



ARTIGO ORIGINAL

Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns

Cristina Helena Faleiros Ferreira^{a,*}, Fábio Carmona^b e Francisco Eulógio Martinez^b

^a Setor de Neonatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 8 de agosto de 2013; aceito em 7 de outubro de 2013

KEYWORDS

Pulmonary hemorrhage;
Newborn;
Prematurity;
Blood components;
Mortality

Abstract

Objectives: to determine the prevalence of pulmonary hemorrhage in newborns and evaluate the associated risk factors and outcomes.

Methods: this was a retrospective case-control study involving 67 newborns who met the criteria for pulmonary hemorrhage. A control was selected for each case: the next-born child of the same gender, similar weight (± 200 g) and gestational age (± 1 week), with no previous pulmonary hemorrhage and no malformation diagnosis. Factors previous to pulmonary hemorrhage onset, as well as aspects associated to the condition, were assessed.

Results: the prevalence was 6.7 for 1,000 live births, and the rates observed were: 8% among newborns $< 1,500$ g, and 11% among newborns $< 1,000$ g. Intubation in the delivery room (OR = 7.16), SNAPPE II (OR = 2.97), surfactant use (OR = 3.7), and blood components used previously to pulmonary hemorrhage onset (OR = 5.91) were associated with pulmonary hemorrhage. In the multivariate logistic regression model, only intubation in delivery room and previous use of blood components maintained the association. Children with pulmonary hemorrhage had higher mortality (OR = 7.24). Among the survivors, the length of stay ($p \leq 0.01$) and mechanical ventilation time were longer (OR = 25.6), and oxygen use at 36 weeks of corrected age was higher (OR = 7.67).

Conclusions: pulmonary hemorrhage is more prevalent in premature newborns, and is associated with intubation in the delivery room and previous use of blood components, leading to high mortality and worse clinical evolution.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.12.008>

*Como citar este artigo: Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. J Pediatr (Rio J). 2014;90:316-22.

* Autor para correspondência.

E-mail: crisfaleiros@usp.br (C.H.F. Ferreira).

PALAVRAS-CHAVE

Hemorragia pulmonar;
 Recém-nascido;
 Prematuridade;
 Hemoderivados;
 Mortalidade

Prevalência, fatores de risco e prognóstico associados à hemorragia pulmonar em recém-nascidos

Resumo

Objetivos: determinar a prevalência de hemorragia pulmonar entre os recém-nascidos internados no serviço e avaliar os fatores de risco e prognóstico associados.

Métodos: estudo retrospectivo caso-controle com 67 recém-nascidos que preencheram os critérios pré-estabelecidos de hemorragia pulmonar. Para cada caso, foi selecionado um controle: a próxima criança nascida do mesmo sexo, com semelhantes peso (± 200 g), idade gestacional (± 1 semana) e sem hemorragia pulmonar ou malformações. Foram estudados fatores prévios à ocorrência da hemorragia pulmonar e aspectos decorrentes do evento.

Resultados: a prevalência foi de 6,7 a cada 1.000 nascidos vivos, sendo de 8% entre os recém-nascidos menores que 1.500 g e de 11% entre os recém-nascidos menores que 1.000 g. A necessidade de intubação (IOT) em sala de parto (OR = 7,16), uso de hemoderivados previamente à ocorrência de hemorragia pulmonar (OR = 5,91), uso de surfactante (OR = 3,7) e SNAPPEII ≥ 30 (OR = 2,97) foram associados à hemorragia pulmonar. No modelo de regressão logística multivariado, a necessidade de IOT (OR = 5,12) e uso de hemoderivados (OR = 4,2) mantiveram essa associação. As crianças com hemorragia pulmonar apresentaram maior mortalidade (OR = 7,24), entre as sobreviventes, maior tempo de internação ($p \leq 0,01$), mais uso de oxigênio com 36 semanas (OR = 7,67) e maior duração da ventilação mecânica (OR = 35,6).

