

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Funções do óxido nítrico no sistema cardio-respiratório

Débora Ribeiro Campos

RIBEIRÃO PRETO

2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Funções do óxido nítrico no sistema cardio-respiratório.

Débora Ribeiro Campos

Monografia apresentada ao programa de aprimoramento em Fisioterapia Cardio-respiratória, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Viviane dos Santos Augusto

Coordenador: Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Evora

RIBEIRÃO PRETO

2013

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à minha querida Orientadora/Supervisora Viviane dos Santos Augusto, pela paciência e dedicação, pelos ensinamentos diários sobre a fisioterapia, pelo apoio e confiança, e pelo importante exemplo como pessoa e profissional.

Às minhas colegas aprimorandas, que compartilharam comigo este ano difícil, mas também de muito crescimento e evolução.

À minha família, que me deu forças sempre que eu precisei, me apoiou nas minhas decisões, meu alicerce, que faz eu acreditar que nada é impossível.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEC: CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA

CEP: CONDENSADO DO EXALADO PULMONAR

CRM: CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

DPOC: DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

eNOS: SINTASE DO ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL

FeNO: FRAÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO EXALADO

FiO₂: FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO

iNOS: SINTASE DO ÓXIDO NÍTRICO INDUZÍVEL

nNOS: SINTASE DO ÓXIDO NÍTRICO NEURONAL

NO: ÓXIDO NÍTRICO

NOS: ÓXIDO NÍTRICO SINTASE

PaO₂: PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO ARTERIAL

PEEP: PRESSÃO POSITIVA NO FINAL DA EXPIRAÇÃO

VAS: VIAS AÉREAS SUPERIORES

RESUMO

O óxido nítrico (NO) é uma molécula essencial na fisiologia do corpo humano gerada por três isoformas da NO sintase (NOS) que são diferentemente expressas e reguladas nas vias aéreas. Alguns efeitos do NO são: neuromodulação, relaxamento da musculatura lisa, diminuição da hiperresponsividade das vias aéreas superiores a estímulos broncoconstritores, regulação das células Th1 e a morte de microorganismos invasores. Nos últimos 15 anos, é crescente o número de trabalhos que focam no potencial diagnóstico e terapêutico desta molécula. Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica em que foi utilizada a base de dados PUBMED. Foram selecionados os artigos que apresentavam maior relevância no período de 1995 a 2012. Ao final da busca, foram obtidos cerca de 90 artigos, dos quais 39 foram utilizados nesta revisão. Os objetivos deste estudo foram: Avaliar o comportamento do NO exalado no pós-operatório de cirurgia cardíaca; Avaliar o comportamento do NO exalado nas doenças pulmonares obstrutivas; Verificar a aplicação terapêutica do NO inalado. A partir dos trabalhos analisados conclui-se que o NO é uma molécula muito importante, com inúmeras funções e efeitos benéficos. Quando usado como marcador de inflamação na forma exalada ele ainda apresenta algumas controvérsias, principalmente por sua medida ser influenciada por vários fatores. Necessitando assim, de mais estudos randomizados e multicêntricos, com metodologias bem estabelecidas. Em relação ao NO inalado, sua função já é bem estabelecida, inclusive doses terapêuticas. No entanto, fica claro que ele ainda apresenta várias potencialidades.

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is an essential molecule to the physiology of the human body generated by three isoforms of NO synthase (NOS) that are differentially expressed and regulated in the airway. Some effects of NO are: neuromodulation, smooth muscle relaxation, decreased upper airway hyperresponsiveness to bronchoconstrictor stimuli, regulation of Th1 cells and killing of invading microorganisms. Over the past 15 years, is growing the number of studies that focus on diagnostic and therapeutic potential of this molecule. This study is a literature review which was used the PUBMED database. We selected articles that had greater relevance in the period from 1995 to 2012. At the end of the search were obtained about 90 articles, 39 of which were used in this review. The objectives of this study were to evaluate the behavior of exhaled NO in postoperative of cardiac surgery; evaluate the behavior of exhaled NO in obstructive pulmonary diseases; Check the therapeutic application of inhaled NO. From the studies analyzed it is concluded that NO is an important molecule with numerous beneficial effects and functions. When used as a marker of inflammation in exhaled form, he still has some controversy, mainly because of its measurement be influenced by several factors. Therefore, needing more randomized, multicenter and well-established methodologies. In relation to inhaled NO, its function has been well established, including therapeutic doses. However, it is clear that he still has several potentials.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGIA	8
4. REVISÃO DA LITERATURA	9
4.1 A evolução dos estudos do Óxido Nítrico.....	9
4.2 Síntese do Óxido Nítrico.....	9
4.3 Óxido Nítrico no sistema cardio-respiratório.....	11
4.4 Óxido Nítrico no condensado do Exalado Pulmonar	11
4.4.2 <i>Doenças Pulmonares Obstrutivas</i>	12
4.4.3 <i>Pós-operatório de cirurgia cardíaca</i>	13
4.5 <i>Ações terapêuticas do Óxido Nítrico inalado</i>	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1 Medida do NO exalado nas Doenças Pulmonares Obstrutivas.....	17
5.2 Medida do NO exalado no Pós-operatório de cirurgia cardíaca.....	20
5.3 Ações terapêuticas do Óxido Nítrico inalado.....	24
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de sinalização essencial na fisiologia do corpo humano, gerada por três isoenzimas da NO sintase (NOS) que são diferentemente expressas e reguladas nas vias aéreas (RICCIARDOLLO et al., 2004). Segundo RICCIARDOLLO et al. (2004), os potenciais efeitos protetores do NO são: neuromodulação, relaxamento da musculatura lisa, diminuição da hiperresponsividade das vias aéreas superiores (VAS) a estímulos broncoconstritores, regulação das células Th1 e a morte de microorganismos invasores. Os efeitos potencialmente deletérios do NO são: atividades pró-inflamatórias, tais como vasodilatação e extravasamento plasmático da circulação brônquica; aumentar a secreção nas vias aéreas; prejudicar a motilidade ciliar; promover, mediada por células Th2, eosinofilia, inflamação, necrose e apoptose, do qual também pode ser protetor.

