

**PERFIL CLÍNICO DE RECÉM-NASCIDOS COM HIPERTENSÃO PULMONAR
PERSISTENTE NEONATAL QUE NECESSITAM DE ÓXIDO NÍTRICO**

**CLINICAL PROFILE OF NEWBORNS WITH PERSISTENT NEONATAL
PULMONARY HYPERTENSION THAT NEED NITRIC OXIDE**

Caroline Santana Silva

Fisioterapeuta Especialista em Neonatologia, Hospital Sofia Feldman, Brasil.

E-mail: carolsfisio@gmail.com

Ana Luiza Fernandes Soriano

Fisioterapeuta graduada na Universidade Presidente Antônio Carlos Campus

Teófilo Otoni, Brasil.

E-mail: ana_luiza_fernandes@hotmail.com

Andressa Furtado Calixto

Fisioterapeuta Mestre em Ciências da Saúde, Especialista em Neonatologia,

Hospital Sofia Feldman, Brasil.

E-mail: andressafc@hotmail.com

Recebido: 29/09/2021 – Aceito: 10/10/2021

RESUMO

A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN), também denominada como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, é uma condição clínica decorrente do aumento da resistência vascular pulmonar devido a persistente vasoconstrição das artérias pulmonares dos recém-nascidos. De acordo com a literatura, o Óxido Nítrico (NO) é considerado tratamento de escolha da HPPN. O presente estudo tem o objetivo de conhecer o perfil clínico de recém-nascidos que desenvolveram hipertensão pulmonar persistente neonatal que necessitaram de NO. Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo com delineamento transversal. Os dados foram coletados por meio um questionário semiestruturado. Fizeram parte da amostra deste estudo todos os recém-nascidos com HPPN que fizeram uso do NO admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital filantrópico em Belo Horizonte – MG no período de Julho de 2019 à Julho de 2020. Participaram do estudo 19 recém-nascidos. O perfil clínico encontrado no estudo foi de recém-nascidos de sexo feminino (78,9%), acima de 36 semanas de idade gestacional (52,6%) e nascidos de parto vaginal (52,6%). Apesar da maior parte da amostra ter nascido por via baixa de parto, a os fatores de risco para o surgimento da HPPN

mais frequente na população estudada foi o parto cesárea (47,4%), seguido de Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM) (26,3%). De acordo com o presente estudo estes recém nascidos apresentam Apgar adequado (≥ 7) (73,7%), porém a maioria necessitou de intubação em sala de parto (52,6%). Os achados de exames complementares evidenciam imagens radiológicas inespecíficas e características com doenças de base, gasometria com predominância de acidose respiratória e ecocardiograma Doppler com Hipertensão da Artéria Pulmonar (HAP), *shunt* direito-esquerdo e alterações estruturais em VD. Os recém nascidos apresentaram redução do índice de oxigenação (< 25) após a administração do NO. A taxa de mortalidade encontrada é semelhante a outros estudos.

Palavras Chave: Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal; Óxido Nítrico; Ecocardiograma; Perfil Clínico; Recém-Nascido.

ABSTRACT

Neonatal persistent pulmonary hypertension (PNHP), also known as the newborn's persistent pulmonary hypertension, is a clinical condition resulting from the increase in pulmonary vascular resistance due to the persistent vasoconstriction of the pulmonary arteries of newborns. According to the literature, nitric oxide (NO) is considered the treatment of choice for PPHN. The present study aims to understand the clinical profile of newborns who developed neonatal persistent pulmonary hypertension who required NO. This is a quantitative, retrospective study with a cross-sectional design. Data were collected using a semi-structured questionnaire. The sample of this study included all newborns with PNHP who use NO admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of a philanthropic hospital in Belo Horizonte - MG from July 2019 to July 2020. Nineteen newborns participated in the study. The clinical profile found in study was made up of female newborns (78.9%), over 36 weeks of gestational age (52.6%) and born vaginally (52.6%). Although most of the sample was born by low delivery, the most frequent risk factors for the emergence of PPHN in the studied population was cesarean delivery (47.4%), followed by Meconium Aspiration Syndrome (SAM) (26.3%). According to the present study, these newborns have an adequate Apgar score (≥ 7) (73.7%), but the majority needed intubation in the delivery room (52.6%). The findings of complementary exams show nonspecific and characteristic radiological images with underlying diseases, gasometry with predominance of respiratory acidosis and Doppler echocardiogram with Pulmonary Artery Hypertension (PAH), right-left shunt and structural changes in RV. The newborns presented a reduction in the oxygenation index (< 25) after the administration of NO. The mortality rate found is similar to other studies.