Conclusão: a hemorragia pulmonar é uma doença de maior prevalência em recém-nascidos pré-termos, e está associada à intubação em sala de parto e ao uso prévio de hemoderivados, acarretando maior mortalidade e pior evolução clínica das crianças.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Até a década de 1990, a hemorragia pulmonar (HP) era diagnosticada mais frequentemente em recém-nascidos pré-termos limítrofes, principalmente nos asfisiados ou com doenças graves. Nos dias atuais, é descrita com mais frequência em recém-nascidos pré-termos extremos.¹

Dependendo dos critérios utilizados para definir HP, as taxas de prevalência relatadas entre recém-nascidos (RN) de muito baixo peso variam entre 3 e 32%.²⁻⁵ No Brasil, foram encontrados dois estudos: um com base em autópsias de RNs, onde foi encontrada uma prevalência de HP de 34,5%,⁶ e outro realizado entre RNs menores que 1.500 g, que indicou a prevalência de 9%.⁷

Não existe estudo brasileiro no qual se tenha analisado os fatores perinatais associados à ocorrência de HP. Em estudos internacionais, são relatados como fatores de risco para ocorrência de hemorragia pulmonar a presença de asfisia intraparto, de infecção, a persistência do canal arterial, a necessidade de ressuscitação na sala de parto, a baixa idade gestacional (IG) e o peso de nascimento, o uso da terapia de surfactante e o não uso de corticoide antenatal.^{1,8} Em relação ao prognóstico, existem controvérsias em relação ao desenvolvimento neuromotor, sendo que alguns estudos demonstraram não haver impacto,^{2,5} enquanto outros mostraram aumento no risco de paralisia cerebral e distúrbios cognitivos.⁹ Em relação à mortalidade, os estudos mostram uma taxa entre 38 e 57%.^{2,10,11}

Frente à carência de informações brasileiras e internacionais mais atuais sobre a HP, foi realizado um estudo com o objetivo de determinar a prevalência, os fatores de risco

associados e o prognóstico dos recém-nascidos com diagnóstico de hemorragia pulmonar.

Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, tipo caso-controle, no qual foram levantadas todas as crianças nascidas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRMRP-USP) no período de 01/01/2005 a 30/01/2010, com diagnóstico de hemorragia pulmonar. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRPU-SP (Processo HCRP nº 3773/2010).

Foram encontrados 109 pacientes, os quais tiveram seus prontuários revisados, tendo sido selecionados os 67 que preenchiam os critérios de inclusão.

Foi definida como hemorragia pulmonar a presença de fluido hemorrágico na traqueia, acompanhada de deterioração clínica importante. Para os recém-nascidos que não estivessem em suporte ventilatório, foi considerada como deterioração clínica importante a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica e, para os pacientes que já se encontravam em ventilação mecânica, foi considerada a necessidade de aumento de pelo menos 10% na pressão inspiratória ou fração inspirada de oxigênio.

Como controle, foi selecionado o próximo recém-nascido admitido após o caso, que fosse do mesmo sexo e apresentasse diferença de peso de nascimento com o caso não superior a 200g e idade gestacional semelhante (± 1 semana).

Foram analisadas as variáveis antenatais, incluindo o tratamento com corticosteroide¹² e a presença de infecção

materna (febre materna, líquido amniótico fétido, queixas urinárias específicas e/ou diagnóstico laboratorial com alterações do hemograma materno e/ou crescimento bacteriano em culturas maternas).

Em relação às crianças, foram registrados o gênero, a idade gestacional em semanas (método de New Ballard Score¹³ ou calculada pela ultrassonografia), peso, adequação do peso do nascimento em relação à idade gestacional segundo curva de Alexander,¹⁴ escore de Apgar no primeiro e quinto minutos, necessidade de intubação em sala de parto,¹⁵ o SNAPPE II¹⁶ avaliado nas primeiras 24 horas de vida, uso de terapia de surfactante, número de doses de surfactante (ambos prévios à HP), tempo decorrido entre o nascimento e o episódio de hemorragia e entre a administração da última dose de surfactante e o episódio de hemorragia (somente para os casos), presença de persistência do canal arterial antes do episódio de hemorragia pulmonar, uso de expansores de volume e volume total infundido até seis horas antes do episódio de hemorragia (para os controles, foram verificados seis horas antes da idade de ocorrência no caso correspondente), adequação do volume total ofertado ao RN calculado de acordo com peso de nascimento e dias de vida.¹⁷

