



ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL

Elayne Jeyssa Alves Lima¹, Joseane Cleia Rocha de Sousa², Márcia Mônica Borges dos Santos³, Marcilene dos Santos Resende⁴, Francisco de Paula Barroso Lima Júnior⁵, Ana Hilda Silva Soares⁶, Maria Gizelda Gomes Lages⁷, Iaciara Silva Costa⁸, Antonia Dyeylly Ramos Torres Rios⁹, Átila Jamil Oliveira¹⁰, Danniele Chagas Monteiro¹¹, Mirna Freitas de Sousa¹², Cinthya Leal Bonfim¹³, Bruno Henrique Fiorin¹⁴, Maraisa do Nascimento¹⁵, Rafael Rodrigues Gomides¹⁶.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Objetivo: Avaliar as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN). **Metodologia:** Trata-se de uma ampla revisão da literatura em que a construção da pesquisa está amparada na questão "Quais são as abordagens terapêuticas para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal?" A pesquisa foi conduzida em 2023, por meio da consulta às bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). **Resultados:** As abordagens terapêuticas para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal incluem o uso de medicamentos como milrinona e sildenafil, vasodilatadores pulmonares não seletivos, óxido nítrico inalado quando disponível, ventilação mecânica e possibilidade de vasopressina em casos refratários. A escolha da terapia depende da gravidade da condição e dos recursos disponíveis. A milrinona e o sildenafil são comuns devido às suas propriedades vasodilatadoras. O óxido nítrico inalado é preferencial em casos graves, e a ventilação mecânica desempenha um papel crucial. A vasopressina pode ser uma opção em casos refratários, mas sua dose e segurança são menos documentadas. **Conclusão:** A HPPN é uma condição desafiadora que requer cuidadosa abordagem terapêutica. Com base nas opções terapêuticas discutidas neste estudo, fica claro que a escolha deve ser orientada pela gravidade do paciente, características clínicas individuais e disponibilidade de recursos.

Palavras-chave: Recém-nascido, Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal, Tratamento.

THERAPEUTIC APPROACHES IN NEONATAL PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION

ABSTRACT

Objective: To evaluate the different therapeutic approaches available for the treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN). **Methodology:** This is a wide-ranging literature review in which the research is based on the question "What are the therapeutic approaches for the treatment of neonatal persistent pulmonary hypertension?". The research was conducted in 2023 by consulting the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases. **Results:** Therapeutic approaches for the treatment of neonatal persistent pulmonary hypertension include the use of drugs such as milrinone and sildenafil, non-selective pulmonary vasodilators, inhaled nitric oxide when available, mechanical ventilation and the possibility of vasopressin in refractory cases. The choice of therapy depends on the severity of the condition and the resources available. Milrinone and sildenafil are common due to their vasodilator properties. Inhaled nitric oxide is preferred in severe cases, and mechanical ventilation plays a crucial role. Vasopressin may be an option in refractory cases, but its dose and safety are less well documented. **Conclusion:** PPHN is a challenging condition that requires a careful therapeutic approach. Based on the therapeutic options discussed in this study, it is clear that the choice should be guided by the severity of the patient, individual clinical characteristics and the availability of resources.

Keywords: Newborn, Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension, Treatment.

Instituição afiliada – ¹Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário UniFacid Wyden. ²Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Santo Agostinho. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ³Graduada em Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁴Graduada em Fisioterapia pelo Centro Universitário Uninovafapi. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁵Graduado em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁶Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Uninovafapi. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁷Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário UniFacid Wyden. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁸Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ⁹Graduada em Enfermagem pela Faculdade Estácio de Teresina. Instituição: EBSERH/Hospital Universitário do Piauí. ¹⁰Graduado em Fisioterapia pela Universidade Ceuma. ¹¹Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Pará. ¹²Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Santo Agostinho. ¹³Graduada em Psicologia pela Universidade Estadual do Piauí. ¹⁴Graduado em Enfermagem pela Universidade Federal do Espírito Santo. Doutor em Ciências da Saúde. ¹⁵Doutoranda em Tecnologia em Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. ¹⁶Doutorando em Biociência Animal pela Universidade de Cuiabá.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Setembro e publicado em 09 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p2544-2556>

Autor correspondente: Elaynne Jeyssa Alves Lima enf.elaynne@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN), frequentemente referida como hipertensão pulmonar do recém-nascido, é uma condição descrita pela elevação da resistência vascular nas artérias pulmonares de recém-nascidos, resultando em uma pressão arterial superior a 25 mmHg após os primeiros três meses de vida. Este aumento na resistência vascular pulmonar pode levar a um desvio anormal do sangue do coração direito para o coração esquerdo, através do forame oval ou do canal arterial patente, resultando na diminuição dos níveis de oxigênio sistêmico no recém-nascido (Sezerino *et al.*, 2019).

