

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E  
SAÚDE DA CRIANÇA**

**Juliane Iepsen**

**HEMORRAGIA PULMONAR EM PREMATUROS DE  
EXTREMO BAIXO PESO: FATORES DE RISCO E TRATAMENTO**

**Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori**

**Porto Alegre  
2014**

---

---

Juliane Iepsen

**Hemorragia pulmonar em prematuros de extremo baixo peso:  
fatores de risco e tratamento**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina/Pediatria pelo programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre  
2014

---

---

Juliane Iepsen

**Hemorragia pulmonar em prematuros de extremo baixo peso:  
fatores de risco e tratamento**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina/Pediatria pelo programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dra. Simone de Menezes Karam

---

Prof. Dr. Jorge Luz

---

Prof. Dr. Renato Fiori

Porto Alegre  
2014

---

---

---

#### DADOS DE CATALOGAÇÃO

**I22h** Iepsen, Juliane

Hemorragia pulmonar em prematuros de extremo baixo peso: fatores de risco e tratamento / Juliane Iepsen. Porto Alegre: PUCRS, 2014.

054 f.; 4 tab.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança.

1. HEMORRAGIA PULMONAR. 2. RECÉM-NASCIDO PREMATURO. 3. RECÉM-NASCIDO DE EXTREMO BAIXO PESO. 4. PULMÕES – DOENÇAS. 5. ESTUDO DE CASO CONTROLE. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Título.

**CDD** 616.23

**CDU** 616.233-053.3(043.3)

**NLM** WF 600

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

---

---

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico o presente trabalho aos bebês e às crianças, que são fonte de inspiração e motivação para continuar pesquisando. A eles, o meu profundo agradecimento.*

*À minha família, meus pais Leony e Othemar (in memorian), meus irmãos Carlos Gustavo e Marco Antônio, minhas tias Alzira e Ilza e meus sobrinhos Guilherme, Bruno e Renata.*

*À minha tia Ilza, exemplo de Mestre e de excelência na arte de ensinar.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori, a minha admiração e agradecimento por toda paciência, ensinamentos, amizade e oportunidade de realizar este projeto.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pelo aprendizado e incentivo à pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de incentivo à pesquisa.

Aos colegas do Curso de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pela amizade e companheirismo, em especial à colega, grande amiga e praticamente irmã Magáli Mocellin, amiga de todas as horas.

Aos professores e equipe da UTI Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, pelo aprendizado.

Aos funcionários da biblioteca e do setor de arquivo do Hospital São Lucas da PUCRS, pela disponibilidade.

A Marina Rhoden e Gisele Apolinário da Costa pela ajuda na revisão de prontuários.

Às secretárias Carla Carmo de Melo Rothmann e Ana Clara Cardoso pela amizade, simpatia e disponibilidade em ajudar durante a realização do curso.

E a todos que de alguma forma contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal.

Muito obrigada.

---

---

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a associação entre o manejo hídrico e a ocorrência de hemorragia pulmonar em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso. Investigar condições pré-natais (como uso de corticoide e restrição do crescimento intrauterino) e pós-natais (como uso de surfactante e persistência do canal arterial) como possíveis fatores de risco para hemorragia pulmonar em prematuros.

**Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo tipo caso-controle retrospectivo, por meio da análise de prontuários, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, abrangendo o período entre 2003 e 2013. Todos os recém-nascidos com peso de nascimento de 1000 g ou menos que apresentaram quadro clínico de hemorragia pulmonar maciça foram elegíveis para o estudo. Recém-nascidos sem hemorragia pulmonar, da mesma faixa de peso e/ou idade gestacional, nascidos consecutivamente a cada caso, foram selecionados como controles.

**Resultados:** Participaram deste estudo 56 recém-nascidos prematuros, sendo 28 casos e 28 controles. Os pacientes que tiveram hemorragia pulmonar apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar, ocorrendo 23 óbitos (82,1%), em comparação aos controles, que totalizaram 12 óbitos (42,9%) ( $p=0,006$ ). Hemorragia intracraniana foi diagnosticada em 12 dos 28 casos (48%) e em quatro dos 28 controles (14%) ( $p=0,01$ ). A diurese do segundo dia de vida foi menor no grupo com hemorragia pulmonar (2,5 ml/kg/h) em comparação aos controles (3,5 ml/kg/h) ( $p=0,019$ ). No grupo de casos, a redução do volume hídrico infundido associou-se ao desfecho: dos 21 pacientes que tiveram restrição hídrica, 15 (71,5%) sobreviveram à hemorragia pulmonar, enquanto todos os pacientes em que não foi realizada a redução de volume tiveram óbito relacionado à hemorragia pulmonar ( $p=0,003$ ). A redução de volume associada ao uso de diurético também foi associada a menor risco de morte pela hemorragia pulmonar, sendo que em 14,2% dos que usaram essa combinação e em 69,2% dos que não usaram, ocorreu óbito devido à hemorragia pulmonar ( $p=0,006$ ).

**Conclusões:** Os resultados sugerem que a retenção hídrica pode estar associada à ocorrência de hemorragia pulmonar, e que o manejo com restrição de volume infundido e administração de diuréticos, logo após o início da hemorragia, pode ser efetivo na redução da mortalidade.

**Palavras Chave:** Hemorragia Pulmonar; Recém-Nascido Prematuro; Recém-Nascido de Extremo Baixo Peso; Neonatologia; Cuidado Intensivo.

---

---

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the association between fluid management and the occurrence of pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants. To investigate prenatal conditions (as corticosteroid and intrauterine growth restriction) and postnatal conditions (as surfactant and patent ductus arteriosus) as possible risk factors for pulmonary hemorrhage in premature infants.

**Patients and Methods:** A retrospective case-control study was conducted through analysis of medical records, in the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil, including the period between 2003 and 2013. All infants with birth weight less than or equal to 1000 g who developed a clinical picture of massive pulmonary hemorrhage were eligible for the study. Infants without pulmonary hemorrhage, at the same range of weight and/or gestational age, born consecutively to each case, were selected as controls.

**Results:** Fifty-six preterm infants, 28 cases and 28 controls, participated in the study. Patients with pulmonary hemorrhage had higher in-hospital mortality, occurring 23 deaths (82.1%), when compared with controls, who had 12 deaths (42.9%) ( $p=0.006$ ). Intracranial hemorrhage was diagnosed in 12 of 28 cases (48%) and in four of 28 control patients (14%) ( $p=0.01$ ). Diuresis in the second day of life was lower in the pulmonary hemorrhage group (2.5 mL/kg/h) compared with controls (3.5 mL/kg/h) ( $p=0.019$ ). In the group of cases, reduction of the infused volume was associated with the outcome: of the 21 patients who had fluid restriction, 15 (71.5%) survived to pulmonary hemorrhage, whereas all patients in whom the reduction in volume was not performed had pulmonary hemorrhage-related death ( $p=0.003$ ). Volume reduction associated with the use of diuretic was also associated with lower risk of death from pulmonary hemorrhage: in 14.2% of those who used this combination and 69.2% of those who did not use, death due to pulmonary hemorrhage occurred ( $p=0.006$ ).

**Conclusions:** These results suggest that fluid retention may be associated to the occurrence of pulmonary hemorrhage and that the management with infused volume restriction and diuretic administration shortly after the start of pulmonary hemorrhage can be effective in reducing mortality.

**Key words:** Pulmonary Hemorrhage; Infant, Premature; Infant, Extremely Low Birth Weight; Neonatology; Intensive Care.

---

---

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Estudos realizados entre 1992 e 2013 sobre hemorragia pulmonar em recém-nascidos .....	21
<b>Quadro 2</b> - Causas de edema pulmonar em Neonatologia .....	26
<b>Quadro 3</b> - Diferenças clínicas e ações na hemorragia pulmonar em recém-nascidos .....	29
<b>Quadro 4</b> - Escore de risco na hemorragia pulmonar em recém-nascidos .....	32

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Caracterização da amostra.....	44
<b>Tabela 2</b> - Dados sobre volume e balanço hídrico entre os grupos .....	45
<b>Tabela 3</b> - Associação das variáveis com óbito relacionado a hemorragia pulmonar ...	46

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>CIUR</b>	Crescimento Intrauterino Restrito
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>HP</b>	Hemorragia Pulmonar
<b>HPM</b>	Hemorragia Pulmonar Maciça
<b>IG</b>	Idade Gestacional
<b>PCA</b>	Persistência do Canal Arterial
<b>PN</b>	Peso de Nascimento
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>RN</b>	Recém-Nascidos
<b>TIPP</b>	<i>Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants</i>
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VM</b>	Ventilação Mecânica
<b>VPPSP</b>	Ventilação com Pressão Positiva em Sala de Parto

---

---

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>13</b>
1.1 APRESENTAÇÃO .....	13
1.2 JUSTIFICATIVA .....	15
1.3 OBJETIVOS .....	16
1.3.1 Objetivo geral .....	16
1.3.2 Objetivos específicos.....	16
1.4 REFERÊNCIAS.....	17
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>19</b>
2.1. ARTIGO DE REVISÃO.....	20
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>37</b>
3.1 ARTIGO ORIGINAL .....	38
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>53</b>
4.1 CONCLUSÕES .....	54

---

---

---

# **CAPÍTULO I**

APRESENTAÇÃO

JUSTIFICATIVA

OBJETIVOS

---

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A hemorragia pulmonar (HP) é um quadro súbito, grave, de alta mortalidade, que acomete principalmente recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso. Esses pacientes geralmente apresentam síndrome do desconforto respiratório, estão em ventilação mecânica e receberam surfactante.<sup>1</sup> A HP tem como definição patológica a presença de sangue no interstício e/ou alvéolo pulmonar. Na definição clínica de hemorragia pulmonar maciça (HPM), o paciente apresenta, além de sangue na traqueia ou no tubo endotraqueal, uma piora respiratória súbita, que requer aumento do suporte ventilatório ou intubação dentro de sessenta minutos do aparecimento do fluido.<sup>2</sup>

Nos últimos anos houve uma tendência de aumento dos nascimentos prematuros no Brasil. A frequência de nascimentos pré-termo variou de 3,4% a 15% nas regiões Sul e Sudeste, de 1978 a 2004. Na região Nordeste também houve aumento de 3,8 a 10,2% entre 1984 e 1999, sugerindo uma tendência crescente a partir da década de 1990. Com relação às causas de mortalidade infantil, 61,4% dos óbitos estão associados com prematuridade.<sup>3</sup> Assim, o controle e o manejo adequados dos recém-nascidos prematuros são fundamentais para a redução da mortalidade infantil.