Como variáveis de prognóstico, foram avaliados a necessidade de oxigênio com 28 dias de vida e com 36 semanas de idade corrigida, a duração do uso de ventilação mecânica e do uso de CPAP nasal, a presença de hemorragia peritranventricular (HP) segundo a classificação de Papile,¹⁸ o tipo de evolução (alta ou óbito) e a idade da ocorrência.

Para a análise estatística foi utilizado o software SAS 9.2. Para as variáveis contínuas, após avaliação da normalidade da distribuição, foram calculadas médias, medianas, desvios padrão e os grupos comparados pelo teste *t* de Student. Para as variáveis categóricas foi calculado o valor de *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança. Os dados foram ajustados em modelos de regressão logística, quantificando a relação entre a variável dependente (hemorragia pulmonar) e as independentes. Tomando-se os 67 pares (caso/controle) e considerando-se a taxa média de intubação para crianças nascidas com menos de 1.500 g

no serviço como sendo de 55,9% (dado médio dos últimos três anos), para um teste com poder de 80% seria possível detectar diferenças com OR mínimo de 2,86.

Resultados

No período de 01/01/2005 a 31/01/2010 nasceram, no HCFMRPU-SP, 9.983 crianças. Dentre essas, foram identificados 109 recém-nascidos com diagnóstico de hemorragia pulmonar, dos quais 67 preencheram os critérios de definição de HP previamente propostos e foram considerados como casos. Dessa forma, a prevalência de hemorragia pulmonar entre os recém-nascidos no HCFMRP-USP foi de 6,7 a cada 1.000 nascimentos, sendo entre os recém-nascidos com peso de nascimento igual ou inferior a 1.500 g de 8%, e entre os com peso de nascimento igual ou inferior a 1.000 g de 11%. A prevalência de HP entre os recém-nascidos internados foi de 3,62%. A média (\pm DP) da idade em que ocorreu a hemorragia pulmonar foi de 76 ± 93 horas, e o tempo médio em relação à última dose recebida de surfactante foi de 54 ± 93 horas.

As principais características neonatais e pós-natais das crianças estudadas encontram-se descritas na tabela 1. A análise dos fatores antenatais (uso de corticosteroides antes do parto e infecção materna) não mostrou diferença entre os grupos. Quanto às condições de nascimento, os recém-nascidos que apresentaram HP foram mais frequentemente intubados em sala de parto (88,1% vs 50,8%). Analisando-se o uso de surfactante, os RNs que apresentaram HP receberam surfactante com maior frequência do que os do grupo controle (76,1% vs 46,3%), assim como o número total de doses foi maior para o grupo que apresentou HP. Os recém-nascidos que apresentaram HP foram, em maior proporção, crianças com SNAPPE II acima de 30. O uso de hemoderivados (plasma e concentrado de hemácias) seis horas antes do episódio foi mais frequente no grupo com HP (53,7% vs 16,4%). A figura 1 mostra graficamente os valores de OR de todas variáveis estudadas.

