

# Fatores de Risco Para Hemorragia Pulmonar em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso e/ou Idade Gestacional Inferior a 32 Semanas: Estudo Caso-Controlo

## Risk Factors for Pulmonary Haemorrhage in Infants with Very Low Birth Weight and/or Gestational Age <32 Weeks: Case-Control Analysis

Muriel Ferreira, Nuno Lourenço, Cristina Resende, Adelaide Taborda  
Serviço de Neonatologia, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:308-15

### Resumo

**Introdução:** A hemorragia pulmonar tem sido associada a elevada morbimortalidade nos recém-nascidos grandes pré-termos. Este estudo pretendeu avaliar os fatores de risco mais relacionados com a hemorragia pulmonar nestes recém-nascidos.

**Métodos:** Estudo caso-controlo incluindo recém-nascidos de muito baixo peso e/ou idade gestacional inferior a 32 semanas, internados numa maternidade com apoio perinatal diferenciado, entre 1 de janeiro de 1995 e 31 de dezembro de 2015. Definiu-se caso como hemorragia pulmonar ( $n = 32$ ) e, para cada caso, foram selecionados dois controlos ( $n = 64$ ) com igual idade gestacional, sem hemorragia pulmonar. Foram analisados fatores de risco para hemorragia pulmonar e complicações associadas.

**Resultados:** A incidência de hemorragia pulmonar foi de 2,3%. Os casos apresentavam maior gravidade clínica ( $p = 0,007$ ) e maior taxa de recém-nascidos leves para a idade gestacional ( $p = 0,035$ ). A hemorragia pulmonar associou-se a menor utilização de corticoides pré-natais ( $p = 0,016$ ), maior administração de surfactante ( $p = 0,001$ ), transfusão de glóbulos vermelhos nos primeiros seis dias de vida ( $p < 0,001$ ), necessidade de suporte inotrópico ( $p < 0,001$ ) e hemorragia peri-intra-ventricular grave ( $p < 0,001$ ). Após ajustamento por regressão logística, apenas eram significativas a transfusão de glóbulos vermelhos ( $p < 0,001$ ) e o uso de corticoide pré-natal ( $p = 0,027$ ). Os recém-nascidos com hemorragia pulmonar apresentaram maior mortalidade ( $p = 0,004$ ).

**Discussão:** A hemorragia pulmonar surge em doentes mais graves e piora o seu prognóstico. A transfusão de glóbulos vermelhos realizada precocemente associou-se de forma positiva com a hemorragia pulmonar, contrariamente aos corticoides pré-natais que apresentaram um efeito protetor.

**Palavras-chave:** Corticoides/uso terapêutico; Doenças dos Pulmões; Hemorragia; Pré-termo; Surfactantes Pulmonares/uso terapêutico; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Transfusão de Eritrócitos

### Abstract

**Introduction:** Pulmonary haemorrhage is associated with high mortality in premature newborns. This study aims to assess risk factors related to pulmonary haemorrhage in preterm newborns.

**Methods:** We performed a case-control study including infants with very low birth weight and/or gestational age <32 weeks, admitted to a maternity ward with specialised perinatal support between 1 January 1995 and 31 December 2015. Cases were defined as those with pulmonary haemorrhage. For each case ( $n = 32$ ), two controls ( $n = 64$ ) were selected with equal gestational age without pulmonary haemorrhage. Risk factors and possible complications related to pulmonary haemorrhage were analysed.

**Results:** The incidence of pulmonary haemorrhage was 2.3%. Cases presented with higher clinical severity ( $p = 0.007$ ) and higher rates of small for gestational age ( $p = 0.035$ ). Pulmonary haemorrhage was associated with

lower use of antenatal corticosteroids ( $p = 0.016$ ), greater use of surfactant ( $p = 0.001$ ), blood transfusion in the first six days of life ( $p < 0.001$ ), need for inotropic support ( $p < 0.001$ ) and severe peri/intra-ventricular haemorrhage ( $p < 0.001$ ). After adjustment by logistic regression, only blood transfusion in the first six days of life ( $p < 0.001$ ) and use of antenatal corticosteroids ( $p = 0.027$ ) remained statistically significant. Infants with pulmonary haemorrhage presented higher mortality ( $p = 0.004$ ).

**Discussion:** Pulmonary haemorrhage occurs in more severely ill preterm newborns and worsens their prognosis. Early blood transfusion was positively associated with pulmonary haemorrhage, unlike antenatal corticosteroids, which showed a protective effect.