Com os recentes avanços da tecnologia e com os esforços conjuntos de obstetras e neonatologistas, há um aumento da sobrevivência dos prematuros. Segundo dados do DATASUS,<sup>4</sup> entre 1997 a 2010 houve um aumento da sobrevivência de recém-nascidos de extremo baixo peso no Brasil. De acordo com dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, a sobrevivência dos prematuros extremos está em torno de 37%.<sup>5</sup> Assim, as doenças que acometem esse grupo específico, dentre elas a HP, passam a ter grande importância.

A incidência da HP no período neonatal é de 1 a 12 em 1000 nascimentos, porém, em grupos de alto risco, como prematuros e recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito (CIUR), a incidência aumenta para até 50 em 1000 nascimentos. Já em autopsias, a HP é mais prevalente, aparecendo em 68% dos neonatos. Em prematuros de extremo baixo peso, a mortalidade varia de 50 a 80%.<sup>6-8</sup>

Os mecanismos precisos da patogênese da HP permanecem incertos. Vários fatores de risco têm sido relacionados à sua ocorrência, como prematuridade, pulmão imaturo, não uso de corticoide antenatal, asfixia ao nascer, uso de surfactante, persistência do canal arterial (PCA), síndrome do desconforto respiratório e asfixia perinatal.<sup>4,7, 9-12</sup>

---

Na maioria dos casos, a HP pode ser considerada como um edema pulmonar hemorrágico, pelo fato do hematócrito do sangue proveniente do pulmão acometido ser mais baixo que o hematócrito sanguíneo (geralmente uma diferença acima de 10% a menos). Por ser um edema hemorrágico, acredita-se que o volume hídrico infundido por via parenteral tenha influência na fisiopatologia dessa condição. O balanço hídrico positivo pode estar associado com alta mortalidade e pior prognóstico em outros pacientes graves, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).<sup>13</sup> Dessa forma, a relação entre HP e volume hídrico é um importante fator a ser estudado.

A presente dissertação discorre sobre a HP em prematuros de extremo baixo peso, bem como relata a experiência com esse distúrbio e compara a evolução entre casos e controles em uma UTI Neonatal.

A dissertação organiza-se em quatro capítulos: no Capítulo I é apresentado o tema, as justificativas e os objetivos gerais da dissertação.

No Capítulo II, encontra-se o artigo de revisão da literatura sobre HP em prematuros. As referências usadas basearam-se em uma seleção de artigos das bases de dados Pubmed/Medline, Scielo, Embase e Cochrane, utilizando os termos *hemorragia pulmonar/pulmonary hemorrhage*, *prematuro/preterm* e *baixo peso/low birth weight*.

No Capítulo III, é apresentado o artigo original de título "Influência do manejo hídrico na hemorragia pulmonar em prematuros de extremo baixo peso: um estudo de caso-controle". Trata-se de um estudo no qual foram revisados prontuários médicos de recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso internados no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 na UTI Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS. O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

No Capítulo IV, são apresentadas as conclusões gerais da dissertação.

---

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A HP é um evento súbito, grave, de baixa incidência, mas com alta mortalidade, que acomete principalmente recém-nascidos prematuros.<sup>1,2,6-8</sup> A frequência de nascimentos pré-termo apresenta tendência crescente nos últimos anos e, também, há aumento da sobrevivência desses pacientes, segundo dados do DATASUS e da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.<sup>3-5</sup> Dessa forma, a equipe neonatal precisa estar preparada para o reconhecimento, prevenção e adequado manejo dos estados mórbidos frequentes em prematuros, entre os quais a HP. Há poucos relatos no Brasil sobre HP em recém-nascidos, campo que necessita maior investimento e pesquisa, principalmente com relação aos fatores de risco e manejo. Até o presente momento não há um consenso com relação ao tratamento da HP e ao manejo hídrico nessa patologia.

Importantes questões a respeito da HP precisam ser esclarecidas, como sua relação com a quantidade de fluídos infundidos. Tratando-se provavelmente de um edema pulmonar, além de somente uma hemorragia, acredita-se que o manejo hídrico possa ter impacto tanto na gênese quanto no desfecho da HP. Em outras situações, fora do período neonatal, já foi demonstrado que o balanço hídrico positivo pode estar associado com alta mortalidade e pior prognóstico em afecções pulmonares.<sup>13</sup>

De acordo com revisão da literatura, este estudo é o primeiro, até o momento, que aborda o manejo do volume hídrico e sua relação com HP em recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso.

---

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo geral

Estudar a ocorrência e o desfecho da HP em recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

Avaliar a associação entre balanço hídrico nos primeiros três dias de vida e mortalidade da HP em recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento de até 1000 g.

Avaliar a associação entre volume hídrico infundido e mortalidade da HP em recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento de até 1000 g.

Avaliar a associação entre fatores de risco pré-natais (tipo de parto, gemelaridade, idade materna, cor da mãe, cuidado pré-natal, presença de doença hipertensiva materna, uso de corticoide antenatal, presença de corioamnionite e restrição do crescimento intrauterino) e pós-natais (peso de nascimento, idade gestacional, sexo, índice de Apgar, uso de surfactante, presença de PCA, uso de indometacina ou ibuprofeno, medidas de ressuscitação na sala de parto, hemorragia intracraniana, temperatura à admissão) e ocorrência de HP, em recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento de até 1000 g.

---

---

## 1.4 REFERÊNCIAS

1. Azis A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD005254.
  2. Kienstra KA. Pulmonary Hemorrhage. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal Care.* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
  3. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG, Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saúde Pública.* 2008 Oct; 42(5): 957-64.
  4. DATASUS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Taxa de prematuridade. [Internet]. [Citado 26 de outubro de 2014]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualificacao\\_saude\\_sup/pdf/Atenc\\_saude1fase.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualificacao_saude_sup/pdf/Atenc_saude1fase.pdf)
  5. REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. [Internet]. [Citado 26 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/>
  6. 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 Jul;153(7):715-21.
  7. Chen YY, Wang HP, Lin SM, Chang JT, Hsieh KS, Huang FK, et al. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants: risk factors and management. *Pediatr Int.* 2012 Dec;54(6):743-7.
  8. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2013 Oct;54(5):330-4.
  9. 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 Jul;81(1):F40-4.
-

*Referências*

---

10. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 1994 Nov; 94(5):719-23.
  11. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000 Jul;137(1):68-72.
  12. Lin TW, Su BH, Lin HC, Hu PS, Peng CT, Tsai CH, et al. Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan*. 2000 Sep-Oct;41(5):255-8.
  13. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:854142.
-

---

# CAPÍTULO II

ARTIGO DE REVISÃO

---

## 2.1. ARTIGO DE REVISÃO

### **Hemorragia pulmonar em prematuros de muito baixo peso: revisão narrativa**

#### **INTRODUÇÃO**

A Hemorragia Pulmonar (HP) no recém-nascido prematuro é caracterizada por fluído hemorrágico não traumático no trato respiratório ou no tubo endotraqueal. Ao exame anatomopatológico, é definida como a presença de eritrócitos no alvéolo e/ ou no interstício pulmonar. Na Hemorragia Pulmonar Maciça (HPM), o aparecimento do fluído hemorrágico é acompanhado por piora súbita do quadro respiratório, bradicardia, respiração tipo *gasping* e apneia, requerendo aumento do suporte ventilatório e/ou intubação dentro dos sessenta minutos do aparecimento do fluído. Ocorre, mais comumente, entre o segundo e quarto dias de vida.<sup>1,2</sup>

A incidência de HP é de 01 a 12 em 1000 nascimentos, mas em grupos de alto risco, como prematuros de extremo baixo peso, a taxa aumenta para 50 a 110 por 1000. Já em estudos de autopsias, a condição é muito mais prevalente, aparecendo em torno de 68% dos neonatos. A HP é associada com alta morbidade e a taxa de mortalidade encontra-se entre 50 e 82%.<sup>1,3,4</sup>

Este artigo tem por objetivo revisar a literatura sobre HP em prematuros. As referências usadas basearam-se nas bases de dados Pubmed/Medline, SciELO, Embase e Cochrane, utilizando os termos *hemorragia pulmonar/pulmonary hemorrhage*, *prematuro/preterm* e *baixo peso/low birth weight*.

#### **HISTÓRICO**

A HP foi descrita pela primeira vez por Browne e Thorburn<sup>5</sup> em 1922. Nesse estudo foram encontrados oito pacientes com HP em uma amostra de 153 mortes neonatais. O estudo concluiu que a pneumonia hemorrágica aguda, assim como era chamada, causava morte súbita em recém-nascidos prematuros e a termo.<sup>5</sup>

No quadro 1 estão listados os principais estudos realizados sobre HP em recém-nascidos de 1992 a 2013.

---

Quadro 1 - Estudos realizados entre 1992 e 2013 sobre hemorragia pulmonar em recém-nascidos

Autores	Ano de publicação	Local da pesquisa	Tema do estudo	Revista	Delineamento	Período do estudo; tamanho amostral	Desfecho, conclusões
Van Houten et al. <sup>4</sup>	1992	Estados Unidos	HP em prematuros depois do tratamento com surfactante	Journal of Pediatrics	Revisão	1986 a 1989; de 2831 prematuros em 5 centros de triagem, 41 tiveram HP diagnosticada clinicamente, PN 700g	55% dos 159 com HP tiveram achados histopatológicos de enfisema intersticial. Laringotraqueíte necrotizante ocorreu nos dois grupos. No grupo surfactante, foram mais frequentes PCA, hemorragia intra-alveolar e pneumotórax. Em contraste com diagnóstico clínico, diagnóstico patológico de HP não foi mais comum em tratados com surfactante.
Raju et al. <sup>6</sup>	1993	Estados Unidos	HP e surfactante exógeno: metanálise	Journal of Pediatrics	Metanálise	1980 a 1992; 29 publicações	A taxa estimada de risco relativo para HP com terapia com surfactante foi 1,47 ( $p < 0,05$ ). Concluíram que HP é uma complicação rara da síndrome do desconforto respiratório. O risco de HP aumentou um pouco, em média 47%, com qualquer tipo de surfactante. O aumento no risco é pequeno quando comparado com o documentado benefício do tratamento com surfactante para a síndrome do desconforto respiratório.
Pappin et al. <sup>7</sup>	1994	Estados Unidos	HP extensa intra-alveolar em RN que morrem após terapia com surfactante	Journal of Pediatrics	Transversal retrospectivo	1987 a 1992; PN 500 a 1500g, sobrevivência de 4 horas a 7 dias	Para buscar relação entre tratamento com surfactante e HP compararam autopsias de 15 RN de muito baixo peso; 29 morreram antes da introdução de surfactante. Alta frequência para HP (tratamento 80% e não tratamento 83%). Grupo não tratado teve mais hemorragia intersticial e hematoma pulmonar. Frequência de HP foi similar em ambos os grupos, mas os tratados com surfactante tiveram HP intra-alveolar mais extensa.