Devido esta extensão de efeitos do NO nas VAS e a partir de uma grande quantidade de estudos nestes últimos 15 anos, surgiram métodos para se avaliar e quantificar este gás. Dentre eles, se destaca o condensado do exalado pulmonar (CEP), em que o ar exalado é coletado por refrigeração ou congelamento, e se caracteriza por uma técnica totalmente não invasiva (KHARITONOV & BARNES, 2006).

Apesar de historicamente, a avaliação de pacientes com doenças pulmonares, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se centralizarem nas medidas de função pulmonar, na doença classificada como leve a maioria dos pacientes não demonstram anormalidades espirométricas. Neste contexto, medir a fração de óxido nítrico exalado (FeNO) pelo CEP pode

ser uma aplicação clínica prática em pacientes selecionados, pois é preciso, reprodutível e apresenta resultados imediatos (BARNES et al., 2010).

Além da sua crescente função diagnóstica, o NO também pode ser terapêutico. Segundo Raffay, Martin & Reynolds (2012), NO inalado não é uma unanimidade terapêutica para doenças pulmonares, mas enfatiza que futuras terapias respiratórias voltadas para a bioatividade do NO podem conferir o benefício terapêutico na prevenção ou tratamento de displasia broncopulmonar. Ainda de forma inalada, o NO apresenta funções que podem ser relevantes na fibrose cística (RATJEN et al., 1999).

Apesar do crescimento de estudos que referem o potencial do NO como biomarcador e como forma terapêutica nas últimas décadas, é importante frisar a escassez de estudos multicêntricos, randomizados e, conseqüentemente, a falta de consenso sobre os métodos diagnósticos e terapias que utilizam esta molécula. Sendo assim, é relevante a realização de uma análise detalhada da evolução dos estudos deste gás nos últimos anos, com enfoque no sistema cardíaco e pulmonar.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a importância do NO no sistema cardio-respiratório.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o comportamento do NO exalado no pós-operatório de cirurgia cardíaca.
- Avaliar o comportamento do NO exalado nas doenças pulmonares obstrutivas.
- Verificar a aplicação terapêutica do NO inalado.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica em que foi utilizada a base de dados PUBMED. Os descritores utilizados na busca foram: “nitric oxide” AND “exhaled”, cruzados com “review” “cardiac surgery” e “asthma”. Em relação ao NO inalado foram usados os seguintes descritores: “nitric oxide” AND “inhaled”; “nitric oxide” AND “therapeutic”

Foram selecionados os artigos que apresentavam maior relevância no período de 1995 a 2012. Ao final da busca, foram obtidos cerca de 90 artigos, dos quais 39 foram utilizados nesta revisão.

Primeiramente foi realizada uma revisão bibliográfica introdutória e posteriormente os resultados foram analisados e discutidos, com ênfase nos objetivos específicos deste trabalho.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 A evolução dos estudos do Óxido Nítrico

Nos anos 80, com o surgimento de várias linhas de pesquisa, o NO foi descrito como uma molécula essencial na fisiologia do corpo humano (RICCIARDOLO et al., 2004). Em 1987, um estudo mostrou a semelhança entre o Fator de Relaxamento Endotelial e o NO (PALMER, FERRIGE & MONCADA, 1987) sendo um marco importante na evolução dos estudos desta molécula. Estas pesquisas foram se desenvolvendo até que em 1998, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro e Ferid Murad ganharam o prêmio Nobel por suas descobertas sobre NO como uma molécula de sinalização no sistema cardiovascular.

Pouco tempo após a publicação de Furchgott, Ignarro e Murad, vários estudos fizeram observações sugerindo que o NO é relevante para a biologia do sistema respiratório. Sendo assim, a relação entre os níveis de NO exalado e a função pulmonar, além da busca por outros marcadores de inflamação das vias aéreas vem sendo abordados em várias pesquisas (RICCIARDOLO et al., 2004).

4.2 Síntese do Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é produzido por células epiteliais das vias aéreas (vias aéreas de grosso calibre, periféricas e alvéolos) células endoteliais das vias respiratórias e circulatórias, células que participam de reações inflamatórias, dentre outras (BARNES et al., 2010). É uma molécula de

sinalização essencial na fisiologia do corpo humano, gerada por três isoformas da NO sintase (NOS) que são diferentemente expressas e reguladas nas vias aéreas (RICCIARDOLO et al., 2004). Segundo Ricciardolo, estas isoformas são:

- 1) NOS constitutiva neuronal (nNOS ou NOS I)
- 2) NOS induzível (NOS II ou iNOS)
- 3) NOS constitutiva endotelial (NOS III ou eNOS).

As NOS constitutivas (nNOS e eNOS) produzem pequenas quantidades de NO e são ativadas por íons de cálcio e parecem desempenhar um papel regulador local, tal como a neurotransmissão (nNOS) e regulação do fluxo sanguíneo local (eNOS) (BARNES et al., 2010). Por outro lado, a iNOS não é constitutivamente expressa, mas é induzida por estímulos inflamatórios e infecciosos por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon-(IFN- γ), e interleucina (IL)-1 β , produzindo grandes quantidades de NO independente do influxo de íons cálcio, sugerindo ter um efeito pro-inflamatório (RICCIARDOLO et al., 2004; BARNES et al., 2010).

As isoenzimas NOS convertem L-arginina em L-citrulina com a produção de NO. (SHAUL, 2002; RICCIARDOLO et al., 2004; BARNES et al., 2010). A L-arginina é o único substrato fisiológico para a NOS, por isso sua regulação pode determinar as taxas de produção do NO (RICCIARDOLO et al., 2004).

4.3 Óxido Nítrico no sistema cardio-respiratório

Segundo RICCIARDOLLO et al. (2004), os potenciais efeitos protetores do NO são: neuromodulação, relaxamento da musculatura lisa, diminuição da hiperresponsividade das vias aéreas superiores (VAS) a estímulos broncoconstritores, regulação das células Th1 e a morte de microorganismos invasores.

Os efeitos potencialmente deletérios do NO são: atividades pró-inflamatórias, tais como vasodilatação e extravasamento plasmático da circulação brônquica; aumentar a secreção nas vias aéreas; prejudicar a motilidade ciliar; promover, mediada por células Th2, eosinofilia, inflamação, necrose e apoptose, do qual também pode ser protetor.