Tabela 1 Características neonatais e pós-natais das crianças estudadas

	Hemorragia Pulmonar (N = 67)	Controles (N = 67)	OR (IC 95%)
Uso materno de corticosteroide	25 (37,3%)	33 (49,7%)	1,59 (0,8 a 3,1)
Infecção materna	16 (23,9%)	22 (32,8%)	1,53 (0,7 a 3,2)
Apgar 5° min < 7	19 (28,4%)	11 (16,5%)	2,01 (0,8 a 4,6)
Entubação em sala de parto	59 (88,1%)	34 (50,8%)	7,16 (2,9 a 17,2)
Usou surfactante	51 (76,1%)	31 (46,3%)	3,7 (1,7 a 7,7)
> de 1 dose de surfactante	23 (45,1%)	11 (35,5%)	4,7 (1,8 a 11,9)
SNAPPE II \geq 30	47 (71,2%)	30 (45,4%)	2,9 (1,4 a 6,1)
Persistência de canal arterial	44 (65,7%)	39 (41,7%)	1,3 (0,6 a 2,7)
Uso anterior de indometacina	6 (8,9%)	4 (5,9%)	1,5 (0,4 a 5,7)
Volume ofertado 6 h antes inadequado	44 (65,6%)	36 (53,7%)	1,4 (0,6 a 2,7)
Uso de expansão volumétrica 6 h antes	4 (5,9%)	2 (2,9%)	2,0 (0,3 a 11,6)
Uso de hemoderivados 6 h antes	36 (53,7%)	11 (16,4%)	5,9 (2,6 a 13,2)
Peso, gramas (Média \pm DP)	864 \pm 457	945 \pm 455	p = 0,30
Idade gestacional, semanas (Média \pm DP)	28 \pm 2,8	28,5 \pm 2,8	p = 0,32
Gênero feminino	58,2%	58,2%	p = 1
Pequeno p/ idade gestacional	55,2%	44,8%	p = 0,18

DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*.

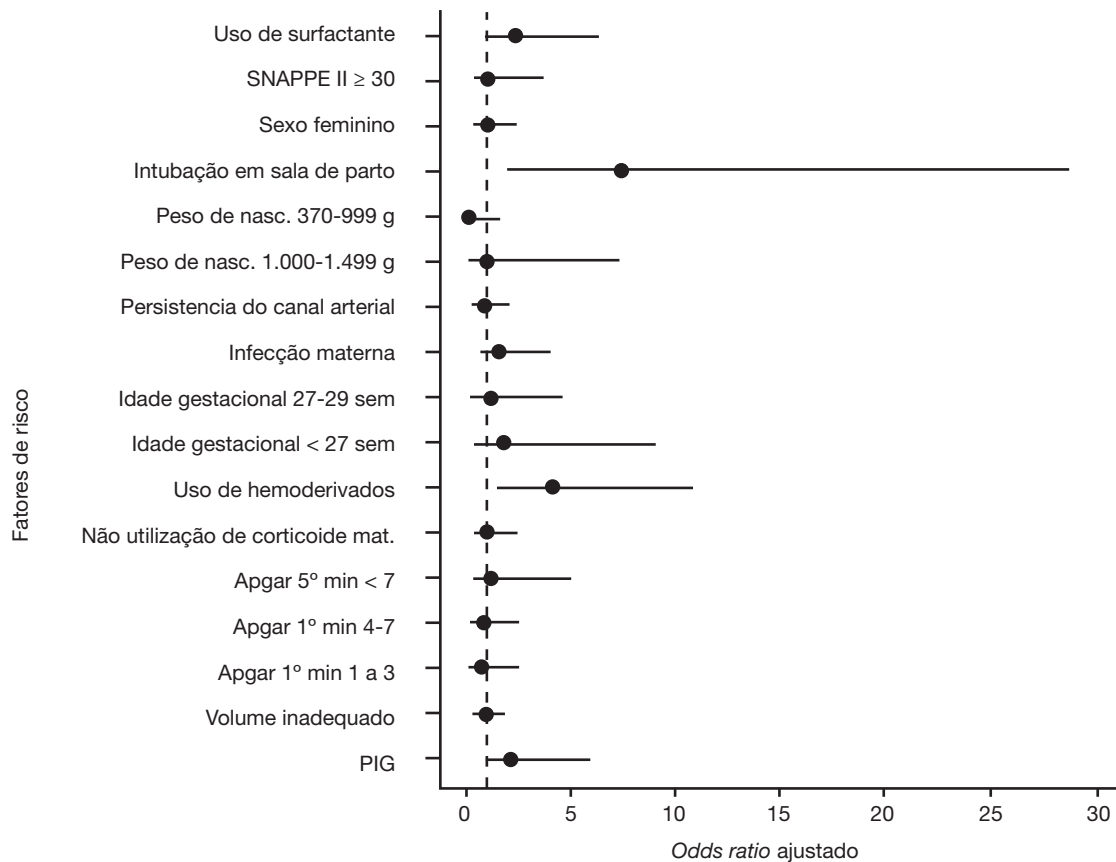


Figura 1 OR dos fatores associados à hemorragia pulmonar.