*Artigo de Revisão*

Garland et al. <sup>8</sup>	1994	Estados Unidos	HP em RN com diagnóstico clínico de PCA	Pediatrics	Coorte retrospectivo	1989 a 1992; neonatos com PN abaixo de 1700 g que receberam surfactante antes de 24 horas de vida. 233 pacientes, HP em 15.	HP foi associada com clínica detectável de PCANos que receberam surfactante.
De Carolis et al. <sup>9</sup>	1998	Itália	HP em RN com idade gestacional menor de 30 semanas	European Journal of Pediatrics	Ensaio clínico	97 RN com IG menor que 30 semanas	Administração de surfactante não aumentou o risco de HP. Quanto menor o peso de nascimento, maior o risco de HP.
Ko et al. <sup>10</sup>	1998	Coreia	Ventilação oscilatória de alta frequência como tratamento para HPM refratária a outros tratamentos	Journal of Korean Medical Science	Ensaio clínico	1994 a 1997; 18 neonatos com IG até 32 semanas e PN até 1600 g.	A ventilação oscilatória de alta frequência levou a uma melhora rápida e dramática e foi salvadora de vidas na HPM.
Braun et al. <sup>11</sup>	1999	Estados Unidos	HP grave em RN prematuros: análise de era pré surfactante e pós surfactante	Biology of the Neonate	Caso-controle	1985 a 1995; 11 com HP era pré surfactante e 17 com HP era surfactante, IG média 26 semanas	Prematuros com HP na era pré surfactante tiveram menor escores de Apgar e desconforto respiratório mais grave nas primeiras 12 horas de vida do que os controles. O CIUR aparece como fator de risco de HP grave em RN de 24 a 31 semanas. Com o tratamento com surfactante a incidência de HP mudou pouco ou nada.
Pandit et al. <sup>2</sup>	1999	Canadá	Resultados de seguimento de HP em RN de muito baixo peso tratados com surfactante	Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition	Caso-controle	1990 a 1994; 84 casos e 159 controles	Em neonatos tratados com surfactante, HP moderada e severa foi associada com risco aumentado de morte e morbidades a curto prazo. HP não foi associada com morbidades a longo prazo.
Tomaszewska et al. <sup>1</sup>	1999	Estados Unidos	HP: clínica e resultados	Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine	Caso-controle retrospectivo	1990 a 1994; 58 muito baixo peso com HP, 29 sobreviveram, peso 700 a 1200 g, IG 26 a 28 semanas	Embora tenha mortalidade alta, a HP não aumenta significativamente o risco de deficiências pulmonares ou dificuldades do neurodesenvolvimento nos sobreviventes.

*Artigo de Revisão*

Berger et al. <sup>12</sup>	2000	Estados Unidos	Antecedentes de HP em neonatos	Journal of Perinatology	Caso-controle	1985 a 1995; 11 HP na era pré surfactante e 17 após; IG 26 semanas	Fatores que preveniram HP em prematuros: IG maior quando comparada com menor, uso de corticoide pré-natal reduziu o risco. Os fatores antecedentes e tempo de HP foram diferentes entre RN prematuros, próximo do termo e a termo, o que sugere que os mecanismos que contribuem para HP são influenciados pela maturidade de desenvolvimento, bem como condições e intervenções médicas perinatais e neonatais.
Finlay et al. <sup>13</sup>	2000	Polônia	HP em prematuros e sua relação com a PCA	European Journal of Pediatrics	Caso-controle retrospectivo	1996-1998; 38 casos, 76 controles, PN 705 a 1400 g, IG 28 a 30 sem	Importância da PCA sintomática na HP. Identificação precoce e tratamento da PCA podem reduzir a incidência de HP.
Kluckow et al. <sup>14</sup>	2000	Austrália	Shunt ductal, alto fluxo sanguíneo pulmonar e HP	Journal of Pediatrics	Caso-controle	Período do estudo 20 meses. Neonatos com IG abaixo de 30 semanas, peso entre 420 g a 1630 g; 12 com HP e 109 sem HP	HP em prematuros foi associada com significativo fluxo sanguíneo ductal e aumento estimado do fluxo sanguíneo pulmonar.
Lin et al. <sup>15</sup>	2000	Taiwan	Fatores de risco para HP em RN de muito baixo peso ao nascer. Dois anos de estudo retrospectivo	Acta Paediatrica Taiwanica	Caso-controle retrospectivo	1997 a 1998; 20 RN com HPM, IG média de 26 semanas, PN 909 g e 20 controles com similar peso e IG	Incidência de HP em neonatos de muito baixo peso 5,9%. Falta de administração de corticoide pré-natal, terapia com surfactante e PCA com disfunção cardiovascular foram fatores predisponentes de HP no estágio agudo ( $\leq 7$ dias de vida).
Amizuka et al. <sup>16</sup>	2003	Japão	Terapia com surfactante em neonatos com falência respiratória por edema pulmonar hemorrágico	European Journal of Pediatrics	Caso-controle	1996 a 1998, 27 neonatos com HP, PN:1600 a 2200g, IG 31 a 35 semanas.	O surfactante exógeno pode ser usado para o tratamento da HP.
Alkharfy et al. <sup>17</sup>	2004	Arábia Saudita	Ventilação de alta frequência no manejo de RN de muito baixo peso com HP	American Journal of Perinatology	Ensaio clínico	1993 a 1996; 248 prematuros, 27 com HP, 18 em ventilação alta frequência, 10 responderam, 2 não, PN 853 g a 908 g, IG 26 semanas.	Ventilação de alta frequência foi efetiva para tratamento de prematuros com muito baixo peso ao nascer, com falência respiratória devido à HP.

## Artigo de Revisão

Shi et al. <sup>18</sup>	2005	China	Novo Tratamento para HP neonatal com hemocoagulação em adição à ventilação mecânica	Biology of the Neonate	Caso-controle	2001 a 2004; 28 casos, 20 controles, IG 30 sem, PN 1380 ( $\pm$ 630 g)	A duração da HP e da VM foram significativamente menores nos tratados com hemocoagulação em adição à VM do que só com VM. A mortalidade do grupo hemocoagulação foi mais baixa (10,7% vs 40%).
Alfaleh et al. <sup>19</sup>	2008	Canadá	Prevenção e resultados aos 18 meses de severa HP em RN com extremo baixo peso de nascimento: resultados de indometacina profilática	Pediatrics	Caso-controle	1996 a 1998; RN com PN 500 a 992 g Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Hong Kong, 123 com HP e 1079 sem HP.	A indometacina profilática reduziu o risco de HP na primeira semana de vida, mas foi menos efetiva após.
Aziz et al. <sup>20</sup>	2008	Revisão Cochrane	Surfactante para HP	Revisão Cochrane	Revisão sistemática	1980 a 2008	Neste momento não se pode proporcionar diretrizes para prática clínica baseadas em ensaios clínicos aleatórios.
Li et al. <sup>21</sup>	2008	China	Um modelo de escore preditor para fatores de risco para mortalidade na HP	Pediatric Pulmonology	Transversal retrospectivo	1994 a 2006; 244 RN, IG 35 sem, PN 2400 g	Mortalidade por HP de 74,59%. Baixo peso ao nascer, hemorragia intraventricular, falência cardíaca e sepse foram fatores de risco de mortalidade na HP.
Shi et al. <sup>22</sup>	2008	China	Efeito da hemocoagulação para HP: ensaio randomizado controlado	Indian Pediatrics	Ensaio clínico	2000 a 2004; 72 neonatos, dois grupos, 41 tratados com hemocoagulação e 31 controles. IG 31 sem, PN 1400 g ( $\pm$ 800 g)	Incidência de HP 12% (tratados) vs 44% (não tratados). Tempo de HP foi menor nos tratados com hemocoagulação (1,36 vs 3,58 dias), $P < 0,05$ . Mortalidade dos tratados 22% vs 41,9% dos controles, $P < 0,05$ .
Lodha et al. <sup>23</sup>	2011	Índia	Papel da hemocoagulação na HP em prematuros: uma revisão sistemática	Indian Journal of Pediatrics	Revisão sistemática	Um estudo de tratamento da HP e outro de prevenção	Hemocoagulação parece efetiva para prevenir e diminuir mortalidade na HP.
Chen et al. <sup>24</sup>	2012	Japão	HP em RN de muito baixo peso: fatores de risco e tratamento	Pediatrics International	Caso-controle	2000 a 2010; 399 pacientes, 16 com HPM, média de peso 1099 g ( $\pm$ 272g), IG 28,7 semanas	Baixo peso de nascimento, baixos escores de Apgar, síndrome do desconforto respiratório severa e uso de surfactante foram os fatores de risco mais importantes. Cuidados pré natais adequados e prevenção de trabalho de parto prematuro são importantes fatores de prevenção. Como tratamento, a adrenalina endotraqueal pode ser utilizada.

Strauss et al. <sup>25</sup>	2013	Israel	Surfactante prejudica a coagulação in vitro: um fator de risco para HP?	Thrombosis Research	Coorte	Plasma coletado de adultos com média de idade de 42 anos	Presença de surfactante impede coagulação in vitro, reduzindo agregação plaquetária.
Wagh et al. <sup>26</sup>	2013	Austrália	Extubação é associada a alterações no fluxo sanguíneo ductal e pulmonar em prematuros de extremo baixo peso?	Journal of Paediatrics and Child Health	Transversal prospectivo	2009-2010 (18 meses); 14 de 81 RN (17%) com IG <26 semanas desenvolveram HP; 20 RN com IG < 28 semanas tiveram extubação precoce	Extubação precoce não foi associada com aumento do <i>shunt</i> ductal em prematuros extremos. Mas como a etiologia da HP permanece obscura, não podem excluir o risco de HP seguido de extubação precoce em prematuros extremos com PCA.
Yen et al. <sup>3</sup>	2013	Taiwan	Resultados a curto prazo de HP em prematuros de muito baixo peso	Pediatrics	Transversal	2006 a 2011; 5 anos, 26 casos de HP, IG média 27 semanas, PN 822 g	3,2% desenvolveram HP grave; o grupo que recebeu surfactante teve melhor oxigenação e menor necessidade de oxigênio.