4.4 Óxido Nítrico no condensado do Exalado Pulmonar

A medida da fração de óxido nítrico exalado (FeNO) tem sido notavelmente estudada nos últimos 15 anos (PIACENTINI et al., 2012) especialmente investigada em asmáticos (KHARITONOV & BARNES, 2006; BOUZIGON et al., 2012; GELB et al., 2012; MALINOVSKI et al., 2012).

O condensado exalado pulmonar (CEP) pode ser medido facilmente e é bem estabelecido em pesquisas, com mais de 2000 publicações e um crescimento na aplicação na prática clínica (BARNES et al., 2010) O CEP é uma técnica totalmente não invasiva. Ele é coletado por refrigeração ou congelamento do ar exalado, possibilitando assim, realizar medidas e análises. (KHARITONOV & BARNES, 2006).

O aparelho de coleta é portátil e pode ser usado na unidade de terapia intensiva, ambulatorialmente e até mesmo em casa. Durante a coleta, o ar exalado é dirigido para dentro do aparelho de resfriamento, resultando na fase sólida ou líquida dos constituintes acumulados do ar exalado, dependendo da temperatura de condensação (HORVÁTH & BARNES, 2005).

Nos recentes anos, o NO exalado tem se tornado um instrumento valioso de diagnóstico e monitorização de inflamação das vias aéreas na asma e pode se tornar importante para a avaliação de outras condições inflamatórias. (KÖVESI et al., 2003).

4.4.1 Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas

Tem sido demonstrado que a FeNO se correlaciona com inflamação eosinofílica das vias aéreas, que se reduz com a utilização de corticoesteróides (TAYLOR, 2012). Além disso, a FeNO é um potencial biomarcador da inflamação na asma, o que pode ser útil no diagnóstico e tratamento (JIANG et al., 2009).

As medições do NO do condensado exalado fornecem dados complementares que permitem ao médico decidir a conveniência de iniciar ou aumentar o tratamento com corticoesteróides inalados de forma menos empírica, principalmente nos casos de sintomas respiratórios crônicos não específicos, como por exemplo a tosse (TAYLOR, 2012). Estas medidas são um avanço na avaliação da asma, mas a referente interpretação em pacientes

com provável diagnóstico de asma precisa de melhores esclarecimentos (WOO et al., 2012).

Ainda em relação à interpretação destes dados, o estudo de Shaw et al. (2007) conclui que a estratégia de gestão usando FeNO para orientar o tratamento da asma é viável em pacientes com asma nos cuidados primários, mas isso não leva a uma grande redução nas exacerbações de asma e na utilização de corticosteróides inalados, quando comparado com o tratamento utilizado atualmente.

Da mesma forma que, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a medida do NO periférico pode refletir o aumento da iNOS sugerindo que esta medida possa ser um biomarcador não-invasivo útil na identificação da inflamação presente na DPOC (KHARITONOV & BARNES, 2006).

4.4.2 Óxido nítrico no pós-operatório de cirurgia cardíaca

O Estudo de Alexiou et al. (2004) mostra que a taxa de produção de NO exalado aumenta após a circulação extra-corpórea (CEC) e sugere que pode ser um marcador útil de inflamação pulmonar em pacientes de baixo risco submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) que apresentavam a função pulmonar normal no pré-operatório. A maior produção de NO exalado após CEC é consistente com os eventos inflamatórios que ocorrem no parênquima pulmonar durante este evento que, provavelmente, refletem em um aumento da regulação da iNOS.

A alteração do NO exalado após a CEC é multifatorial, pois além dos efeitos da própria CEC, é de grande relevância também as condições pré-operatórias dos pacientes, os graus de colapso do parênquima pulmonar e o método utilizado na coleta de dados. (AMORIM et al., 2009).

Em contrapartida, o estudo Humpl et al. (2002) mostrou que a cirurgia de fechamento de comunicação inter-atrial com CEC resulta na diminuição do NO exalado, que pode ser um marcador de lesão vascular pulmonar em crianças submetidos à correção cirúrgica de defeitos cardíacos congênitos. Além disso, embora a origem de complicações vasculares pulmonares pós-operatórias seja complexa e multifatorial, a diminuição da produção de NO pode explicar a eficácia da terapia de NO inalado na hipertensão pulmonar e lesão pulmonar pós-CEC.

A diminuição do NO exalado evidenciado após a CEC está relacionado a uma diminuição no fluxo máximo de NO a partir de vias aéreas. Este diminui talvez devido ao fechamento das vias respiratórias relacionadas com a falta de ventilação pulmonar durante a CEC. Desta forma, o estudo de Tadié et al. (2010) mostrou que ao se usar ventilação mecânica com pressão positiva no final da expiração (PEEP) durante a CEC, pode-se prevenir a diminuição do NO exalado. Outro fator que pode interferir no NO exalado é o fluxo sanguíneo pulmonar. Mudanças no fluxo sanguíneo pulmonar mediam a produção endógena de NO in vivo em humanos. (TWORETZKY et al., 2000).

Segundo Cuthbertson, Stot & Webster (2002), há uma tendência que os níveis de NO exalado seja menor imediatamente após CEC, no momento em que se espera uma inflamação pulmonar máxima. Este paradoxo se explica

devido à relação ventilação/perfusão distribuída pelo pulmão. Como exemplo, na asma leve, os níveis de NO aumentam proporcionalmente a inflamação, porque todas as zonas contribuem na troca gasosa. O que conseqüentemente aumenta o NO exalado, não havendo incompatibilidade com a relação ventilação/perfusão. Em contraste, na lesão pulmonar, quando a inflamação é desigual, há significativas anormalidades na relação ventilação/perfusão. Áreas danificadas do pulmão podem não fazer parte da troca gasosa e não contribuem para os níveis de NO exalado. Por fim, isso levaria a uma diminuição nos níveis de NO durante o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda (CUTHBERTSON, STOTT & WEBSTER, 2002).

4.5 Ações terapêuticas do Óxido Nítrico inalado

Durante a última década, a principal vantagem do NO inalado tem sido sua habilidade em diminuir a resistência vascular pulmonar, com o mínimo efeito sobre a pressão arterial sistêmica (SIRIUSSAWAKUL, CHEN & LANG, 2012). O NO inalado não melhora o débito cardíaco sistêmico ou o fluxo da veia cava superior em crianças prematuras com leve a moderado desconforto respiratório. Por isso, a melhora que a sua inalação causa nos resultados clínicos nestas crianças, provavelmente não são mediados por alterações cardíacas sistêmicas (RHEE et al., 2012).

