



ARTIGO ORIGINAL

Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Nitric oxide in the treatment of neonatal pulmonary hypertension

José Maria de Andrade Lopes¹, Manoel de Carvalho², Maria Elizabeth Lopes Moreira³, Jofre O. Cabral⁴

Resumo

Este trabalho descreve os efeitos do óxido nítrico em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente. Estudamos 9 recém-nascidos com insuficiência respiratória grave caracterizada por hipoxemia acentuada e hipertensão pulmonar. Em todos os recém-nascidos havia indicação de utilização de oxigenação de membrana com circulação extra-corpórea (ECMO) e o índice de oxigenação (OI) era superior a 25. O peso médio dos pacientes foi de 2648 ± 661 g e a idade gestacional $36,4 \pm 2,6$ semanas. O óxido nítrico foi administrado em circuito em Y na linha inspiratória do circuito do respirador, de um tanque com 1000 ppm. As concentrações de NO e NO₂ foram aferidas com monitores eletroquímicos (PACI e PACII-Draeger) na linha expiratória dos pacientes. O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi feito com base nos sinais clínicos e ecocardiográficos. A pressão da artéria pulmonar foi estimada através de ecardiografia e o *shunt* pelo canal arterial e/ou forâmen oval confirmado por *doppler* colorido.

Todos os pacientes mostraram uma melhora significativa na oxigenação arterial após a administração do óxido nítrico. A concentração inicialmente utilizada foi de 20 ppm. Trinta minutos após o início da administração do óxido nítrico, o índice de oxigenação médio, que era 48,5, caiu para 17,7, e com 6 h e 12 h de óxido nítrico, o índice de oxigenação era de 14,1 e 10,5 respectivamente. O óxido nítrico levou a uma redução importante da resistência vascular pulmonar, traduzida por queda significativa na pressão da artéria pulmonar e inversão do *shunt* direito esquerdo através do canal ou forâmen oval. Não observamos alteração na pressão arterial sistêmica com o uso do óxido nítrico e os níveis plasmáticos de metaemoglobina permaneceram abaixo de 1,5%.

Dos 9 pacientes estudados, apenas 1 foi a óbito, após ter revertido o quadro de hipertensão pulmonar, em consequência de complicações de asfixia perinatal.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(3): 133-138: óxido nítrico, recém-nascido, insuficiência respiratória.

Abstract

This study describes the effects of nitric oxide in newborns with persistent pulmonary hypertension. We studied 9 infants with severe respiratory failure characterized by hypoxemia and pulmonary hypertension. All infants met ECMO criteria and the oxygenation index (OI) was greater than 25. Mean birth weight was 2698 ± 661 g and gestational age was 36.4 ± 2.6 weeks. Nitric oxide was administered in a Y circuit in the inspiratory line of the mechanical ventilator. Nitric oxide and NO₂ concentrations were monitored with electrochemical analyzers (PACI and PACII-Draeger). Pulmonary hypertension was diagnosed with clinical and echocardiographic criteria, with detection of right to left shunt with color doppler.

All patients showed a dramatic improvement in oxygenation after nitric oxide administration. The drug reduced the mean OI, which was 48.5 before its administration, to 17.7 after 30', 14.1 after 6 hours, and 10.5 after 12 hours. We observed in all patients a reduction in pulmonary vascular resistance, reversal of the right to left shunt without any effects on systemic arterial pressure. Methemoglobin levels did not reach 1.5% in any patient. Only one out of the 9 patients died, after reversal of the pulmonary hypertension, from other complications of perinatal asphyxia.

Our data show that nitric oxide is a promising drug in the treatment of neonatal pulmonary hypertension and that it may reduce the need of ECMO in severe respiratory failure.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(3):133-138: nitric oxide, newborn, respiratory failure, pulmonary hypertension.