Key words: Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension; Nitric oxide; Echocardiogram; Clinical Profile; Newborn.

INTRODUÇÃO

Durante a vida intrauterina a circulação pulmonar é caracterizada por uma resistência vascular pulmonar elevada e pela presença de canais primitivos extras pulmonares (forame oval e canal arterial). Tais canais permitem que o fluxo de sangue do átrio direito alcance a aorta, pois, em consequência da alta resistência vascular pulmonar, apenas cerca de 10% do débito cardíaco do ventrículo direito alcançam os pulmões. (CABRAL; BELIK, 2013)

Em alguns casos a resistência vascular pulmonar não diminui imediatamente após o nascimento. Condição esta que leva à persistência de um *shunt* direito-esquerdo, através do forame oval e do canal arterial, impossibilitando a normal circulação pulmonar e, conseqüentemente, causando um quadro de hipoxemia grave e refratária. (ROCHA, 2011)

A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN), também denominada como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, é uma condição clínica decorrente do aumento da resistência vascular pulmonar devido a persistente vasoconstrição das artérias pulmonares dos recém-nascidos (SEZERINO et al., 2019). Este quadro pode ocorrer de forma primária ou secundária a uma série de doenças cardiorrespiratórias neonatais. Sua incidência relatada é de 1 a 2 em cada 1.000 recém-nascidos termo e prematuro tardio nascidos vivos. (SETH; SORAISHAM; HARABOR, 2017).

Por ser de origem multifatorial e secundária a outras doenças, sua fisiopatologia está relacionada aos fatores que levam ao aumento da resistência da artéria pulmonar após o nascimento. (CABRAL; BELIK, 2013; SEZERINO et al., 2019).

Estudos recentes associam a ocorrência de HPPN a fatores de risco como síndrome de aspiração de mecônio, hipoplasia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório, pneumonia, cardiopatias congênitas, asfixia perinatal, cesárea, oligodrânio e sepse. (SETH; SORAISHAM; HARABOR, 2017; BRASIL, 2014).

Inicialmente o diagnóstico da HPPN é realizado através de uma observação clínica dos sinais apresentados pelo recém-nascido. As manifestações clínicas comumente observadas são sinais de desconforto respiratório desproporcional ao quadro de hipoxemia, cianose, labilidade de oxigenação, taquidispneia e alterações na ausculta cardíaca. (ABDALLAH et al., 2012; CABRAL; BELIK, 2013)

O quadro radiológico geralmente é inespecífico, e em casos secundários pode-se visualizar aspectos característicos da doença de base. Já a Ecocardiografia Doppler é o exame primordial para realizar o diagnóstico de HPPN, pois evidencia o grau do *shunt*, a magnitude da hipertensão pulmonar,

além de outras alterações estruturais cardíacas. (BRASIL, 2014; ABMAN et al., 2015)

De acordo com a literatura, o Óxido Nítrico (NO) é considerado tratamento de escolha da HPPN (ABDALLAH et al., 2012; LAKSHMINRUSIMHA; MATHEW; LEACH, 2016). Devido a sua ação vasodilatadora, a utilização do NO mostra uma rápida correção da hipoxemia e diminui os índices de mortalidade dos recém-nascidos com hipertensão pulmonar. Alguns estudos relatam que a terapia com NO age minutos após o início da sua administração, pois atua como vasodilatador seletivo, melhorando imediatamente a ventilação e perfusão.