O estudo de Medjo et al. (2012) conclui que o tratamento com NO inalado melhora a oxigenação em curto prazo e permite a redução precoce dos parâmetros ventilatórios em crianças com SARA. O autor, porém, enfatiza a

limitação do estudo devido ao pequeno número de casos e controles retrospectivos.

No estudo Kirbas et al. (2012) em que se compara a inalação de NO com a nebulização de iloprost mostrou que este último pode ser vantajoso em relação a inalação de NO devido ao fato de que ele não está associado com reações tóxicas. Além disso, o iloprost é facilmente administrado por nebulizador, em comparação com o sistema de entrega complexo necessário para a administração do NO. Este estudo conclui que ambos os fármacos causaram um aumento da frequência cardíaca e valores do débito cardíaco e um decréscimo na pressão pulmonar arterial e não foi encontrada diferença entre os dois em termos de tais efeitos.

Apesar do crescente número de pesquisas enfatizando o papel do NO inalado e a sua capacidade de diminuir a resistência vascular pulmonar, não existe atualmente muito interesse em explorar seus outros benefícios, incluindo suas propriedades antioxidantes e habilidades citoprotetoras. Foi mostrado que a administração de gases medicinais, especificamente NO, CO, e H₂S, reduzem a lesão de reperfusão de isquemia, durante o transplante de órgãos porque estes gases diminuem o estresse oxidativo, estimulam o relaxamento das células musculares lisas vasculares, e reduzem a inflamação e apoptose. Sendo assim, estes gases poderiam diminuir rejeição de órgãos transplantados aguda e cronicamente. Atualmente não há outras terapias que aumentam a qualidade do transplante de órgãos sendo utilizadas, no entanto, os tratamentos com base nesses gases estão iniciando e mais ensaios clínicos são necessários para determinar as indicações, doses terapêuticas, e tempos

ótimos de administração, bem como efeitos adversos. (SIRIUSSAWAKUL, CHEN & LANG, 2012).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Medida do NO exalado nas doenças pulmonares obstrutivas

Foram selecionados 11 artigos relacionados com NO exalado e doenças pulmonares obstrutivas. Oito artigos tinham como tema principal a asma e 3 artigos abordavam asma e DPOC (BARNES et al, 2010; PIACENTINI et al, 2012; TAYLOR, 2012). Nenhum artigo selecionado se referia isoladamente a DPOC. Os estudos focam:

- No método de medida da FeNO
- Na FeNO como auxílio diagnóstico
- Na FeNO como auxílio no manejo do tratamento para asma.

A FeNO é um método não invasivo para avaliar o grau de inflamação das vias aéreas em pacientes asmáticos. Há um aumento da FeNO na asma e no DOPC devido ao processo inflamatório e eosinofílico nas vias aéreas (PIACENTINI et al, 2012; TAYLOR, 2012). Piacentini et al (2012) e Taylor (2012) sugerem que a medida da FeNO deve ser usada como uma ferramenta auxiliar, juntamente com uma cuidadosa consideração dos sintomas e medidas da função pulmonar, a fim de classificar mais adequadamente indivíduos com sintomas de asma e auxiliar no controle da doença. Woo et al. (2012) afirmam que valores elevados de FeNO em condições normais podem discriminar

asmáticos de não asmáticos, embora valores normais de FeNO não excluam o diagnóstico de asma.

Apesar de fortes evidências do aumento da FeNO em pacientes asmáticos, grande parte dos trabalhos selecionados mostram que este aumento pode não ser significativo. Isso ocorre porque a medida da FeNO depende de vários fatores: alergias (WOO et al., 2000), o efeito da terapia medicamentosa (BARNES et al., 2010; VIJVERBERG et al., 2012), fatores ambientais (VIJVERBERG et al., 2012), sexo, método de medida, estímulos inflamatórios (JIANG et al., 2012), manifestações clínicas, dieta, raça e possivelmente idade e altura (PIACENTINI et al., 2012). Neste contexto, o estudo de Vijverberg et al (2012) mostrou que a FeNO é um marcador inadequado para o controle da asma em crianças que usam medicação para a doença. Da mesma forma que Gelb et al. (2012) afirmam que a medição de rotina para determinar se a troca gasosa do NO exalado é normal ou aumentada durante exacerbação em pacientes com asma moderada a grave não fornece informação clínica terapêutica útil em relação a resposta clínica e espirométrica ao uso de corticosteróides orais.

Shaw e colaboradores (2007) concluíram que estratégia de controle usando FeNO para orientar o tratamento da asma, apesar de ser viável em pacientes nos cuidados primários, não leva a uma grande redução nas exacerbações de asma ou na utilização de corticosteróides inalados, quando comparado com a estratégia atual de tratamento. Tomasiak-Lozowska et al (2012) sugere que pH, amônia e nitrito/nitrato, medidos em conjunto podem ser úteis na avaliação da gravidade da asma. No entanto, outros estudos

realizados em grupos maiores de pacientes são necessários para confirmar esta hipótese.

Piacentini et al (2012) enfatiza que, apesar de vários estudos mostrarem a correlação entre a medida da FeNO variando de acordo com a dose dos corticóides inalados, isso nem sempre se aplica aos sintomas do paciente. Considerando-se as diferenças discrepantes entre as medidas da FeNO nos indivíduos asmáticos, é possível que alguns destes não apresentem correspondência entre a inflamação eosinofílica e os sintomas e conseqüentemente com o aumento do risco de exacerbações. Bouzigon et al (2012) afirma que variantes em genes NO sintase influenciam a FeNO em adultos e estes determinantes genéticos diferem de acordo com o status de asma. Portanto, os métodos que medem a complexidade da asma ao longo do tempo podem ajudar na identificação de indivíduos asmáticos na condição de não correlação entre a inflamação e os sintomas, que seriam especialmente beneficiados com o monitoramento da FeNO (BARNES et. al, 2010). Barnes e colaboradores (2010) ainda afirmam que as diferenças nas medidas da FeNO podem ser exploradas no futuro a medida que mais marcadores são criados, de modo que cada doença possa ter perfil característico de acordo com um conjunto de diferentes marcadores que podem ser diagnósticos na asma e na DPOC.