**Keywords:** Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use; Hemorrhage; Erythrocyte Transfusion; Infant, Premature; Infant, Very Low Birth Weight; Lung Diseases; Pulmonary Surfactants; Respiratory Distress Syndrome, Newborn

## Introdução

A hemorragia pulmonar (HP) é um evento agudo, por vezes catastrófico, definido pela presença de sangue na traqueia ou tubo endotraqueal e associado a elevada morbimortalidade.<sup>1</sup>

A incidência de HP em recém-nascidos (RN) pré-termos que necessitam de suporte ventilatório tem variado entre 0,5-11,9% em algumas séries.<sup>2-7</sup> Não existem estudos publicados sobre a ocorrência de HP nas unidades de saúde portuguesas.

A HP é uma forma de edema pulmonar, potencialmente fulminante, com extravasamento de glóbulos vermelhos e filtrado capilar, associada a vasoconstrição sistémica e consequente baixa perfusão tecidual. Caracteriza-se por deterioração clínica com agravamento respiratório, diminuição do hematócrito e achados radiográficos anormais.<sup>8</sup>

Até à década de 1990, a HP era diagnosticada mais frequentemente em RN de termo ou pré-termos tardios, principalmente nos asfixiados ou portadores de doenças graves. As publicações mais recentes têm, no entanto, descrito com maior frequência casos de HP em grandes pré-termos, sendo o uso de surfactante e de outras medidas de suporte à prematuridade referidos como fatores de risco para HP.<sup>3,5,8</sup> A expansão de volume intravascular nomeadamente à custa da transfusão precoce de hemoderivados tem sido apontada como fator de risco.<sup>3</sup> Publicações recentes abordam o conceito de *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) / *neonatal post transfusion lung injury* (NPTLI), definindo-o como lesão pulmonar aguda, mediada imunologicamente, na sequência de transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), como fator de risco para a HP.<sup>9-11</sup>

Em relação à mortalidade, os estudos apontam para taxas entre 38-82%, sem diminuição valorizável nos últimos anos, apesar da melhoria dos cuidados nas unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN).<sup>1,3-6,12,13</sup>

Atendendo à elevada morbimortalidade associada à HP, parece fundamental estudar as características destes RN para desenvolver medidas preventivas e cuidados personalizados.

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco que mais se relacionaram com a HP no grupo de RN grandes pré-termos e/ou muito baixo peso.

## Métodos

Estudo observacional, analítico, caso-controlo de uma coorte de recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1500 g (RNMPB) e/ou com idade gestacional (IG)

inferior a 32 semanas, internados numa maternidade com apoio perinatal diferenciado, durante um período de 21 anos (1 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2015). Os RN com hemorragia pulmonar foram definidos como caso e foram selecionados dois controlos com igual IG, sem HP, nascidos a seguir ao caso.

Foi definida HP como a presença de sangue vivo no tubo endotraqueal ou traqueia, acompanhada de deterioração clínica.<sup>5</sup>

Foi considerada deterioração clínica a necessidade de aumento de pelo menos 10% na pressão inspiratória ou fração inspirada de oxigénio (FiO<sub>2</sub>) nos RN que já se encontravam em ventilação invasiva e a necessidade de ventilação mecânica naqueles que estavam sem suporte ventilatório.<sup>5</sup> A HP foi classificada em ligeira se a necessidade de FiO<sub>2</sub> aumentou menos de 10% no evento hemorrágico; moderada se houve aumento de FiO<sub>2</sub> entre 10-30% e grave se o aumento de FiO<sub>2</sub> foi superior a 30% em relação ao valor basal prévio à HP.<sup>5</sup>

A gravidade do quadro clínico *ab initio* foi avaliada pelo *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB), definindo baixo risco de mortalidade um valor de CRIB entre 0-5 e médio-alto risco um valor de CRIB superior a 5.<sup>14-18</sup>

