

SÉRGIO TADEU MARTINS/MARBA <sup>r</sup>/2007

**HEMORRAGIA PERIVENTRICULAR-INTRAVENTRICULAR:  
INCIDÊNCIA EM RECÊM-NASCIDOS VIVOS E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM IDADE GESTACIONAL, PESO,  
CRESCIMENTO INTRA-UTERINO E ÓBITO NEONATAL**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE  
DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA A OBTENÇÃO  
DO TÍTULO DE MESTRE EM PEDIATRIA

ORIENTADOR: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA BRENELLI <sup>r</sup>

UNICAMP

1993

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

9316692

UNICAMP	BC
Nº	
	19628
	261/93
	X
	C\$ 100.000,00
	28/12/92

CM-00046551-6

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

M327h Marba, Sergio Tadeu Martins  
Hemorragia periventricular-intraventricular : incidencia em recém-nascidos e sua associacao com idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino e obito neonatal / Sergio Tadeu Martins Marba. -- Campinas, SP : [s.n.], 1993.

Orientador : Maria Aparecida Brenelli.  
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas.

1. Hemorragia cerebral. 2. Recem-nascido. 3. Ultra-som.  
I. Brenelli, Maria Aparecida. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas. III. Titulo.

20. CDD. -616.8  
-618.920 1  
-618.22

Indices para Catalogo Sistemático:

1. Hemorragia cerebral 616.8
2. Recem-nascido 618.920 1
3. Ultra-som 618.22

## DEDICATÓRIA

Sophie, minha esposa, pelo amor,  
companheirismo, dedicação e valiosa  
ajuda na elaboração deste trabalho.

*"Enfin savoir attendre  
et vivre chaque jour  
comme un état de grâce  
et nous aimer toujours"*

*(P. Bachelet)*

Marcelo e Luiza, meus filhos, que souberam compreender minha ausência e pelas alegrias que me proporcionam.

Roberto e Lourdes, meus pais, por todas as oportunidades que me deram.

Recém-nascidos, para que tenham melhor sorte...

## AGRADECIMENTOS

Profa. Dra. Maria Aparecida Brenelli, pela amizade, confiança e apoio a minha carreira universitária e à realização deste trabalho.

Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, pelo interesse e disponibilidade na análise deste trabalho.

Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pelas valiosas sugestões.

Dr. Fernando Perazzini Facchini, pelo exemplo de profissional, pelo constante estímulo e pela idéia deste trabalho, com ampla visão da Neonatologia.

Dra. Michèle Monset-Couchard, pela amizade, carinho, ensinamentos e importante contribuição franco-brasileira.

Dr. Emílio Marussi, pela amizade, estímulo e visão contemporânea dos rumos da ultra-sonografia.

Aos amigos do Serviço de Neonatologia do CAISM\UNICAMP: Dr. Abimael A. Netto, Dr. Adriano Marques, Dr. Francisco Mezzacappa Filho, Dra. Gisele Marafon, Dra. Izilda R.M. Rosa, Dra. Maria Aparecida S.M. Mezzacappa, Dra. Mônica A. Pessoto, pela amizade e confiança em meu trabalho.

Aos médicos contratados do Serviço de Neonatologia do CAISM\UNICAMP: Dra. Ana Cristina Pinto, Dra. Catarina G. Januário, Dr. Gilson D. Kawassaki, Dra. Jussara L. Souza, Dra. Lúcia H. L. Bueno, Dra. Roseli Calil, Dra. Sílvia M. M. Costa e Dra. Soraia D. M. Ribeiro, pela amizade e confiança.

Profa. Dra. Maria Valeriana L. Ribeiro Moura pelo apoio junto ao Departamento de Neuropediatria.

Sérgio Vera Schneider e Maria Helena de Souza, pela análise estatística deste trabalho.

Prof. Dr. Luiz Alberto Magna, pelo estímulo pessoal e pela atuação como diretor da FCM\UNICAMP.

Dra. Maria Helena dos Santos, pelos primeiros ensinamentos em ultra-sonografia cerebral.

Profa. Dra. Ellen E. Hardy, pela orientação metodológica .

A Profa. Dra. Albina Milani Altemani, Prof. Dr. Luciano S. Queiroz e Dr. Luis E. Vinagre, pela realização e ajuda nos exames anatomopatológicos.

A equipe da ASTEC: Sueli Chaves, Fernanda Atibaia, Izabel Gardenal, Rosário Rodrigues, Neder Piagentini e Marisa Damasceno, pela ajuda neste trabalho.

E também, pelo estímulo e auxílio na realização deste trabalho, agradeço sinceramente:

A equipe de Enfermagem chefiada pela Enfa. Maria Cristina S. M. Prini e as auxiliares e atendentes, representadas por Fátima, Nerci, Sônia e Vera.

Ao pessoal técnico-administrativo e auxiliares de enfermagem do Setor de Ecografia do Departamento de Tocoginecologia chefiadas pela secretária Silvia H. Furlan.

Todos colegas, docentes do Departamento de Pediatria e Tocoginecologia da FCM/UNICAMP.

Aos médicos residentes e graduandos do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP.

As secretárias Ana Maria e Elis Cristina.

Ao Rhama Freitas Silva e Helaine Milanez

Aos amigos, José Luiz e Lúcia Paiva, Eliana Amaral e Rosana Matteo Ferraz.

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

AIG	- Adequado para a idade gestacional
B	- Coeficiente de regressão
CAISM	- Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
E.P.	- Erro Padrão
ERSA	- Escritório Regional de Saúde
Et al.	- E outros
E.U.A	- Estados Unidos da América
D.P.	- Desvio padrão
FSC	- Fluxo sanguíneo cerebral
g	- Grama
GIG	- Grande para a idade gestacional
HPIV	- Hemorragia periventricular-intraventricular
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
M	- Média
N	- Número de casos
p	- p valor
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
r	- Correlação
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
>	- Maior
≥	- Maior ou igual
<	- Menor
≤	- menor ou igual
%	- Porcentagem

## SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO .....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	08
2.1. Incidência .....	08
2.2. Neuropatologia .....	12
2.3. Patogênese .....	17
2.4. Manifestações clínicas .....	23
2.5. Diagnóstico .....	25
2.6. Prognóstico .....	34
3. OBJETIVOS .....	39
3.1. Objetivo geral .....	39
3.2. Objetivos específicos .....	39
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	41
4.1. Casuística .....	41
4.2. Método diagnóstico .....	42
4.3. Variáveis estudadas .....	44
4.4. Coleta de dados .....	46
4.5. Processamento de dados .....	46
4.6. Análise dos dados .....	47
4.7. Aspectos éticos .....	48

5. RESULTADOS .....	48
5.1. Incidência .....	49
5.2. Associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV .....	51
5.3. Associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV com o óbito neonatal .....	60
6. DISCUSSÃO .....	67
6.1. Incidência .....	67
6.2. Associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV .....	77
6.3. Associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV com o óbito neonatal .....	82
7. CONCLUSÕES .....	89
8. ANEXOS	
8.1. ANEXO I: Ficha pré-codificada .....	90
8.2. ANEXO II: Descrição dos recém-nascidos com óbito precoce .....	92
8.3. ANEXO III: Associação do tempo do óbito com HPIV .....	95
8.4. ANEXO IV: Correlação entre o exame ultra- sonográfico e anatomopatológico .....	97
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	98

## RESUMO

Com a finalidade de analisar a hemorragia periventricular-intraventricular (HPIV) no Serviço de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, foram estudados 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas, no período entre abril de 1991 e agosto de 1992. Para o diagnóstico, utilizou-se a ultra-sonografia transfontanelar ou o exame anatomopatológico cerebral. A incidência de HPIV foi de 37%, com 31% grau I, 43% grau II, 18% grau III e 8% grau IV. Numa primeira etapa avaliou-se a associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV; em uma segunda etapa, a associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV, em relação ao óbito neonatal. Para o cálculo estatístico, foram utilizadas a análise univariada e múltipla com regressão logística. Apenas o peso permaneceu como fator de risco independente, tanto para a HPIV como para o óbito neonatal. Em relação à idade gestacional, ela foi fator de risco significativo para a HPIV somente na análise univariada. Em relação ao óbito neonatal, tanto a idade gestacional como a HPIV foram fatores de risco somente na análise univariada. Concluiu-se que a HPIV é uma patologia de alta incidência neste grupo de crianças e que o peso foi o único fator de risco independente associado à HPIV e ao óbito neonatal.

## SUMMARY

With the purpose of studying periventricular-intraventricular hemorrhage in the Neonatology Service of the Center for Integral Assistance to Women's Health, 169 newborns with weight ranging from 500 to 1750 grammes were analyzes, from April 1991 through August 1992 were analysed. Transfontanelar ultrasonography or anatomo-pathological examination were used for diagnosis. The incidence of HPIV was 37%, with 31% grade I, 43% grade II, 18% grade III e 8% grade IV. In the first step, the association between gestational age, newborn weight and intra-uterine growth with HPIV were studied, followed by an analysis of the correlation among gestational age, newborn weight, intra-uterine growth and presence of HPIV with neonatal death. Univariate analysis and multiple analysis with logistic regression were used for statistical purposes. Only the newborn weight remained as an independent risk factor for both HPIV and neonatal death. The gestacional age, was a significant variable for HPIV in the univariate analysis only. As for neonatal death both gestational age and HPIV were significant risk factors in the univariate analysis. In conclusion, HPIV is high incidence disease in this group of newborns and the low birth weight was the only independent risk factor for HPIV and neonatal death.

## INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

*"Há algum tempo atrás uma mulher nessa cidade teve vários filhos que morriam com crises convulsivas. Finalmente nós dissecamos a cabeça do quarto filho que morreu no primeiro mês como os demais... na cavidade abaixo do cerebelo, imediatamente abaixo do tronco da medula oblonga, nós encontramos uma considerável quantidade de coágulos sangüíneos".*

*\*Thomas Willis, 1667*

Passados mais de 300 anos desde essa descrição, a hemorragia intracraniana ainda é a principal patologia neurológica do recém-nascido. A apresentação mais comum é a hemorragia periventricular-intraventricular (HPIV), sendo suas outras manifestações, a hemorragia subdural, subaracnóidea e cerebelar, menos freqüentes. A HPIV é característica de recém-nascidos prematuros e é extremamente rara nas crianças que nasceram a termo, onde sua fisiopatologia não é muito bem definida (HAYDEN et al., 1985; CHADHA et al., 1991).

---

\* Willis, T. apud SCHOENBERG, B.S.; MELLINGER, J.F.; SCHOENBERG, D.G. - Perinatal intracranial hemorrhage: incidence and clinical features. *Arch. Neurol.*, 34:570-573, 1977.

Segundo LEVENE (1983), KOWITZ (1914) publicou o primeiro estudo sobre HPIV, descrevendo a lesão em 128 crianças de diferentes idades gestacionais. Sua localização anatômica inicial, no entanto, foi descrita em 1929, por RUCKENSTEINER & ZOLLNER, como sendo a matriz germinativa. Por outro lado, a associação entre HPIV e prematuridade foi estabelecida mais tardiamente. GRUENWALD (1951), realizando exame anatomopatológico de recém-nascidos, descreveu 50 casos de HPIV em prematuros. Em 1972, HARCHE et al. demonstraram que, quanto menor era a idade gestacional, maior era a freqüência de HPIV e que a incidência desta patologia era proporcional à taxa de sobrevivência dos recém-nascidos.

Até a década de 70, o diagnóstico da HPIV era difícil de ser realizado, pela falta de um método prático, de baixo custo e sem riscos para o recém-nascido, quase sempre gravemente enfermo. Esta dificuldade foi minimizada com a introdução dos aparelhos ultra-sonográficos portáteis dentro das unidades de terapia neonatais, no início da década de 80. Este fato contribuiu para um melhor entendimento da fisiopatologia da HPIV, dos fatores de risco associados e da possível prevenção da doença. Em muitos centros terciários de atenção neonatal, os exames ultra-sonográficos passaram a ser realizados de maneira sistemática como um instrumento de rastreamento para a HPIV em todo recém-nascido de risco, tais como prematuros com

peso abaixo de 1.500 gramas (BEJAR et al., 1980; MONSET-COUCHARD et al., 1982).

Além de ser uma doença de alta incidência nesses recém-nascidos de risco, a HPIV apresenta uma associação direta com elevadas taxas de mortalidade e principalmente com seqüelas neurológicas. As subseqüentes deficiências motoras e a hidrocefalia pós-hemorragica enquadram a HPIV entre as mais importantes patologias no período neonatal (SZYMONOWICZ & YU, 1984; CATTO-SMITH et al., 1985; SMITH, 1986; YUNES-ZARRAGA & VELAZQUEZ-QUINTANA, 1986; AMVENE et al., 1990; PAPILE, 1992).

É importante salientar que nas últimas décadas, com a introdução das unidades de terapia intensiva neonatais, houve uma maior sobrevivência do recém-nascido prematuro, com aumento, portanto, das crianças com risco para a HPIV. Os grandes avanços obtidos no atendimento neonatal têm levado a uma queda na mortalidade, sem no entanto haver uma redução proporcional de seqüelas neurológicas. Atualmente, uma das preocupações dos países desenvolvidos é trabalhar no controle das alterações neurológicas, graças à modernização das UTI e planos de regionalização da assistência perinatal (HAGBERG, HAGBERG, ZETTERSTRON, 1989).

Nos Estados Unidos nascem anualmente cerca de 42.000 crianças prematuras, com peso inferior a 1.500 gramas, e cerca de 85% delas sobrevivem. Entre estes sobreviventes, 5% a 15% apresentam seqüelas neurológicas graves, agrupadas sob o rótulo de paralisia cerebral e 25% a 50% apresentam alterações neurológicas menores. Estes resultados são conseqüentes às injúrias cerebrais do período neonatal, entre elas a HPIV (VOLPE, 1990).

No Brasil também é grande o número de recém-nascidos sujeitos à HPIV e as suas seqüelas neurológicas. Segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no período de 1986 a 1988, nasceram cerca de 4.800.000 crianças anualmente, sendo 70.560 com peso abaixo de 1.500 gramas. Destas, 50% sobreviveram por mais de sete dias (IBGE, 1990). No Estado de São Paulo, em 1991, entre 53.282 nascimentos de 60 Maternidades, 1,47% dos recém-nascidos apresentaram peso abaixo de 1.500 gramas, com uma sobrevivência também de 50% (ÁREA PROGRAMÁTICA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA CRIANÇA - CADAIS, 1992).

A região de Campinas, correspondente ao Escritório Regional de Saúde (ERSA) número 27 do Programa de Regionalização da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, abrange 11 municípios, com uma população estimada de 1.501.005 habitantes em 1985. Nela estão catalogados 20 Hospitais com Maternidades e uma média de nascimentos de

2.764 recém-nascidos por mês. Para esta região, com uma porcentagem calculada de 1% de recém-nascidos de muito baixo peso, nascem cerca de 27 crianças com peso inferior a 1.500 gramas por mês (FACCHINI, 1992).

Dados mais recentes referentes ao maior Hospital-Maternidade de Campinas e região, a Maternidade de Campinas, apontaram nascimento de 116.635 crianças entre 1975 e 1985, sendo 1.049 delas com peso inferior a 1.500 gramas (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 1989) .

No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), o Hospital-Maternidade do complexo hospitalar da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), de nível de atenção terciário, para onde drenam as gestações de alto risco de toda a região, nos anos de 1986/1987 foram registrados os nascimentos de 4.677 crianças, das quais 1,9% apresentavam peso inferior a 1.500 gramas (BRENELLI, 1989). No período de 1988 a 1992, esta mesma Maternidade apresentou aumento no índice de muito baixo peso, calculado em 3% entre 14.021 recém-nascidos. A mortalidade nesta faixa de peso variou entre 33% a 42% (CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER - CAISM/UNICAMP, 1992).

Apesar desse alto número de crianças com muito baixo peso ao nascer, e portanto com alto risco para a HPIV,

existem poucos relatos sobre a incidência desta doença e suas conseqüências neste País. Poucos são os serviços de neonatologia que fazem exames ultra-sonográficos de rotina para o diagnóstico da HPIV. Muitas vezes a ultra-sonografia está ligada aos serviços de radiologia, e não há protocolos para o diagnóstico precoce.

No Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP, até 1986, o diagnóstico da HPIV era feito rara e tardiamente através de tomografia computadorizada em crianças sintomáticas. Mais freqüentemente, porém, este diagnóstico era estabelecido pelo estudo anatomopatológico dos recém-nascidos que evoluíam para o óbito. Em 1987, para sanar o problema, iniciou-se um programa de ultra-sonografia transfontanelar. Somente em 1990 o exame passou a ser realizado de rotina em todo prematuro nascido vivo, após treinamento de pessoal e aquisição de equipamento adequado dentro da unidade de terapia intensiva.

Esse fato permitiu um melhor estudo da HPIV no Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP. Sendo uma doença bastante complexa, cuja gênese e evolução envolvem aspectos multifatoriais, o interesse inicial do estudo foi o de dimensioná-la através de sua incidência e gravidade, correlacionando-a com determinantes básicos: a idade gestacional, o peso e o crescimento intra-uterino; depois,

determinar sua repercussão imediata através da evolução para o óbito neonatal dos recém-nascidos com esta doença.

O diagnóstico acurado e precoce da HPIV pode evitar grandes investimentos e cuidados "superintensivos" para crianças com mau prognóstico neurológico. Por outro lado, o conhecimento de seus determinantes básicos pode orientar a uma adequação de investimentos humanos e tecnológicos disponíveis ao controle da doença e também à redução de seqüelas neurológicas graves. O papel primordial das unidades de terapia intensiva neonatais talvez seja o de permitir ao recém-nascido prematuro desenvolver todo seu potencial físico, mental e, assim, poder contribuir adequadamente, no futuro, para o desenvolvimento da sociedade.