Sendo assim, permanece ainda controverso a medida da FeNO em pacientes asmáticos. Entretanto, é unanimidade entre os trabalhos citar a necessidade de novas pesquisas randomizadas e multicêntricas para que se determine efetivamente os métodos de coleta e como se interpretar a FeNO.

Somando-se a isso, fica claro que as pesquisas com NO ainda podem evoluir muito, tornando-o um importante fator no auxílio diagnóstico e no manejo do tratamento de doenças obstrutivas.

5.2 Medida do NO exalado no pós-operatório de cirurgia cardíaca

Foram selecionados 15 artigos sobre NO exalado e cirurgia cardíaca. A hipótese inicial era de que os níveis de NO exalado aumentariam após a cirurgia cardíaca com CEC, correspondendo à resposta inflamatória que ocorre no parênquima pulmonar após este evento. Isto aumentaria os níveis de iNOS, conseqüentemente a FeNO. No entanto, após uma análise criteriosa, observou-se que apenas um artigo (ALEXIOU et al., 2004) evidenciou um aumento do NO exalado após cirurgia cardíaca com CEC. Todos os outros artigos mostraram que na verdade o NO diminuiu, contrastando com a hipótese inicial. Apesar destes resultados, os autores evidenciaram possíveis explicações para este contraste.

Da mesma forma que foi evidenciado nos estudos que relacionam a FeNO com as doenças pulmonares obstrutivas, o estudo de Amorim e colaboradores (2004) conclui que as alterações dos níveis de FeNO após a CEC são multifatoriais. Desta forma, devem ser consideradas as condições pré-operatórias dos pacientes, os efeitos da CEC sobre a atividade inflamatória, os variados graus de colapso do parênquima pulmonar e o método utilizado na coleta de dados.

Após vários estudos com os pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas inflamatórias, pesquisadores encontraram estímulos para investigar a cinética de NO exalado em relação à CEC (ALEXIOU et al., 2004). O estudo de Alexiou et al. (2004) teve como objetivo determinar se o NO exalado pode ser utilizado como um marcador da inflamação pulmonar, e como uma ferramenta de controle do sucesso das intervenções anti-inflamatórias em cirurgia cardíaca. Este mesmo estudo mostra que a taxa de produção de NO exalado aumenta após a CEC e que este aumento é atenuado pela linha contínua leucodepleção arterial usado durante a CEC. Também sugere que a taxa de produção de NO exalado pode ser um marcador útil de inflamação pulmonar em pacientes de baixo risco submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, que apresentavam função pulmonar normal no pré-operatório (ALEXIOU et al., 2004). Da mesma forma que Ishibe et al. (2000) sugere que medidas do NO exalado podem ser um indicativo de lesão pulmonar em pacientes adultos que passaram por cirurgia com CEC.

O estudo de Tworetzky e colaboradores (2000) foi o primeiro a concluir que mudanças agudas no fluxo pulmonar alteram a produção de NO pulmonar in vivo em seres humanos. A medida do NO exalado pode ser um método não invasivo para a avaliação da produção de NO vascular pulmonar em pacientes com doença cardíaca congênita. Os autores ainda sugerem que possíveis correlações entre NO exalado, reatividade vascular pulmonar e hipertensão pulmonar necessitam de mais estudos.

O estudo de Humpl et al. (2002) mostrou que a cirurgia de fechamento de comunicação inter atrial com CEC resulta na diminuição do NO

exalado, que pode ser um marcador de lesão vascular pulmonar em crianças submetidas à correção cirúrgica de defeitos cardíacos congênitos. Em contraste, após o fechamento de comunicação inter atrial percutâneo (sem CEC), há um aumento nos níveis de NO exalado. Apesar de a redução aguda do fluxo sanguíneo pulmonar aumentar a produção de NO, estes dados sugerem que as alterações no fluxo sanguíneo pulmonar não são o principal responsável por mudanças do NO exalado. Sendo assim, a disfunção das células endoteliais, em vez de a diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar após fechamento da CIA, pode ser a principal responsável pela diminuição da produção de NO após a CEC. Em contrapartida, o estudo de Törnberg e colaboradores (2005) conclui que há uma diminuição nos níveis de FeNO após cirurgia cardíaca com CEC, e a partir de interações com acetilcolina, sugerem que a disfunção endotelial nesses pacientes não é primariamente relacionada com a liberação de NO. Sugerem ainda que a dinâmica do óxido nítrico após estimulação farmacológica pode ser usada para investigar disfunção vascular pulmonar.

Além disso, na lesão pulmonar, quando a inflamação é desigual, há significativas anormalidades na relação ventilação/perfusão. Áreas danificadas do pulmão podem não fazer parte da troca gasosa e não contribuem para os níveis de NO exalado. Por fim, isso levaria a uma diminuição nos níveis de NO. (CUTHBERTSON, STOTT & WEBSTER, 2002).

A diminuição do NO exalado evidenciado após a CEC também pode estar relacionado a uma diminuição no fluxo máximo de NO a partir de vias aéreas. Este diminui talvez devido ao fechamento das vias respiratórias

relacionadas com a falta de ventilação pulmonar durante a CEC. Desta forma, o estudo de Tadié et al. (2010) mostrou que ao se usar ventilação mecânica com pressão positiva no final da expiração (PEEP) durante a CEC, pode-se prevenir a diminuição do NO exalado. Neste mesmo contexto, o estudo de Persson et al (1995) conclui que a PEEP pode aumentar os níveis de NO exalado em coelhos. Os mecanismos para que isto ocorra podem ser, em parte, atribuídos a estímulos vagais.

Kövesi et al. (2005) trabalha com a hipótese de que pequenas mudanças microvasculares associadas com a CEC podem alterar o metabolismo do NO e aumentar a permeabilidade, comprometendo a oxigenação.

O estudo de Kövesi e colaboradores (2003) também aborda a falta correlação entre as medidas da FeNO nos vários estudos analisados. Segundo os autores deste estudo, uma possível hipótese para tal discrepância é que o NO basal exalado pode não refletir diretamente a atividade dos vasos pulmonares, o que provavelmente é o principal componente da lesão pulmonar associada com cirurgia cardíaca aberta e CEC. A partir dos seus resultados, concluíram que após a cirurgia cardíaca, a resposta inflamatória e a lesão de isquemia-reperfusão não são suficientes para aumentar os mecanismos endógenos que aumentam os níveis de NO.