HP: hemorragia pulmonar; HPM: hemorragia pulmonar maciça; RN: recém-nascidos; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; CIUR: crescimento intrauterino restrito; PCA: persistência do canal arterial; VM: ventilação mecânica.

## FISIOPATOLOGIA

Há teorias que explicam a fisiopatologia da HP, mas os mecanismos precisos permanecem incertos. Cole et al.<sup>27</sup> propuseram que a asfixia leva à falência ventricular esquerda, resultando em fluído hemorrágico. West e Mathieu-Costello<sup>28</sup> demonstraram que a quebra da barreira epitelial durante o estresse leva à perda de fluído hemorrágico para os alvéolos. A explicação mais provável é que a HPM represente o extravasamento capilar para o espaço intersticial, havendo uma relação entre HP e *shunt* ductal significativo da esquerda para a direita, resultando em alto fluxo pulmonar. O evento mais importante na fisiopatologia pode ser o súbito aumento da pressão capilar pulmonar que costuma ocorrer na hipóxia, na hipervolemia e na insuficiência cardíaca congestiva.<sup>14</sup>

O hematócrito do sangue obtido da traqueia e do pulmão de neonatos com HP é mais baixo que o do sangue periférico (geralmente uma diferença acima de 10% do hematócrito venoso), indicando tratar-se de um edema pulmonar hemorrágico. O fator precipitante mais importante seria a falência ventricular esquerda aguda com aumento da pressão capilar e, conseqüentemente, edema pulmonar hemorrágico, o qual pode ser causado por hipóxia, choque e acidose. Uma das causas do edema pulmonar poderia ser a redução da pressão intravascular oncótica associada ao excesso de fluídos. Outros fatores que predispõem ao aumento da pressão capilar pulmonar nos neonatos com edema hemorrágico incluem aqueles que favorecem o extravasamento capilar, como hipoproteinemia e excessiva transfusão, e aqueles que causam lesão do tecido pulmonar (Quadro 2).<sup>14,27-30</sup>

**Quadro 2** – Causas de edema pulmonar em Neonatologia<sup>30</sup>

Aumento da pressão microvascular pulmonar	Redução da pressão intravascular oncótica	Redução da drenagem linfática	Aumento da permeabilidade microvascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falência cardíaca;</li> <li>- hipóxia;</li> <li>- transfusões;</li> <li>- gordura intravenosa;</li> <li>- aumento do fluxo sanguíneo pulmonar;</li> <li>- hipoplasia pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematuridade;</li> <li>- hidropsia fetal;</li> <li>- sobrecarga de volume;</li> <li>- hipoproteinemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfisema pulmonar intersticial;</li> <li>- fibrose pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepses;</li> <li>- endotoxemia;</li> <li>- embolia;</li> <li>- toxicidade por oxigênio.</li> </ul>

**FATORES DE RISCO**

Historicamente, a HP foi associada com asfixia intraparto, infecção, hipotermia e defeitos da hemostasia. Os fatores que podem predispor a desenvolver edema pulmonar hemorrágico são os que favorecem a filtração de fluídos (hipoproteinemia, excesso de infusão) e os que causam danos aos pulmões (infecção, síndrome do desconforto respiratório, ventilação mecânica e altas concentrações de oxigênio inalado).<sup>29</sup>

Os fatores de risco mais citados para HP em recém-nascidos são prematuridade, crescimento intrauterino restrito (CIUR), síndrome do desconforto respiratório, persistência do canal arterial (PCA) sintomática, extremo baixo peso ao nascimento, menor idade gestacional, baixos escores de Apgar, hipóxia, uso de respirador, tratamento com surfactante, falta de uso de corticoide antenatal e hipotermia.<sup>3,11,12,15,24,31</sup> Recém-nascidos com HP raramente têm coagulopatias, mas a coagulação intravascular disseminada pode ocorrer como consequência da HP.<sup>30,32</sup> A terapia com surfactante, a PCA e a prematuridade são os principais fatores de risco implicados com a gênese da HP no período neonatal.

**Terapia com surfactante** – A HP pode ocorrer como complicação do uso de surfactante exógeno, porém o mecanismo exato não está claro. O tratamento com surfactante, por reduzir a resistência vascular e aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar, pode melhorar a função pulmonar, mas piorar um edema pulmonar já existente e levar ao edema pulmonar hemorrágico. Uma metanálise demonstrou que o tratamento com surfactante associou-se ao aumento de HP, apresentando risco relativo de 1,47. Em cinco ensaios multicêntricos, controlados com placebo, do surfactante sintético Exosurf<sup>®</sup>, a incidência clínica de HP foi de 1,9% nos pacientes tratados e de 1% no grupo controle. Sobre o uso do surfactante em recém-nascidos, o risco relativo de HP foi estatisticamente maior com uso de surfactante sintético profilático do que com tratamento de controle com solução salina ou ar como placebo (risco relativo de 3,28). O diagnóstico patológico da HP foi mais frequente nos recém-nascidos tratados com Exosurf<sup>®</sup>.<sup>6</sup> O surfactante pode se associar com toxicidade *in vitro*, e o grau de toxicidade varia nos diferentes tipos de surfactantes e nas diferentes doses. Em um estudo de autopsias, os recém-nascidos tratados com surfactante que tiveram HP apresentaram hemorragia intra-alveolar mais extensa. Nos recém-nascidos tratados com surfactante, a HP moderada e grave associou-se ao maior risco de morte e morbidade a curto prazo, mas não de morbidade a longo

---

prazo. Dessa forma, alguns estudos consideram o surfactante como fator de risco para HP, embora o surfactante também possa ser usado como tratamento da mesma, conforme outros estudos já evidenciaram.<sup>2,4,6,7,13,16,33-35</sup>

**Persistência do canal arterial** – PCA (ou ductus arteriosus patente) está implicada como um fator de risco importante para a HP. Os prematuros que apresentam ecocardiograma com PCA e alto fluxo pulmonar têm uma alta incidência de HP. Esses bebês apresentam PCA com repercussão clínica no momento ou antes da doença. A identificação precoce e o tratamento da PCA podem reduzir a incidência de HP.<sup>8,13-15</sup>

**Prematuridade extrema** – Prematuridade extrema com conseqüente pulmão imaturo são fatores de risco importantes para ocorrência de HP. Quanto maior a prematuridade maior o risco de HP.<sup>24,31</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Normalmente, um prematuro extremo com HPM apresenta súbita e severa piora clínica (palidez, bradicardia, hipotensão, choque), piora respiratória progressiva (cianose, respiração em *gasping*, apneia) e sangramento na traqueia ou tubo endotraqueal (sangramento espontâneo ou à aspiração). O paciente frequentemente está hipotenso e não responsivo, mas recém-nascidos a termo podem, ocasionalmente, estar ativos e inquietos devido à hipóxia e à falência ventricular. A HP geralmente ocorre entre o segundo e quarto dias de vida. Os pacientes podem ter também taquicardia e sopro pela PCA.<sup>1,13,24,29,32</sup>

## INVESTIGAÇÃO

Podem ser necessários exames hematológicos e de imagem para avaliar e investigar as condições apresentadas pelo recém-nascido com clínica sugestiva de HP.

**Hematologia:** apesar do hematócrito do fluído hemorrágico da traqueia ser bem menor do que o hematócrito venoso, grande quantidade de sangue pode ser perdida e o paciente pode se tornar anêmico, podendo também desenvolver coagulação intravascular disseminada.<sup>27</sup>

---

**Raio X:** os achados radiológicos dependem de a HP ser focal ou maciça. Pode ocorrer o surgimento de novas opacificações esparsas ao raio X ou imagem “White out” (completamente hipotransparente) na hemorragia maciça. O raio X de tórax também pode estar normal.<sup>24,29,30,32</sup>

**Ecocardiograma:** para detectar PCA.<sup>24,29,30,32</sup>

## DIAGNÓSTICO

Há debate na literatura sobre os critérios diagnósticos de HP. Alguns pacientes têm sangue no aspirado endotraqueal, entretanto, esse achado pode representar trauma local e não hemorragia significativa. No estudo *Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants (TIPP)*,<sup>36</sup> 15,6% dos prematuros tiveram algum aspirado com sangue do tubo endotraqueal, mas somente 10,2% apresentavam HPM, definida como aumento do suporte respiratório e da necessidade de oxigênio. O achado de HP em necropsias é maior do que o número de suspeitas clínicas da doença, o que se deve à dificuldade de fazer o diagnóstico da doença em vida.<sup>29,32,37-39</sup>

O Quadro 3, com base no *North Trent Neonatal Network Clinical Guideline*,<sup>39</sup> resume as diferenças clínicas e ações conforme a probabilidade de HPM ou de sangramento menor, em geral traumático.