Introdução

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP) é uma das principais causas de morbi-mortalidade no período neonatal. É uma síndrome caracterizada por aumento de pressão na artéria pulmonar a níveis supra-sistêmicos levando a *shunt* direito esquerdo pelo canal arterial e forâmen oval, resultando em hipoxemia grave. Essa síndrome frequentemente ocorre em recém-nascidos a termo com história prévia de asfixia, filhos de mãe diabética, pacientes com *sepsis* grave e em recém-nasci-

1. Departamento de Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira. Diretor da Clínica Perinatal Laranjeiras.

2. Chefe da UTI Neonatal do Instituto Fernandes Figueira. Diretor da Clínica Perinatal Laranjeiras.

3. Chefe do Departamento de Neonatologia do Inst. Fernandes Figueira.

4. Diretor Clínico da UTI Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras.

dos com hérnia diafragmática. Sua fisiopatologia e tratamento ainda são temas de discussão e controvérsia na literatura¹.

Apesar das inúmeras modalidades terapêuticas e estratégias de tratamento publicadas nos últimos anos, a mortalidade em recém-nascidos com HPP ainda permanece elevada. A partir da década de 80, nos países desenvolvidos, surgiu uma terapia para a HPP com insuficiência respiratória intratável, que é a oxigenação de membrana através de circulação extra-corpórea (ECMO). Essa terapia consiste na derivação externa do sangue venoso do paciente e sua circulação através de um oxigenador de membrana, semelhante ao usado em cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea. O sangue então oxigenado retorna à circulação sistêmica através da carótida. O ECMO tem sido o último recurso nos casos graves de hipertensão pulmonar persistente com insuficiência respiratória intratável, mas infelizmente ainda não está disponível em nosso meio².

Em 1989 foi possível identificar o "EDRF" (*Endothelium Derived Factor*), uma substância que atua na parede dos vasos sanguíneos, causando dilatação. Esse fator foi identificado como sendo o gás Óxido Nítrico (NO)^{3,4}. Essa descoberta permitiu um enorme avanço nas pesquisas da hipertensão pulmonar persistente do RN. Sabemos hoje que esse gás, quando administrado por inalação, vai aos pulmões, chega ao endotélio vascular, onde exerce seu efeito vasodilatador, e ganha a corrente sanguínea. Ao chegar à circulação, o NO é captado pela hemoglobina, sendo rapidamente inativado com a formação de metahemoglobina. Essa particularidade do metabolismo faz com que seu efeito seja restrito somente à circulação pulmonar, sem afetar a rede vascular sistêmica. Esse dado é extremamente útil no tratamento da HPP do RN, uma vez que o NO produz uma queda seletiva na resistência vascular pulmonar, sem causar hipotensão sistêmica^{5,6}.

Estudos clínicos com o NO na HPP têm sido bastante promissores. Abman e cols. descreveram o efeito do NO em 12 recém-nascidos com HPP grave com resultados satisfatórios, reduzindo significativamente a necessidade de ECMO⁷. Em 1994, um grupo francês descreveu a experiência de 64 casos de HPP grave de diversas etiologias, comprovando sua eficácia clínica na maioria dos casos⁸. Atualmente, diversos estudos multicêntricos estão sendo conduzidos no Canadá e EUA para melhor caracterizar os efeitos desse gás.

O presente artigo se propõe a descrever a experiência da Clínica Perinatal Laranjeiras e do Instituto Fernandes Figueira com o uso do Óxido Nítrico em recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar grave e insuficiência respiratória intratável, que tinham indicação de circulação extra-corpórea, de acordo com os critérios clássicos da literatura.

Material e Métodos

O estudo foi realizado na UTI Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras e no Instituto Fernandes Figueiras na

cidade do Rio de Janeiro. A partir de setembro de 1994, todos os recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente que preencheram os critérios abaixo foram admitidos no estudo.

- 1) Recém-nascido com hipertensão pulmonar persistente de qualquer etiologia com índice de oxigenação (OI) acima de 25 (OI= MAP x FiO₂/paO₂ x 100).
- 2) Recém-nascidos com idade gestacional superior a 32 semanas de gestação e/ou peso acima de 1500 g.
- 3) Diagnóstico de HPP clínico e ecocardiográfico, com doppler colorido mostrando *shunt* da direita para esquerda via canal arterial e/ou forâmen oval.
- 4) Medida estimada de pressão de artéria pulmonar através de regurgitação tricúspide mostrando níveis supra-sistêmicos.

