

Hipertensão Pulmonar e Terapêutica com Óxido Nítrico

Graça Gonçalves, Álvaro Birne, Fernando Chaves

CIRCULAÇÃO FETAL

A circulação fetal é caracterizada essencialmente pela existência de uma resistência vascular sistêmica baixa (condicionada pela circulação placentária, onde é assegurada a oxigenação sanguínea e que recebe 40 a 45% do fluxo sanguíneo total) e por uma resistência vascular pulmonar elevada (8 a 10% do fluxo sanguíneo total no feto de termo, apenas o necessário para o seu metabolismo), e ainda pela presença de comunicações ou shunts.

Desta forma é como se apenas existisse uma circulação, a sistêmica, sustentada por 2 ventrículos trabalhando em paralelo.

As 2 artérias umbilicais levam sangue fetal à placenta. Após as trocas o sangue regressa enriquecido em O₂ pela veia umbilical. O *ductus venosus* liga directamente a veia umbilical à veia cava inferior ou à aurícula direita. O sangue proveniente da veia cava inferior que entra na aurícula direita é orientado preferencialmente para a aurícula esquerda passando pelo *foramen ovale*. Daí segue para o ventrículo esquerdo e aorta ascendente. É distribuído às artérias coronárias e aos ramos da crossa da aorta, ou seja este sangue relativamente oxigenado vai constituir a maioria do fluxo ejectado pelo ventrículo esquerdo, que vai irrigar os órgãos vitais da metade superior do corpo, nomeadamente o coração e o cérebro.

A maioria do sangue ejectado pelo ventrículo direito (85 a 90%) é desviada dos pulmões para a aorta descendente através do canal arterial (*ductus arteriosus*). As pressões são relativamente semelhantes na aorta e na artéria pulmonar, ou ligeiramente superiores nesta última, sendo o shunt ao nível do canal arterial condicionado pela existência de uma resistência vascular pulmonar elevada e de uma resistência sistêmica baixa.

Existem 2 causas principais para a resistência pulmonar elevada fisiológica do feto: a existência de uma camada muscular espessa nas arteríolas pulmonares fetais (adquirida principalmente durante o último trimestre da gestação), e uma vasoconstrição vascular pulmonar sobretudo induzida pela insaturação de O₂ (a pressão parcial de O₂ no sangue venoso umbilical é de aproximadamente 30 mmHg) e a dominância do tônus vascular vasoconstritor por substâncias como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, endotelina, etc.)

ADAPTAÇÃO NEONATAL DA CIRCULAÇÃO

Com o nascimento e o início dos esforços respiratórios dá-se a expansão pulmonar. O ar entra nos alvéolos e o leito vascular pulmonar é mantido "aberto". Isto causa uma imediata e significativa diminuição da resistência vascular pulmonar.

O aumento na tensão de oxigénio, a redução na tensão de dióxido de carbono e as concentrações elevadas de vasodilatadores humorais (óxido nítrico, prostaciclina, prostaglandina D₂ e bradiquinina) dentro da circulação pulmonar promovem também a vasodilatação vascular pulmonar e o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar.

A perda do retorno venoso umbilical da placenta e o encerramento do *ductus venosus* provoca uma diminuição da pressão na aurícula direita. Esta perda da circulação placentar de baixa resistência e o aumento do retorno venoso pulmonar ao coração esquerdo elevam as resistências vasculares sistémicas.

O aumento nas resistências vasculares sistémicas e da pressão na aurícula esquerda aliado à diminuição das resistências vasculares pulmonares reverte o shunt direito esquerdo através do *ductus arteriosus* e *foramen ovale*.

A tensão de oxigénio e as modificações de pressão associadas com a reversão do shunt promovem o encerramento do *ductus arteriosus*, *foramen ovale* e *ductus venosus*. Quando estas estruturas encerram, a transição da circulação fetal para a pós-natal está completa, com o tônus vascular pulmonar agora dominado por factores vasodilatadores (Quadro 1).