REVISÃO DE LITERATURA

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Incidência

A incidência da HPIV em prematuros tem variado muito nos últimos anos, em função de várias mudanças no atendimento ao recém-nascido em sala de parto e em unidades de terapia intensiva. No início da década de 70, quando surgiram os cuidados intensivos ao prematuro, a HPIV tornou-se rapidamente uma das principais causas de óbito neonatal, uma vez que tais crianças passaram a sobreviver por mais tempo.

O primeiro trabalho relacionado à taxa de HPIV em uma população de recém-nascidos foi publicado em 1977, por SCHOENBERG, MELLINGER, SCHOENBERG, que relataram 12 casos, confirmados por autópsia entre 10.850 recém-nascidos vivos, no período de 1965 a 1974, em Rochester (E.U.A). Os autores, embora tenham associado a patologia à prematuridade e à doença respiratória, não relataram a taxa de prematuridade na população estudada. Eles caracterizaram a HPIV como uma doença de difícil diagnóstico clínico e de mau prognóstico.

Em recém-nascidos vivos, usando como recurso diagnóstico a tomografia computadorizada, PAPILE et al. (1978) demonstraram 43% de HPIV com diferentes graus de acometimento em 46 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas. Após este relato, outros serviços publicaram suas

experiências, com incidências entre 38% e 44%, usando também como meio diagnóstico a tomografia computadorizada (AHMANN et al., 1980; SILVERBOARD et al., 1980)

A seguir, com a introdução dos aparelhos ultrasonográficos portáteis nos grandes centros de atenção neonatal, o estudo da incidência da HPIV ficou facilitado, já que os exames passaram a ser feitos rotineiramente. As taxas de HPIV variaram na literatura entre 31% a 83% entre os diferentes autores (BEJAR et al., 1980; MONSET-COUCHARD et al., 1982; LEVENE, FAWER, LAMONT, 1982; DOLFIN et al., 1983; PARTRIDGE et al., 1983; MCMENAMIN, SHACKELFORD, VOLPE, 1984).

Na unidade de cuidados intensivos de Georgetown, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1981, observaram-se 52% de HPIV entre 163 crianças com peso inferior a 1.750 gramas. Estudando a HPIV por faixa de peso, houve um aumento da incidência da doença nos recém-nascidos com pesos mais baixos (SMITH, 1986). Outros autores, como PERLMAN & VOLPE (1987b) encontraram HPIV em 73% dos recém-nascidos com peso inferior a 750 gramas, comparando com 15% em crianças com peso entre 1.500 e 2.000 gramas, no período de 1982 a 1983.

Numa das primeiras publicações brasileiras, descreveu-se uma incidência de HPIV de 51% entre 138 recém-

nascidos com peso inferior a 1.500 gramas, nascidos no período de janeiro de 1988 a julho de 1990 (CABRAL ET AL., 1990). Outras publicações nacionais demonstraram taxas igualmente elevadas da doença em diferentes serviços, utilizando a ultra-sonografia como meio diagnóstico (CORVISIER et al., 1990; BARBA et al., 1991; FEITOSA, 1992; MARBA et al., 1992a).

Quando avaliada a evolução da HPIV na última década, verificou-se uma tendência à queda da incidência em vários centros neonatais. Em uma série de 460 recém-nascidos com peso inferior a 2.250 gramas, VOLPE (1992) relatou 39% de HPIV em 1984, comparada com 29% em 1987, no mesmo serviço. STRAND et al. (1990) compararam a incidência de HPIV no período de março de 1982 a fevereiro de 1985. A porcentagem diminuiu de aproximadamente 30% no primeiro e segundo ano, para 23,7% no terceiro ano. Outros autores confirmaram esta queda (SZYMONOWICZ et al., 1986; PHILIP et al., 1989; MARKS et al., 1991).

Essa tendência também foi relatada no Brasil por CORVISIER et al. (1990), ao analisarem os prontuários de 122 recém-nascidos submetidos ao exame ultra-sonográfico no período de 1984 a 1990. A ocorrência de HPIV declinou de 57% em 1985 para 23% em 1990.

A possível queda na incidência de HPIV tem sido atribuída à melhora no atendimento ao recém-nascido nas unidades de terapia intensiva. Contudo, os determinantes fundamentais para esta redução ainda não foram definidos e não foi possível instituir um planejamento preventivo sistemático para a diminuição da patologia (PHILIP, SAWYER, ALLAN, 1985; BATTON et al., 1986; SZYMONOWICZ et al., 1986; PHILIP et al., 1989; HANIGAN et al., 1991).

Por outro lado, essa tendência à queda na freqüência da HPIV foi questionada por COOKE (1991), que relatou a experiência com 2.618 recém-nascidos durante dez anos, não encontrando diferenças significativas na incidência geral de HPIV, a não ser uma leve redução nas formas mais graves. Sugeriu que posteriores análises devam ser feitas avaliando-se períodos de tempo mais longos e concluiu que a HPIV permaneceu estável em seu serviço, a despeito de melhora acentuada na sobrevivência dos recém-nascidos, indicando que os fatores associados à mortalidade neonatal e à HPIV ainda não estão bem-definidos.

De qualquer maneira, a HPIV continua sendo um problema importante nos centros de atendimento neonatal (SHANKARAN et al., 1991). Em recente publicação, a Rede Experimental de Vermont-Oxford, que engloba 11 Hospitais, identificou o nascimento de 2.961 recém-nascidos entre 500 e 1.500 gramas no ano de 1990. Foi encontrada uma incidência

de HPIV de 26%, com uma distribuição variando de 36% naqueles com peso entre 500 e 750 gramas a 17% na faixa de 1.250 a 1.500 gramas (THE VERMONT-OXOFORD TRIALS NETWORK, 1993).

## 2.2. Neuropatologia

A fisiopatologia da HPIV no recém-nascido prematuro está intimamente ligada à matriz germinativa, considerada o principal local de origem do processo hemorrágico. Neste ponto anatômico ocorre a rotura de vasos sangüíneos, com o extravasamento de sangue para dentro do sistema ventricular, podendo ou não ocorrer o comprometimento parenquimatoso. Mais raramente, a HPIV pode se originar do plexo coróide (REEDER, KAUDE, SETZER, 1982).

A matriz germinativa é uma estrutura embrionária localizada infero-lateralmente à linha ependimária do assoalho do ventrículo lateral, caminhando até a cabeça e corpo do núcleo caudado. Origina-se da proliferação celular da neuroectoderma, sendo a fonte de neuroblastos entre a décima e a vigésima semana de gestação. No terceiro trimestre, a matriz germinativa fornece os glioblastos que darão origem às células de sustentação cerebral, representadas pelos astrócitos e oligodendróglis. Tem seu desenvolvimento máximo por volta de 23 a 24 semanas de gestação, quando chega a medir 2,5mm, passando por um

processo de involução, medindo cerca de 1,4mm com 32 semanas e tornando-se praticamente virtual por volta de 36 semanas, devido à migração dos neuroblastos para as regiões corticais. A última porção da matriz germinativa a desaparecer está localizada na cabeça do núcleo caudado, no sulco talamoestriado próximo ao forame de Monro, que é o sítio mais comum de sangramento entre 28 e 32 semanas (VOLPE, 1992).

A matriz germinativa é irrigada pela artéria cerebral anterior, através da artéria de Heubner; pela artéria cerebral média, através da artéria estriada lateral profunda e ramos penetrantes das artérias meníngeas; e, finalmente, pela artéria carótida interna, através da artéria coroidal. Esta rede vascular é extremamente desenvolvida entre 24 e 32 semanas de gestação e responsável pela maior parte do fluxo sanguíneo cerebral (VOLPE, 1989a).

Após 32 semanas ocorre uma migração de células neuronais para o córtex cerebral, que passa a ser considerado a área nobre do cérebro. Ocorre então uma remodelação do leito vascular para a irrigação deste córtex, em detrimento da região da matriz germinativa, que rapidamente involui. A rede vascular arterial da matriz germinativa é imatura e irregular, definindo-se como um leito capilar verdadeiro apenas quando a matriz germinativa desaparece. Assim, estes vasos são extremamente susceptíveis

ao rompimento (KUBAN & GILLES, 1985; GRANT, 1986; VOLPE, 1987).

Quanto à rede venosa, ela é constituída pelo sistema venoso profundo, formado pela veia terminal, coroidal e talamoestriada, que correm anteriormente ao núcleo caudado e ao forame de Monro. Na região próxima à matriz germinativa, há uma mudança no fluxo sanguíneo das três veias para formar a veia cerebral interna, que desembocará na grande veia Galeno. É justamente nesta mudança de fluxo em U que ocorre o maior número de HPIV (LARROCHE, 1964; VOLPE, 1989c).

Mais raramente, a HPIV origina-se nos plexos coróides, geralmente em associação com a hemorragia da matriz germinativa. A HPIV proveniente exclusivamente do plexo coróide é característica de recém-nascidos com maturidade mais avançada, acima de 36 semanas. O plexo coróide é constituído por vasos sanguíneos finos e tortuosos, provenientes da pia-mater, e recoberto pelo epêndima epitelial, que limita o sistema ventricular, fornecendo o líquido cefalorraquidiano (REEDER et al., 1982).