A tabela 2 apresenta o ajuste, através de regressão logística, das variáveis que mostraram associação com a hemorragia pulmonar na análise univariada, na qual se verifica que somente a necessidade de intubação traqueal e uso de hemoderivados mantiveram a associação. Quando se ajusta o modelo utilizando as variáveis de maior associação, sendo que duas delas, SNAPPE II \geq 30 e uso de surfactante já não haviam mostrado significância na primeira análise, as duas variáveis continuaram mantendo a associação.

Analisando a evolução clínica nos dois grupos (tabela 3), o grupo com HP apresentou duração de ventilação mecânica maior que o controle, assim como permaneceu em uso de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida com maior frequência. Houve associação entre hemorragia pulmonar e evolução com hemorragia perintraventricular, especialmen-

te nas formas mais graves. Os pacientes que tiveram HP evoluíram para óbito mais frequentemente que os do grupo controle (65% vs 21%), e os que sobreviveram tiveram uma média de duração de internação superior aos controles.

Quando se ajusta o OR destas variáveis para o uso de corticosteroide antenatal e SNAPPE II, a duração de ventilação mecânica, o uso de oxigênio com 36 semanas de idade e a evolução para óbito permanecem significativos.

Discussão

É possível encontrar na literatura internacional vários estudos com o propósito de definir os fatores associados à ocorrência da HP e os mecanismos fisiopatológicos implicados

Tabela 2 Análise multivariada. Odds ratio (OR) ajustados dos fatores associados à hemorragia

	OR ajustado 1 (IC 95%)	OR ajustado 2 (IC 95%)	OR ajustado 3 (IC 95%)
Entubação traqueal	7,49 (1,94 a 28,89)	4,43 (1,46 a 13,48)	5,12 (2,04 a 12,8)
SNAPPE II \geq 30	1,10 (0,31 a 3,89)	0,95 (0,35 a 2,62)	
Uso de surfactante	2,41 (0,9 a 6,47)	2,34 (0,98 a 5,57)	
Persistência de canal arterial	0,93 (0,37 a 2,37)		
Volume inadequado	0,86 (0,35 a 2,18)		
Uso de hemoderivados	4,18 (1,58 a 11,04)	3,79 (1,58 a 9,04)	4,2 (1,78 a 9,80)

IC, intervalo de confiança.

OR ajustado 1: todas as variáveis significativas na análise univariada.

OR ajustado 2 e 3: variáveis com maior associação no modelo anterior.

Tabela 3 Variáveis associadas ao prognóstico das crianças estudadas. OR bruto das variáveis de prognóstico e OR ajustado para uso corticosteroide antenatal e SNAPPE II

	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)
Tempo de ventilação mecânica \geq 10 dias	25,7 (3,22 a 204,8)	33,1 (3,43 a 318,6)
Tempo de CPAP nasal \geq 10 dias	2,44 (0,72 a 8,27)	3,35 (0,91 a 12,44)
Uso de oxigênio com 28 dias	2,35 (0,82 a 6,73)	1,87 (0,60 a 5,82)
Uso de oxigênio com 36 semanas	7,67 (2,06 a 28,48)	8,23 (1,89 a 35,9)
HPIV graus 3 e 4	3,57 (1,51 a 8,43)	2,48 (0,98 a 6,33)
Óbito	7,24 (3,33 a 15,73)	6,20 (2,74 a 14,04)
Tempo de internação (dias) ^a (Média \pm DP)	110,8 \pm 82,6	78 \pm 66,4

DP, desvio padrão; HPIV, hemorragia perintraventricular.