HIPERTENSÃO PULMONAR DO RECÉM-NASCIDO (HPPRN)

Definição:

Resistência vascular pulmonar aumentada e shunt direito-esquerdo através do *foramen ovale* e/ou canal arterial patente, causando hipoxia arterial mesmo com FiO₂ de 100%.

Mecanismo:

Dizemos que existe hipertensão pulmonar ou que a circulação do RN é de tipo fetal quando persiste o curto-circuito direito-esquerdo através do *foramen ovale*, do *ductus arteriosus* ou de ambos, como consequência de

Acontecimento	Consequência fisiológica	Efeito no sistema cardiovascular
Ventilação alveolar	Diminuição da resistência vascular pulmonar (aumento PO ₂ , prostaciclina, óxido nítrico) Aumento fluxo sanguíneo pulmonar Aumento retorno venoso pulmonar	Aumento pressão aurícula esquerda
Separação placenta	Diminuição retorno na veia cava inferior Encerramento do <i>ductus venosus</i>	Diminuição pressão aurícula direita Aumento resistências vasculares sistêmicas
Diminuição pressão AD Aumento pressão AE		Encerramento do <i>foramen ovale</i>
Diminuição da resistência vascular pulmonar e Aumento da resistência vascular sistêmica	Reversão do fluxo nos ductus Aumento da PO ₂ no ductus	Encerramento do <i>ductus arteriosus</i>

resistências pulmonares muito elevadas. O curto-circuito direito-esquerdo intra cardiovascular produz hipoxia e cianose, com frequência agravadas por defeitos na ventilação pulmonar e por curto-circuito direito-esquerdo intra pulmonar (alterações da ventilação-perfusão).

A hipertensão pulmonar resulta do desequilíbrio entre os factores mecânicos, humorais, neurais e físicos que são normalmente responsáveis pela diminuição do tônus vascular pulmonar após o parto.

A hipoxémia e a acidose são potentes iniciadoras do aumento das resistências vasculares pulmonares. Para qualquer valor de pressão parcial de O₂ arterial (PaO₂), a acidose acentua a vasoconstrição pulmonar induzida pela hipoxémia. Portanto, doenças respiratórias e cardíacas neonatais que ocasionem hipoxémia ou acidose (respiratória ou metabólica) podem precipitar um vasoespasmos pulmonar, diminuição do fluxo de sangue pulmonar, aumento do trabalho do coração direito e shunt direito-esquerdo através do *ductus*, do *foramen ovale*, e/ou intraparenquimatoso.

Esta mistura de sangue relativamente mal oxigenado na circulação sistêmica resulta numa oxigenação sistêmica baixa, que se não compensada pelo aumento do débito cardíaco, pode reduzir a entrega de oxigênio aos órgãos. A hipotensão devida à vasodilatação da circulação sistêmica pode ainda exacerbar o shunt direito-esquerdo.

Os factores celulares e bioquímicos responsáveis pela vasoconstrição hipóxica do leito vascular pulmonar neonatal são complexos e provavelmente devidos à disrupção no balanço entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras.

A diminuição da concentração ou a diminuição da resposta aos vasodilatadores pulmonares (O₂, óxido nítrico, prostaciclina, prostaglandina D₂, endotelina, ou activação dos receptores beta₂) pode ser precipitada pela hipoxémia ou acidose ou pela doença de base. Ao inverso, concentrações aumentadas ou aumento da resposta aos vasoconstritores (leucotrienos C₄ e D₄, tromboxano, endotelina ou activação de alfa receptores) pode ser precipitada por factores semelhantes.

Quadro 1: Transição da Circulação Fetal para a Circulação Neonatal

Por outro lado estas anomalias funcionais podem adicionar-se a modificações anatómicas (distribuição anormal ou hipertrofia do músculo liso vascular pulmonar) que podem ser encontradas numa grande variedade de doenças pulmonares ou cardíacas que causam hipertensão pulmonar persistente do RN.

Frequência: 2 a 6/ 1000 nados vivos.

Mortalidade: 20 a 25% (com o uso de todas as tecnologias actualmente ao dispor).

Incidência de lesões neurológicas major nos sobreviventes: 15 a 20%.