Com o objetivo de determinar a exata origem dos processos hemorrágicos em recém-nascidos prematuros, HAMBLETON & WIGGLESWORTH (1976) analisaram os cérebros de

19 crianças que evoluíram para óbito, apresentando HPIV. Foi utilizada a técnica de injeção de contraste nas artérias carótidas internas e veias jugulares, com posterior análise microscópica dos cérebros. Os autores demonstraram rotura das veias terminais na região da cabeça do núcleo caudado, bem como roturas arteriais na junção capilar-veia, sugerindo que as alterações de fluxo sanguíneo cerebral seriam os fatores causais das HPIV.

Ocorrido o fenômeno hemorrágico na matriz germinativa, em cerca de 80% dos casos haverá extravasamento do sangue para dentro da cavidade ventricular, tendendo a ficar coletado na fossa posterior, podendo levar a uma aracnoidite e conseqüente obstrução do líquido cefalorraquidiano. Em certo número de casos, este fenômeno irá originar a hidrocefalia pós-hemorrágica (HILL, SHACKELFORD, VOLPE, 1984).

Já o comprometimento hemorrágico parenquimatoso, que ocorre em cerca de 15% dos casos com hemorragia intraventricular, localiza-se geralmente na região dorsolateral do ângulo externo dos ventrículos laterais. Estas lesões são freqüentemente assimétricas, estando diretamente ligadas à gravidade ou à extensão da hemorragia ventricular homolateral (GUZZETA et al., 1986).

Na maioria dos casos a hemorragia parenquimatosa está associada às hemorragias ventriculares severas e, do ponto de vista histopatológico, esta lesão é um infarto hemorrágico com necrose tecidual (PAPILE, 1992; VOLPE, 1992). A lesão hemorrágica parenquimatosa não é simplesmente uma progressão do acometimento ventricular. Segundo os trabalhos de TAKASHIMA, MITO, ANDO (1986) e GOULD et al. (1987), a compressão do parênquima cerebral, causada pelo aumento ventricular ou pelos coágulos associados à hemorragia da matriz germinativa, determinaria uma obstrução do fluxo da veia terminal, resultando um infarto venoso hemorrágico. Outro mecanismo sugerido é uma diminuição do fluxo sanguíneo periventricular, secundário à saída de potássio, ácido lático ou outras substâncias vasoativas das células hemorrágicas da cavidade ventricular (PRANZATELLI & STUMPF, 1985; EDVINSSON, LOU, TVEDE, 1986).

A evidência clínica da associação da hemorragia parenquimatosa com as hemorragias intraventriculares foi bem demonstrada por GUZZETA et al. (1986). Os autores estudaram 75 recém-nascidos com peso inferior a 2.000 gramas e observaram três fatos: primeiro, a hemorragia parenquimatosa ocorreu em estreita associação com grandes hemorragias intraventriculares em 80% dos casos; segundo, o comprometimento parenquimatoso era freqüentemente assimétrico quando bilateral, sendo unilateral na maioria dos casos, e ocorria invariavelmente no mesmo lado em que

havia hemorragia ventricular de maior gravidade; terceiro, o aparecimento da hemorragia parequimatosa sempre se dava após o acometimento ventricular, no quarto dia em 90% dos casos.

### 2.3. Patogênese

Os mecanismos exatos responsáveis pela rotura dos vasos que irrigam a matriz germinativa ainda não estão totalmente estabelecidos. Atualmente, a patogênese da HPIV é considerada multifatorial, tendo fatores intravasculares, vasculares propriamente ditos e extravasculares (VOLPE, 1989c).

Os fatores intravasculares dizem respeito à regulação do fluxo sanguíneo e pressórico na região da matriz germinativa, bem como às alterações na função plaquetária e de coagulação sanguínea.

As flutuações do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) na gênese da HPIV foi estudada por PERLMAN, McMENAMIN, VOLPE (1983). Os autores estudaram o FSC em 50 crianças com peso inferior a 1.500 gramas submetidas à ventilação mecânica por problemas respiratórios. O FSC foi medido através da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, técnica não-invasiva que usa o doppler na fontanela anterior. Dois traçados diferentes foram observados, um estável e outro flutuante, no que diz respeito às variações entre a velocidade de fluxo

sistólico e diastólico. O mesmo padrão estável e flutuante foi encontrado na medida da pressão arterial sistêmica. Como conclusão final deste trabalho, os autores encontraram nas crianças com traçado estável uma incidência de 25,9% de HPIV, comparada com 91% nas que pertenciam ao grupo fluxo flutuante.

O traçado flutuante foi relacionado com a falta de sincronia entre os movimentos respiratórios do recém-nascido e o respirador mecânico. PERLMAN & THACH (1988) estudaram cinco recém-nascidos ventilados mecanicamente e observaram que a pressão arterial sistêmica variava conforme a atividade muscular respiratória obtida através da medida da pressão gástrica e esofagiana. Assim, grandes flutuações na atividade muscular respiratória determinam maiores variações na pressão arterial e conseqüentemente alterações no FSC, aumentando o risco para a HPIV.

Esses mesmos dados não foram confirmados por outros autores. MIALL-ALLEN et al. (1989) analisaram 22 recém-nascidos submetidos à ventilação assistida com medidas de pressão arterial a cada minuto, durante 36 horas. Observaram que a flutuação da pressão arterial foi proporcionalmente maior nas crianças sem HPIV, diagnosticadas através de ultra-sonografia; porém a variação da pressão arterial não foi semelhante aos estudos anteriores.

Por outro lado, o aumento abrupto da pressão arterial sistêmica também atua na patogenia da HPIV (HAMBLETON & WIGGLESWORTH, 1976; GODDARD et al., 1980). Normalmente as mudanças na pressão arterial não alteram o FSC, existindo um mecanismo protetor destas áreas nobres às variações pressóricas habituais. Em recém-nascidos prematuros, entretanto, foi demonstrada uma falha neste sistema de regulação do FSC (LOU, LASSEM, FRIIS-HASEN, 1979). Os aumentos de pressão arterial sistêmicos levam a um aumento do fluxo sanguíneo na região da matriz germinativa, provocando a HPIV. Existem algumas controvérsias, e esta falha na auto-regulação do FSC não foi encontrada em 25 prematuros com alterações respiratórias estudados por GREISEN & TROJABORG (1987).

Não está claro até o momento, no entanto, se o aumento do FSC se deve ao fato de existir uma falha em seu sistema de regulação ou uma ação da hipóxia e/ou hipercapnia que acompanham os quadros de doença respiratória, e que são por si só potentes vasodilatadores cerebrais. Novos estudos serão necessários para elucidar esta questão, permanecendo o conceito que, em determinadas condições patológicas, os recém-nascidos prematuros, nas primeiras horas de vida, têm um padrão circulatório cerebral tipo "pressão passiva", estando sujeitos aos aumentos agudos da pressão arterial (VOLPE, 1987; ALTMAN, 1992; PAPILE, 1992).

Os aumentos de pressão arterial sistêmica são também muitos freqüentes em recém-nascidos gravemente enfermos e são causados por infusão rápida de líquidos (GOLDBERG et al., 1980), pneumotórax (LIPSCOMB et al., 1981), situações fisiológicas das primeiras horas de vida (MOSCOSO et al., 1983), queda de hematócrito (YOUNKIN et al., 1987) e manipulação excessiva do recém-nascido, incluindo aspiração traqueal e os cuidados de enfermagem e médicos (BADA et al., 1990).

Importantes estudos experimentais comprovaram a associação entre o aumento da pressão arterial e do FSC na gênese da HPIV. GODDARD et al. (1980) provocaram hipertensão arterial em nove cachorros recém-nascidos durante uma hora, observando hemorragia intraventricular em quatro casos, sendo que em sete havia o comprometimento subependimário. Semelhantes resultados foram encontrados para os casos de rápida expansão do volume, quer sejam sangue, outros colóides e substâncias hiperosmolares (PASTERNAK et al., 1983; GODDARD-FINGOLD & MICHAEL, 1984; MENT et al., 1991).

Assim como os aumentos, as quedas do FSC também se associam aos quadros de HPIV. A diminuição do FSC relacionada à hipotensão arterial sistêmica determina lesões isquêmicas na região da matriz germinativa, levando à hemorragia no momento da normalização da pressão arterial, em fenômeno bifásico de queda e aumento do FSC. Este

fenômeno é freqüente em recém-nascidos com hipóxia, síndromes convulsivas, persistência do ducto arterioso, septicemias, graves distúrbios respiratórios, apnéias, falência cardíaca e situações de manipulação excessiva (MENT et al., 1984; ALTMAN, 1992).