**Quadro 3** - Diferenças clínicas e ações na hemorragia pulmonar em recém-nascidos<sup>39</sup>

Diagnóstico	Hemorragia maciça	Hemorragia menor
<b>Achados na sucção do tubo endotraqueal</b>	Grande quantidade de sangue	Mínima secreção com sangue fresco ou velho
<b>Manifestações clínicas</b>	Taquicardia, palidez, piora aguda na ventilação	Sem sinais de piora abrupta
<b>Manejo</b>	<p><b>Imediato:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção de vias aéreas, respiração e circulação</li> <li>• Intubar e evitar a remoção do tubo endotraqueal</li> <li>• Evitar sucção</li> <li>• Aumentar a pressão e tempo inspiratório</li> <li>• Em pacientes chocados, suporte circulatório</li> </ul> <p><b>Subsequente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar gases sanguíneos</li> <li>• Considerar uma dose de surfactante (200 mg/kg)</li> <li>• Tratar a hipotensão</li> <li>• Corrigir parâmetros hematológicos</li> <li>• Tratar para sepse</li> <li>• Registrar e manejar o balanço hídrico – considerar restrição de líquidos e administração de diuréticos</li> <li>• Em pacientes com hemorragia maciça, considerar adrenalina endotraqueal</li> </ul>	Mais provavelmente sangramento traumático; observar deterioração clínica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**Trauma direto** – O trauma das vias aéreas pode ser decorrente de uma intubação nasotraqueal ou endotraqueal. A aspiração vigorosa também pode levar ao trauma tecidual. Um trauma pulmonar durante a inserção de um dreno torácico pode causar hemorragia.<sup>40</sup>

**Coagulopatia** – Pode ser secundária à sepse ou congênita.<sup>40</sup>

## TRATAMENTO

Com relação aos tratamentos propostos e pelo fato da patogênese da HP não ser bem compreendida, a abordagem terapêutica ainda permanece controversa e não específica, sendo praticamente apenas de suporte. Alguns autores sugerem que não se deve administrar grandes volumes, que podem piorar o edema pulmonar hemorrágico.<sup>32</sup> Já outros autores sugerem transfusão vigorosa de hemoderivados para repor sangue e fatores de coagulação.<sup>38</sup> Entretanto, não há estudo que levante evidências concretas para qualquer um dos tratamentos propostos. Se a hipervolemia faz parte da etiologia da HP e o edema pulmonar é um componente significativo da patologia, a reposição agressiva de volume não encontraria sustentação na fisiopatologia.

Um tratamento proposto é o fechamento do canal arterial, pois mostrou-se que a identificação precoce e o tratamento da PCA podem reduzir a incidência de HP.<sup>8,13</sup> A HP em prematuros foi associada com PCA e aumento estimado do fluxo sanguíneo pulmonar.<sup>14</sup> Mostrou-se também que a indometacina profilática reduziu o risco de HP na primeira semana de vida.<sup>19</sup>

Outro tratamento sugerido é a pronta instituição da ventilação mecânica. A estratégia na ventilação mecânica convencional é sugerida com alta pressão expiratória (pressão expiratória final positiva de 6-7 cm de H<sub>2</sub>O) e tempo inspiratório longo.<sup>30,40</sup> Alguns estudos sugerem a ventilação de alta frequência para o tratamento da HP, e um estudo que associou a ventilação de alta frequência com hemocoagulação demonstrou que a duração da HP e da ventilação mecânica foram menores quando comparadas com somente ventilação.<sup>10,17,18</sup>

Dois estudos concluíram que a hemocoagulação foi efetiva para diminuir a mortalidade por HP.<sup>22, 23</sup> Um estudo utilizou a adrenalina endotraqueal como tratamento

---

para a hemorragia pulmonar. O mecanismo de ação especulado seria a constrição arteriolar e redução da hemorragia, mas não houve significativo aumento da sobrevivência no grupo da HP com esse tratamento.<sup>24</sup>

O surfactante pode ser utilizado para o tratamento da HP. Os estudos que apoiam essa terapia baseiam-se no fato de que a HP retira e inibe o surfactante existente, então uma dose de surfactante aumenta a oxigenação.<sup>3,16</sup>

A restrição hídrica e o uso de diuréticos podem ser indicados para reduzir risco de excesso de volume. Alguns estudos demonstram que o excesso de volume ou balanço hídrico positivo em pacientes com lesão pulmonar aguda leva a piores desfechos, mas esses estudos não foram realizados em pacientes prematuros com HP.<sup>41,42</sup> Com relação ao manejo hídrico especificamente na HP não há publicações, até o momento, que associem volume hídrico infundido e HP. Como a HP é um edema pulmonar hemorrágico, a restrição de volume e o uso de diuréticos encontrariam sustentação na fisiopatologia. É necessário investigar a hipótese da existência de uma relação entre volume hídrico e HP.

## **PROGNÓSTICO**

A hemorragia pulmonar é uma condição muito grave, de alta mortalidade em prematuros de extremo baixo peso, sendo que antes do advento da ventilação mecânica era uniformemente fatal. Li et al.<sup>21</sup> sugeriram um escore preditor de mortalidade em HP, demonstrando que baixo peso de nascimento, hemorragia intraventricular, sepse e falência cardíaca são os fatores de risco mais importantes. Segundo o estudo, pacientes com escore preditor maior que 9 têm alto risco de morte (Quadro 4).<sup>21</sup>

---

**Quadro 4** - Escore de risco na hemorragia pulmonar em recém-nascidos.<sup>21</sup>

Variável	Grau	Escore*
Peso de nascimento	< 1000 g	10
	1001-1499 g	8
	1500-2499 g	6
Hemorragia intraventricular	Não	0
	Grau I	2
	Grau II	4
	Grau III	6
Falência cardíaca	Não	0
	Sim	4
Sepse	Não	0
	Sim	11
*Soma acima de 9 representa alto risco de morte.		

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HP é um evento súbito, grave, que acomete recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso, apresentando alta mortalidade nessa população. Diante dessa situação, é importante a prevenção ou a identificação precoce dessa condição. O volume hídrico e sua relação com HP em prematuros extremos é um assunto que necessita de investigação, pois ainda é um fator controverso no manejo da HP, existindo a possibilidade de que restrição hídrica e cuidado com transfusões tenham influência no desfecho da HP.

## REFERÊNCIAS

1. 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 Jul;153(7):715-21.
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 Jul;81(1):F40-4.

3. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-term Outcome of Pulmonary Hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(5):330-4.
  4. van Houten J, Long W, Mullett M, Finer N, Derleth D, McMurray B, et al. Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: an autopsy evaluation. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr.* 1992 Feb;120 (2 Pt 2):S40-4.
  5. Thorburn MJ. Neonatal Death and Massive Pulmonary Haemorrhage in Jamaica. *Arch Dis Child.* 1963 Dec;38:589-95.
  6. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a meta-analysis. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):603-10.
  7. Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intra-alveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr.* 1994 Apr;124(4):621-6.
  8. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 1994 Nov;94(5):719-23.
  9. 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 Dec;157(12):1037-8.
  10. Ko SY, Chang YS, Park WS. Massive pulmonary hemorrhage in newborn infants successfully treated with high frequency oscillatory ventilation. *J Korean Med Sci.* 1998 Oct;13(5):495-9.
  11. Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of pre-surfactant and surfactant eras. *Biol Neonate.* 1999;75(1):18-30.
  12. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol.* 2000 Jul-Aug;20(5):295-300.
  13. Finlay ER, Subhedhar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000 Nov;159(11):870-1.
-

14. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000 Jul;137(1):68-72.
  15. Lin TW, Su BH, Lin HC, Hu PS, Peng CT, Tsai CH, et al. Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan.* 2000 Sep-Oct;41(5):255-8.
  16. Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Ogawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr.* 2003 Oct;162(10):697-702.
  17. Alkharfy TM. High-frequency ventilation in the management of very-low-birth-weight infants with pulmonary hemorrhage. *Am J Perinatol.* 2004 Jan;21(1):19-26.
  18. Shi Y, Tang S, Li H, Zhao J, Pan F. New Treatment of Neonatal Pulmonary Hemorrhage with Hemocoagulase in Addition to Mechanical Ventilation. *Biology of the Neonate.* 2005;88(2):118-21.
  19. 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 Feb;121(2):e233-8.
  20. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD005254.
  21. 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 Oct;43(10):997-1003.
  22. Shi Y, Zhao J, Tang S, Pan F, Liu L, Tian Z, et al. Effect of hemocoagulase for prevention of pulmonary hemorrhage in critical newborns on mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2008 Mar;45(3):199-202.
  23. Lodha A, Kamaluddeen M, Akierman A, Amin H. Role of hemocoagulase in pulmonary hemorrhage in preterm infants: a systematic review. *Indian J Pediatr.* 2011 Jul;78(7):838-44.
  24. 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 Dec;54(6):743-7.
-

25. Strauss T, Rozenzweig N, Rosenberg N, Shenkman B, Livnat T, Morag I, Fruchtman Y, Martinowitz U, Kenet G. Surfactant impairs coagulation in-vitro: A risk factor for pulmonary hemorrhage? *Thromb Res.* 2013 Nov;132(5):599-603.
  26. Wagh D, Gill A. Is extubation associated with changes in ductal and pulmonary blood flow in extremely preterm neonates? *J Paediatr Child Health.* 2013 Dec;49(12):1052-6.
  27. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics.* 1973 Feb;51(2):175-87.
  28. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet.* 1992 Sep 26;340(8822):762-7.
  29. Abu-Shaweesh JM. Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* 9th edition. St. Louis: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 1141-69.
  30. Bendapudi P, Narasimhan R, Papworth S. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. *Paediatrics and Child Health.* 2012;22(12):528-31.
  31. Fekete M, Nemeth A. Neonatal pulmonary haemorrhage, birthweight, gestational age and intrauterine growth. *Acta Paediatr Hung.* 1985;26(1):65-73.
  32. Hansen T, Corbet A. Pulmonary physiology of the Newborn In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 562-75.
  33. 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 Jan;37(1):26-30.
  34. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001149.
  35. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics.* 1995 Jan;95(1):32-6.
  36. U.S. National Institutes of Health. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants (TIPP). [Internet]. [Atualizado em outubro de 2014. Citado em 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00009646>
-

37. Miura E, Procianoy RS. Neonatologia: princípios e prática. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed; 1997. p. 152-4.
  38. Whitsett JA, Rice WR, Werner BB, Wert SE. Acute Respiratory Disorders. In: Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn. 6 edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 553-77.
  39. Pilling E (adapted from Adiotomre P and Kacheroo K). Pulmonary Haemorrhage (neonatal). North Trent Neonatal Network Clinical Guideline. [Internet]. [Revisado em dezembro 2012; citado em setembro 2014]. Disponível em: <http://www.northtrentneonatal.nhs.uk/UserFiles/File/Guidelines/Pulmonary%20haemorrhage%20-2013.pdf>
  40. Gomella T, Cunningham M. Neonatology. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2012. P. 343-5.
  41. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. Crit Care Res Pract. 2011;2011:854142.
  42. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. Pediatr Nephrol. 2013 Apr;28(4):661-6.
-

---

# **CAPÍTULO III**

ARTIGO ORIGINAL

---

## 3.1 ARTIGO ORIGINAL

**INFLUÊNCIA DO MANEJO HÍDRICO NA HEMORRAGIA PULMONAR EM  
PREMATUROS DE EXTREMO BAIXO PESO: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

---

---

**RESUMO**

**Objetivos:** Avaliar a associação entre manejo hídrico e ocorrência de hemorragia pulmonar em prematuros de extremo baixo peso. Investigar algumas condições pré-natais e pós-natais como possíveis fatores de risco para hemorragia pulmonar em prematuros.

**Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo tipo caso-controle retrospectivo, por meio da análise de prontuários, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, abrangendo o período entre 2003 e 2013. Todos os nascidos vivos com 1000 g ou menos que apresentaram quadro clínico de hemorragia pulmonar maciça foram elegíveis para o estudo. Recém-nascidos sem hemorragia pulmonar, da mesma faixa de peso e/ou idade gestacional, nascidos consecutivamente a cada caso, foram selecionados como controles.

**Resultados:** Participaram deste estudo 56 recém-nascidos com peso de nascimento até 1000 g, sendo 28 casos e 28 controles. Os que tiveram hemorragia pulmonar apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar, ocorrendo 23 óbitos (82,1%), em comparação aos controles, que totalizaram 12 óbitos (42,9%) ( $p=0,006$ ). Hemorragia intracraniana foi diagnosticada em 12 dos 28 casos (48%) e em quatro dos 28 controles (14%) ( $p=0,01$ ). A diurese do segundo dia de vida foi menor no grupo com hemorragia pulmonar (2,5 ml/kg/h) em comparação aos controles (3,5 ml/kg/h) ( $p=0,019$ ). No grupo de casos, a redução do volume hídrico infundido associou-se ao desfecho: dos 21 pacientes que tiveram restrição hídrica, 15 (71,5%) sobreviveram à hemorragia pulmonar, enquanto todos os pacientes em que não foi realizada a redução de volume tiveram óbito relacionado à hemorragia pulmonar ( $p=0,003$ ). A redução de volume associada ao uso de diurético também foi associada a menor risco de morte pela hemorragia pulmonar, sendo que em 14,2% dos que usaram essa combinação e em 69,2% dos que não usaram, ocorreu óbito devido à hemorragia pulmonar ( $p=0,006$ ).

**Conclusões:** Os resultados sugerem que a retenção hídrica pode estar associada à ocorrência de hemorragia pulmonar, e que o manejo com restrição de volume infundido e administração de diuréticos, logo após o início da hemorragia, pode ser efetivo na redução da mortalidade.

**Palavras Chave:** Hemorragia Pulmonar; Recém-Nascido Prematuro; Recém-Nascido de Extremo Baixo Peso; Neonatologia; Cuidado Intensivo.

---

**ABSTRACT**

**Objectives:** To assess the association between fluid management and occurrence of pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants. To investigate some prenatal and postnatal conditions as possible risk factors for pulmonary hemorrhage in premature infants.

**Patients and Methods:** A retrospective case-control study was conducted through analysis of medical records, in the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil, including the period between 2003 and 2013. All infants with birth weight less than or equal to 1000 g who developed a clinical picture of massive pulmonary hemorrhage were eligible for the study. Infants without pulmonary hemorrhage, at the same range of weight and/or gestational age, born consecutively to each case, were selected as controls.

**Results:** Fifty-six patients with birth weight less than or equal to 1000 g, 28 cases and 28 controls, participated in the study. Newborns with pulmonary hemorrhage had higher in-hospital mortality, occurring 23 deaths (82.1%), when compared with controls, who had 12 deaths (42.9%) ( $p=0.006$ ). Intracranial hemorrhage was diagnosed in 12 of 28 infants with pulmonary hemorrhage (48%) and in four of 28 control infants (14%) ( $p=0.01$ ). Diuresis in the second day of life was lower in the pulmonary hemorrhage group (2.5 mL/kg/h) compared with controls (3.5 mL/kg/h) ( $p=0.019$ ). In the group of cases, reduction of the infused volume was associated with the outcome for pulmonary hemorrhage: of the 21 patients who had fluid restriction, 15 (71.5%) survived to pulmonary hemorrhage, whereas all patients in whom the reduction in volume was not performed had pulmonary hemorrhage-related death ( $p=0.003$ ). Volume reduction associated with the use of diuretic was also associated with lower risk of death from pulmonary hemorrhage: in 14.2% of those who used this combination and 69.2% of those who did not use, death due to pulmonary hemorrhage occurred ( $p=0.006$ ).

**Conclusions:** These results suggest that fluid retention may be associated to the occurrence of pulmonary hemorrhage and that the management with infused volume restriction and diuretic administration shortly after the start of pulmonary hemorrhage can be effective in reducing mortality.

**Key Words:** Pulmonary Hemorrhage; Infant, Premature; Infant, Extremely Low Birth Weight; Neonatology; Intensive Care.

---

**INTRODUÇÃO**

A hemorragia pulmonar (HP) ocorre caracteristicamente em recém-nascidos pré-termo, especialmente naqueles de extremo baixo peso. Na hemorragia pulmonar maciça (HPM), além da presença de fluído com sangue não traumático no tubo endotraqueal ou na traqueia, o paciente apresenta piora súbita, com deterioração da sua condição cardiorrespiratória, necessitando aumento do suporte ventilatório.<sup>1-3</sup> A incidência mundial de HP é de 0,5 a 11% entre a população de neonatos de muito baixo peso, e a mortalidade é alta, entre 50% e 82%.<sup>2, 4-6</sup>

A melhora nos cuidados intensivos aos recém-nascidos de muito baixo peso tem possibilitado maior sobrevida dos mesmos e, com isso, algumas patologias pouco estudadas anteriormente têm sido objeto de interesse crescente, como é o caso da HP. A prevalência de prematuridade tem apresentado tendência crescente desde a década de 1990, e as maiores causas de mortalidade infantil no Brasil são as condições perinatais, associadas em sua maioria (61,4%) à prematuridade.<sup>7</sup> Sendo assim, para que haja diminuição da mortalidade neonatal, sobretudo em sua fase precoce, é importante investir nesse grupo de muito baixo peso de nascimento.

Em sua fisiopatologia, a HP tem sido considerada um edema pulmonar hemorrágico, fato evidenciado por ser o hematócrito do sangue do aspirado traqueal bem menor que o hematócrito venoso.<sup>8</sup> Por ser classificada como edema, acredita-se que tal condição possa ser diretamente afetada pela restrição hídrica. Alguns estudos sobre outras patologias têm demonstrado que o balanço hídrico positivo pode levar a um pior prognóstico.<sup>9-15</sup> Assim sendo, o adequado manejo com relação ao volume hídrico pode ter importância na incidência e prognóstico da HP. Outros fatores que apresentam associação com o prognóstico ou com piores desfechos para o edema pulmonar hemorrágico são a persistência do canal arterial (PCA) e o hiperfluxo pulmonar.<sup>4,16</sup> Os fatores de risco reportados para HP incluem prematuridade extrema, PCA, restrição do crescimento intrauterino, tratamento com surfactante, uso de ventilação mecânica, não uso de corticoide antenatal, hipóxia, hipotermia, baixos escores de Apgar e hemorragia intracraniana.<sup>5,16,17</sup>

Ainda existem muitas dúvidas com relação à fisiopatologia e ao tratamento da HP em recém-nascidos pré-termo, assim como quanto ao papel do volume hídrico na sua evolução. O manejo da HP é controverso: alguns autores sugerem não administrar

---

grandes volumes de sangue, pois tal conduta poderia piorar o edema pulmonar hemorrágico;<sup>18</sup> já outros, sugerem transfusão vigorosa de hemoderivados para repor sangue e fatores de coagulação.<sup>19</sup> Entretanto, não há estudo que levante evidências concretas para qualquer um dos tratamentos propostos. Se a hipervolemia faz parte da etiologia da HP e o edema pulmonar é um componente significativo, a reposição agressiva de volume não encontraria sustentação na fisiopatologia.

Diante deste cenário controverso, o presente estudo teve por objetivo avaliar a associação entre o manejo hídrico e a ocorrência de HP em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso de nascimento, além de investigar algumas condições pré-natais e pós-natais como possíveis fatores de risco para HP nesses pacientes.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Foi conduzido um estudo de caso-controle retrospectivo, através da análise de prontuários, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, abrangendo o período entre 2003 e 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Os critérios de inclusão no grupo de casos de HP foram: nascimento dentro do período do estudo, peso de nascimento menor ou igual a 1000 g e quadro clínico de HPM, definida segundo critérios pré-estabelecidos: presença de sangue na aspiração do tubo endotraqueal com deterioração clínica importante, requerendo aumento do suporte ventilatório (incluindo maior fração inspirada de oxigênio). Para cada caso foi selecionado um controle nascido logo após (gemelar ou não), na mesma faixa de peso ou mesma faixa de idade gestacional, que não apresentou HP. Foram excluídos do estudo os pacientes com malformações congênitas, cardiopatias congênitas que não a PCA, e os transferidos de outros serviços com mais de um dia de vida.

Foram obtidos dados sobre o volume hídrico infundido, a diurese e o balanço hídrico nos primeiros três dias de vida. As outras variáveis pós-natais investigadas incluíram peso de nascimento, idade gestacional, sexo, índice de Apgar, uso de surfactante, presença de PCA, uso de indometacina ou ibuprofeno, medidas de ressuscitação na sala de parto, presença de hemorragia intracraniana, temperatura à admissão, óbito relacionado à HP e óbito por outras causas. Como variáveis pré-natais,

---

foram consideradas tipo de parto, gemelaridade, idade materna, cor da mãe, presença de cuidado pré-natal, presença de doença hipertensiva materna, uso de corticoide antenatal, presença de corioamnionite e restrição do crescimento intrauterino.

Um óbito foi considerado como relacionado à HP quando ocorreu no momento da HP ou em até 24 horas após, por insuficiência respiratória ou choque. Considerou-se redução acentuada de volume a diminuição de líquidos administrados nas horas subsequentes à HP de, no mínimo, 10 % da infusão basal. A hemorragia intracraniana foi diagnosticada por ultrassonografia.