- Síndromas de aspiração - mecónio, sangue, líquido amniótico
- Sépsis / pneumonia
- Doença de membranas hialinas (DMH)
- Taquipneia transitória do RN
- Hipertensão pulmonar persistente idiopática do RN (remodelação anormal da musculatura vascular pulmonar, talvez secundária a stress crónico in útero). "Pulmão preto"
- "Air leak" - pneumotórax, pneumomediastino, enfisema intersticial pulmonar
- Hipoplasia pulmonar/ lesões intratorácicas ocupando espaço
- hérnia diafragmática congénita, oligohidrâmnios, malformação adenomatóide quística
- Asfixia perinatal
- Encerramento precoce do canal arterial (anti-inflamatórios não esteróides maternos)
- Doença cardíaca congénita - retorno venoso pulmonar anómalo total, transposição dos grandes vasos, pós-operatório de cirurgia cardiovascular

Quadro 2: Doenças Associadas Com Hipertensão Pulmonar Persistente Do Rn (Hpprn)

Hipertensão Pulmonar e Terapêutica com Óxido Nítrico

- Idade gestacional – pré-termo limiar, termo ou pós-termo
- Início dos sintomas geralmente 12 horas após o parto (+ grave) ou pós-operatório
- Labilidade na oxigenação
- Cianose persistente (+ grave) ou intermitente e palidez
- Sopros cardíacos (insuficiência tricúspide)
- 2º tom cardíaco batido
- Taquipneia, tiragem, gemido
- Imagem radiográfica variável (consoante a doença)

Quadro 3 - Dados Clínicos Da Hipertensão Pulmonar Persistente Do RN (HPPRN)

A hipoxémia e a labilidade na oxigenação são as características clínicas mais importantes da hipertensão pulmonar do RN. Esta última, pode ser exacerbada mesmo com estímulos mínimos (ex: aspiração do tubo endotraqueal, reposicionamento, etc.). No entanto, doentes com doença pulmonar parenquimatosa grave podem também, mostrar uma marcada labilidade na oxigenação, pelo que este critério por si só não é suficiente para definir hipertensão pulmonar.

A cianose e a palidez podem ser generalizadas (se o shunt direito-esquerdo ocorre a nível do *foramen ovale*, da aurícula ou no pulmão) ou seguir um padrão de distribuição pós-ductal (se o shunt direito-esquerdo for a nível do *ductus arteriosus*). Nestes casos a medição das saturações pré e pós ductais, podem indicar a presença de hipertensão pulmonar. Mas, estas diferenças nas medições de O₂ pré e pós ductal podem estar relacionadas também, com outra patologia, como a coartação da aorta.

O exame ecocardiográfico é um componente essencial da avaliação inicial e durante o tratamento do RN com insuficiência respiratória hipoxémica. Permite descartar doença cardíaca estrutural e sobretudo diagnosticar lesões cardíacas para as quais a terapêutica vasodilatadora pulmonar pode estar contra-indicada (situações de circulação sistémica ductus-dependente – estenose aórtica crítica, interrupção do arco aórtico e coração esquerdo hipoplásico).

Assim, na prática clínica a definição de hipertensão pulmonar baseia-se nos dados ecocardiográficos.

Mecanismo	Condições Associadas	Resposta a 100% O ₂
Alteração da relação ventilação/perfusão (V/P) V/P elevada = aumento do espaço morto V/P baixa = má ventilação alveolar	SAM, retenção de fluido alveolar, enfisema intersticial pulmonar	↑ PaO ₂
Shunt intrapulmonar direito – esquerdo (V/P = 0, o sangue passa em segmentos não ventilados do pulmão)	Atelectasia, enchimento alveolar (mecónio, sangue, etc), circulação colateral bronquica	Pouca variação na PaO ₂
Shunt extrapulmonar direito-esquerdo	Hipertensão pulmonar neonatal (shunt direito-esquerdo através do foramen ovale e do ductus arteriosus, doença cardíaca cianótica)	Pouca variação na PaO ₂