Ainda dentro dos fatores intravasculares, as elevações da pressão venosa cerebral também contribuem significativamente na gênese da HPIV. Estas elevações podem ser causadas por aumento na pressão atrial e intratorácica transmitidas diretamente para o sistema venoso cerebral, dado que não existe nenhum mecanismo valvular entre o coração e as grandes veias cerebrais. Este aumento de pressão venosa cerebral pode ocorrer durante o trabalho de parto e parto; pode também ser secundário à insuficiência cardíaca, pneumotórax, aspiração traqueal, alterações nos mecanismos respiratórios e ventilação assistida, quando usadas pressões inspiratórias ou expiratórias positivas elevadas (NEWTON et al., 1986; TEJANI et al., 1986; WELCH & BOTTOMS, 1986; PERLMAN & VOLPE, 1987a; NAKAMURA et al., 1990; ANDERSON et al., 1992).

Finalmente, outros fatores, como os distúrbios plaquetários e os de coagulação, também aparecem como coadjuvantes na patogenia da HPIV, embora não haja uniformidade nos resultados encontrados na literatura. ANDREW et al. (1987) relataram uma incidência de 78% de HPIV

em crianças trombocitopênicas, com peso inferior a 1.500 gramas, comparada com uma incidência de 48% em crianças com plaquetas acima de 100.000/mm. O alto nível de metabólitos de prostaciclina encontrado nos prematuros atuaria como um desestabilizador do sistema plaquetário (RENNIE, DOYLE, COOKE, 1987).

Os distúrbios de coagulação em crianças gravemente enfermas estão associados à HPIV, ainda que seja difícil dar-lhe um caráter independente. Há relatos também de HPIV em recém-nascidos com distúrbios de coagulação secundários ao uso de heparina em cateter umbilical ou, ainda, devido ao uso de ácido acetilsalicílico materno (LESKO et al., 1986; VOLPE, 1987).

Dentre os fatores estritamente vasculares, destaca-se a baixa integridade do leito capilar da matriz germinativa. Estes vasos além de imaturos estão em processo de involução e são constituídos por apenas uma linha de células endoteliais sem lâmina basal. São, portanto, susceptíveis à rotura e muito vulneráveis a insultos hipóxico-isquêmicos (KUBAN & GILLES, 1985; MENT et al., 1991).

Por fim, os principais fatores extravasculares envolvidos na gênese da HPIV são o deficiente suporte

vascular da matriz germinativa e a atividade fibrinolítica a que estes vasos são submetidos.

Em resumo, existe uma interação de múltiplos fatores associados na gênese da HPIV. Por exemplo, um recém-nascido prematuro gravemente enfermo, submetido à ventilação mecânica, com oscilações na pressão parcial de oxigênio e gás carbônico, está sujeito a variações do FSC e a aumentos na pressão venosa cerebral. Estas alterações em conjunto causarão injúrias ao frágil e vulnerável endotélio dos vasos da matriz germinativa, determinando sua rotura, a qual poderá ser facilitada por distúrbios plaquetários, de coagulação e pela atividade fibrinolítica (LEVENE et al., 1982; SZYMONOWICZ & YU, 1984; MCDONALD et al., 1984; VAN DE BOR et al., 1986; VOLPE, 1989c; WALLIN et al., 1990; FEITOSA, 1992).

#### **2.4. Manifestações clínicas**

Os recém-nascidos com HPIV muitas vezes são assintomáticos; quando existentes, as manifestações clínicas são classicamente divididas em catastróficas e saltatórias (VOLPE, 1987).

A síndrome catastrófica tem uma apresentação dramática, com deterioração do quadro clínico em minutos ou

horas, constituída de profundo estupor/coma, alterações respiratórias como hipoventilação e apnéia, convulsões tônicas generalizadas, pupilas e olhos não reativos aos estímulos luminosos e alterações motoras diversas. Estes sinais clínicos podem ser acompanhados de hipotensão, abaulamento de fontanela, bradicardia, descontrole térmico, queda de hematócrito, acidose metabólica, alterações no equilíbrio hídrico e homeostase da glicose, além de freqüente associação com a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e, menos comumente, com diabetes insípido.

A síndrome saltatória é caracterizada por uma apresentação mais sutil. Ocorrem mudanças no nível da consciência, queda da atividade espontânea, hipotonia e discretas alterações na posição e movimento oculares. As manifestações clínicas observadas são lentas, podendo ocorrer em horas ou mesmo dias (VOLPE, 1987).

LAZZARA et al. (1980) estudaram 98 recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 35 semanas, através de tomografia computadorizada. Verificaram que 54% das crianças com HPIV eram sintomáticas, sendo os principais achados a queda inexplicada do hematócrito, abaulamento da fontanela, bradicardia, apnéia, irregularidade respiratória, instabilidade térmica, acidose metabólica, intolerância à glicose e alterações na atividade e tônus.

## 2.5. Diagnóstico

### 2.5.1. Métodos diagnósticos

O diagnóstico da HPIV pode ser feito pela avaliação clínica do recém-nascido de risco, por exames laboratoriais e pelo estudo da imagem. Atualmente preconiza-se o uso da ultra-sonografia para o diagnóstico da HPIV na criança sintomática e também para o rastreamento com a detecção precoce desta doença.

A punção lombar foi considerada uma técnica de rastreamento para o diagnóstico da HPIV e é, hoje, pouco utilizada. Para caracterizar a HPIV, o líquido deve conter aumento do nível protéico, em geral acima de 115mg/dl, aumento no número de células vermelhas, xantocromia e hipoglicorraquia. Além de ser um exame agressivo, com risco de infecção, outros quadros hemorrágicos, como a hemorragia subaracnóide, dão resultados similares (VOLPE, 1987).

A sensibilidade e a especificidade da punção lombar para o diagnóstico da HPIV foram estudadas por SILVERBOARD et al. (1980). Entre 15 recém-nascidos com diagnóstico de HPIV através da tomografia computadorizada, houve correlação entre os dois métodos diagnósticos em 53% dos casos; em 20% deles o líquido foi normal; em 20% não foi possível realizar o exame e em 7% houve acidente de punção.

Em contrapartida, os autores encontraram líquido hemorrágico em 55% das crianças sem sinais de HPIV.

O diagnóstico da HPIV pode ser realizado também através do estudo anatomopatológico, sem significado prático para o recém-nascido sobrevivente (SZYMONOWICZ et al., 1984).

O estudo da HPIV através da imagem é a forma mais precisa para o seu diagnóstico, podendo ser usada a tomografia computadorizada, a ultra-sonografia e mais recentemente a ressonância magnética.

Apesar das excelentes imagens descritas pela ressonância magnética, este método não deverá superar o uso da ultra-sonografia. Além de ter um alto custo, é um exame demorado, sendo necessário transportar o recém-nascido até o centro radiológico. Sofre, ainda, interferências de materiais metálicos, geralmente utilizados na monitorização e nos equipamentos necessários aos cuidados da criança (KEENEY, ADCOCK, McARDLE, 1991).

A literatura apresenta vários trabalhos sobre a acurácia da tomografia computadorizada e da ultra-sonografia no diagnóstico da HPIV, com confirmação em estudos anatômicos. A comparação entre os dois métodos mostra uma superposição em termos de sensibilidade e especificidade,

com a ultra-sonografia tendendo a superestimar o diagnóstico e a tomografia computadorizada determinando alguns falsos-negativos (PAPILE et al., 1978; AHMANN et al., 1980; SCHELLINGER, 1986).

Atualmente, o método de escolha para o diagnóstico da HPIV é a ultra-sonografia. Os primeiros estudos do sistema nervoso central através da ultra-sonografia surgiram logo após a Segunda Guerra Mundial. Naquela época foram utilizados aparelhos de baixa resolução, em modo A (amplitude), onde somente visualizava-se a linha média cerebral e seus desvios por lesões expansivas, dilatação ventricular, coleções extra-axiais ou anomalias congênitas. A seguir foram desenvolvidos aparelhos em modo B (brilho), onde os sinais captados pelo transdutor correspondem a um ponto, tanto mais brilhante quanto mais intenso o eco resultante (REZENDE, 1986).

Os primeiros equipamentos com esse princípio eram aparelhos estáticos, onde a imagem armazenava-se em uma memória, para ser posteriormente apresentada como uma imagem completa. Eles tinham a vantagem de uma boa resolução, porém não eram portáteis, e o exame era difícil e demorado (REZENDE, 1986).

Esses aparelhos evoluíram para modernos equipamentos dinâmicos, onde a imagem é obtida imediatamente

em tempo real, de maneira automática e repetitiva, com apresentação setorial. Hoje, a qualidade de imagem equivale à dos aparelhos estáticos, com a grande vantagem de serem portáteis, o que os transformaram no método de escolha para o diagnóstico das principais patologias cerebrais do neonato, sobretudo as HPIV (SCIOT, MONSET-COUCHARD, BETHMAN, 1985; COOKE, 1987; GRANT, TESSLER, PERRELLA, 1988; ALLAN, 1990; RODRIGUES, 1990; BARBA et al., 1991). Os exames passaram a ser realizados dentro das unidades de terapia intensiva, junto à incubadora do recém-nascido gravemente enfermo. O ultra-som é um exame de baixo custo, que não usa radiações ionizantes e para o qual não é necessário sedar o pequeno paciente, podendo ser repetido inúmeras vezes.