Outras linhas de pesquisa focam em como evitar que ocorram alterações nos níveis de FeNO após cirurgia cardíaca. O estudo de Nadziakiewicz e colaboradores (2007) mostrou que a concentração de NO exalado não é afetada pela cirurgia de transplante de coração em pacientes

com terapia imunossupressora baseada em ciclosporina. No estudo de Yared et. al (2007) o uso da dexametasona diminuiu a liberação de mediadores inflamatórios, dentre eles o NO exalado. Marczin (2005) sugere que mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos exatos que reduzem os níveis de NO após cirurgia cardíaca e se a FeNO tem potencial para ser um biomarcador que possa refletir a resposta à terapia medicamentosa.

Com base nos trabalhos acima, conclui-se que a dinâmica do NO exalado após a CEC ainda é controversa. Sua medida e sua análise são multifatoriais, o que interfere diretamente nos resultados. Além disso, a maioria dos trabalhos não informa em que momento específico foi realizada a coleta do NO exalado. Medidas realizadas no pós-operatório imediato podem fornecer resultados completamente diferentes de medidas realizadas horas após a cirurgia cardíaca com CEC. Dessa forma, são necessários mais estudos nos quais as metodologias se mostrem mais detalhadas e se possam utilizar critérios e protocolos para que o total potencial da medida do NO exalado seja aproveitado.

5.3 Ações terapêuticas do Óxido Nítrico inalado

Foram selecionados 13 artigos sobre NO inalado e seus benefícios. Eles abordam os efeitos do NO inalado no sistema cardio-respiratório, doses terapêuticas e efeitos na oxigenação.

O uso do NO inalado possibilita uma melhoria significativa na oxigenação nas 12 horas iniciais após a administração, e resolução da

hipoxemia em 24 horas em crianças com SARA. Esta melhoria inicial da PaO₂ permite uma redução da FiO₂ e uma diminuição dos parâmetros da ventilação mecânica ao longo de 36 horas, o que potencialmente reduz o risco de lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (MEDJO et al., 2012). O estudo de El-Ferzli et al. (2012) confirma que a melhora da oxigenação ao se utilizar o NO inalado é variável em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente. Há indícios de que o grupo sanguíneo está associado com esta resposta na oxigenação, o que pode ser um fator a ser considerado em relação à variabilidade na resposta ao NO inalado. O estudo de Kirbas e colaboradores (2012) compara o uso de NO inalado e aerossol de iloprost no tratamento da hipertensão pulmonar, em que ambos foram eficazes, sem diferenças significativas.

Em relação à dose do NO inalado, é preconizado a inalação de 10 ppm inicialmente e um aumento de até 80 ppm no máximo. Isto leva a uma redução na pressão da artéria pulmonar média ≥ 10 mmHg e ≤ 40 mmHg, sem reduzir o débito cardíaco (BISHOP et al., 2012). O estudo de Miller et al (2012) sugere que a inalação de NO 160ppm durante 30 minutos, 5 vezes ao dia, durante 5 dias consecutivos, é seguro e bem tolerado em indivíduos saudáveis. Sendo assim, este estudo é um pré-requisito para estudos posteriores, em que poderá se usar esta dose de NO com segurança.

Em relação ao efeito micobactericida do NO, o estudo de Verma et al. (2012) afirma que administração de NO por inalação pode ser sub-ótima para intervenção terapêutica na tuberculose, pois o equipamento utilizado para a administração do NO gasoso para os pacientes é pesado, haveria uma longa

duração dos procedimentos intermitentes para que pudessem ser eficientes, o que não seria viável para implementação em ambulatórios. O NO inalado iria atingir extensa área pulmonar, o que poderia levar à lesão tecidual e uma exposição prolongada pode resultar em efeitos cardiovasculares. Sendo assim, a atividade micobactericida do NO não poderia ser usada pelo método inalatório, e sim por meio da entrega intra-celular de doadores de NO e liberação controlada de NO no citosol de macrófagos (VERMA et al., 2012).

Considerando ainda outros efeitos do NO inalado, segundo Charriaut-Marlangue (2012), se utilizar 20 ppm de NO inalado no tempo apropriado, ele pode ser transportado para o cérebro de ratos e mediar a redistribuição do fluxo sanguíneo durante a isquemia no intuito de reduzir infarto e lesão celular. Este mesmo efeito pode ser útil para reduzir a lesão de reperfusão de isquemia durante o transplante de órgãos porque o NO diminui o estresse oxidativo, estimula o relaxamento das células musculares lisas vasculares, e reduz a inflamação e apoptose. Os tratamentos com base nesse gás estão iniciando e mais ensaios clínicos são necessários para determinar as indicações, doses terapêuticas, e tempos ótimos de administração, bem como efeitos adversos (SIRIUSSAWAKUL, CHEN & LANG, 2012).

Observa-se que diferentemente do NO exalado, o NO inalado tem sua função bem estabelecida e embasamento teórico em uma série de trabalhos. No entanto, este gás ainda tem muito potencial para outras funções, com base nos seus mecanismos de aumento do fluxo, diminuição do estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Além disso, apesar de sua dose

terapêutica já ser estabelecida, a partir de novos estudos é possível que com maiores doses e de forma segura se encontre mais efeitos benéficos.

6. CONCLUSÃO

A partir dos trabalhos analisados conclui-se que o NO é uma molécula importante na fisiologia do corpo humano, com inúmeras funções e efeitos benéficos. Quando usado como marcador de inflamação na forma exalada ele ainda apresenta algumas controvérsias, principalmente pelo fato de sua medida ser influenciada por vários fatores, necessitando assim, de mais estudos randomizados e multicêntricos, com metodologias bem estabelecidas, tanto para avaliar doenças pulmonares obstrutivas quanto no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Em relação ao NO inalado, sua função e doses terapêuticas já são bem estabelecidas. No entanto, fica claro que ainda apresenta várias potencialidades que podem ser demonstradas através de novos estudos controlados.