Quadro 4 - Mecanismos da Hipoxémia no RN com Insuficiência Respiratória

- Radiografia de tórax
- Avaliação laboratorial:
 - Hemograma com plaquetas
 - Glicemia
 - Calcemia e Magnesemia
- pH e gases do sangue (atenção ao local de colheita da amostra – PaO₂ mais elevada em amostras préductais)
- Monitorização
 - Saturação de O₂ pré e pós ductal (> 10%)
- Ecocardiograma (ver quadro 5)

Quadro 5 - Avaliação Diagnóstica da HPPRN

- **Ecocardiografia** (melhor meio de diagnóstico; considerado imprescindível na avaliação de uma insuficiência respiratória hipoxémica)
 - Shunt direito-esquerdo ou bidireccional através do *foramen ovale* ou do *ductus*
 - Pressão elevada na artéria pulmonar (> 75 % da pressão sistémica)
 - Septo auricular abaulado para a aurícula esquerda
 - Insuficiência tricúspide
 - Dilatação do ventrículo direito com desvio do septo
 - Aumento do ratio fase de preejecção ventricular direita/ ejeção ventricular direita
- Quando a Ecocardiografia não está disponível (testes falíveis e/ou com potenciais efeitos adversos)
 - Medição simultânea da saturação de O₂ pré ductal (mão direita) e pós ductal (qualquer dos pés)
 - Teste da hiperóxia (colocar o RN com O₂ inalado a 100% - 5 a 10 min)
 - PaO₂ < 50 mmHg – sugere doença cardíaca cianótica
 - PaO₂ > 100 mmHg – sugere hipertensão pulmonar/ doença pulmonar primária (alterações da ventilação/ perfusão)
 - Manobra de hiperóxia com hiperventilação
 - Quando o teste anterior não foi conclusivo
 - Hiperventilar para atingir PaCO₂ 30 a 35 mmHg e pH 7,45 a 7,55
 - PaO₂ > 100 mmHg – sugere hipertensão pulmonar
 - Se forem necessários parâmetros agressivos cancelar o teste

Quadro 6 - Diagnóstico Diferencial Entre HPPRN E Doença Cardíaca Congénita Cianótica

- Corrigir factores/ estímulos para hipertensão pulmonar/ vasoconstricção

- Hipotermia
- Policitemia
- Anemia
- Hipotensão
- Acidose
- Hipoglicemia
- Hipocalcemia
- Hipomagnesiemia

- Tratar a doença de base

- Antibióticos
- Surfactante (Aprovado para uso na DMH. Usado pontualmente na aspiração de mecónio, sépsis ou pneumonia e na hipertensão pulmonar primária)
 - Curosurf – 2,5 ml / Kg; Survanta – 4 ml / Kg

- Providenciar um **ambiente calmo** e evitar manipulações e manobras invasivas

- Colocar **cateteres centrais** – CAU (para permitir a monitorização fácil de gases arteriais e tensão arterial); CVU (para permitir a administração de soluções hipertónicas e agentes inotrópicos)

- Administrar **oxigénio** ou se necessário **ventilação mecânica (VM)**

Na maioria das situações é necessária a VM. Ajustar os parâmetros ventilatórios para uma normal expansão – evitar a hiperdistensão que compromete o retorno venoso e diminui o débito cardíaco.

A ventilação de alta-frequência pode permitir uma distensão pulmonar óptima, com redução do barotrauma, sobretudo nos RN com doença pulmonar parenquimatosa.

As estratégias de “ventilação suave”, que têm por finalidade manter a PaO₂ entre 50 e 70 e Pa CO₂ < 60 parecem ter excelentes resultados e baixa incidência de consequências a longo prazo.

- Administrar – **analgésicos, sedativos** e se necessário **curarizantes**

O uso de agentes paralisantes deve ser reservado para a criança que não possa ser tratada apenas com sedativos.

- Morfina – 0,01 a 0,1 mg/ Kg/ hora ou
- Fentanyl – 1 µg até 4 µg/ Kg/ hora
- Midazolam – bólus de 0,2 mg/ Kg seguido de perfusão 0,02 a 0,06 mg/ Kg/ hora
- Vecurónio – bólus – 0,03 a 0,15 mg/ Kg de 1/1 ou 2/2 horas
perfusão - 0,8 a 1,2 µg/ Kg/ min;

- **Elevar a pressão arterial sistémica** (para diminuir o shunt direito-esq.)