PAPE et al. (1979) descreveram pela primeira vez o estudo cerebral de recém-nascidos prematuros utilizando um aparelho linear em tempo real com transdutor de 5MHz. Concluíram que o método era seguro, simples, não-invasivo, com ampla aplicação em Neonatologia para o diagnóstico, investigação e tratamento de lesões cerebrais.

Os transdutores, aparelhos que permitem a emissão da onda sonora através de um sinal elétrico, trabalham com freqüências acima de 20.000 ciclos por segundo. O estudo das estruturas intracranianas requer freqüências entre 3,5 e 7,5MHz para ser obtida penetração adequada, com boa resolução, de acordo com a área específica a ser estudada.

Para maior aderência entre o transdutor e a janela acústica, deve ser utilizado um gel, evitando a presença de ar entre as duas superfícies (REZENDE, 1986).

Tecnicamente, o exame é realizado através da fontanela anterior, usada como janela acústica. Este fato limita o exame ultra-sonográfico para crianças que apresentam fontanelas abertas, em geral até 12 a 18 meses de idade. Eventualmente pode-se usar a fontanela lambdóide para análise de estruturas da fossa posterior, embora raramente ela se encontre aberta. Também pode ser usada a abertura de uma craniotomia em pacientes com cirurgia cerebral. Imagens de qualidade inferior podem ser obtidas através dos ossos, no entanto atenuam o feixe sonoro e produzem artefatos consideráveis (VOLPE, 1982; PAPILE, 1992).

Vários planos podem ser realizados para se obter a imagem ultra-sonográfica: axial, coronal e sagital. Inicialmente, utilizou-se o plano axial com imagens semelhantes às obtidas pela tomografia computadorizada. Atualmente os mais utilizados são os planos coronais e sagitais. No primeiro, as varreduras são feitas no sentido anteroposterior, em múltiplos cortes que avaliam os lobos frontais, todo o sistema ventricular e as regiões posteriores. O plano sagital é obtido girando-se o transdutor 90 graus em relação ao plano coronal, com varreduras para a direita e para a esquerda, passando pela

linha média para análise do terceiro e quarto ventrículos, bem como do cerebello. Lateralmente pode ser avaliada toda a extensão do sistema ventricular nas suas porções frontal, média, temporal e occipital (SCIOT et al., 1985).

A identificação da hemorragia pela ultrasonografia respeita o princípio físico da ecodensidade resultante da malha de fibrina formadora do coágulo sangüíneo. Assim, a HPIV é observada como uma massa altamente ecogênica em contraste com o parênquima cerebral mais hipoeecóico. Em uma a duas semanas, este hematoma será reabsorvido com a formação de um cisto porencefálico (GRANT, 1986, 1988).

A eficácia da ultra-sonografia foi observada por vários autores que determinaram sua acurácia em torno de 88%, com sensibilidade de 91% e especificidade de 80%. A maior dificuldade relatada foi no diagnóstico de pequenas hemorragias, sobretudo as subependimárias, onde a sensibilidade diminuiu para 60% e a especificidade para 78% (SZYMONOWICZ et al., 1984, TROUNCE, FAGAN, LEVENE, 1986; HOPE et al., 1988; FEITOSA, 1992).

## 2.5.2. Classificação da HPIV

Identificada a HPIV, ela deve ser graduada segundo a sua gravidade. O primeiro sistema de classificação foi elaborado por PAPILE et al. (1978) em exames tomográficos e foi amplamente divulgado para os exames ultra-sonográficos, devido a sua simplicidade. Os autores dividem a HPIV em quatro graus:

- I: Hemorragia confinada à matriz germinativa também chamada subependimária.
- II: Hemorragia subependimária acompanhada de hemorragia intraventricular (HIV) sem aumento do ventrículo.
- III: Hemorragia subependimária com HIV acompanhada de dilatação ventricular.
- IV: Hemorragia subependimária com HIV sendo acompanhada por comprometimento parenquimatoso.

É importante notar que essa classificação é baseada na presença da hemorragia na matriz germinativa e não faz menção às hemorragias de plexo coróide e parenquimatosas isoladas. Outro problema importante é que os aumentos ventriculares causados por mecanismos obstrutivos, ou seja, hidrocefalia pós-hemorragica, não mudam uma classificação de grau II para grau III, pois o aumento ventricular a que se refere o autor para o grau III é dado pelo volume sangüíneo na cavidade ventricular. Também não é definida a lateralidade da lesão para uma melhor avaliação

de prognóstico do recém-nascido afetado (LEVENE et al., 1982).

Outra classificação foi proposta por SHANKARAN et al. (1982) em uma série de 62 recém-nascidos com HPIV, visando, principalmente, estabelecer uma correlação com o prognóstico. Consideraram hemorragia leve quando havia comprometimento subependimário ou pequeno sangramento intraventricular com ventrículo de tamanho normal; moderada quando havia considerável quantidade de sangue dentro do ventrículo, estando este dilatado; e severa quando preenchia totalmente o ventrículo, formando um molde ou quando além da hemorragia intraventricular havia comprometimento parenquimatoso.

Devido às falhas apontadas, foram propostas modificações na classificação original de PAPILE et al. (1978). MONSET-COUCHARD, BETHMANN, BROUARD-ORZECOWSHI (1987a) mantiveram a mesma divisão em quatro graus, mas com diferentes conceitos, deixando clara e fácil a classificação anterior:

- I: Hemorragia restrita à matriz germinativa.
- II: Hemorragia intraventricular ocupando menos que 50% da cavidade ventricular, incluindo a hemorragia de plexo coróide.

III: Hemorragia intraventricular ocupando mais que 50% da cavidade ventricular.

IV: Hemorragia parenquimatosa, definindo o exato local da lesão: região frontal (a), média (b), posterior (c) e e temporal (d).

### 2.5.3. Rastreamento da HPIV

Pelo fato de a HPIV ser geralmente assintomática, o exame ultra-sonográfico deve ser feito de rotina em recém-nascidos prematuros, nas unidades de terapia intensiva. A definição do grupo de crianças nas quais o rastreamento deve ser feito, não é uniforme entre os autores. Alguns adotam como critério a prematuridade dos recém-nascidos, sendo de risco aqueles com idade gestacional inferior a 32 semanas, época em que ainda haveria a matriz germinativa (GRANT, 1986; KIRKS & BOWIE, 1986).

Outro critério usado para a normatização do exame de rotina é o peso ao nascimento, normalmente considerando-se de risco os recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas (COOKE, 1987; PHILIP et al., 1989). Ao se fazer a análise através do peso de nascimento, podem ser analisadas crianças com idade gestacional superior, com retardo de crescimento intra-uterino, cujo risco para a HPIV é menor (GRANT, 1986; MONSET-COUCHARD, BETHMANN, HUON, 1992).

Além desses critérios, todo prematuro apresentando fatores de risco para HPIV, como asfixia, distúrbio respiratório e outros, deve ser submetido ao exame de rotina. Existem ainda descritos quadros de HPIV em crianças de termo (HAYDEN et al., 1985; CHADHA et al., 1991).

Em relação à época mais apropriada para a realização do exame, PARTRIDGE et al. (1983) estudaram 64 recém-nascidos abaixo de 1.500 gramas e concluíram que 65% dos diagnósticos eram feitos no primeiro dia de vida. No quarto dia, esta proporção atingia 91,5%; no sétimo dia, 97%; no décimo quarto, 100%. Vários autores consideram que um exame, ao final do terceiro dia de vida, seria o ideal (LEVENE et al., 1982; DOLFIN et al., 1983). VOLPE (1992), em uma série de 125 recém-nascidos com HPIV diagnosticada através da ultra-sonografia, encontrou dados semelhantes, com 90% dos diagnósticos definidos até o final do terceiro dia. Sugeriu, porém, que outros exames devam ser feitos após o diagnóstico inicial, pois 20% a 40% das HPIV apresentam evolução progressiva.

## 2.6. Prognóstico

As principais complicações da HPIV estão relacionadas basicamente à mortalidade do recém-nascido e às seqüelas neurológicas decorrentes da patologia: a

hidrocefalia pós-hemorragica e as deficiências motoras e intelectuais (McMENAMIN, SHACKELFORD, VOLPE, 1984).

A mortalidade em recém-nascidos com HPIV varia entre 27% e 50%, correlacionando-se com sua gravidade (PAPILE, 1992). Foram analisados 1.488 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas, atendidos e submetidos à ultra-sonografia em um período de quatro anos e dez meses, no Service de Médecine Néonatale Port-Royal, em Paris. A HPIV foi diagnosticada e classificada segundo sua gravidade em 392 crianças (26%). Observou-se uma taxa de sobrevivência de 91% nas crianças com grau I, comparada a 85% com grau II, 42% com grau III e 26% com grau IV (MONSET-COUCHARD et al., 1987b). No Brasil, a mortalidade em recém-nascidos com HPIV foi de 41% em crianças com peso inferior a 2.000 gramas (FEITOSA, 1992).