Os sintomas típicos da HPPN incluem insuficiência respiratória e cianose, que geralmente se manifestam entre 6 e 12 horas após o nascimento. Muitas vezes, essa condição pode se assemelhar à asfixia perinatal, baixo índice de Apgar e descoloração do líquido amniótico, embora esses sinais não sejam específicos de manifestações perinatais (Srnkova; Brucknerova; Brucknerova, 2022).

O mecanismo fisiopatológico da Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido é causado por uma falha na vasodilatação da circulação pulmonar durante o trabalho de parto do recém-nascido. Essa incapacidade de realizar trocas gasosas eficientes pode resultar em hipoxemia, que está frequentemente associada a um espectro clínico que inclui hipotensão (pressão arterial baixa), baixo subsídio cardíaco devido ao aumento da pós-carga do ventrículo direito e disfunção miocárdica. Todos esses distúrbios hemodinâmicos afetam a insuficiência circulatória, prejudicando a oxigenação adequada dos tecidos, ou podem resultar em sequelas a longo prazo e, em casos graves, até levar à morte (Keller, 2016).

A HPPN afeta principalmente bebês a termo ou pós-termo, embora haja evidências da ocorrência dessa síndrome em prematuros. A prevalência dessa condição é de 1,9 em cada 1.000 recém-nascidos a termo, com uma taxa de mortalidade de 11% (Lins *et al.*, 2020).

O tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente do recém-nascido, embora seja uma síndrome conhecida por mais de 30 anos, ainda é um desafio. À exceção do óxido nítrico, as opções terapêuticas são limitadas e fundamentam-se em evidências experimentais ou nos tratamentos usados para a hipertensão pulmonar persistente em

adultos. No entanto, é importante destacar que a hipertensão pulmonar persistente é muito mais comum em recém-nascidos do que em adultos e geralmente apresenta um prognóstico mais favorável (Cabral; Belik, 2013).

Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma metodologia que visa a compilação e síntese de resultados de pesquisas relacionadas a um tema específico. A Revisão Integrativa é caracterizada por sua abordagem abrangente e organizada, com o objetivo de reunir de forma sistemática os resultados de estudos relevantes sobre o assunto em questão (Ercole, Melo, Alcoforado, 2014).

A questão norteadora desta revisão de literatura foi elaborada de acordo com a estratégia PICO - População, Interesse, Contexto. Dessa forma, foi formulada a seguinte questão ampla: "Quais são as abordagens terapêuticas no tratamento de hipertensão pulmonar persistente neonatal?"

A coleta de dados foi realizada por meio de uma busca avançada no banco de dados da *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) onde foram encontrados 76 artigos utilizando os descritores "recém-nascido", "hipertensão pulmonar persistente neonatal" e "tratamento."

Os critérios de inclusão adotados englobaram artigos publicados em inglês, espanhol e português, publicados no período dos últimos 5 anos, de 2018 a 2023, que abordaram a temática do estudo. Foram excluídos artigos duplicados, teses, monografias, dissertações, artigos incompletos e sem acesso público, além de estudos que não estavam alinhados com o objetivo proposto.

O processo de seleção e exclusão dos artigos foi realizado de forma independente por dois revisores, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso. Após uma análise minuciosa do texto completo, foram selecionados 05 trabalhos relevantes como fontes de dados para a presente pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 – Síntese dos artigos analisados, com o nome do artigo, ano de publicação, autores e conclusão

ARTIGO	AUTORES	ANO	CONCLUSÃO
Comparison of the efficacy of inhaled versus infused milrinone in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn in resource-limited settings: A randomized clinical trial.	CHOOBDAR <i>et al.</i> ,	2023	A inalação de milrinona pode ter efeitos semelhantes à infusão de milrinona como tratamento adjuvante no tratamento da HPPN. Além disso, a infusão e a inalação de milrinona mostraram segurança semelhante.
Management of neonatal pulmonary hypertension-a survey of neonatal intensive care units in India	SINGH <i>et al.</i> ,	2023	Há uma grande variabilidade nas práticas de manejo da HPPN nas UTINs indianas. Os vasodilatadores pulmonares não seletivos são mais amplamente utilizados que o NOi. Há uma necessidade urgente de programas de formação estruturados do TnECHO e de directrizes nacionais baseadas em evidências para a gestão padronizada da HPPN de acordo com a disponibilidade de recursos na Índia. Pesquisas adicionais sobre terapias alternativas de baixo custo ao NOi em ambientes indianos pode ser úteis.
Hipertensão pulmonar persistente neonatal: análise do diagnóstico e tratamento	SEZERINO <i>et al.</i> ,	2019	O perfil do RN encontrado foi de neonatos do gênero feminino, a termo, com nascimento por via alta. Os sinais clínicos de hipertensão pulmonar foram observados na maioria dos pacientes sendo demonstrado grau leve pelas alterações ecocardiográficas. Não houve diferença significativa na comparação das medicações utilizadas e o tempo de suporte ventilatório comparado a