É necessário manter um volume de sangue circulante adequado para permitir o enchimento do ventrículo direito e um normal débito cardíaco (com entrega de oxigénio aos tecidos), devendo, no entanto evitar-se a sua administração em excesso. O ecocardiograma pode ser um precioso auxiliar.

- Expansores de volume:
 - Soro fisiológico (10 a 20 ml/ Kg em 30 min)
 - Albumina (se hipoalbuminémia concomitante)
 - Concentrado de eritrócitos (manter hematócrito > 35%)
- Aminas vasopressoras (também úteis na isquémia miocárdica e na regurgitação tricúspide, comuns na asfíxia)
 - Dopamina (5 a 10 µg/ Kg/ min ou mais elevada se necessário)
 - Dobutamina (5 a 10 µg/ Kg/ min) – é menos eficaz no RN e tem efeitos vasodilatadores – não ultrapassar as doses recomendadas.

- **Alcalinizar o plasma** para induzir vasodilatação pulmonar.

A alcalose forçada através das 2 estratégias abaixo citadas, foi uma terapêutica muito popular. No entanto, pela forte associação com déficits tardios

acidoses metabólica e respiratória, mantendo um pH normal ou ligeiramente alcalino.

- Hiperventilar (evitar barotrauma e volutrauma; a hipocápnia reduz o fluxo de sangue cerebral)
- Bicarbonato de sódio a 4,2% (1 ml= 0,5 mEq), diluído com água destilada (administrar apenas após assegurar uma boa ventilação, porque pode agravar a hipercapnia e induzir acidose intracelular, ocasionando diminuição da pressão de perfusão coronária, isquémia miocárdica difusa e diminuição do débito cardíaco; monitorizar os níveis de sódio)

- Administrar **agentes vasodilatadores pulmonares** (só quando tensão arterial estabilizada e inotrópicos em curso)

- Selectivos – **óxido nítrico inalado (NOi)**
- Não selectivos – sulfato de magnésio, nitroprussiato e nitroglicerina (dadores de NO) prostaglandinas...
 - Sulfato de Mg – impregnação : 300 µg/ Kg em 4 horas
Perfusão: 20 – 50 µg/ Kg/ hora
Nas unidades que não disponham de NO.

- **ECMO** (extracorporeal membrane oxygenation). Não disponível em Portugal.

Quadro 7 - Tratamento da HPPRN

Hipertensão Pulmonar e Terapêutica com Óxido Nítrico

VIGILÂNCIA DOS RN COM HPPRN

Após a alta:

- Avaliação neurológica e do desenvolvimento até aos 6 anos
- Avaliação da audição pelo menos até aos 2 anos (estão descritos casos de deficit auditivo neurosensorial tardio)
- Tipicamente a recuperação pulmonar é completa (os sobreviventes não têm doença residual pulmonar)

ÓXIDO NÍTRICO INALADO

- Definição:

- O NO endógeno é produzido pelas células endoteliais a partir da L-arginina, pela sintetase do NO. É um potente vasodilatador do músculo liso.

- Mecanismo de acção:

- Difunde-se rapidamente do alvéolo ao músculo liso dos vasos. Estimula a guanilato ciclase que aumenta a concentração de GMP cíclico, que causa vasodilatação.
- Porque é um gás, pode ser administrado por via inalatória através do circuito do ventilador, misturado com a quantidade apropriada de O₂, tornando-se um vasodilatador pulmonar selectivo.
- É rapidamente inactivado, formando metahemoglobina (tem uma afinidade para a hemoglobina muito elevada, combinando-se com ela 5 a 20 vezes mais depressa que o O₂), pelo que não causa hipotensão sistémica. O seu produto de oxidação (NO₂) é tóxico.

- Critérios de inclusão:

Não há consenso em relação ao uso clínico do NO. É, sem dúvida, uma terapêutica eficaz em termos de melhoria na oxigenação e de redução na necessidade de ECMO, mas não está definido se deve ser usada apenas em doenças pulmonares severas ou com um uso mais lato.