Alguns serviços de saúde não têm à disposição o exame ecocardiográfico doppler a beira do leito (exame este fundamental para realizar o diagnóstico). Devido à alta recorrência de recém-nascidos com sinais de hipertensão pulmonar, é necessário identificar o perfil clínico através da análise do contexto e sinais que estes neonatos apresentam, a fim de levantar hipóteses, diagnosticar precocemente e minimizar os riscos ao desenvolvimento do neonato devido à falta de oxigenação dos tecidos, bem como a taxa de mortalidade. O diagnóstico precoce favorece melhores resultados do tratamento e maior sobrevida dos recém-nascidos portadores dessa síndrome clínica. (LAKSHMINRUSIMHA; MATHEW; LEACH, 2016). Esta pesquisa se justifica pela necessidade de produzir estudos que integrem o perfil clínico de neonatos com HPPN.

O presente estudo tem como objetivo conhecer o perfil clínico dos recém-nascidos diagnosticados com HPPN que fizeram uso da terapia com NO, com base em seus achados clínicos e complementares, bem como identificar quais são características dessa população.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo com delineamento transversal. A amostra foi por conveniência. Fizeram parte deste estudo todos os recém-nascidos com Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal que fizeram uso do Óxido Nítrico admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um

hospital filantrópico em Belo Horizonte – MG no período de Julho de 2019 à Julho de 2020.

Foram incluídos na pesquisa todos os recém-nascidos que foram diagnosticados com HPPN pela equipe de cardiologia do hospital, e que fizeram uso de NO no período citado. E foram excluídos recém-nascidos com malformações cardíacas congênitas, síndromes genéticas e alterações cromossômicas.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta aos prontuários dos pacientes envolvidos na pesquisa e com o uso da rede de dados Vermont-Oxford, da qual o hospital participa. Os dados foram coletados por meio de um questionário semiestruturado contendo as seguintes variáveis: Idade Gestacional, Tipo de Parto, Suporte em Sala de Parto, Apgar (1º e 5º minuto), Sexo, Ecocardiograma Doppler, Gasometria Arterial, Radiografia de Tórax, Fatores de risco (materno e neonatal), Índice de Oxigenação (indicando quando valor for ≥ 25) e Tempo de uso no NO.

Os dados coletados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010. As variáveis qualitativas foram representadas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas por média \pm desvio-padrão. As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Para a avaliação dos índices de oxigenação antes e depois foi utilizado o teste Qui-Quadrado de McNemar. As análises foram desenvolvidas no programa gratuito R versão 4.0.2 e foi considerado significativo $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Sofia Feldman. (Número do Parecer: 4.239.190)

RESULTADOS

Durante a coleta de dados, foram selecionados 46 prontuários, destes, 20 foram excluídos por não se enquadrarem no perfil estipulado para a amostra da pesquisa. Foram revisados 26 prontuários dos recém nascidos que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo. Porém, 7 destes prontuários foram descartados por falta de informações para coleta de dados.

A amostra do estudo foi composta por 19 recém-nascidos, sendo a maioria com idade gestacional acima de 36 semanas (52,6%), 73,7% apresentou Apgar do 5º minuto maior ou igual a 7, 52,6% nasceram de parto vaginal, 78,9% eram do sexo feminino e 52,6% necessitaram de Intubação Orotraqueal (IOT) na sala de parto (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais da amostra (19 recém-nascidos participantes).

Característica Gerais	Estatísticas
Idade gestacional	
Até 30 semanas	2 (10,5%)
30 semanas e 1 dia a 36 semanas	7 (36,8%)
> 36 semanas	10 (52,6%)
Apgar 5º minuto ≥ 7	14 (73,7%)
Tipo de parto	
Vaginal	10 (52,6%)
Cesárea	9 (47,4%)
Sexo	
Feminino	15 (78,9%)
Masculino	4 (21,1%)
Suporte de sala de parto	
Nenhum	3 (15,8%)
VPP	5 (26,3%)
IOT	10 (52,6%)
IOT + Massagem	1 (5,3%)

VPP – Ventilação com Pressão Positiva

IOT – Intubação Orotraqueal

O índice de oxigenação reduziu depois do uso do NO ($p < 0,001$), e o tempo médio de uso foi de 41,37 horas (desvio-padrão 29,48 horas) (Tabela 2).

Tabela 2. Índice de oxigenação antes e depois da administração do NO (IO) e tempo de uso.