7. REFERÊNCIAS

ALEXIOU Christos, Augustine T. M. Tang, SHEPPARD Stuart V., HAW Marcus P., GIBBS Roz, SMITH David C. A Prospective Randomized Study to Evaluate the Effect of Leukodepletion on the Rate of Alveolar Production of Exhaled Nitric Oxide During Cardiopulmonary Bypass. In: **The Society of Thoracic Surgeons**. pp. 2130-2145, 2004.

AMORIM, C. G.; MALBOUISSON, L. M. S; SARAIVA, B. M.; PEDRO, F. M. S.; MARTINS, M. A.; CARMONA, M. J. C. Avaliação do Óxido Nítrico Exalado em Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea. **Rev Bras Anestesiol**; pp. 286-296; 2009.

BARNES, P.J.; DWEIK, R.A.; GELB, A.F.; GIBSON, P.G.; GEORGE, S.C.; GRASEMANN, H.; PAVORD, I.D.; RATJEN, F.; SILKOFF, P.E.; TAYLOR, D.R.; ZAMEL, N. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases: A Comprehensive Review. **Chest**. 138; 3; SET/2010.

BISHOP Bryan M., MAURO Vincent F., KHOURI, Samer. Practical Considerations for the Pharmacotherapy of Pulmonary Arterial Hypertension. In: **Pharmacotherapy of Pulmonary Arterial Hypertension**. v. 32, n. 9, 2012.

BOUZIGON, E.; MONIER, F.; BOUSSAHA, M.; LE MOUAL, N.; HUYVAERT, H.; MATRAN, R.; LETORT, S.; BOUSQUET, J.; PIN, I.; LATHROP, M.; KAUFFMANN, F.; DEMENAI, F.; NADIF, R.; Associations between Nitric Oxide Synthase Genes and Exhaled NO-Related Phenotypes according to Asthma Status. **Plos One**. v 7, Issue 5, Maio 2012.

CHARRIAUT-MARLANGUE Christiane, BONNIN Philippe, GHARIB Abdallah, LEGER Pierre-Louis, VILLAPOL Sonia, POCARD Marc, GRESSENS Pierre, RENOLLEAU Sylvain, BAUD Olivier. Inhaled Nitric Oxide Reduces Brain Damage by Collateral Recruitment in a Neonatal Stroke Model. In: **Stroke**. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org>. Acesso em: 10/11/2012. 2012.

CUTHBERTSON BH, STOTT SA, WEBSTER NR. Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary artery bypass surgery. In: **Br J Anaesth**. Aug;89, n.2 :247-50; 2002.

EL-FERZLI George T., DREHER Mackenzie, PATEL Rakesh P., AMBALAVANAN Namasivayam. ABO Blood Group Is Associated with Response to Inhaled Nitric Oxide in Neonates with Respiratory Failure . In: USA: **Emory University School of Medicine, United States of America**. Volume 7, Issue 9 Setembro 2012.

FURCHGOTT, R. F.; IGNARRO, L. J.; MURAD, F. PREMIO NOBEL. 1998 Disponível em: (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/index.html). Acesso em set/2012.

GELB Arthur F., MORIDZADEH Roxanna, SINGH Deepak H., FRASER Christine, GEORGE Steven C. In moderate-to-severe asthma patients monitoring exhaled nitric oxide during exacerbation is not a good predictor of spirometric response to oral corticosteroid. **J Allergy Clin Immunol**. 2012.

HORVÁTH, J. H.; BARNER, P. J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. **Eur Respir J**, v. 26, p. 523-548, 2005.

HUMPL, T.; CAMPBELL, R.; STEPHENSH, D.; ARSDELL, G. V.; BENSON, L. N.; HOLTBY, H. M.; SLUTSKY, A. S.; ADATIA, I. Levels of exhaled nitric oxide before and after surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in children. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, 124:806-10, Out 2002.

ISHIBE Yuichi, LIU Renyu, HIROSAWA Juichi, KAWAMURA Kazunori, JIANG, J.; MALAVIA, N. SURESH, V. GEORGE, S. C. Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. **Respiratory Research**10:3, 2000.

JIANG Jingjing, MALAVIA Nikita, SURESH Vinod, GEORGE Steven C. (2009) Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. In:

Respiratory Research. Disponível em: <http://respiratory-research.com/content10/1/3>, Acesso em: setembro de 2012

KHARITONOV Sergei A., BARNES Peter J. (2006) Exhaled Biomarkers. In: **journal of the American College of Chest.** Disponível em: chestjournal.chestpubs.org. Acesso em: May 22, 2012.

KIRBAS Ahmet, YALCIN Yalim, TANRIKULU Nursen, GÜRER Onur, ISIK Ömer. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. In: **Cardiology Journal.**, Vol. 19, No. 4, pp. 387–394. 2012

KÖVESI T., ROYSTON D., YACOUB M., MARCZIN N. Basal and nitroglycerin-induced exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The Board of Management and Trustees of the British **Journal of Anaesthesia**, 2003; Disponível em: <http://bj.oxfordjournals.org/> at FMRP/USP/BIBLIOTECA CENTRAL. Acesso em: September 5, 2012

KÖVESI Tamas, SZABO Anita, ROYSTON David, MARCZIN Nándor. Correlation between pulmonary gas exchange and basal and nitroglycerin (GTN)-induced exhaled nitric oxide (eNO) in patients undergoing cardiac surgery. In: **Vascular Pharmacology** 43, pp 434 – 440, 2005

MALINOVSKI, A.; BACKER, V.; HARVING, H.; PORSEBJERG, C.; The value of exhaled nitric oxide to identify asthmatic smoking patients with asthma-like symptoms. **Respiratory Medicine** 106, 2012.

MARCZIN Nándor. The biology of exhaled nitric oxide (NO) in ischemia–reperfusion-induced lung injury: A tale of dynamism of NO production and consumption. In: **Vascular Pharmacology** 43, pp. 415 – 424, 2005

MEDJO Biljana, ATANASKOVIC-MARKOVIC Marina, NIKOLIC Dimitrije, CUTURILO Goran, DJUKIC Slobodanka. Inhaled Nitric Oxide Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. In: **Indian Pediatrics.** volume 49 July 16, 2012.