De difícil definição é também quando introduzir esta terapêutica numa insuficiência respiratória hipoxémica.

Admitem-se como critérios os seguintes:

- Diagnóstico de hipertensão pulmonar (confirmada ecocardiograficamente)
- IG ≥ 34 semanas
- MAP > 12 - 15 cm H₂O em VAF (ventilação optimizada para permitir adequado recrutamento alveolar)
- Optimização cardio-vascular
- PaO₂ pós-ductal ≤ 60 mmHg com FiO₂ a 100%
- IO (índice de oxigenação) ≥ 25 (nos gases pós-ductais)
$$IO = \text{FiO}_2 (\%) \times \text{MAP (cm H}_2\text{O)} / \text{PaO}_2 (\text{Torr})$$

(O IO reflecte o suporte ventilatório a ser usado para atingir uma dada PaO₂)

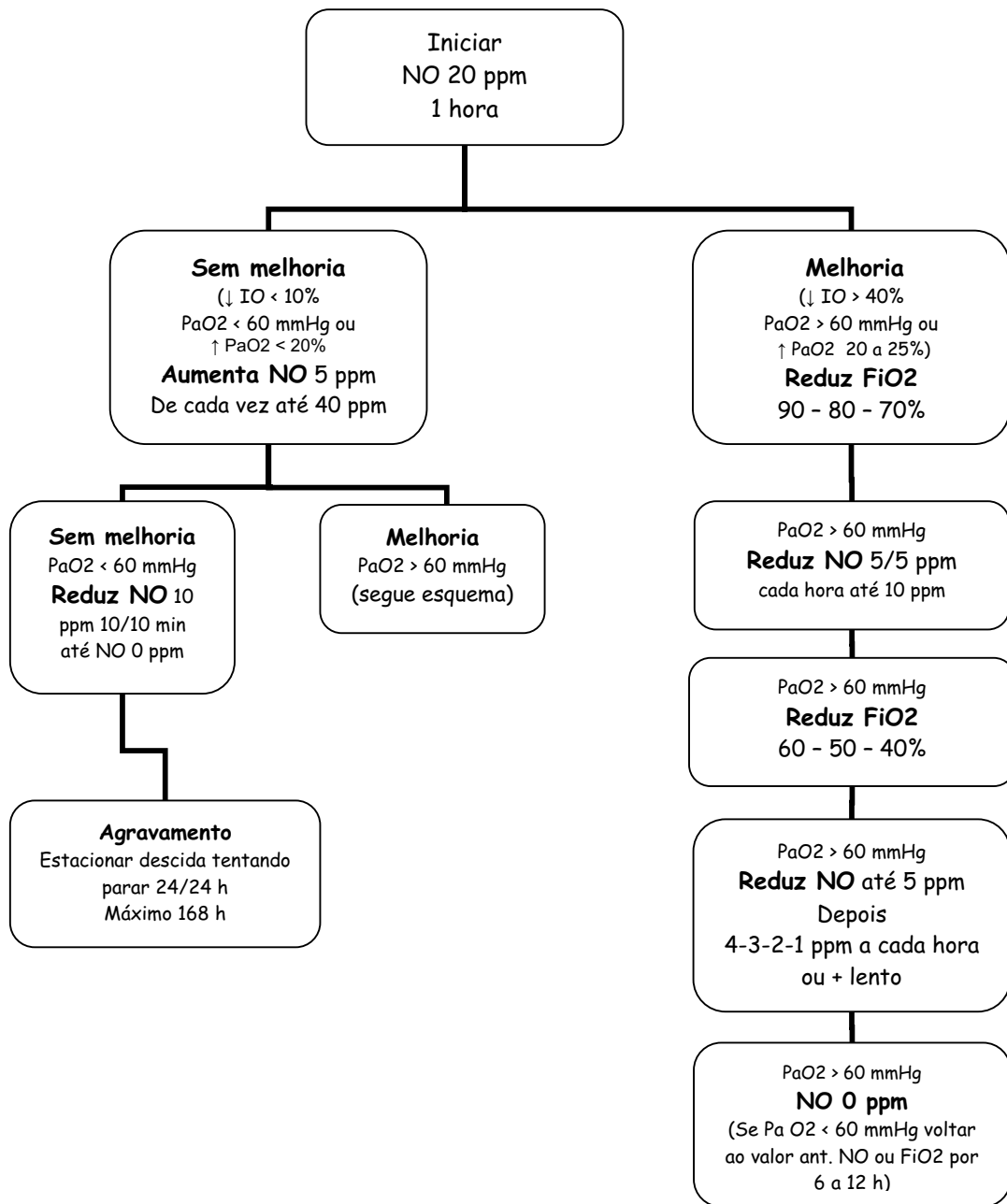
- Critérios de exclusão/ Contra-Indicações:

- Cardiopatia congénita (excepto PCA, CIV, CIA)
- Circulação sistémica ductus dependente
- Cromossomopatia letal
- Hérnia diafragmática congénita

- Monitorização e complicações:

- NO e NO₂ – monitor no sistema de entrega do gás
 - NO₂
 - Muito tóxico (> 3ppm)
 - Aumento raro com NO < 40 ppm
 - Manter < 0,5 ppm (normal < 2% do nível de NO)
- Metahemoglobinemia:
 - Determinar valor basal e 4 horas após início de NO
 - Determinar de 24 em 24 h ou intervalos menores se tendência para ↑
 - Manter < 2%. Valores superiores muito raros com NO < 40 ppm
 - Tratamento:
 - Reduzir NO
 - FiO₂ 100%
 - Azul de Metileno – 1 a 2 mg/ Kg/ dose ev; repetir 1 h após se necessário (quando > 5%)
 - Exsanguíneo-transusão

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO



NOTAS FINAIS

- Nunca interromper o fluxo de NO.
- A resposta surge em cerca de 30 minutos, sempre até às 4, 5 horas
 - Manter a concentração de NO ajustada para a dose mais baixa eficaz
 - 25 a 40% dos RN são não respondedores ou respondedores transitórios
 - Os que não respondem a 20 ppm, raramente responderão a ≥ 80 ppm
 - Só se aceitam doses elevadas enquanto se revêm as opções/ estratégias (alteração da ventilação ou tentar transferência para ECMO)
 - Para evitar hipoxemia e fenómenos de “rebound” da hipertensão pulmonar é necessário diminuir muito

gradualmente o NO (1 ppm ou menos de cada vez), sobretudo a partir das 5 ppm

- A duração da terapêutica é variável consoante a etiologia da hipertensão pulmonar, mas geralmente inferior a 5 dias
 - A dependência prolongada de NO está geralmente associada a anomalias pulmonares subjacentes como a hipoplasia pulmonar ou a displasia alveolocapilar
 - Apesar do NO ser uma terapêutica eficaz para a hipertensão pulmonar, ele deve ser considerado apenas como parte de uma estratégia clínica global que visa o tratamento da doença pulmonar e a optimização do desempenho cardiovascular
 - É urgente a implementação de sistemas de distribuição de NO nas ambulâncias de transporte de RN

Hipertensão Pulmonar e Terapêutica com Óxido Nítrico

Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN - Use of Inhaled Nitric Oxide (RE0009). *Pediatrics*, 2000. Vol. 106; nº2: 344-45.

BORGES A. - Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido. *Tese de doutoramento*, 1991.

CID J. - Evolución clínica y desarrollo neurológico de los recién nacidos a término con hipertensión pulmonar persistente tratados con óxido nítrico. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*, 2002 Art nº 363, Vol. 2, nº5,

DAVIDSON D.; BAREFIELD E.; KATTWINKEL J.; DUDELL G.; DAMASK M.; STRAUBE R.; RHINES J.; CHANG C-T. AND THE I-NO/PPHN STUDY GROUP - Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics*, 1998; 101: 325-34.

DIMITRIO G.; GREENOUGH A.; KAVVADIA V.; DEVANE S.; RENNIE J. - Outcome predictors in nitric oxide treated preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158:589-91.