IO e Tempo de Uso	Antes	Depois	P-valor
Índice de oxigenação			<0,001
≥25	14 (73,7%)	1 (5,3%)	
<25	5 (26,3%)	18 (94,7%)	
Tempo de uso (horas)*	41,37 ± 29,48 (35)		-

Dados apresentados como média ± desvio-padrão. O p-valor refere-se ao teste Qui-Quadrado de McNemar.

Os fatores de risco mais comuns foram cesárea (47,4%) e Líquido Amniótico Meconial (LAM) (26,3%) (Tabela 3).

Tabela 3. Principais fatores de risco maternos e neonatais para o desenvolvimento de HPPN observados na pesquisa.

Condições preexistentes	Estatísticas
Cesárea	9 (47,4%)
LAM	5 (26,3%)
HAS/PE	3 (15,8%)
EFNT	3 (15,8%)
Oligoidramnio	2 (10,5%)
Asfixia perinatal	2 (10,5%)
DMG	1 (5,3%)
Corioamnionite	1 (5,3%)
TTRN	1 (5,3%)
Hidropsia fetal	1 (5,3%)
Nenhuma	3 (15,8%)

* Um mesmo paciente pode ter mais de uma condição.

LAM – Líquido Amniótico Meconial

HAS/PE – Hipertensão Arterial Sistêmica/Pré-eclâmpsia

EFNT – Estado Fetal Não Tranquilizador

DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

TTRN – Taquipneia Transitória do Recém-Nascido

No ecocardiograma doppler, Hipertensão da Artéria Pulmonar (HAP) foi observada em todos os RN's, e Ventrículo Direito (VD) dilatado, hipertrofiado e hipocontrátil em 26,3%, VD dilatado, hipertrofiado e normocontrátil em 26,3% e Persistência do Canal Arterial (PCA) em 26,3%. No Raio X foram observados SDR em 31,6% e infiltrado pulmonar em 31,6%. Na gasometria foi encontrada acidose respiratória em 31,6% dos casos (Tabela 4).

Tabela 4. Principais achados dos exames complementares da amostra estudada.

Exames Complementares	Estatísticas
<i>Ecocardiograma doppler</i>	
HAP	19 (100%)
VD dilatado, hipertrofiado e hipocontrátil	5 (26,3)
VD dilatado, hipertrofiado e normocontrátil	5 (26,3)
PCA	5 (26,3%)
Regurgitação tricúspide leve-moderada	3 (15,8%)
AD dilatado	2 (10,5%)
FOP	1 (5,3%)
VD dilatado, hipertrofiado e hipercontrátil	1 (5,3%)
<i>Raio X</i>	

SDR	6 (31,6%)
Infiltrado pulmonar	6 (31,6%)
Hipotransparência pulmonar	5 (26,3%)
Aumento da área cardíaca	4 (21,1%)
SAM	3 (15,8%)
Atelectasia	1 (5,3%)
Pulmão restrito	1 (5,3%)
Pneumotórax	1 (5,3%)
<i>Gasometria</i>	
Normal	1 (5,3%)
Compensada	3 (15,8%)
Acidose respiratória	6 (31,6%)
Acidose metabólica	5 (26,3%)
Acidose mista	4 (21,1%)

* Um mesmo paciente pode ter mais de uma condição.

HAP – Hipertensão da Artéria Pulmonar

VD – Ventrículo Direito

PCA – Persistência de Canal Arterial

AD – Átrio Direito

FOP – Forame Oval Patente/Pérvio

SDR – Síndrome do Desconforto Respiratório

SAM – Síndrome de Aspiração de Mecônio

No total da amostra estudada houve a ocorrência de 1 óbito registrado.

DISCUSSÃO

O surgimento da HPPN em recém-nascidos é de etiologia diversa, podendo estar relacionada a condições maternas e/ou neonatais. Sua prevalência não é bem caracterizada, muitas vezes sendo subestimada devido à erros e falhas na sua identificação quando associada à patologia cardíaca ou pulmonar. (BAKAS, A.M.; et al., 2020)

Diferente de parte dos estudos encontrados, onde a HPPN está mais relacionada ao sexo masculino e a recém-nascidos termo e pós-termo, embora exista incidência desta condição em prematuros (HARERIMANA, I.; BALLOT, D. E.; COOPER, P. A., 2018; SEZERINO et al., 2019; BAKAS, A.M.; et al., 2020), a maior parte desta amostra era composta por neonatos do sexo feminino, sendo com idade gestacional maior de 36 semanas (pre-termo tardio).