^a $p \leq 0,01$.

nela.^{2-5,9-11,19,20} Entretanto, a maioria dos estudos clínicos são antigos, existindo, portanto, a possibilidade de que as novas terapêuticas aplicadas nos dias atuais possam modificar o perfil dos pacientes acometidos, assim como os fatores mais frequentemente associados à doença. Não foi encontrada na literatura nenhum estudo brasileiro ou de países em desenvolvimento que tenha analisado os fatores associados à HP.

No presente estudo, 92,4% do RNs que apresentaram HP nasceram com peso inferior a 1.500 g, e 77,6% com IG inferior a 29 semanas, numa clara indicação de que a HP está associada à prematuridade e suas complicações.

Entre os fatores pré-natais, o uso de corticosteroide antenatal tem sido apontado como importante fator de proteção contra a ocorrência de HP,¹⁹ especialmente nas parturientes com idade gestacional entre 24 e 26 semanas. Este efeito é atribuído ao aumento da produção de surfactante e possíveis mudanças estruturais nos vasos pulmonares fetais. No presente estudo, somente 37,3% das crianças que tiveram HP e 49,7% das crianças do grupo controle receberam corticoide antenatal, valores esses inferiores aos relatados pela Rede Brasileira de Pesquisas de Pesquisas Neonatais,¹² o que diminuiu o tamanho amostral analisado, dificultando a demonstração do possível efeito protetor do medicamento.

A corioamnionite materna poderia levar à aceleração da maturação pulmonar no recém-nascido prematuro, exercendo assim um efeito protetor em relação à incidência e severidade da síndrome do desconforto respiratório do RN.²¹ Entretanto, esse efeito é acompanhado por um aumento da susceptibilidade do pulmão do RN às injúrias pós-natais, possivelmente por ação de fatores inflamatórios liberados.²¹ O balanço entre os dois efeitos poderia ocasionar a HP. No presente estudo não foi encontrada associação entre infecção materna e HP.

O tempo médio para a ocorrência da HP foi de 76 horas após o nascimento e 54 horas após a última dose de surfactante. Trata-se, portanto, de um evento relativamente precoce. Estes achados já haviam sido relatados em estudos anteriores, nos quais a idade média de ocorrência da HP variou entre 40 h^{4,5,19} e 72 h.¹⁰

Foi encontrada associação entre a necessidade de intubação em sala de parto e a presença de HP semelhante ao achado de Berger et al.¹⁹ Esta associação manteve-se mesmo quando analisada em modelo de regressão logística multivariada. Outros estudos não encontraram a associação.^{5,22} A

necessidade de intubação e ventilação com pressão positiva e oxigênio, além de ser um indicador de hipóxia neonatal, doença pulmonar ou extrema imaturidade, pode levar a distensão alveolar excessiva, causando lesão por estresse nos capilares alveolares, contribuindo assim para a gênese da HP.¹⁹ Apesar desta associação, quando analisamos os valores de Apgar de 1º e 5º minutos, não encontramos associação com HP. Outros estudos caso-controle também não encontraram esta associação.^{5,10,22}

O SNAPPE II,¹⁶ que é um excelente preditor de sobrevivência neonatal,²³ foi utilizado com a finalidade de avaliar a associação entre gravidade clínica do neonato nas primeiras horas de vida e risco de hemorragia pulmonar. Encontrou-se associação entre SNAPPE II \geq 30 e HP na análise univariada, porém, a associação não se manteve quando analisada no modelo de regressão logística multivariada. Somente o estudo de Berger et al.¹⁹ havia analisado esta associação, encontrando risco aumentado de HP nos pacientes com SNAPPE II \geq 24.

O uso de surfactante também mostrou associação, inclusive mostrando maior risco conforme o aumento do número de doses. Entretanto, esta associação não se manteve quando foi analisada no modelo de regressão logística multivariada. Apesar da metanálise realizada há 20 anos por Raju e Langenberg³ ter mostrado que o uso do surfactante aumentava em cerca de 50% o risco de HP, outros estudos, nos quais foi realizada análise multivariada semelhante ao presente estudo, não mostraram associação.^{19,24}