Os RN com peso ao nascimento (PN) inferior ao percentil 3 para a IG nas curvas de Fenton, foram considerados leves para a idade gestacional (LIG).<sup>19,20</sup> Avaliou-se a ocorrência de displasia broncopulmonar (DBP) moderada a grave, definida como a persistência da necessidade de oxigenoterapia às 36 semanas de idade pós-menstrual, nos RN pré-termos nascidos com IG < 32 semanas.<sup>21</sup> A enterocolite necrosante (ECN) foi classificada segundo o sistema modificado de Bell.<sup>22</sup> A hemorragia peri e intra-ventricular (HPIV) foi classificada segundo Volpe,<sup>23</sup> considerando HPIV grave se grau ≥ 3 e a leucomalácia quística (LQPV) segundo a classificação de De Vries.<sup>24</sup> Foi realizada avaliação seriada com ecografia cerebral de acordo com o consenso nacional.<sup>25</sup> A retinopatia da prematuridade (ROP) foi classificada de acordo com a classificação internacional.<sup>26</sup> A persistência do canal arterial (PCA) foi avaliada por ecocardiograma mediante suspeita clínica e, de forma sistemática, desde 2010, por neonatologista da unidade.<sup>27,28</sup> Foi considerada hipotensão arterial um valor de pressão arterial média inferior à idade gestacional, em semanas, em duas ou mais determinações, com pelo menos 30 minutos de intervalo.<sup>29</sup> A corioamnionite foi clinicamente definida com base na presença de febre materna durante o trabalho de parto, associada a pelo menos dois dos seguintes fatores<sup>30,31</sup>:

- Leucocitose materna (> 15000 células/mm<sup>3</sup>);
- Taquicardia materna (> 100 bpm);
- Taquicardia fetal (> 160 bpm);
- Hiperestesia uterina e/ou líquido amniótico fétido.

Definiu-se TGV precoce como fator de risco para a HP quando realizada previamente à HP, nos casos, ou na primeira semana de vida nos controlos.

Foi efetuada a análise descritiva dos dados para caracterização dos dois grupos relativamente a características clínicas e demográficas, suspeita de corioamnionite, hipertensão arterial materna, uso de corticoide pré-natal, PN e sua adequação à idade gestacional, necessidade de reanimação na sala de partos e CRIB.

Foi comparada nos dois grupos a existência de fatores de risco eventualmente associados a HP, nomeadamente TGV, uso de surfactante (prévio à HP nos casos), persistência do canal arterial e hipotensão arterial com necessidade de suporte inotrópico. De referir que nesta unidade o surfactante é administrado apenas com fins terapêuticos e não de forma profilática (primeira dose 100 a 200 mg/kg/dose, segunda dose 100 mg/kg/dose).<sup>32</sup> Foi ainda analisada a mortalidade e eventuais complicações, incluindo pneumotórax, ECN, HPIV, ROP e DBP.

A análise estatística foi efetuada recorrendo ao programa SPSS® for Windows, versão 22. Foram realizados os testes de Mann-Whitney para comparação de variáveis quantitativas e os testes de Fisher ou qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para comparação de variáveis categóricas. Calcularam-se as *odds ratio* (OR) e os respetivos intervalos de confiança (IC) a 95% e a regressão logística de todas as variáveis estatisticamente significativas. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

## Resultados

No período de estudo, foram internados na UCIN 1403 RN com IG inferior a 32 semanas e/ou PN inferior a 1500 gramas. A incidência de HP neste período foi 2,3% (32 casos). O estudo incluiu 96 RN (32 casos e 64 controlos). A hemorragia pulmonar ocorreu com uma idade mediana de 2 dias (mínimo 1 dia; máximo 6 dias).

Foram classificados de acordo com a gravidade da HP, 31 de 32 RN (Tabela 1). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos três subgrupos em relação às características clínicas e demográficas, fatores de risco e morbimortalidade.

Tabela 1. Gravidade da hemorragia pulmonar

|                 | Casos (n = 31/32) |
|-----------------|-------------------|
| Ligeira, n (%)  | 4 (12,9)          |
| Moderada, n (%) | 10 (32,3)         |
| Grave, n (%)    | 17 (54,8)         |

As características clínicas e demográficas dos RN com HP e controlos estão indicadas na Tabela 2. Salienta-se o menor uso de corticoide pré-natal (OR 0,3; IC 95% 0,1-0,8;  $p = 0,016$ ) e maior gravidade de doença ab initio (OR 3,3; IC 95% 1,4-8,2;  $p = 0,007$ ) nos RN com HP.

A análise dos fatores de risco nos dois grupos está representada na Tabela 3.