No presente estudo observamos que a maior parte da amostra nasceu de parto vaginal (na instituição onde o estudo foi realizado, são realizadas

cesáreas somente com indicação clínica). De acordo com a literatura, a condição pré-existente materna para a presença de HPPN mais comum foi o parto cesárea. Alguns estudos apontam que recém-nascidos que nasceram por via alta com ausência de trabalho de parto tem chance significativamente maior de apresentar HPPN do que crianças que nasceram de parto natural. (CABRAL; BELIK, 2013) Esta condição natural e fisiológica de parto favorece melhor adaptação do recém-nascido ao meio extrauterino o não surgimento de desconforto respiratório e taquipneia transitória do recém-nascido, que são causas frequentes de HPPN, evitando o desenvolvimento desta condição. (ROCHA, 2011)

Como condição neonatal mais presente do estudo, está a Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM). Tal condição está frequentemente relacionada a idade gestacional, ocorrendo mais em recém-nascidos termo e pós-termo. Além de inativar o surfactante causando síndrome de desconforto respiratório, o mecônio compromete a relação ventilação/perfusão, consequentemente aumentando a resistência vascular pulmonar e causando HPPN. (HARERIMANA, I.; BALLOT, D. E.; COOPER, P. A., 2018)

A maior parte dos neonatos da amostra apresentaram melhora do índice de oxigenação (<25) após administração do NO, o que representa melhora clínica do quadro, o que corrobora com a literatura atual, evidenciando que a resposta ao uso deste gás inalatório é positiva para o tratamento da HPPN, melhorando a oxigenação, ventilação/perfusão e diminuindo o shunt intra-alveolar. (CABRAL; BELIK, 2013) Quanto ao tempo de uso deste gás, não foi encontrado na literatura uma média, porém foram encontrados protocolos e guidelines sobre o uso, doses e desmame, que estão de acordo com os protocolos da instituição onde foi realizada a pesquisa.

De acordo com a literatura não há diferença na sobrevida em relação ao Apgar no quinto minuto (HARERIMANA, I.; BALLOT, D. E.; COOPER, P. A., 2018). Nos estudos encontrados a maior parte dos neonatos apresentaram Apgar ≥ 7 .

Quanto a intubação ainda em sala de parto, no presente estudo, a maior parte da amostra necessitou ser submetido a tal procedimento, entretanto não

foram encontrados na literatura a relação e frequência deste procedimento em sala de parto em casos de HPPN.

Os achados radiológicos na amostra deste estudo são inespecíficos e variados. Sendo a maioria secundários a outras condições ou a características de doenças de base. As imagens radiológicas de tórax de recém nascidos com HPPN não apresentam características específicas dessa síndrome clínica, mas frequentemente observa-se fatores que podem ser a causa desta condição. (BRASIL, 2014; ABMAN et al., 2015) Foram encontrados com maior frequência características de síndrome de desconforto respiratório (deficiência de surfactante) e infiltrados pulmonares, que pode estar relacionado diretamente a cesariana e SAM. O exame de gasometria evidenciou na maior parte da amostra acidose respiratória, fator importante que contribui para a não reversibilidade da circulação fetal e vasoconstrição da circulação pulmonar, ocasionando o desenvolvimento de HPPN (ABDALLAH et al., 2012; CABRAL; BELIK, 2013).

O exame de Ecocardiograma Doppler, de toda população da amostra apresentou aumento da resistência vascular pulmonar e *shunt* direito-esquerdo. Foi evidenciado na maioria dos neonatos alterações estruturais comumente observadas em quadros de HPPN, como a hipertrofia e dilatação do ventrículo direito. Tal alteração aparece devido ao aumento da força do ventrículo direito para vencer esta resistência (CABRAL; BELIK, 2013; ABBAS, G. et al., 2020).