DONOSO F, MORO M. - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 101-5.

FANAROFF A.; MARTIN R. - Neonatal – Perinatal Medicine. *Diseases of the fetus and infant*. 7th ed. – St. Louis: Mosby, cop. 2002, 1070-80.

GOLDSMITH, KAROTKIN – *Assisted Ventilation of the Neonate/ W.B. Saunders Company, 3rd ed., Philadelphia, Pennsylvania, cop. 1996 - 234-237, 294-298*

HOEHN T.; KRAUSE M.; BUHRER C. - Inhaled nitric oxide in premature infants – a meta-analysis. *J. Perinat. Med.* 2000 ; 28 : 7-13.

HOEHN T.; KRAUSE M. - Response to inhaled nitric oxide in premature and term neonates. *Drugs* 2001. 61, 27-39.

IOWA. IOWA NEONATOLOGY HANDBOOK. - Children's Virtual Hospital. Present Guidelines for Nitric Oxide (NO) therapy of Persistent Pulmonary Hypertension, 2003.

ITÁLIA - Inhaled nitric oxide therapy in newborn: Reaching a European consensus. Roma: 2002

KINSELLA J.; ABMAN S. - Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatrics* 2000; 136: 717-26.

KINSELLA J.; ABMAN S. - Controversies in the use of inhaled nitric oxide therapy in the newborn. *Clinics in Perinatology*, March 1998. 25,1.

KINSELLA J; ABMAN S. - Inhaled nitric oxide: current and future uses in neonates. *Seminars in Perinatology*, 2000. Vol. 24; 6:387-95.

KINSELLA J.; NEISH S.; IVY D. et al. - Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 123: 103-8.

KINSELLA, J.; WALSH W.; BOSE C.; GERSTMANN D.; LABELLA J.; SARDESAI, S.; WALSH-SUKYS M.; MCCAFFREY M.;

CORNFIELD D.; BHUTANI V.; CUTTER G.; BAIER M.; ABMAN S. - Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:1061-65.

MILLER, C. - Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neonatal Network/ December* 1995; Vol.14 Nº. 8: 9-15.

NEONATAL INO STUDY GROUP (NINOS) - Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99; 838-45.

ORTOLA M.; FIGUERAS J.; BOTET F.; JIMÉNEZ R. - Persistencia de la circulación fetal o hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. *Rev Esp Pediatr* 1988; 44:127-31.

ROZÉ J- C.; STORME L.; ZUPAN V, MORVILLE P.; DINH-XUAN A.; MERCIER J- C. - Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. *Lancet* 1994. 344, 303-305.

SAHNI R.; WUNG J.; JAMES L. - Controversies in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1994. 94, 307-309.

SIEBERT M. - *Cardiologia Pediátrica*, editado por Servicio de publicações e intercambio científico da Universidade de Santiago de Compostela, 1988. 107-115.

STARK A.; DAVIDSON D. - Inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: Implications and strategy for future "high-tech" neonatal clinical trials. *American Academy of Pediatrics: Pediatrics* 1995

STEINHORN R. - *Pulmonary hypertension, persistent-newborn. eMedicine Specialities*, 2003.

SUBHEDAR N.; RYAN S.; SHAWN. - Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Archives of Diseases in Childhood* 1997;77: 185-190.

SUBHEDAR N.; SHAWN. - Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 77: 191-197.

THE FRANCO-BELGIUM COLLABORATIVE NO TRIAL GROUP - Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: A randomised controlled trial. *The Lancet* 1999; Vol. 354: 1066-70.

TURBOW R.; WAFFARN F.; YANG L.; SILLS J.; HALLMAN M. - Variable oxygenation response to inhaled nitric oxide in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1305-8.

VAN MEURS K.; RHINE, W.; ASSELIN J.; DURAND D. AND THE PREEMIE NO COLLABORATIVE GROUP - Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric Oxide. *Pediatric Pulmonology* 1997; 24:319-23.

WALSH-SUKYS M.; TYSON J.; WRIGHT L., et al. - Persistent pulmonary hypertension in the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*, 2000. 105, 14-20.