Verificou-se o uso mais frequente de surfactante (OR 9,6; IC 95% 2,1-43,8;  $p = 0,001$ ) e hipotensão arterial com necessidade de suporte inotrópico (OR 5,4; IC 95% 2,7-13,8;  $p < 0,001$ ) nos RN que desenvolveram HP. A TGV nos primeiros seis dias de vida foi também mais frequente neste grupo (OR 3,7; IC 95% 6,9-75,7;  $p < 0,001$ ). Nos RN que desenvolveram HP após a transfusão, a mediana do tempo decorrido entre esta e a HP foi de 7,5 horas (mínimo 1 hora; máximo 42 horas).

Foi realizada ecografia cardíaca em 20/32 (63%) casos e 38/64 (59%) controlos. Não se identificaram diferenças significativas quanto à persistência do canal arterial entre os dois grupos (50% vs 34%, respetivamente).

Houve três casos de HP seis a 12 horas após a extubação, não tendo sido identificados outros fatores de risco nestes doentes. Os restantes casos estavam sob ventilação invasiva.

As complicações estão apresentadas na Tabela 4.

Realizaram ecografia transfontanelar 89/96 (93%) dos RN (cinco não realizaram por óbito precoce), verificando-se que os RN com HP desenvolveram mais frequentemente HPIV grave (OR 6,9; IC 95% 2,4-20,1;  $p < 0,001$ ) do que os controlos.

Após análise por regressão logística (Fig. 1), apenas se manteve como fator de risco independente para HP a TGV nos primeiros seis dias de vida (OR ajustado 17,4; IC 95% 4,1-73,1;  $p < 0,001$ ). O uso de corticoide pré-natal constituiu um fator protetor neste grupo de RN (OR ajustado 0,1; IC 95% 0,03-0,6;  $p = 0,012$ ).

Faleceram 12/32 (37,5%) dos RN que desenvolveram HP e 9/64 (14,1%) dos controlos (OR 4,2; IC 95% 1,5-17,8;  $p = 0,004$ ). O óbito ocorreu na primeira semana de vida em 10/32 (83,3%) dos casos e 3/64 (37,5%) dos controlos.

## Discussão

A incidência de HP de 2,3% é semelhante à descrita em estudos previamente publicados.<sup>1-7</sup> Neste estudo, a HP ocorreu preferencialmente na primeira semana de vida, com uma mediana de dois dias, também de acordo com o descrito na literatura.<sup>3,6,14,33</sup>

A etiologia e fisiopatologia subjacentes à HP em grandes pré-termos permanecem pouco esclarecidas.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas

|                                      | Casos<br>(n = 32) | Controlos<br>(n = 64) | p     | OR<br>(IC 95%) |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------|----------------|
| IG, semanas mediana (min-max) †      | 27 (24-34)        | 27 (24-34)            | ns    |                |
| PN, g média (min-max) †              | 1030 (470-1730)   | 1000 (640-2025)       | ns    |                |
| Género masculino, n (%) *            | 19 (59,4)         | 34 (53,1)             | ns    | ns             |
| Idade mãe, anos mediana (min-max) †  | 27,5 (16-41)      | 27,7 (16-43)          | ns    |                |
| Corioamnionite, n (%) *              | 0 (0)             | 4 (6,2)               | ns    | ns             |
| Hipertensão materna, n (%) *         | 3 (9,4)           | 8 (12,5)              | ns    | ns             |
| Cesariana, n (%) *                   | 22 (68,8)         | 36 (56,3)             | ns    | ns             |
| Reanimação neonatal, n (%) *         | 24 (75,0)         | 43 (67,2)             | ns    | ns             |
| Uso de corticoide pré-natal, n (%) * | 20 (62,5)         | 54 (84,4)             | 0,016 | 0,3 (0,1-0,8)  |
| CRIB > 5, n (%) *                    | 19 (59,4)         | 25 (39,6)             | 0,007 | 3,3 (1,4-8,2)  |

CRIB - *clinical risk index for babies*; IC - intervalo de confiança; IG - idade gestacional, max - máximo; min - mínimo; ns - não significativo; OR - *odds ratio*; PN - peso ao nascimento.

\* Teste  $\chi^2$  ou teste de Fisher.

† Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Fatores de risco para hemorragia pulmonar

|   | Casos<br>(n = 32) | Controlos<br>(n = 64) | p       | OR<br>(IC 95%) |
|---|-------------------|-----------------------|---------|----------------|
| LIG, n (%) *  | 3 (9,3)           | 0 (0)                 | 0,035   | 0,9 (0,8-1,01) |
| Surfactante prévio, n (%) *                               | 30 (93,3)         | 30 (60,9)             | 0,001   | 9,6 (2,1-43,8) |
| Dia de vida de TGV (mediana, min-max) †                   | 2 (1-5)           | 4,5 (1-8)             | 0,004   |                |
| TGV nos primeiros seis dias de vida, n (%) *              | 12 (37,5)         | 11(17,2)              | < 0,001 | 3,7 (2,4-75,7) |
| Hipotensão com necessidade de suporte inotrópico, n (%) * | 24 (75,0)         | 23 (35,9)             | < 0,001 | 5,4 (2,7-13,8) |
| Canal arterial patente, n (%) *                           | 16 (50,0)         | 22 (34,3)             | ns      | ns             |
| Ventilação invasiva > oito dias, n (%) *                  | 9 (28,1)          | 18 (28,1)             | ns      | ns             |
| ECN, n (%) *  | 3 (9,4)           | 7 (10,9)              | ns      | ns             |
| Sepsis, n (%) *   | 8 (25)            | 19 (29,7)             | ns      | ns             |

ECN - enterocolite necrosante; IC - intervalo de confiança; LIG - leve para a idade gestacional; max - máximo; min - mínimo; ns - não significativo; OR - *odds ratio*; TGV – transfusão de glóbulos vermelhos.

\* Teste  $\chi^2$  ou Fisher.

† Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4. Complicações neonatais

|   | Casos<br>(n = 32) | Controlos<br>(n = 64) | p       | OR<br>(IC 95%) |
|---|-------------------|-----------------------|---------|----------------|
| Pneumotórax, n (%)*                           | 1 (3,1)           | 1 (1,6)               | ns      | ns             |
| DBP (O <sub>2</sub> ≥ 36 semanas IPM), n (%)* | 4 (12,5)          | 6 (9,4)               | ns      | ns             |
| HPIV grave (≥3), n (%)*                       | 15 (46,9)         | 7 (10,9)              | < 0,001 | 6,9 (2,4-20,1) |
| LQPV, n (%)*                                  | 2 (6,3)           | 3 (4,7)               | ns      | ns             |
| ROP, n (%)*                                   | 2 (13,3)          | 3 (9,1)               | ns      | ns             |

DBP - displasia broncopulmonar; HPIV - hemorragia peri-intraventricular; IC - intervalo de confiança; IPM - idade pós-menstrual; LQPV - leucomalácia quística periventricular; ns - não significativo; O<sub>2</sub> - oxigénio; OR - *odds ratio*; ROP - retinopatia da prematuridade

\* Teste  $\chi^2$  ou teste de Fisher.

Os corticoides pré-natais têm sido referidos como protetores por vários autores,<sup>8,34</sup> tal como sugerido por este estudo, atribuindo o seu efeito ao aumento da produção de surfactante e alterações estruturais nos vasos pulmonares fetais.<sup>9</sup> Outros fatores têm sido associados a um maior risco de HP, como a transfusão precoce de hemoderivados, restrição de crescimento fetal (RCF)/LIG, persistência do canal arterial com *shunt* esquerdo-direito, presença de coagulopatia e uso de surfactante.<sup>6,8</sup>

À semelhança do descrito por outros autores, também neste estudo a TGV foi um importante fator de risco para a ocorrência de HP.<sup>3,35</sup> Verificou-se ainda que a TGV nos RN que desenvolveram HP foi realizada mais precocemente, cerca de dois dias antes dos controlos. A associação entre transfusão de hemoderivados e HP poderá ser explicada pelo aumento súbito da volemia com consequente aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e risco de insuficiência ventricular esquerda. Ambos poderão condicionar o aumento da pressão capilar pulmonar, lesão da parede alveolar e edema pulmonar com aumento da permeabilidade vascular e extravasamento de glóbulos vermelhos e filtrado capilar.<sup>3,35,36</sup>

Estudos anteriores centraram a avaliação dos fatores de risco para HP nos volumes de líquidos infundidos aos RN avaliados, o que não foi realizado neste trabalho. Os resultados dos vários estudos publicados foram, no entanto, divergentes quanto ao risco associado a maiores volumes de líquidos administrados nas primeiras horas de vida.<sup>3,4</sup>

Estudos recentes têm procurado justificar a ocorrência de HP após TGV com base em mecanismos imunológicos, de acordo com a definição de TRALI ou NPTLI.<sup>9-11</sup> A via comum de qualquer um destes mecanismos poderá

ser a ativação dos granulócitos, desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios, que poderão danificar o endotélio vascular e, assim, contribuir para o edema pulmonar.<sup>9-11,37</sup>