Os recém-nascidos foram assistidos na UTI, recebendo todos os cuidados de rotina, hidratação venosa, aquecimento em incubadora e/ou berço aquecido e antibioticoterapia de acordo com a recomendação do intensivista atendente. A ventilação mecânica foi realizada com respirador de fluxo contínuo, com válvula expiratória assistida (*Bear-Cub* ou *Inter 3*), e todos os esforços eram feitos para atingir bons níveis de oxigenação e gasometria arterial antes da indicação do NO. Todos os recém-nascidos realizavam RX de tórax diariamente, foram monitorizados com frequência cardíaca, saturação arterial de hemoglobina, pré e pós-ductal, e pressão arterial contínua através de cateter inserido na artéria umbilical.

O NO foi administrado em circuito especialmente montado e consistiu de:

- 1) Tanque de óxido nítrico com 1000 ppm (partes por milhão).
- 2) Manômetro regulador de duas saídas de aço inoxidável.
- 3) Fluxômetro de precisão de escala milimetrada com calibração especial para NO.
- 4) Tubo de teflon transparente para conexão do fluxômetro ao circuito do paciente.
- 5) Medidor de NO-Draeger.
- 6) Medidor de NO₂- Draeger.
- 7) Reservatório coletor tipo "barraca" para o circuito de exalação.

Após a indicação de NO, fazíamos uma aferição basal dos seguintes parâmetros:

1. Gasometria arterial.
2. Pressão arterial e frequência cardíaca.
3. Ecocardiograma com estimativa da pressão arterial pulmonar e *shunt*.
4. Saturação arterial pré e pós ductal através de oxímetro de pulso.
5. Parâmetros do respirador, com FiO₂, Frequência, T. Ins., PIP/PEEP e MAP.

A dose inicial de NO foi de 20 ppm em fluxo contínuo com o gás conectado no circuito inspiratório do respirador através de tubo Y. A dose de 20 ppm foi resultante da combinação do fluxo de NO aferido no fluxômetro especial somado ao fluxo do respirador.

Após 30 minutos de instalação do NO, repetimos a avaliação clínica e laboratorial dos pacientes, com medidas subsequentes a cada 6 horas no primeiro dia, e a cada 24 horas nos dias subsequentes. A dose inicial de 20 ppm foi mantida, de uma maneira geral, nas primeiras 24 horas. A concentração podia ser aumentada, caso o paciente não apresentasse resposta, até um máximo de 80 ppm, conforme recomendado na literatura. As tentativas de desmame na concentração do NO inspirado eram feitas a cada 12 ou 24 horas, dependendo da resposta clínica do paciente. Após cada tentativa de desmame, determinávamos os gases arteriais e a saturação arterial.

Durante a administração do gás, aferíamos continuamente a concentração de NO e NO₂ no circuito expiratório do paciente com monitores eletroquímicos (Draeger). Medimos também o nível de metaemoglobina no sangue uma vez por dia, durante a administração do NO.

O desmame do NO era feito, gradativamente, até 10 ppm, quando então diminuíamos para 5ppm, 3ppm e posterior retirada do gás.

Resultados

Admitimos no estudo um total de 9 recém-nascidos. As características gerais da população estudada estão descritas na tabela 1.

A maioria dos pacientes era constituída de recém-nascidos graves, requerendo ventilação mecânica com pressões inspiratórias acima de 30 cmH₂O. O índice de oxigenação médio do grupo foi de 48,5 ± 34, variando de 25,7 a 138.

Os dados referentes a saturação arterial, parâmetros do respirador e índice de oxigenação dos pacientes estudados, antes do início do NO, são mostrados na tabela 2.

O efeito da administração de NO na oxigenação arterial foi praticamente imediato. Observamos uma melhoria significativa na oxigenação arterial de todos os pacientes após o início do NO. O tempo médio de resposta foi de 16±7 minutos (5 a 20 minutos). A figura 1 mostra o índice de oxigenação de cada paciente antes e após 30 minutos da administração de NO. Trinta minutos após o início da administração do NO, o índice de oxigenação médio, que era 48,5 caiu para 17,7, e com 6h e 12h de NO, o índice de oxigenação era de 14,1 e 10,5, respectivamente. O tempo médio de uso de NO foi de 57 ± 24,6h. Os dados de cada paciente estão na tabela 3.