Os dados foram organizados em uma planilha do Excel e analisados pelo programa Epi Info 7. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias entre os grupos foi aplicado o teste t de Student e, em casos de assimetria, o teste de Mann-Whitney. Na comparação de proporções, foram aplicados os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## **RESULTADOS**

Trinta prematuros nascidos no período em estudo atenderam aos critérios de inclusão, sendo que dois foram excluídos porque haviam sido transferidos de outro hospital com três dias de vida. Permaneceram no estudo 28 pacientes no grupo da HP, sendo selecionado o mesmo número de controles.

As características da amostra e os principais fatores de risco estudados estão apresentados na Tabela 1. Foram significativas apenas as diferenças na presença de corioamnionite e no número de doses de surfactante nos primeiros dias de vida entre o grupo de casos e o de controles.

---

---

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	Grupo HP (n=28)	Grupo Controle (n=28)	p
Idade materna – anos, média±DP	28,8±7,1	27,5±5,9	0,451
Cor materna branca – n (%)	22 (78,6)	20 (71,4)	0,758
Realizou pré-natal – n (%)	24 (85,7)	28 (100)	0,111
Número de consultas pré-natais – média±DP	3 (2-5)	2 (2 – 4)	0,329
Doença hipertensiva materna – n (%)	14 (50,0)	8 (28,6)	0,171
<b>Corioamnionite – n (%)</b>	<b>2 (7,1)</b>	<b>10 (35,7)</b>	<b>0,023</b>
Parto cesáreo – n (%)	19 (67,9)	15 (53,6)	0,412
Gemelar – n (%)	7 (25,0)	7 (25,0)	1,000
Uso de corticoide antenatal – n (%)	16 (57,1)	18 (64,3)	0,784
Idade gestacional – semanas, média±DP	26,0±1,9	26,5±1,4	0,302
Peso ao nascer – gramas, média±DP	733,4±130,9	772,3±152,1	0,309
CIUR – n (%)	7 (25,0)	10 (35,7)	0,561
Sexo masculino – n (%)	17 (60,7)	11 (39,3)	0,181
Apgar 1º minuto – mediana (intervalo interquartil)	5 (3-6)	6 (3-8)	0,334
Apgar 5º minuto– mediana (intervalo interquartil)	7 (6-8)	8 (6-9)	0,259
Uso de indometacina / ibuprofeno – n (%)	18 (64,3)	15 (53,6)	0,587
Temperatura de admissão – °C, média±DP	35,1±1,1	35,5±0,9	0,099
Uso de surfactante	26 (92,9)	24 (85,7)	0,669
<b>Nº de doses de surfactante</b>			
Zero – n (%)	2 (7,1)	2 (7,1)	
Uma – n (%)	9 (32,1)	18 (64,3)	<b>0,044</b>
Duas ou mais – n (%)	17 (60,7)	8 (28,6)	
Uso de oxigênio na sala de parto – n (%)	24 (85,7)	17 (60,7)	0,070
VPPSP – n (%)	21 (75,0)	14 (50,0)	0,098
Intubação na sala de parto – n (%)	13 (46,4)	14 (50,0)	1,000
Persistência de canal arterial – n (%)	12 (42,9)	10 (35,7)	0,784

Grupo HP: grupo com hemorragia pulmonar; DP: desvio padrão; CIUR: crescimento intrauterino restrito; VPPSP: ventilação com pressão positiva em sala de parto.

A maior parte dos casos de HP ocorreu entre o segundo (12 casos, 42%) e o terceiro (13 casos, 46%) dias de vida. Quanto aos desfechos estudados, o grupo com HP apresentou maior mortalidade intra-hospitalar, ocorrendo 23 óbitos (82,1%) do total de 28 pacientes, enquanto entre os 28 controles ocorreram 12 óbitos (42,9%) (p=0,006). Entre os 23 óbitos do grupo de casos, 12 foram relacionados diretamente à HP.

Houve mais diagnósticos de hemorragia intracraniana no grupo de casos: 12 (48%), em comparação a quatro (14%) no grupo controle (p=0,01).

Quando os grupos foram comparados em relação à diurese e ao volume administrado nos primeiros três dias de vida, a diurese do segundo dia de vida foi significativamente menor no grupo da HP do que no grupo controle (2,5 vs. 3,5 ml/kg/hora, respectivamente) ( $p=0,019$ ). Para os demais aspectos e dias de vida, as diferenças não foram significativas (Tabela 2).

**Tabela 2** - Dados sobre volume e balanço hídrico entre os grupos

Variáveis	Grupo HP (n=28)	Grupo Controle (n=28)	p
Diurese – ml/kg/hora			
mediana (amplitude interquartil)			
1º dia	2,15 (1,36-3,18)	2,35 (1,28-3,90)	0,523
<b>2º dia</b>	<b>2,50 (1,60-3,50)</b>	<b>3,70 (2,20-5,40)</b>	<b>0,019</b>
3º dia	3,80 (2,70-5,25)	3,50 (2,48-3,85)	0,118
Balanço hídrico – ml			
mediana (amplitude interquartil)			
1º dia	13,6 (2,30-18,7)	9,8 (-0,28-24,1)	0,749
2º dia	12,3 (4,58-45,4)	6,3 (-11,0-25,8)	0,132
3º dia	1,40 (-18,3-33,7)	20,2 (8,55-36,4)	0,060
Volume infundido – ml			
média (desvio padrão)			
1º dia	79,6±10,7	75,6±9,2	0,139
2º dia	91,2±14,0	84,9±17,2	0,145
3º dia	91,1±17,7	96,4±19,0	0,315

Grupo HP: grupo com hemorragia pulmonar

Analisando-se apenas o grupo de casos de HP, verificou-se associação entre manejo hídrico imediatamente após o diagnóstico de HP e ocorrência de óbito relacionado à HP. A restrição hídrica após a HP, tanto isoladamente quanto associada ao uso de diurético, foi significativamente associada à sobrevivência imediata dos pacientes. Todos os seis pacientes em que a redução de volume não foi realizada tiveram o desfecho com óbito relacionado à hemorragia pulmonar. O uso de diuréticos isoladamente, embora com tendência a representar um fator de proteção (*odds ratio*=0,26, intervalo de confiança 95% 0,05-1,23), não teve associação estatisticamente significativa com a mortalidade. O uso de hemocomponentes também não mostrou associação significativa (Tabela 3).

**Tabela 3** - Associação entre óbito relacionado à hemorragia pulmonar e variáveis referentes ao manejo hídrico, em 27\* pacientes do grupo de casos

Variáveis	Óbito relacionado à hemorragia pulmonar		p
	Sim (n=12)	Não (n=15)	
<b>Redução do volume</b>			
Sim (n=21)	6/21 (28,5%)	15/21 (71,5%)	<b>0,003</b>
Não (n=6)	6/6 (100%)	0/6 (0%)	
Uso de diurético			
Sim (n=16)	5/16 (31,2%)	11/16 (68,8%)	0,130
Não (n=11)	7/11 (63,6%)	4/11 (36,4%)	
<b>Redução do volume e uso de diurético</b>			
Sim (n=14)	3/14 (21,4%)	11/14 (78,6%)	<b>0,021</b>
Não (n=13)	9/13 (69,2%)	4/13 (30,8%)	
Transfusão de hemocomponentes			
Sim (n=14)	8/14 (57,1%)	6/14 (42,9%)	0,252
Não (n=13)	4/13 (30,7%)	9/13 (69,3%)	

\*Excluído 1 paciente que foi a óbito antes de ser possível a intervenção.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foi observada uma associação entre a redução da diurese e a ocorrência de HP. O estudo mostrou também que, uma vez ocorrida a HP, medidas que visam reduzir o edema associaram-se à melhora do desfecho clínico. Apesar de essa patologia ser considerada um edema pulmonar em sua origem, pela primeira vez avaliou-se mais especificamente o manejo hídrico do paciente como fator de risco e como fator relacionado ao desfecho clínico. O estudo tem limitações por ser retrospectivo e incluir um número relativamente pequeno de pacientes, o que provavelmente dificultou a identificação de alguns fatores de risco classicamente associados à ocorrência de HP. Entretanto, a seleção dos controles foi bastante criteriosa, obtendo-se dois grupos bem pareados e não havendo, no período do estudo, grandes alterações de condutas ou mesmo de resultados clínicos relacionados a outros problemas da prematuridade.

Quando avaliada a associação de fatores de risco para HP classicamente descritos, como hipotermia, não uso de corticoide antenatal e PCA, estes não se mostraram significativos, possivelmente pela pequena amostra do estudo. PCA sintomática expressiva foi associada com HP nos estudos de Kluckow et al.<sup>16</sup> e Garland et al.,<sup>4</sup> que descreveram PCA evidenciada no momento ou antes da HP. Finlay et al.<sup>17</sup> mostraram que a identificação precoce e o tratamento da PCA podem reduzir a incidência de HP.

Quanto à associação entre a situação hídrica dos pacientes no primeiro e no segundo dia de vida, que são os dias que antecederam a HP na grande maioria dos casos, a diurese reduzida no segundo dia de vida foi significativamente associada à HP, o que não havia sido descrito anteriormente. Um balanço hídrico positivo já havia sido associado com piora de desfechos e maior mortalidade em prematuros, mas não especificamente relacionado à HP. Uma vez que o estudo de caso-controle não determina relações de causa e efeito, tanto a redução da diurese pode ter contribuído para a ocorrência da HP, como esta pode ter sido um marcador da retenção hídrica que já estava ocorrendo nos pulmões dos neonatos que acabaram desenvolvendo o quadro de HP.

Neste estudo a mortalidade foi de 82,1% para o grupo com HP. A HP em prematuros é, reconhecidamente, um evento grave e de alta mortalidade; entretanto, em geral os estudos não limitaram o peso dos recém-nascidos a 1000 g no máximo.<sup>2,6</sup> Dessa forma, seria esperada maior mortalidade nesta amostra.