Kluckow et al.²⁵ descreveram que os RNs que apresentaram HP usaram mais albumina do que os que não apresentaram HP (83% vs 44%, $p = 0,02$). Este foi o único estudo que relacionou o uso de um hemoderivado ao episódio de HP. No presente estudo, o uso prévio de hemoderivado (plasma ou concentrado de hemácias) mostrou diferença entre os grupos, mantendo a associação mesmo quando ajustado em um modelo de regressão logística multivariada. O uso de hemoderivados anteriormente ao episódio de HP poderia ter provocado um aumento súbito da volemia, o que levaria a uma lesão de estresse da parede capilar com passagem de líquido e proteínas plasmáticas, além de poder levar à insuficiência ventricular esquerda, que também contribuiria para aumentar a pressão capilar pulmonar, conforme já havia sido proposto por Cole et al.²⁰

Em 2011, Polglase et al.²⁶ mostraram que, imediatamente após uma sobrecarga de volume endovenoso, cordeiros apresentaram um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e

do volume ejetado de ventrículo esquerdo. Metade deles apresentou hemorragia pulmonar. A elevação da pressão capilar pulmonar poderia levar à lesão da parede capilar alveolar, causando edema pulmonar por aumento de permeabilidade com passagem de proteínas.^{27,28} No presente estudo não se verificou diferença entre os volumes infundidos 24 h antes do episódio de hemorragia nos casos e controles. Não houve diferença, também, em relação a pacientes que receberam expansão volumétrica com solução salina anteriormente ao episódio, entretanto, o número de pacientes foi muito pequeno nos dois grupos (quatro entre os com HP e dois controles).

Em relação à persistência de canal arterial (PCA), Klucoff e Evans²⁵ realizaram ecocardiogramas em RNs em momento anterior ao episódio de HP, mostrando que eles apresentavam PCA significativa e aumento do fluxo sanguíneo pulmonar em relação aos RNs que não apresentaram HP. Alguns estudos^{10,22} mostraram esta associação, entretanto, outros estudos caso-controle não a encontraram.^{2,4,5,11,19} No presente estudo não encontramos associação, porém, deve-se destacar que se tratou de uma análise retrospectiva e não houve avaliação sistemática de ecocardiogramas em todos os casos, o que diminuiu o impacto desta análise.

Em relação às variáveis de prognóstico, o presente estudo encontrou uma taxa de mortalidade elevada entre as crianças que tiveram HP (75,8% vs 30,3%), com aumento do risco de óbito em sete vezes em relação aos controles. Outros estudos mostraram taxas de mortalidade de 47 a 91%.^{2,4,10} Um estudo brasileiro mostrou que a hemorragia pulmonar era um fator independente de risco de óbito em RN com idade gestacional inferior a 32 semanas.²⁹

O tempo de ventilação mecânica das crianças que sobreviveram teve média mais alta entre as crianças com HP. Essa diferença poderia ser justificada pelo fato de as crianças que tiveram HP evoluírem com maior gravidade, necessitando de ventilação mecânica mais agressiva, enquanto que os controles conseguiriam manter bons níveis de oxigenação e ventilação, com ventilação mecânica menos agressiva (CPAP nasal).

O uso de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida pode ser usado como um indicador da gravidade da lesão pulmonar. No presente estudo foi encontrada associação entre HP e uso de oxigênio, e esta associação se manteve mesmo quando o valor foi corrigido em regressão logística. Na literatura, somente um estudo encontrou esta associação.²²

A associação de HP com hemorragia perintraventricular (HPIV) foi analisada por Pandit et al.,² que encontraram um risco de ocorrência de HPIV graus III e IV três vezes maior entre as crianças que tiveram HP, semelhante à análise univariada inicial do presente estudo. Porém, quando se corrigiu o resultado para o uso de corticosteroide materno antenatal e SNAPPE II, tornou-se não significativa, mostrando que essas variáveis também poderiam estar associadas à etiologia da HPIV.

A ocorrência da HP aumenta significativamente o risco de óbito do neonato, prejudicando em demasia a evolução da criança quando ela sobrevive, o que pode ser depreendido pelo aumento do tempo de uso de oxigênio e de internação nos pacientes que tiveram HP.