Observamos uma diminuição da pressão de artéria pulmonar com reversão ou diminuição considerável do *shunt* direito esquerdo após o início do NO, sendo que em 8 dos 10 pacientes essa resposta foi observada com menos de 30 minutos após o início do gás.

O tempo médio de ventilação mecânica no grupo foi 8,4 ± 4,5 dias. Os valores de cada paciente estão na tabela 3.

Figura 1 - Índice de oxigenação (OI) de cada paciente antes e após 30' da administração de óxido nítrico

Tabela 1 - Características dos recém-nascidos (RNs) estudados

RN	Peso (g)	I. Gesta (s)	Diagnóstico	Início (h)	Resultado
#1	2150	32,6	DMHPNTX	30 h	vivo
#2	2500	35,5	SAM/PNM	11 h	vivo
#3	3650	40,0	SAM/PNM	120 h	vivo
#4	2575	38,3	DMH/PNM	48 h	vivo
#5	2470	36,6	DMH	63 h	vivo
#6	3560	38,2	DMH	72 h	vivo
#7	1670	33,3	DMH	36 h	vivo
#8	2445	34,4	DMH	7 h	vivo
#9	3270	39,2	ASFIXIA/S.DOWN	4 h	óbito
Média ± Desvio padrão		2698 ± 661	36,4 ± 2,6	43,4 ± 37,5	(mediana 36 h)

Tabela 2 - Parâmetros ventilatórios e gasometria arterial de cada recém-nascido (RN) antes da administração do óxido nítrico

RN	PI _{max}	Peep	MAP	FIO ₂	SO ₂	PH	PCO ₂	PO ₂	OI
#1	35	4	16	1,0	54	7,15	56,0	11,5	138,0
#2	40	0	16	1,0	82	7,34	32,8	43,7	36,6
#3	21	4	9	1,0	77	7,20	61,0	35,0	25,7
#4	34	4	14	1,0	50	7,29	45,4	30,3	46,2
#5	30	3	12	1,0	85	7,37	36,1	41,1	29,0
#6	35	4	14	1,0	72	7,30	28,7	48,2	36,6
#7	30	4	15	1,0	60	7,16	58,0	22,0	54,5
#8	38	4	12	1,0	88	7,20	45,9	51,5	29,1
#9	35	4	15	1,0	90	7,0	24,0	36,5	41,0
Medidas ± DP	33,1 ± 5,6	3,4 ± 1,3	13 ± 2,3	1,0	73,1 ± 15	7,23 ± 0,11	4,5 ± 13,4	35,5 ± 12,7	48,5 ± 34

MÉDIA P_{lmax} - pressão inspiratória máxima
 FIO₂ - Concentração de oxigênio Peep - pressão expiratória final
 SO₂ - Saturação arterial MAP - Pressão média de vias aéreas
 OI - Índice de oxigenação

Na figura 2, mostramos a evolução do OI de um paciente que iniciou o NO após uma piora desencadeada por um pneumotórax, mostrando importante melhora na oxigenação após o uso da droga.

Nas dosagens administradas neste estudo, não observamos complicações nos recém-nascidos. A pressão arterial sistêmica não se alterou com o uso do NO, não detectamos níveis elevados de NO₂ (> 2,5 ppm), e em todos os pacientes a metaemoglobina foi inferior a 1,5 mg%. Em 3 dos 9 pacientes observamos retenção urinária, e em 1 paciente, aumento no tempo de coagulação. Entretanto, como eram pacientes graves, usando múltiplas drogas e com diagnósticos diversos, é difícil atribuir somente ao NO essas intercorrências.

