng=es&nrm=iso>.