A relação da mortalidade com o comprometimento parenquimatoso na HPIV foi bem avaliada por GUZZETA et al. (1986). Estudando 75 recém-nascidos com HPIV grau IV os autores referiram uma mortalidade geral de 59%. Quando avaliada a extensão da lesão, verificaram que 79% das crianças com comprometimento parenquimatoso extenso evoluíram para o óbito, e todos os sobreviventes apresentaram seqüelas neurológicas graves. As crianças com comprometimento localizado apresentaram uma mortalidade

inferior, de 38%, sendo que aproximadamente 10% das sobreviventes eram neurologicamente normais.

Ainda em relação às complicações neurológicas precoces do recém-nascido com HPIV, encontra-se a hidrocefalia pós-hemorragica, definida como um aumento ventricular progressivo secundário a uma hemorragia intraventricular. A hidrocefalia é o resultado da obliteração da circulação do sistema liquórico no sistema ventricular ou na região aracnóide e ocorre em mais de 50% das HPIV severas (HILL et al., 1984; SMITH, 1986; DYKES et al., 1989). O seu diagnóstico precoce e acompanhamento devem ser feitos através da ultra-sonografia, pois os sinais clínicos, tais como abaulamento da fontanela, aumento do perímetro cefálico e afastamento de suturas cranianas, ocorrem mais tardiamente, devido a maior complacência do tecido cerebral do recém-nascido (HILL & VOLPE, 1981).

As seqüelas neurológicas estão diretamente relacionadas com o acometimento parenquimatoso. A lesão parenquimatosa corresponde a uma necrose geralmente extensa e assimétrica da substância branca periventricular, tendo como localização preferencial o ângulo externo do ventrículo lateral, por onde passam fibras motoras descendentes para membros inferiores, tronco, membros superiores, face e boca. Como resultado desta destruição cerebral, ocorrem as

hemiparesias espásticas ou tetraparesias assimétricas, além das alterações cognitivas (VOLPE, 1989a).

Estudos clínicos comparando crianças com HPIV e sem a doença indicam que os comprometimentos leves, graus I e II, não aumentam o risco de seqüelas neurológicas, que neste grupo de recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas é em torno de 11%. Por outro lado o comprometimento severo, graus III e IV, aumenta o risco de alterações motoras em três e sete vezes respectivamente (PAPILE, MUNSICK-BRUNO, SCHAEFER, 1983).

Em uma publicação, recente HANIGAN et al. (1991) descreveram o acompanhamento neurológico de 459 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas, nascidos no período de 1984 a 1987. O exame neurológico foi anormal em 19% das crianças com HPIV grau I e, em 87% das com grau IV. O mesmo ocorreu com o envolvimento cognitivo, que foi normal em apenas um entre 16 recém-nascidos com HPIV severas. Vários trabalhos na literatura apóiam estes resultados (VAN DE BOR et al., 1988; FORD et al., 1989; LOWE & PAPILE, 1990).

Também entre 107 crianças com peso inferior a 1.500 gramas e/ou com idade gestacional inferior a 35 semanas, nascidas no CAISM/UNICAMP, no período de janeiro de 1980 a abril de 1990, e acompanhadas até um ano de vida,

pior prognóstico foi observado entre as com HPIV. Seqüelas neurológicas foram diagnosticadas em 9% dos sem HPIV e em 23% dos com hemorragia. As alterações mais freqüentes foram as hemiparesias e tetraparesias, sobretudo nos casos mais severos, com grau IV (MARBA et al., 1992b).

**OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Estudar a incidência e a gravidade da hemorragia periventricular-intraventricular (HPIV), a sua associação com a idade gestacional, o peso e o crescimento intra-uterino e a correlação com o óbito neonatal, na população de recém-nascidos vivos com peso entre 500 e 1.750 gramas, no Serviço de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), no período de abril de 1991 a agosto de 1992.

#### **3.2. Objetivos específicos**

3.2.1. Estudar a incidência da HPIV nos recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas.

3.2.2. Classificar os casos de HPIV diagnosticados através da ultra-sonografia de acordo com a gravidade da hemorragia.

3.2.3. Analisar a associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV.

3.2.4. Verificar a associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a gravidade da HPIV

3.2.5. Avaliar a associação da HPIV com o óbito neonatal.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo prospectivo de uma população de recém-nascidos da Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP).

##### 4.1. Casuística

Os sujeitos do estudo foram 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas que nasceram vivos na Maternidade do CAISM/UNICAMP, no período de abril de 1991 a agosto de 1992. O estudo foi realizado durante a internação do recém-nascido.

##### 4.1.1. Seleção de pacientes

Inicialmente foram identificados 212 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas, sendo excluídos 43 casos:

- quatro com malformações do sistema nervoso central, sendo três anencéfalos e um com holoprosencefalia.
- oito que não fizeram pelo menos um exame ultrasonográfico e/ou exame anatomopatológico cerebral.
- dois pela discordância entre o exame ultra-sonográfico e o anatomopatológico.
- 29 que evoluíram para o óbito na sala de parto.

## 4.2. Método diagnóstico

Para o diagnóstico da HPIV foram utilizados dois métodos: o exame ultra-sonográfico cerebral e o exame anatomopatológico. Em 167 recém-nascidos foi utilizada a ultra-sonografia e em dois, apenas o exame anatomopatológico cerebral. Em 13 recém-nascidos, os dois métodos foram realizados.

### 4.2.1. Exame ultra-sonográfico

A ultra-sonografia foi feita em todos os recém-nascidos pelo mesmo profissional, nas primeiras 72 horas de vida. A seguir foi efetuado novo exame com uma semana de vida (+/- um dia) e, finalmente, uma última avaliação com um mês de vida ou antes, caso recebesse alta hospitalar e não tivesse evoluído para o óbito.

Para a realização do exame ultra-sonográfico foi utilizado um aparelho Sonnel 3001 (CGR) em tempo real, com transdutor setorial de 5MHz. Os exames foram feitos no leito do recém-nascido, na incubadora ou no berço comum. Para cada recém-nascido foi realizada pelo menos uma documentação fotográfica do exame, utilizando-se um aparelho Mitsubishi Video Priter.

A fontanela bregmática foi utilizada como janela acústica, sendo executados os planos coronal e sagital:

- no plano coronal foram feitos os cortes angulando-se o transdutor progressivamente, da região anterior até a posterior, analisando-se os lobos cerebrais frontais, todo sistema ventricular e a região posterior com avaliação do parênquima cerebral.
- no plano sagital os cortes foram feitos na linha média e angulados lateralmente para a visualização dos ventrículos laterais direito e esquerdo.

Em cada exame ultra-sonográfico foi colocada uma fina camada de gel para melhor contato do couro cabeludo com o transdutor, e em todos os cortes a curva de ganho foi ajustada para serem obtidas imagens adequadas, mantendo a simetria do plano.

#### 4.2.2. Exame anatomopatológico

O diagnóstico de HPIV, através do exame anatomopatológico, foi realizado pelo Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Foram realizados cortes no sentido coronal, após fixação do cérebro, sendo o diagnóstico dado pelo aspecto macroscópico de sangue na região da matriz germinativa, cavidade ventricular e parênquima cerebral.

### 4.3. Variáveis estudadas

#### 4.3.1. Variáveis independentes

. Idade gestacional: calculada através da data da última menstruação referida pela mãe, em semanas completas, tolerando-se uma diferença de mais ou menos duas semanas em relação à idade gestacional obtida através do exame somático de Capurro. Nos casos em que esta diferença foi maior ou que era ignorada a data da última menstruação, utilizou-se a avaliação da idade gestacional através da ultra-sonografia fetal em concordância com o método de Capurro (CAPURRO et al., 1978)

. Peso de nascimento: obtido através da pesagem do recém-nascido em sala de parto, após os primeiros cuidados necessários. A balança utilizada foi da marca Filizola eletrônica, modelo ID 1500, com carga máxima de 15Kg e sensibilidade de 10 gramas, aferida regularmente.

. Crescimento intra-uterino: avaliado através da curva-padrão de crescimento intra-uterino de Denver (LUBCHENCO et al., 1963). As crianças foram classificadas em:

- adequadas para a idade gestacional (AIG) ou eutróficas, quando o peso de nascimento estava entre os percentis 10

e 90 para a idade gestacional.

- pequenas para a idade gestacional (PIG) ou hipotróficas, quando o peso de nascimento estava abaixo do percentil 10 para a idade gestacional.

- grandes para a idade gestacional (GIG), quando o peso de nascimento estava acima do percentil 90 para a idade gestacional.

### 3.3.2. Variáveis dependentes

. Hemorragia periventricular-intraventricular: a HPIV foi definida como a presença de sangue periventricular ou intraventricular diagnosticada através do exame ultrasonográfico e/ou anatomopatológico. Quando a HPIV foi diagnosticada através do exame ultra-sonográfico, utilizou-se a classificação em quatro diferentes graus, modificada de PAPILE et al. (1978):

- hemorragia grau I: caracterizada pelo aumento da ecogenicidade na região da matriz germinativa.