			severidade da doença. A taxa de mortalidade foi semelhante a outros estudos.
Milrinona versus sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal: um ensaio de controle randomizado	IMAM <i>et al.</i> ,	2022	A milrinona e o sildenafil são eficazes e bem tolerados em neonatos com HPPN, principalmente quando o óxido nítrico inalado e a oxigenação por membrana extracorpórea não estão disponíveis. A milrinona é superior ao sildenafil na melhoria da oxigenação sem diminuir os parâmetros da pressão arterial
Is inhaled nitric oxide a miraculous molecule? The analysis of nitric oxide use in newborns with persistent pulmonary hypertension of the newborn	SRNKOVA; BRUCKNEROV A; BRUCKNEROV A.	2022	O foco deste artigo foi o uso terapêutico do óxido nítrico, suas diversas aplicações e o efeito dele na circulação pulmonar do recém-nascido. O NO inalado é um vasodilatador pulmonar seletivo utilizado como agente terapêutico para HPPN do recém-nascido. As conclusões deste artigo podem ser benéficas no desenvolvimento de melhores estratégias terapêuticas para pacientes com HPPN no futuro
Vasopressin for refractory persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm neonates - a case series	MOHAMED <i>et al.</i> ,	2022	A vasopressina é promissora como terapia para neonatos prematuros com HPPN refratária e instabilidade hemodinâmica, mas é necessária investigação prospectiva.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

As abordagens terapêuticas no tratamento da HPPN incluem uma combinação de medicamentos como milrinona e sildenafil, vasodilatadores pulmonares não seletivos, óxido nítrico inalado quando disponível, ventilação mecânica e possivelmente o uso de vasopressina em casos refratários. A escolha da terapia pode depender da disponibilidade de recursos e da gravidade da condição do paciente.

A milrinona é um medicamento que atua como um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase de adenosina cíclica tipo III (cAMP) nos músculos cardíacos e vasculares, produzindo efeitos positivos na contratilidade cardíaca e na vasodilatação. É utilizado

no tratamento da HPPN (Rocha *et al.*, 2022).

Choobdar (2023) realizou uma pesquisa com neonatos com HPPN, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal dos hospitais Hazrat Ali-Asghar e Akbar-Abadi, na qual recebeu milrinona por via inalatória ou infusional. Houve uma diminuição significativa no pico sistólico e na pressão arterial pulmonar média em grupos de inalação e infusão após a administração de milrinona

O sildenafil é considerado um inibidor altamente seletivo da enzima PDE5, desempenhando um papel fundamental na regulação da vasodilatação pulmonar causada pelo óxido nítrico. Ele demonstra a capacidade de promover a vasodilatação pulmonar ao reduzir a resistência vascular pulmonar, com impacto mínimo na circulação sistêmica (Eugênio; Georgetti, 2007).

O estudo de Júnior e Júdice (2019) relatou que o sildenafil tem maior efetividade nos casos de hipertensão pulmonar moderada ou grave, com boa tolerância e poucos efeitos colaterais. Além disso, é mais acessível economicamente e oferece maior facilidade de manuseio e administração.

O sildenafil administrado por via oral em crianças com HPPN demonstrou melhorar a oxigenação e reduzir a mortalidade em estudos nos quais o Óxido Nítrico Inalado (NOi) não estava disponível (Baquero *et al.*, 2006). Além disso, a administração intravenosa de sildenafil, conforme indicado em um estudo de Steinhorn *et al.* (2009), melhorou a oxigenação em pacientes que não receberam terapia prévia com NOi.

A milrinona e o sildenafil são comumente usados no tratamento da HPPN devido às suas propriedades vasodilatadoras, que ajudam a reduzir a pressão nas artérias pulmonares, facilitando o fluxo sanguíneo. Entretanto, a milrinona é superior ao sildenafil na melhoria da oxigenação sem diminuir os intervalos da pressão arterial (Imam *et al.*, 2022).