O presente estudo apresenta limitações, por se tratar de um estudo caso-controle e retrospectivo. A raridade

relativa da hemorragia pulmonar dificulta o desenho de um estudo prospectivo, tanto que em um período de cinco anos, só foram encontrados 67 casos que preencheram os critérios de definição de HP, o que limitou a avaliação de eventualidades clínicas, devido às amostras pequenas de pacientes. Ainda assim, o tamanho da amostra levou a um poder de 99,9% para detectar a diferença encontrada nas duas variáveis que se mostraram associadas à HP. Conforme o período do estudo aumenta, corre-se o risco do efeito de mudanças de condutas terapêuticas que ocorrem de maneira muito rápida. Sendo assim, os resultados apresentados devem ser interpretados segundo estas limitações.

Outro aspecto a ser considerado como limitação desse estudo retrospectivo foi a impossibilidade de se obter, de forma consistente e fiel, os dados relativos à ventilação mecânica entre as possíveis variáveis associadas à hemorragia pulmonar, pois a ventilação com altos volumes correntes está associada à volutrauma, podendo ter papel importante na fisiopatologia da hemorragia pulmonar, considerando-se que a necessidade de intubação em sala de parto e ventilação com balão autoinflável realizada na época, sem uso de PEEP e sem controle do pico de pressão inspiratória, poderia levar à sobredistensão, facilitando a lesão pulmonar.

Os resultados do presente estudo indicam que a hemorragia pulmonar é uma doença mais prevalente em recém-nascidos pré-termos nascidos com peso menor que 1.000 g, e está associada à intubação em sala de parto e ao uso prévio de hemoderivados, acarretando maior mortalidade e pior evolução clínica das crianças.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Papworth S. Pulmonary haemorrhage. *Current Paediatrics*. 2001;11:167-71.
2. Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F40-4.
3. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1993;123:603-10.
4. Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. *Biol Neonate*. 1999;75:18-30.
5. Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary hemorrhage: clinical course and outcomes among very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:715-21.
6. Peres LC, Moraes FA, Yukita CM. Contribuição ao estudo das afecções pulmonares nas autópsias pediátricas. *Medicina, Ribeirão Preto*. 1999;32:303-15.
7. Malveira SS, Moraes NA, Chermont AG, Costa DL, Silva TF. Recém-nascidos de muito baixo peso em um hospital de referência. *Revista Paraense de Medicina*. 2006;20:41-6.
8. Riad Abou Zahr AA, Mary Marron-Corwin. Neonatal Pulmonary Hemorrhage. *NeoReviews*. 2012;13:e302-6.

9. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics*. 2008;121:e233-38.
10. Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2000;159:870-1.
11. Bhandari V, Gagnon C, Rosenkrantz T, Hussain N. Pulmonary hemorrhage in neonates of early and late gestation. *J Perinat Med*. 1999;27:369-75.
12. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:277-84.
13. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
14. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:163-8.
15. Association AAOpaAH. Neonatal resuscitation textbook. 5^a ed. Illinois, EUA: American Academy of Pediatrics; 2006.
16. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138:92-100.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Intervenções comuns, icterícia e infecções. Em: 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. 1^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.
19. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol*. 2000;2:295-300.
20. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics*. 1973;51:175-87.
21. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology*. 2011;99:177-87.
22. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 1994;94:719-23.
23. Silveira RC, Schlabendorff M, Procianny RS. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77:455-60.
24. De Carolis MP, Romagnoli C, Cafforio C, Piersigilli F, Papacci P, Vento G, et al. Pulmonary haemorrhage in infants with gestational age of less than 30 weeks. *Eur J Pediatr*. 1998;157:1037-8.
25. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137:68-72.
26. Polglase GR, Kluckow M, Gill AW, Allison BJ, Moss TJ, Dalton RG, et al. Cardiopulmonary haemodynamics in lambs during induced capillary leakage immediately after preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;38:222-8.
27. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet*. 1992;340:762-7.
28. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J Appl Physiol*. 1967;22:227-40.
29. de Castro MP, Rugolo LM, Margotto PR. Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34:235-42.