Tabela 3 - Dados da ventilação mecânica e do uso do óxido nítrico de cada paciente

Paciente	Tempo de VMI (dias)	Tempo de Resposta (min)	Tempo de uso de NO (horas)
1	8	10	57
2	1	20	12
3	12	15	72
4	11	15	72
5	6	20	48
6	15	20	48
7	8	15	36
8	12	15	96
9	3	20	72
Média ± DP	8,4 ± 4,6	16,6 ± 3,5	57 ± 24,6

VMI - Ventilação Mecânica Intermitente

Figura 2 - Evolução do índice de oxigenação (OI) em um recém-nascido antes e após a administração de óxido nítrico (NO)

Discussão

Nossos dados demonstram que o óxido nítrico é uma droga eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e confirmam observações publicadas na literatura sobre seus efeitos na oxigenação arterial e nível de *shunt* intra-cardíaco^{7,9,10,11,12}. A base fisiológica para a queda na resistência vascular pulmonar observada com o uso do NO reside no fato que o NO é um gás produzido no endotélio vascular através da conversão da arginina para a citrulina por uma enzima chamada NO sintetase³. O NO formado se difunde pela musculatura lisa do endotélio vascular, aumentando o nível intracelular de GMP (-guanidina mono-fosfato) e promovendo dilatação da musculatura endotelial^{3,4}. O NO livre cai na circulação e se combina com a hemoglobina, formando a metaemo-

globina. Como a afinidade da hemoglobina pelo óxido nítrico é muito elevada, a formação da metaemoglobina ocorre em segundos, o que restringe o efeito vasodilatador do NO ao local de sua produção. Dessa forma, administrado por via inalatória, o efeito vasodilatador do NO limita-se à circulação pulmonar, sem repercussões na circulação sistêmica.

O presente estudo não foi randomizado e controlado, não sendo, dessa forma, possível afirmar que os efeitos na oxigenação arterial foram provenientes unicamente do uso do NO. Entretanto, antes de se iniciar a administração de NO, diversas alternativas já haviam sido tentadas sem sucesso nestes pacientes, o que sugere que o NO teve um papel importante para sua melhoria clínica. O paciente mostrado na figura 2 revela de forma dramática o efeito do NO. Neste paciente, após a drenagem do pneumotórax e tentativas de mudanças no respirador, a saturação arterial era de 65%. Quinze minutos após a instalação do NO, a saturação subiu para 95%. O OI era de 138 e desceu para 36 neste espaço de tempo. Essas melhoras aconteceram sem que nenhuma outra mudança tenha sido realizada além da administração do gás.

É preciso enfatizar que a reversão da HPP não "cura" o paciente, mas sim contribui de forma bastante significativa para a melhoria da oxigenação arterial, provavelmente em função da diminuição de resistência vascular pulmonar, e permite minimizar a assistência ventilatória. Em todos os nossos casos, o desmame do NO e da ventilação mecânica não foi imediato, refletindo não só uma situação funcional mas também a existência de doença parenquimatosa pulmonar. O grande benefício desta terapia foi agir especificamente no problema crítico do doente, isto é, na hipertensão pulmonar, manipulando essa circulação diretamente com o NO. A maioria das estratégias para diminuir a hipertensão pulmonar utilizadas convencionalmente requer hiperventilar o paciente agressivamente, baixar a PCO_2 arterial e/ou alcalinizar o recém-nascido¹. A hiperventilação com frequência causa barotrauma, distende excessivamente o pulmão, comprometendo ainda mais a perfusão pulmonar já prejudicada pela vasoconstrição. A alcalinização pode levar a maior produção de CO_2 , requerendo aumento de ventilação para manter o paciente sem hipercapnia.

A inexistência de efeitos na resistência vascular sistêmica do NO inalatório é, na prática, outra grande vantagem do NO frente aos vasodilatadores convencionalmente utilizados até o momento. A tolazolina, que era até recentemente o vasodilatador de eleição, causa hipotensão arterial na maioria dos pacientes, requerendo terapia com drogas pressoras e infusão de volume considerável, o que, em muitos casos, é fator limitante para o prosseguimento da terapia¹².