O surfactante foi referido como fator de risco por alguns autores.<sup>4-6,38</sup> Os mecanismos propostos foram o rápido aumento do fluxo sanguíneo pulmonar com congestão capilar e aumento da permeabilidade vascular<sup>1,6</sup> e, dada a sua citotoxicidade *in vitro*, lesão da membrana dos capilares alveolares e alterações da coagulação.<sup>39,40</sup> Uma revisão da Cochrane de 2010 estabeleceu um maior risco de HP quando o surfactante era utilizado para fins profiláticos, relativamente ao seu uso terapêutico.<sup>38</sup> Na amostra estudada, o risco subjacente ao uso de surfactante não se confirmou na regressão logística, o que poderá estar relacionado com as práticas da unidade, onde o surfactante é utilizado apenas com fins terapêuticos.

A persistência do canal arterial com *shunt* esquerdo-direito, contribuindo para o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, foi também associada a maior risco de HP em várias publicações.<sup>2,39</sup> Outros estudos, à semelhança do presente, não conseguiram provar esta associação.<sup>3,5,6,8,33</sup> A avaliação por ecocardiograma não foi sistemática em todo o período deste estudo, o que poderá ter influenciado os resultados encontrados. O rastreio sistemático de PCA aos RN pré-termo de maior risco, por neonatologista, só passou a prática da unidade a partir de 2010.

Os RN LIG apresentaram, em vários estudos publicados, maior risco de HP.<sup>1,34</sup> Contudo, outros estudos, à semelhança do presente, não confirmaram estes resultados.<sup>2,3</sup> A utilização de diferentes tipos de curvas

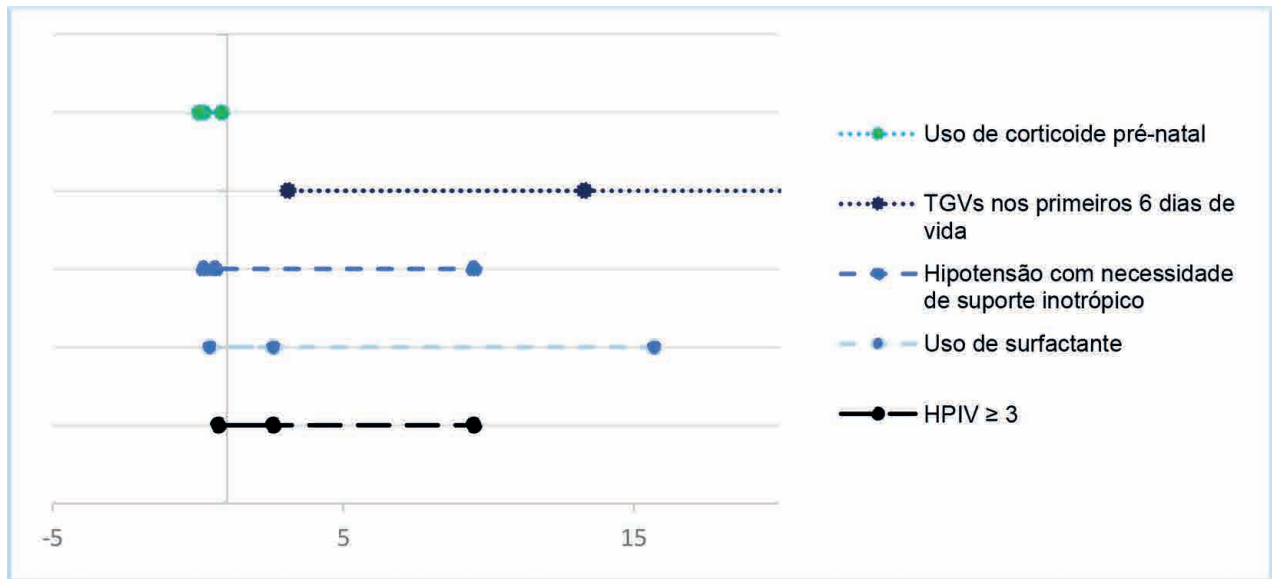


Figura 1. Regressão logística HPIV - hemorragia peri-intraventricular; TGV - transfusão de glóbulos vermelhos.

de crescimento fetal poderá ser responsável por estes resultados divergentes.<sup>2-4,20</sup>