Estudando o manejo hídrico depois de estabelecida a HP, verificou-se uma mortalidade relacionada à HP menor nos neonatos em que uma atitude imediata de redução de volume infundido ou redução de volume juntamente com o uso de diurético foi instituída. Esta associação foi importante, tendo ocorrido óbito em todos os seis pacientes em que não foi reduzido o volume, enquanto nos 21 em que houve uma redução de volume evidente, apenas 28,5% foram a óbito. A HP, em sua fisiopatologia, é considerada um edema pulmonar hemorrágico; sendo assim, talvez o tratamento com restrição hídrica seja o mais indicado. A presença de sangue (ou secreção sanguinolenta no tubo), hipóxia e choque induzem o médico a repor volume, transfundir sangue e repor fatores de coagulação. Entretanto, a maioria desses pacientes com HP não estão hipovolêmicos; o choque pode ocorrer secundariamente à hipóxia. Apesar disso, nenhum estudo, até hoje, tentou abordar este aspecto no manejo da HP no prematuro. A presença de diferentes manejos hídricos nessa condição, dentro de uma mesma unidade, demonstra

---

a falta de evidências e as controvérsias nesse assunto. É possível encontrar autores de livros de Neonatologia sugerindo que a HP deve ser manejada com reposição agressiva de volume,<sup>18</sup> enquanto outros sugerem muito cuidado na reposição de volume.<sup>19</sup> Uma terapia ativa, visando reduzir rapidamente o volume intravascular do prematuro e tentando, dessa forma, parar o sangramento, não é descrita na literatura. Vários neonatologistas no hospital onde este estudo foi realizado têm utilizado esta abordagem, mas não é possível atribuir a baixa mortalidade encontrada neste estudo diretamente ao manejo hídrico, pois as condutas diferentes indicam equipes diferentes.

Um estudo em recém-nascidos a termo com lesão renal mostrou que o balanço hídrico positivo associou-se à maior mortalidade.<sup>15</sup> Também há estudos feitos em adultos sugerindo que o balanço hídrico positivo pode estar associado a pior prognóstico em pacientes com lesão pulmonar aguda.<sup>9</sup> Em crianças, o balanço hídrico positivo também foi associado com pior prognóstico e maior mortalidade em algumas doenças,<sup>10-12</sup> e alguns autores mostraram que a intervenção precoce no balanço hídrico positivo diminuiu os resultados desfavoráveis, incluindo mortalidade.<sup>13,14</sup>

No presente estudo não houve diferença quanto ao uso ou não de surfactante; os dois grupos utilizaram surfactante igualmente. Por outro lado, houve diferença significativa com relação ao número de doses de surfactante: nos pacientes com HP foram utilizadas mais doses de surfactante (duas ou três). Entretanto, alguns pacientes podem ter recebido surfactante porque apresentavam uma doença da membrana hialina mais grave e por já estarem iniciando um processo de edema pulmonar e hemorragia, portanto já com evolução de um quadro de HP. Além disso, a associação pode ter sido influenciada pelo uso de surfactante como tratamento para a HP, dado que não foi possível identificar retrospectivamente.

A relação entre HP e uso de surfactante tem sido estudada.<sup>5,6,17,20-23</sup> Em alguns estudos, como os de Raju e Langenberg,<sup>5</sup> Finlay et al.,<sup>17</sup> Van Houten et al.<sup>21</sup> e Pappin et al.,<sup>22</sup> o surfactante foi considerado fator de risco para HP em recém-nascidos pré-termo. Já em outros estudos, como o de Yen et al.<sup>6</sup> e o de Amizuka et al.,<sup>20</sup> o surfactante pode ter sido utilizado para o tratamento da HP. No presente estudo, não foi possível saber se o maior número de doses de surfactante foi causa ou consequência da HP. Os autores que defendem o uso do surfactante para tratamento da HP referem que a hemoglobina, as proteínas do plasma e os lipídios da membrana celular (componentes no edema pulmonar

---

hemorrágico) podem inativar o surfactante pulmonar endógeno e prejudicar a mecânica pulmonar.<sup>6,20</sup>

A PCA está associada à HP em prematuros, conforme já tem sido relatado na literatura.<sup>4,16,17,20</sup> Neste estudo não houve diferença significativa com relação à presença de PCA nem ao uso de indometacina ou de ibuprofeno. Talvez essa diferença não tenha sido encontrada porque nos dois grupos foi utilizada indometacina profilática, e porque a maioria dos pacientes não tinha ecocardiograma e/ou apresentava uma PCA assintomática. Kluckow et al.<sup>16</sup> descreveram a relação entre PCA, fluxo sanguíneo pulmonar e HP. Alfaleh et al.<sup>24</sup> mostraram que a indometacina profilática reduziu o risco de HP severa em 35% dos pacientes na primeira semana de vida. Também Garland et al.,<sup>4</sup> em um estudo de coorte retrospectivo, associaram a PCA com HP em prematuros.

No presente estudo ocorreram mais casos de hemorragia intracraniana no grupo da HP, e metade dos pacientes que foram a óbito apresentavam hemorragia intracraniana. Outros estudos também relataram maior incidência de hemorragia intracraniana nos pacientes com HP. Especula-se que com a ocorrência da coleção hemática extravascular possa ocorrer a cessação da HP, se houver redução no volume intravascular.

A corioamnionite já foi considerada como fator de risco para HP: De Felice et al.<sup>25</sup> demonstraram a importância da corioamnionite subclínica para o desenvolvimento de HP em prematuros de extremo baixo peso. Entretanto, no presente estudo, a corioamnionite foi mais frequente no grupo controle do que no grupo da HP. Também no estudo de Tomaszewska et al.<sup>2</sup> a corioamnionite foi mais frequente no grupo controle, mas os autores não comentam o motivo dessa diferença, cujo significado poderá ser mais investigado em futuros estudos. Especula-se que alguma medida tomada em função das manifestações de corioamnionite possa representar um fator protetor em relação à HP.

Apesar das limitações deste estudo, já assinaladas acima, estes resultados podem ter implicações para a prática clínica, além de estimularem a realização de outras investigações na mesma linha. Os dados aqui descritos mostram que é importante o cuidado com o manejo hídrico antes e após a HP. No momento da HP, a tentativa de redução rápida do volume total circulante pode ter impacto na evolução clínica, o que seria compatível com a etiologia do edema pulmonar hemorrágico.

Em conclusão, os resultados sugerem que o manejo hídrico com redução de volume infundido, visando diminuir rapidamente o edema pulmonar, uma vez

---

estabelecida a HP, parece ser importante e possivelmente reduza a mortalidade da HP em prematuros de extremo baixo peso. Estudos adicionais são necessários para estabelecer quais estratégias devem ser adotadas e avaliar seu real impacto na mortalidade por HP.

## REFERÊNCIAS

1. 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 Oct; 43(10): 997-1003.
  2. 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 Jul;153(7):715-21.
  3. 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 Jul;81(1):F40-4.
  4. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 1994 Nov;94(5):719-23.
  5. Raju TN, Langeberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1993 Oct; 123(4):603-10.
  6. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Tsao PN. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birthweight preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2013 Oct;54(5):330-4.
  7. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG, Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saúde Pública*. 2008 Oct; 42(5): 957-64.
  8. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics*. 1973 Feb;51(2):175-87.
  9. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011; 2011:854142.
  10. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, Bunchman TE, Baker C, Mottes T, McAfee N, Barnett J, Morrison G, Rogers K,
-

- Fortenberry JD. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):653-8.
11. Randolph AG, Forbes PW, Gedeit RG, Arnold JH, Wetzel RC, Luckett PM, O'Neil ME, Venkataraman ST, Meert KL, Cheifetz IM, Cox PN, Hanson JH; Pediatric Acute Lung Injury & Sepsis Investigators (PALISI) Network. Cumulative fluid intake minus output is not associated with ventilator weaning duration or extubation outcomes in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Nov;6(6):642-7.
  12. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, Hackbarth R, Somers MJ, Baum M, Symons JM, Flores FX, Benfield M, Askenazi D, Chand D, Fortenberry JD, Mahan JD, McBryde K, Blowey D, Goldstein SL. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010 Feb; 55(2):316-25.
  13. Bojan M, Gioanni S, Vouhe PR, Journois D, Pouard P. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):474-81.
  14. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, Gaies MG, Annich GM, Kershaw DB, Shanley TP, Heung M. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2012 Sep; 40(9):2694-9.
  15. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montensanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol.* 2013 Apr;28(4):661-6.
  16. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000 Jul; 137(1):68-72.
  17. Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000 Nov; 159(11):870-1.
  18. Hansen T, Corbert A. Pulmonary physiology of the Newborn In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 562-75.
  19. Whitsett JA, Rice WR, Werner BB, Wert SE. Acute Respiratory Disorders. In: Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology: Pathophysiology e Management of the Newborn.* 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2005. P. 553-77.
-

20. Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Ogawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr.* 2003 Oct;162(10):697-702.
  21. Van Houten J, Long W, Mullett M, Finer N, Derleth D, McMurray B, Peliowski A, Walker D, Wold D, Sankaran K. Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: an autopsy evaluation. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr.* 1992 Feb;120(2 Pt 2):S40-4.
  22. Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intra-alveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr.* 1994 Apr; 124(4):621-6.
  23. 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 Jul;81(1):F40-4.
  24. 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 Feb; 121(2):e233-8.
  25. De Felice C, Latini G, Ginaneschi C, Santopietro R, Toti P, Fanetti G, et al. Subclinical chorioamnionitis: an unrecognized risk factor for severe pulmonary haemorrhage in extremely low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 2005 Feb;164(2):111-2.
-

---

# **CAPÍTULO IV**

## CONCLUSÕES

#### 4.1 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou uma associação entre hemorragia pulmonar (HP) e restrição do aporte hídrico em prematuros de extremo baixo peso. Foi observada associação entre a redução da diurese e a HP. Observou-se também que medidas que visam reduzir o edema melhoram o desfecho clínico da HP.

Investigando o manejo hídrico após a HP ser estabelecida, verificou-se menor mortalidade relacionada à HP nos casos em que medidas imediatas de redução do volume hídrico infundido, tanto isoladamente quanto associadas ao uso de diurético, foram instituídas. Todos os seis pacientes em que não foi detectada a redução do volume infundido foram a óbito. Entre os recém-nascidos em que houve uma redução de volume evidente, apenas 28,5% evoluíram para óbito.

Os fatores de risco pré-natais investigados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (casos e controles), excetuando-se a presença de corioamnionite, que foi mais prevalente no grupo controle.

Em relação ao uso de surfactante, não houve diferença significativa quanto a usar ou não essa medicação. O número de doses foi maior nos pacientes com HP, mas a relação causal não pôde ser estabelecida.

Os resultados sugerem que o manejo hídrico visando reduzir rapidamente o edema pulmonar, uma vez estabelecida a HP, pode ter impacto na mortalidade por esta causa. Estudos adicionais são necessários para estabelecer quais estratégias devem ser adotadas e avaliar seu impacto na mortalidade por HP.

---