Singh *et al.* (2023) formularam um questionário em formato de perguntas de múltipla escolha e enviaram a neonatologistas praticantes na Índia para avaliar as estratégias de manejo da HPPN. As estratégias de manejo mais utilizadas incluem o uso de vasodilatadores pulmonares, com indicação para uso quando apresentam características ecocardiográficas de HPPN, alta demanda de FiO₂ e um alto índice de oxigenação.

A oxigênio é um suporte para a hipoxemia, sendo necessário para os tecidos e o cérebro e para auxiliar a vasodilatação pulmonar. A concentração de Pressão Parcial de CO₂ (PaO₂) e Oxigênio (O₂) deve ser usada para maximizar a vasodilatação pulmonar (Fideles; Araújo; Lopes, 2019).

No início do século XXI, a Agência Europeia de Medicamentos e a *Food and Drug Administration* aprovaram o uso de Óxido Nítrico Inalatório (NOi) como uma abordagem para tratar recém-nascidos que sofrem de insuficiências respiratórias hipóxicas associadas à Hipertensão Pulmonar (HP). Essa decisão foi fundamentada em pesquisas que descobriram que o tratamento com iNO reduz a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea em bebês nascidos a termo e prematuros (Srnkova; Brucknerova; Brucknerova, 2022).

O NOi é reconhecido como um poderoso vasodilatador pulmonar seletivo e é uma terapia preferencial para casos graves do HPPRN. Seu uso é aprovado e recomendado em pacientes com idade gestacional superior a 34 semanas, que apresentam um Índice de Oxigenação (OI) maior que 25 ou Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂) <100mmHg sob FiO₂ de 1.0 (Eugênio; Georgetti, 2007).

Em um estudo conduzido por Pirola (2015), em recém-nascidos com Hipertensão Pulmonar, o uso do NOi declarou aumento dos níveis de oxigenação e prevenção de riscos de morte. Além disso, uma pesquisa conduzida por Oliveira e Floriano (2022) revelou resultados que apontam para a maior custo-efetividade da terapia com óxido nítrico em neonatos. Além disso, segundo Sezerino *et al.* (2019), o NOi melhorou a oxigenação em cerca de 70% ou mais dos RN com HPPN, tendo as melhores respostas observadas nas formas idiopáticas da doença.

A ventilação mecânica desempenha um papel essencial no tratamento de suporte para pacientes com HPPN, pois auxilia no recrutamento dos alvéolos e na expansão dos pulmões, melhorando a relação entre a ventilação e a perfusão. A estratégia de ventilação deve visar a reabertura das áreas pulmonares colapsadas, ao mesmo tempo em que evita o superinchamento dos pulmões. A meta é manter os níveis de PaO₂ entre 60 e 90 mmHg, o que é crucial para a adaptação após o nascimento. Não há evidências de que níveis de PaO₂ acima de 100 mmHg proporcionem uma redução significativamente maior na resistência vascular pulmonar (Sezerino *et al.*, 2019).

De acordo com Rocha *et al.* (2022), a maioria dos recém-nascidos com HPPN moderadamente apresenta grave necessidade de intubação e ventilação mecânica. No entanto, é importante considerar que a administração de concentrações elevadas de oxigênio, mesmo durante um período curto, pode causar danos aos pulmões. Além disso, manter níveis elevados de PaO₂ não oferece benefícios benéficos, razão pela qual a concentração de oxigênio deve ser cuidadosamente regulada para atender à meta de saturação de oxigênio pré-ductal de 90 a 95%. Embora a hiperoxemia persistente seja rara na HPPN, é fundamental evitá-la.

De acordo com um estudo realizado por Mohamed *et al.* (2022) em uma unidade terciária de terapia intensiva neonatal, a vasopressina surge como uma terapia promissora para neonatos prematuros que apresentam HPPN refratária e instabilidade hemodinâmica. Os resultados indicam melhorias significativas tanto na oxigenação como nas variáveis hemodinâmicas após a administração da terapia com vasopressina.

Entretanto, de acordo com o estudo realizado por Silva *et al.* (2019), relata que a dose da vasopressina não está bem documentada e poucos dados sobre sua segurança e eficácia no recém-nascido.