Em relação às complicações, é referido um risco maior de HPIV grave nos RN com HP.<sup>3,5</sup> A justificação para esta associação é multifatorial. A instabilidade hemodinâmica, a hipotensão e o consumo de fatores de coagulação desencadeada pela HP poderão contribuir para esta situação.<sup>5,6</sup> Por outro lado, a HP poderá ser consequência do consumo de fatores de coagulação decorrente da HPIV.<sup>5,6</sup> Neste estudo, verificou-se uma diferença significativa na ocorrência da HPIV na HP em relação aos controlos, na análise bivariada, que não se manteve na regressão logística. A maior gravidade da doença inicial, documentada pelo CRIB nos RN com HP, associou-se a uma taxa de mortalidade quatro vezes superior nos casos, relativamente aos controlos. Foram identificadas associações semelhantes por outros autores utilizando a escala de risco SNAPPE II.<sup>3</sup> A necessidade de manipulação e aspiração frequentes nestes RN de maior risco, sobretudo se não forem precedidas de analgesia, poderão favorecer a ocorrência desta complicação. O impacto destes procedimentos não foi avaliado no presente estudo, o que constitui uma limitação.

Este estudo tem também como principal limitação o facto de ser um estudo retrospectivo. Contudo, nos 21 anos analisados, obtiveram-se apenas 32 casos de hemorragia pulmonar, o que dificultaria o desenho de um estudo prospetivo.

Nos RN com quadro clínico de maior gravidade *ab initio*, contribuindo, ainda, para um pior prognóstico.

A transfusão precoce de glóbulos vermelhos associou-se de forma positiva com a HP, contrariamente à utilização de corticoides pré-natais, que teve um efeito protetor.

Estudos futuros prospetivos e multicêntricos poderão ser realizados para avaliar os fatores de risco e, sobretudo, o papel da transfusão precoce de hemoderivados na ocorrência de HP. A atual política restritiva das transfusões e sua ponderada utilização poderá ser uma forma de limitar esta grave complicação. Seria também importante avaliar fatores que interferem na variação da perfusão pulmonar (oscilações da volemia, *shunt* esquerdo-direito significativo, evolução ventilatória e instabilidade tensional) e ainda a influência das manipulações e aspirações precedidas ou não de sedo-analgésia nestes doentes.

O conhecimento da fisiopatologia e dos fatores de risco associados à HP é fundamental para adequar medidas terapêuticas e criar medidas preventivas, contribuindo assim para a melhoria do prognóstico nestes RN.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- A hemorragia pulmonar ocorreu maioritariamente em recém-nascidos de maior gravidade *ab initio*, piorando o seu prognóstico.
- A hemorragia pulmonar associou-se a uma elevada mortalidade (37,5%), representando uma taxa quatro vezes superior em relação aos controlos.
- Salienta-se como fator de risco independente para a hemorragia pulmonar a transfusão de glóbulos vermelhos realizada nos primeiros seis dias de vida. Os corticoides pré-natais apresentaram um efeito protetor.
- Salienta-se que o conhecimento dos fatores de risco associados à HP é fundamental para adequar medidas terapêuticas e prevenir atitudes preventivas, contribuindo assim para uma melhoria do prognóstico desta entidade com elevada morbimortalidade.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Prémios / Apresentações

Comunicação oral nas VI Jornadas Internacionais de Neonatologia / XLIV Jornadas Nacionais de Neonatologia, Évora, 6 de novembro de 2015.

Menção honrosa nas VI Jornadas Internacionais de Neonatologia / XLIV Jornadas Nacionais de Neonatologia, Évora, 6 de novembro de 2015.

### Correspondência

Muriel Ferreira  
murielguardaferreira@gmail.com

**Recebido:** 11/04/2016

**Aceite:** 21/06/2016

### Referências

1. Bendapudi P, Narasimhan R, Papworth S. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. *Paediatr Child Health* 2012;22:528-31.
2. Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants: A case-control analysis. *J Pediatr* 2015;166:1083-4.
3. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J Pediatr* 2014;90:316-22.
4. Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Lee HS, Kim SY, Sung IK. Risk factor profile of massive pulmonary haemorrhage in neonates: The impact on survival studied in a tertiary care centre. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:338-43.
5. 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.