MILLER Chris, MILLER Minna, MCMULLINA Bevin, REGEVA Gilly, SERGHIDESD Lena, KAIND Kevin, ROADA Jeremy, AV-GAYB Yossef. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. In: **Journal of European Cystic Fibrosis Society**. Vol. 11, pp. 324-331, 2012.

NADZIAKIEWICZ P., KNAPIK P., ZAKLICZYŃSKM., ZEMBALA M., URBAŃSKA E., PACHOLEWICZ J. Exhaled Nitric Oxide Concentration In Patients After Heart Transplantation. **Journal of Physiology and Pharmacology**, 58, Suppl 5, 471–475, 2007

PALMER, R. M.; FERRIGE, A. G.; MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature** 327: 524–526, 1987. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v327/n6122/pdf/327524a0.pdf>. Acesso em: Setembro/2012.

PERSSON, M. G., LÖNNGVIST, P. A., GUSTAFSSON, L. E., Positive end-expiratory pressure ventilation elicits increases in endogenously formed nitric oxide as detected in air exhaled by rabbits. In: **Anesthesiology**. USA: Philadelphia, pp. 969-974, 1995.

PIACENTINI, G. L.; CATTAZZO, E.; TEZZA, G.; PERONI, D. G. Exhaled nitric oxide in pediatrics: what is new for practice purposes and clinical research in children? **J. Breath Res.** n. 6, 2012.

RAFFAY Thomas M., MARTIN Richard J., REYNOLDS James D. Can Nitric Oxide–Based Therapy Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? In: **Clin Perinatol**. Disponível em: <http://perinatology.theclinics.com/>. Acesso em: 10/09/2012. 2012.

RATJEN F., GARTIG S., WIESEMANN H. G., GRASEMANN H. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function in cystic fibrosis. In: **Respiratory Medicine** vol. 93 pp.579-583. 1999.

RHEE, C. J.; SRIRAM, S.; IONCHEV, A.; SCHREIBER, M. D.; MEADOW, W. Acute haemodynamic effects of inhaled nitric oxide in premature infants with

mild-to-moderate respiratory distress. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. September 18, 2012.

RICCIARDOLO, F.L.M; STERK, P.J; GASTON, B.; FOLKERTS, G. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. In: **The American Physiological Society** . Vol 84, Jul/2004.

SHAUL, Philip W., Regulation of Endothelial Nitric Oxide. In: **Rev. Physiology USA: Department of Pediatrics University of Texas Southwestern Medical Center**. pp 749-768, 2002.

SHAW Dominick E., BERRY Mike A., THOMAS Mike, GREEN Ruth H., BRIGHTLING Chris E., WARDLAW Andrew J., PAVORD, IAN D. The Use of Exhaled Nitric Oxide to Guide Asthma Management: A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 176 2007.

SIRIUSSAWAKUL Arunotai, CHEN Lucinda I., LANG John D. Medical Gases: A Novel Strategy for Attenuating Ischemia—Reperfusion Injury in Organ Transplantation? In: **Journal of Transplantation** Vol. Article 8 p. 2012.

TADIÉ, J.; ZEGDIA, R.; TRINQUARTA, L.; KURDIE, O.; JOURNOISA, D.; LATREMOUILLEA, C.; DIEHLA, J., LOUISF, B.; FAGONA, J.; FABIANIA, J.; DELCLAUXA, C. Partitioning of exhaled NO in ventilated patients undergoing cardiac surgery. **Respiratory Physiology & Neurobiology** 171 151–156, 2010.

TAYLOR, D. R. Advances in the clinical applications of exhaled nitric oxide measurements. **J. Breath Res**. n. 6, 2012,

TOMASIAK- LOZOWSKA Maria Magdalena, ZIETKOWSKI Ziemowit, PRZESLAW Katarzyna, TOMASIAK Marian, SKIEPKO Roman, BODZENTA-LUKASZYK Anna. Inflammatory Markers and Acid-Base Equilibrium in Exhaled Breath Condensate of Stable and Unstable Asthma Patients. In: **Int Arch Allergy Immunol**. 2012

TÓRNBERG D. C., ANGDIN M., SETTERGEN G., LISKA J., LUNDBERG J. O. WEITZBERG E. Exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass-response to acetylcholine and nitroglycerin. **British Journal of Anaesthesia**. 94, n. 2: 174–80, 2005.

TWORETZKY Wayne, MOORE Phillip, BEKKER Janine M., BRISTOW James, BLACK Stephen M., FINEMAN Jeffrey R. Pulmonary Blood Flow Alters Nitric Oxide Production in Patients Undergoing Device Closure of Atrial Septal Defects. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol. 35, No. 2, 2000.

VERMA Rahul K., SINGH Amit K., MOHAN Mradul, AGRAWAL Atul K., VERMA Priya RP, GUPTA Anuradha, MISRA Amit. Inhalable Microparticles Containing Nitric Oxide Donors: Saying NO to Intracellular Mycobacterium tuberculosis. In: **Molecular Pharmaceutics is published by the American Chemical Society**. 2012.

VIJVERBERG Susanne J. H., KOSTER Ellen S., KOENDERMAN Leo, ARETS Hubertus G. M., ENT Cornelis K. van der, POSTMA Dirkje S., KOPPELMAN Gerard H., RAAIJMAKERS Jan A. M. ZEE Anke-Hilse Maitland-van der. Exhaled NO is a poor marker of asthma control in children with a reported use of asthma medication: a pharmacy-based study. In: **Pediatric Allergy and Immunology**. 2012.

WOO SUNG-IL, LEE JI-HYUK, KIM HEON, KANG JONG-WON, SUN YONG-HAN, YAMASAKI KAZUMASA, SAITO NORIKI, Exhaled nitric oxide level decreases after cardiopulmonary bypass in adult patients. In: **Crit Care Med**. Department of Anesthesiology and Reanimation: Tottori University Faculty of Medicine, Japan. Vol. 28, No. 12, 2000.

WOO, S.; LEE, J.; KIM, H.; KANG, J. SUN, Y.; HAHN, Y. Utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurements in diagnosing asthma. **Respiratory Medicine** 106, PP. 1103-1109, 2012.

YARED, JEAN-PIERRE, BAKRI MOHAMED H., ERZURUM SERPIL C., MORAVEC, CHRISTINE S. Effect of Dexamethasone on Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Vol 21, No 1 Fev,: pp 68-75, 2007