Portanto, a escolha da terapia dependerá da gravidade da condição do paciente e dos recursos disponíveis em cada cenário clínico. A abordagem terapêutica busca aliviar a pressão nas artérias pulmonares, melhorar a oxigenação e minimizar a sobrecarga do coração direito, com o objetivo de proporcionar ao paciente uma melhoria na função pulmonar e cardiovascular.

CONCLUSÃO

A Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal é uma condição clínica desafiadora que requer uma abordagem terapêutica cuidadosa. Com base nos resultados e discussões apresentadas neste artigo, torna-se evidente que várias opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da HPPN, cada uma com suas próprias vantagens e considerações.

A escolha das abordagens terapêuticas para HPPN deve ser fundamentada na gravidade da condição do paciente, nas características clínicas individuais e na disponibilidade de recursos. O principal objetivo de qualquer abordagem terapêutica é

reduzir a pressão nas artérias pulmonares, melhorar a oxigenação e minimizar a sobrecarga do coração direito. A busca contínua por estratégias terapêuticas eficazes e seguras é fundamental para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos recém-nascidos com HPPN.

Portanto, este estudo tem o potencial de ter um impacto positivo significativo na sociedade, melhorando a saúde das crianças, reduzindo os custos com assistência médica, impulsionando a pesquisa médica e educando a comunidade sobre essa condição crítica.

Como limitação, vale destacar que este estudo utilizou apenas dois bancos de dados como fonte de pesquisa, o que pode não ter abrangido todos os estudos relevantes disponíveis. Existem outras bases de dados que poderiam conter pesquisas importantes que não foram incluídas.

REFERÊNCIAS

BAQUERO, H. *et al.* Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. **Pediatrics**, v. 117, n. 4, p. 1077-1083, 2006.

CABRAL, J. E .B.; BELIK, J. Hipertensão pulmonar persistente neonatal: recentes avanços na fisiopatologia e tratamento. **Jornal de Pediatria**, v. 89, p. 226-242, 2013.

CHOOBDAR, F. A. *et al.* Comparação da eficácia da milrinona inalada versus infundida no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em ambientes com recursos limitados: um ensaio clínico randomizado. **Pneumologia Pediátrica**, 2023.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.

EUGÊNIO, G. R.; GEORGETTI, F. C. Uso de milrinona no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, p. 364-370,

2007.

IMAM, S. S. *et al.* Milrinona versus sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal: um ensaio de controle randomizado. **Revista de Farmacologia Cardiovascular**, v. 80, n. 5, pág. 746-752, 2022.

JÚNIOR, W. C. S.; JÚDICE, W. A. S. Uso do sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar em neonatos. **Diálogos Interdisciplinares**, v. 8, n. 10, p. 38-53, 2019.

KELLER, R. L. Hipertensão pulmonar e vasodilatadores pulmonares. **Clínicas em Perinatologia**, v. 43, n. 1, pág. 187-202, 2016.

LINS, R. *et al.* O óxido nítrico é superior ao sildenafil para tratamento de neonatos com idade superior a 34 semanas que apresentam hipertensão pulmonar? 2020.

MOHAMED, A. A. *et al.* Vasopressin for refractory persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm neonates—a case series. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 35, n. 8, p. 1475-1483, 2022.

OLIVEIRA, A. G. P.; FLORIANO, F. R. Custo-efetividade do óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn. **Ficha catalográfica elaborada pelos editores-chefes da RECIMA21**, p. 28. 2022.

PIROLA, L. C. **Displasia broncopulmonar: definição atual, estratégias para sua prevenção e identificação de suas consequências após o período neonatal**. 2015.

ROCHA, K. N. S. *et al.* As atualizações científicas sobre a hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido Scientific updates on persistent pulmonary hypertension in the newborn. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 8237-8258, 2022.

SEZERINO, A. *et al.* Hipertensão pulmonar persistente neonatal: análise do diagnóstico e tratamento. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 4, p. 152-161, 2019

SILVA, R. P. *et al.* **Descrição da prática do uso da vasopressina em recém-nascidos internados em uti neonatal.** 2019. Tese de Doutorado.

SINGH, P. *et al.* Management of neonatal pulmonary hypertension-a survey of neonatal intensive care units in India. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2023.

SRNKOVA, P.; BRUCKNEROVA, J.; BRUCKNEROVA, I. Brucknerova. Is inhaled nitric oxide a miraculous molecule? The analysis of nitric oxide use in newborns with persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Bratislava Medical Journal/Bratislavske Lekarske Listy**, v. 123, n. 3, 2022.

STEINHORN, R. H. *et al.* Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. **The Journal of pediatrics**, v. 155, n. 6, p. 841-847. e1, 2009.