6. Chen YY, Wang HP, Lin SM, Chang JT, Hsieh KS, Huang FK, et al. Pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: Risk factors and management. *Pediatr Int* 2012;54:743-7.
7. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsa PN. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2013;54:330-4.
8. Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary hemorrhage. *NeoReviews* 2012;15:e302-6.
9. Rashid N, Al-Sulfayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol* 2013;33:292-6.
10. Gauvin F, Robillard P, Hume H, Grenier D, Whyte RK, Fergusson D, et al. Transfusion-related acute lung injury in the paediatric population. *Paediatr Child Health* 2012;17:235-9.
11. Gupta S, Som T, Iyer L, Agarwal R. Transfusion related acute lung injury in a neonate. *Indian J Pediatr* 2012;79:1363-5.
12. Li L, Yu J, Wang J, Zhang X, Shen H, Yuan X, et al. A prediction score model for risk factors of mortality in neonate with pulmonary hemorrhage: The experience of single neonatal intensive care unit in Southwest China. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:997-1003.
13. Dufourq N, Thomson M, Adhikari M, Moodley J. Massive pulmonary haemorrhage as a cause of death in the neonate - a retrospective review. *S Afr Med J* 2004;94:299-302.
14. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342:193-8.
15. Brito AS, Matsuo T, Gonzalez MR, de Carvalho AB, Ferrari LS. Escore CRIB, peso ao nascer e idade gestacional na avaliação do risco de mortalidade neonatal. *Rev Saúde Pública* 2003;37:597-602.
16. Bühner C, Metzke B, Obladen M. CRIB, CRIB-II, birth weight or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? *Acta Paediatr* 2008;97:899-903.
17. Sarquis AL, Miyaki M, Cat MN. Aplicação do escore CRIB para avaliar o risco de mortalidade neonatal. *J Pediatr* 2002;78:225-9.
18. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F11-6.
19. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
20. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
21. Proença E, Vasconcelos G, Rocha G, Carreira ML, Mateus M, Santos ID, et al. Displasia broncopulmonar [consultado em 6 de junho de 2016]. Disponível em: [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Displasia\\_Boncopulmonar\\_RN\\_2009.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Displasia_Boncopulmonar_RN_2009.pdf)
22. Bell MJ, Ternberg J, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
23. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intra-

- ventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor *Neurology of newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p.428-93.
24. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
25. Taborda A, Pereira A, Graça A, Conceição C, Faria C, Trindade C, et al. Revisão do consenso de neuro-imagiologia neonatal [consultado em 27 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2010-Neuroimagiologia.pdf>
26. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
27. Salazar A, Guedes A, Alvares S, Baptista MJ, Soares P, Morais S, et al. Consenso nacional de abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo [consultado em 6 de junho de 2016]. Disponível em: [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Persistencia\\_Canal\\_Arterial\\_RN\\_Pre\\_Termo\\_2010.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Persistencia_Canal_Arterial_RN_Pre_Termo_2010.pdf)
28. Direção Geral de Saúde. Norma nº 021/2012. Tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo. Lisboa: DGS; 2012.
29. Seabra L, Elizabeth O, Branco M. Hipotensão. [consultado em 27 de fevereiro de 2016]. Disponível em: [http://www.lusoneonatologia.com/admin/ficheiros\\_projectos/201107201730-consensos\\_neonatologia\\_2004.pdf](http://www.lusoneonatologia.com/admin/ficheiros_projectos/201107201730-consensos_neonatologia_2004.pdf)
30. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339-54.
31. Sociedade Portuguesa de Pediatria, Secção de Neonatologia, Consenso clínico: Procedimento no recém-nascido com risco infeccioso [consultado em 27 de fevereiro de 2016]. Disponível em: [http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014-Risco\\_infeccioso.pdf](http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014-Risco_infeccioso.pdf)
32. Direção Geral de Saúde. Norma nº 012/2012. Prescrição de surfactante pulmonar na síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido. Lisboa: DGS; 2014.
33. 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.
34. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborns infants. *J Perinatol* 2000;20:295-300.
35. 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.
36. 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.
37. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-89.
38. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20;1:CD001079.
39. Findlay RD, Taeusch HW, David-Cu R, Walther FJ. Lysis of red blood cells and alveolar epithelial toxicity by therapeutic pulmonary surfactants. *Pediatr Res* 1995;37: 26-30.
40. Strauss T, Rosenzweig N, Rosenberg N, Shenkman B, Livnat T, Morag I, et al. Surfactant impairs coagulation in vitro: A risk factor for pulmonary hemorrhage? *Thromb Res* 2013;132:599-603.