Não observamos hipotensão em nossos recém-nascidos com o uso do NO. A pressão arterial não se alterou com o uso do NO, provavelmente em função da particularidade de seu metabolismo no organismo, que envolve a captação

do NO na circulação e sua ligação à hemoglobina, formando metaemoglobina. Repetidas dosagens de metaemoglobina revelaram concentrações inferiores aos níveis tóxicos de 2mg% descritos na literatura¹³.

A experiência clínica com o uso do NO em recém-nascidos ainda é pequena. Numa revisão da literatura realizada através da base de dados do *index medicus*, até dezembro de 1995, detectamos 53 artigos, sendo que apenas 5 relatam experiência clínica em recém-nascidos. Finer e cols. descreveram a experiência com NO em 23 recém-nascidos com insuficiência respiratória grave, pós-surfactante bovino, com indicação clínica e laboratorial de ECMO e cujo índice de oxigenação era superior a 20. A resposta ao NO foi significativa em 11 de 13 recém-nascidos com diagnóstico ecocardiográfico de hipertensão pulmonar, e em 4 de 7 recém-nascidos com hérnia diafragmática, sugerindo que esta terapia provavelmente diminuirá o uso do ECMO em situações de extrema gravidade¹⁰.

Em nosso estudo, 3 de 9 pacientes eram prematuros. O uso do NO e sua eficácia em recém-nascidos prematuros ainda são objeto de discussão na literatura. Abman e cols., em 1993, relataram talvez o primeiro caso de um recém-nascido de 28 semanas, pesando 1180 g, com *sepsis* por *Streptococcus* do grupo B e hipertensão pulmonar grave, que evoluía com hipoxemia e acidose⁹. Nesse recém-nascido o uso do NO melhorou rapidamente a oxigenação arterial e diminuiu a resistência vascular pulmonar, evidenciada pela reversão do *shunt* direito esquerdo através do canal arterial. Esses resultados são semelhantes aos obtidos em nosso estudo.

Existem ainda muitas perguntas a serem respondidas em relação ao NO, quanto a suas indicações, efeitos terapêuticos, efeitos colaterais e impacto na mortalidade. Em muitos de nossos pacientes, a indicação para seu uso foi a insuficiência respiratória intratável. Esses pacientes certamente seriam submetidos a ECMO em centros onde existe esta tecnologia. Nesses centros, mesmo com o ECMO, a mortalidade pode chegar a 40%. Em nosso estudo, dos 9 recém-nascidos que receberam NO, apenas 1 foi a óbito, por causa não relacionada a insuficiência respiratória. Esse paciente faleceu no 5º dia de vida, por falência de múltiplos órgãos decorrente de asfixia perinatal grave.

Os efeitos significativos do NO na redução da resistência vascular pulmonar observados em nossa casuística, aliados aos achados da literatura internacional, sugerem que esse gás terá um papel de extrema importância na terapia da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Sua relativa simplicidade de administração e menor custo, quando comparados a ECMO, sugerem que seu impacto possa ser especialmente relevante nos países em desenvolvimento.

Referências bibliográficas

1. Gersony W M. Neonatal pulmonary hypertension: pathophysiology, classification, and etiology. *Clin Perinatol* 1984; 11:517-24.
2. Andrews AF, Rolof DW, Bartlett RH. Use of extra-corporeal membrane oxygenators in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol* 1984; 11: 729-35.
3. Ignaro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein with nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9.
4. Ignaro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989; 65:1-21.
5. Roberts JD, Chen TY, Kawai N et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993; 72:246-54.
6. Zayek M, Cheveland D, Morin FCIII. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 122:743-50.
7. Abman SH, Griebel JL, Parker DN et al. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994; 124:881-8.
8. Storne L, Françoise M, Tahiri C et al. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Preliminary results of the french open study. *Ped Res* 1994; 35: 60A.
9. Kinsella JP, Abman SH. Inhalation nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:997-8.
10. Peliowski A, Finer NN, Etches PC et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr* 1995; 126:450-3.
11. Roberts JD, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-9.
12. Walsh-Sukys MC. Persistent Pulmonary hypertension in the newborn. The black box revisited. *Clin. Perinatol* 1993; 20:127-43.
13. National Institute for Occupational Safety and Health Standards. *WR* 1988; 37:21.