O presente estudo apresentou limitações importantes quanto ao tamanho da amostra, devido ao grande número de pacientes excluídos por não preencherem os critérios de inclusão para análise ou por falta de dados nos prontuários, e também por se tratar de uma doença muitas vezes com ausência ou falha de diagnóstico, devido à associação com outros distúrbios respiratórios e cardíacos.

CONCLUSÃO

A HPPN é uma condição grave e que ainda traz muitos desafios quanto ao manejo e tratamento. Quando não conduzida adequadamente pode trazer sérios riscos ao desenvolvimento do neonato devido à falta de oxigenação dos

tecidos. O diagnóstico deve ser feito o quanto antes para melhores resultados e melhor eficácia no tratamento e maior sobrevivência dos recém-nascidos portadores dessa síndrome clínica.

Neste estudo o perfil clínico encontrado foi de recém-nascidos de sexo feminino, com mais de 36 semanas de idade gestacional e nascidos de parto vaginal. A condição pré-existente para o surgimento da HPPN mais frequente na população estudada foi o parto cesárea, seguido de SAM. De acordo com esta pesquisa estes recém nascidos apresentam Apgar bom (≥ 7), porém a maioria necessitou de intubação em sala de parto. Em conformidade com a literatura, os achados de exames complementares evidenciam imagens radiológicas inespecíficas e características com doenças de base, gasometria com predominância de acidose respiratória e ecocardiograma Doppler com HAP, *shunt* direito-esquerdo e alterações estruturais em VD. Os recém nascidos apresentaram diminuição do índice de oxigenação após a administração do NO. Não foi encontrado na literatura média de tempo de uso do gás. A taxa de mortalidade encontrada é baixa, semelhante a outros estudos.

O estudo realizado apresentou limitações importantes. Mais estudos com esta população, em um período de tempo e número de amostra maior são necessários para integrar em melhores resultados e conseqüentemente, melhor manejo e condução desta síndrome clínica.

REFRÊNCIAS

ABBAS, Ghulam et al. THE FREQUENCY OF PULMONARY HYPERTENSION IN NEWBORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION. **Sci Rep**. V. 15;10, p. 8064, maio 2020.

ABDALLAH, Vânia Olivetti Steffen et al. ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO. **Revista Médica de Minas Gerais**. Belo Horizonte, v. 22, p. 374-379, out. 2012.

ABMAN Steven H. et al. PEDIATRIC PULMONARY HIPERTENSION: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. **Circulation**. V.132, p. 2037-2099, nov. 2015.

Salomão, P. E. A., Silva, B. A., & Barbosa, F. A. (2019). Estabilização química de solo de textura franco: adição de cal e cimento Chemical stabilization of franco texture soil: addition of lime and cement Estabilización química del suelo de textura franco: adición de cal y cemento. *Soc. Dev*, 8(5), e50851019.

BAKAS, Anna Maria et al. PRENATAL DUCT CLOSURE LEADING TO SEVERE PULMONARY HYPERTENSION IN A PRETERM NEONATE-A CASE REPORT. **Cardiovasc Diagn Ther**. V. 10, p. 1691-1695, out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. ATENÇÃO À SAÚDE DO RECÉM-NASCIDO: guia para os profissionais de saúde. **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**. Brasília: Ministério da Saúde, V. 4, 2014.

CABRAL, Joaquim E. B.; BELIK, Jaques. PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN: recent advances in pathophysiology and treatment. **J. Pediatría. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 89, p. 226-242, jun. 2013.

HARERIMANA, I.; BALLOT, D. E.; COOPER, P. A. Retrospective review of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. **South African Journal of Child Health**, v. 12, p. 29-33, 2018.

LAKSHMINRUSIMHA Satyanarayana; MATHEW B.; LEACH, C. L. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. **Seminars in Perinatology**, v. 40, p. 160–173, abr. 2016.

ROCHA, Gustavo. HIPERTENSÃO PULMONAR NO RECÉM-NASCIDO. **Arq. Med.**, Porto, v. 25, p. 16-26, fev. 2011.

SETH, S.A.; SORAISHAM, A.S.; HARABOR, A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 31, p. 1–6, ago. 2017.

SEZERINO, André et al. HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL: análise do diagnóstico e tratamento. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 48, p. 152-161, dez. 2019.