- hemorragia grau II: definida a partir da presença de imagem densa dentro da cavidade ventricular, acompanhada de hemorragia subependimária. Foram incluídos os casos de hemorragia do plexo coróide quando o mesmo media mais que 12mm ou quando havia assimetria maior que 5mm entre o lado direito e esquerdo (REEDER et al., 1982).

- hemorragia grau III: diferenciada do grau II por uma imagem ecogênica que ocupava mais de 50% do sistema

ventricular.

- hemorragia grau IV: foi caracterizada pela presença de aumento da ecogenicidade no parênquima cerebral, tendo como origem uma hemorragia subependimária e ventricular.

. Óbito neonatal: definido quando houve morte do recém-nascido durante sua internação na unidade de terapia intensiva até no máximo um mês de vida.

#### 4.4. Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizada uma ficha pré-codificada (Anexo I). Para cada recém-nascido foi preenchida uma ficha com os dados referentes ao exame ultra-sonográfico ou anatomopatológico e as variáveis independentes.

#### 4.5. Processamento de dados

Depois de preenchidas, as fichas pré-codificadas foram revisadas manualmente para detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção. Após esta fase os dados foram inseridos duas vezes em um banco de dados de microcomputador, sendo os erros corrigidos manualmente, usando o programa Dbase III plus e Epi Info 5.

As variáveis contínuas tiveram suas categorias agrupadas para facilitar a análise dos dados.

#### 4.6. Análise de dados

Para os objetivos deste trabalho foram montadas tabelas descritivas e de frequência de todas as variáveis estudadas. Foi calculada a incidência da HPIV entre todos os recém-nascidos do estudo, e a seguir foi determinada sua gravidade nas crianças submetidas à ultra-sonografia.

O estudo dos fatores associados à HPIV foi dividido em duas etapas:

- em uma primeira fase foi feita análise univariada e múltipla para avaliar a associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV.
- em uma segunda etapa foi feita análise univariada e múltipla para estudar a associação da idade gestacional, gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV com o óbito neonatal.

A possível significância estatística das diferenças encontradas na análise univariada foi avaliada pelo Teste Qui-Quadrado, com correção de Yates para tabelas 2x2; Teste Exato de Fisher e pelo Teste T Student com limite de 5% de significância estatística (Beiguelman, 1991). Para

a análise múltipla foi utilizada a regressão logística (COX, 1970). Para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos utilizou-se o pacote "Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer Plus " (NORUSIS, 1990).

#### 4.7. Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido somente em recém-nascidos do Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP, sem a necessidade do consentimento dos pais por se tratar de rotina assistencial. Para a realização da necropsia nos casos que evoluíram para óbito, houve a autorização dos responsáveis conforme rotina do serviço. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação identificando-se os dados de cada ficha somente pelo seu número. Foram respeitados os princípios enunciados na Declaração de HELSINKI (1964).

**RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Incidência

A HPIV esteve presente em 64 recém-nascidos avaliados através do exame ultra-sonográfico e/ou anatomopatológico, com uma incidência geral de 37% (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo a ausência e presença de HPIV

HPIV	N	%
Ausente	105	63
Presente	64	37
TOTAL	169	100

N = Número de casos

% = Porcentagem

Dentre os recém-nascidos com HPIV diagnosticados através do exame ultra-sonográfico, a distribuição por graus mostrou que 74% das crianças apresentavam grau I e II, considerados mais leves. Uma quarta parte das crianças tinham hemorragias mais severas, grau III e IV (Tabela 2).

TABELA 2

Distribuição dos 62 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo os graus de HPIV diagnosticados pela ultra-sonografia

Grau de HPIV	N	%
I	19	31
II	27	43
III	11	18
IV	5	8
TOTAL	62	100

N = Número de casos

% = Porcentagem

## 5.2. Associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV

### 5.2.1. Análise univariada

A média dos pesos e das idades gestacionais das crianças com HPIV foi significativamente menor que a médias observadas nas crianças sem HPIV (Tabela 3).

TABELA 3

Valor da média da idade gestacional e do peso dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 sem e com HPIV

Variáveis	HPIV Ausente			HPIV Presente		
	N	M	DP	N	M	DP
Idade (sem.)	105	32,40	2,46	64	30,58	2,46
Peso (g)	105	1389,52	260,75	64	1184,84	308,27

$p < 0,001$  (Teste t - Student)

p = p valor  
N = Número de casos  
M = Média

DP = Desvio padrão  
g = Gramas  
sem. = Semanas

Verificou-se que a taxa de HPIV variou significativamente com a idade gestacional, sendo maior nos grupos de recém-nascidos com menores idades gestacionais. Naqueles com idade inferior ou igual a 28 semanas a incidência de HPIV foi de 74%. Entre 29-30 e 31-32 semanas, a proporção da doença foi semelhante, em torno de 35%. Chama a atenção o fato de aproximadamente um quarto das crianças com idade gestacional maior ou igual a 33 semanas apresentarem HPIV (Tabela 4).

TABELA 4

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem e com HPIV, segundo a idade gestacional

HPIV	Idade gestacional (semanas)				
	≤28	29-30	31-32	33-34	≥35
Ausente	6	12	44	25	18
Presente	17	7	24	9	7
TOTAL	23	19	68	34	25

Qui-Quadrado = 15,81

p = 0,003281

p = p valor

A porcentagem de recém-nascidos com HPIV diminuiu significativamente à medida que o peso aumentou. Seis entre sete crianças (85%) com peso entre 500 e 750 gramas apresentaram HPIV. Entretanto, 21% daquelas com peso entre 1.500 e 1.750 gramas também tinham HPIV (Tabela 5).

TABELA 5

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem e com HPIV, segundo o peso

HPIV	Peso (g)				
	≥500 <750	≥750 <1000	≥1000 <1250	≥1250 <1500	≥1500 ≤1750
Ausente	1	8	22	25	49
Presente	6	13	17	15	13
TOTAL	7	21	39	40	62

Qui-Quadrado = 20,04

p=0,00049

p = p valor  
g = gramas

Verificou-se também que o crescimento intra-uterino não interferiu na incidência de HPIV nos recém-nascidos estudados (Tabela 6).

TABELA 6

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem e com HPIV, segundo o crescimento intra-uterino

HPIV	Crescimento intra-uterino	
	AIG	PIG
Ausente	65	40
Presente	42	22
TOTAL	107	62

Qui-Quadrado (Yates) = 0,10

p = 0,7472

p = p valor  
 AIG = Adequado para a idade gestacional  
 PIG = Pequeno para a idade gestacional

A gravidade da HPIV foi maior nos recém-nascidos de menor idade gestacional. Entre aqueles com idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas, 59% apresentaram lesões severas, graus III e IV, não havendo nenhum caso grave em crianças com idade acima de 34 semanas. Agrupando-se os recém-nascidos com idade gestacional  $\leq$  28 semanas e os  $>$  28 semanas, com os graus leves I/II e severos III/IV, houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

TABELA 7

Distribuição dos 62 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo os graus de HPIV e a idade gestacional

Grau de HPIV	Idade gestacional (semanas)				
	$\leq 28$	29-30	31-32	33-34	$\geq 35$
I	3	1	8	3	4
II	3	5	11	5	3
III	7	-	3	1	-
IV	2	1	2	-	-
TOTAL	15	7	24	9	7

p = 0,00127 (Fisher)

p = p valor

O comportamento da gravidade da HPIV segundo o peso foi semelhante ao descrito para a idade gestacional. Recém-nascidos com menores pesos apresentaram maior frequência de HPIV graus III e IV. Agrupando-se os recém-nascidos com peso < 1.000 gramas e os  $\geq$  1.000 gramas, com os graus leves I/II e severos III/IV, houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 8).

TABELA 8

Distribuição dos 62 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo o grau de HPIV e o peso

Grau de HPIV	Peso (g)				
	$\geq 500$ <750	$\geq 750$ <1000	$\geq 1000$ <1500	$\geq 1250$ <1500	$\geq 1500$ $\leq 1750$
I	-	1	6	7	5
II	1	6	6	6	8
III	4	3	2	2	-
IV	-	2	3	-	-
TOTAL	5	12	17	15	13

Qui-quadrado (Yates) = 9,14

p = 0,005

p = p valor

g = gramas

A gravidade da HPIV não variou significativamente com o crescimento intra-uterino dos recém-nascidos quando agrupados em graus leves I/II e graus severos III/IV (Tabela 9).

TABELA 9

Distribuição dos 62 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo o grau de HPIV e o crescimento intra-uterino

Grau de HPIV	Crescimento intra-uterino	
	AIG	PIG
I	11	8
II	18	9
III	8	3
IV	3	2
TOTAL	40	22

Qui-quadrado (Yates) = 0,12

p = 0,9143

p = p valor  
 AIG = Adequado para a idade gestacional  
 PIG = Pequeno para a idade gestacional

### 5.2.2. Análise múltipla com regressão logística

No início da análise múltipla com regressão logística, foi determinada a correlação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV. A idade gestacional e o peso foram os fatores significativamente associados à doença (Tabela 10).

TABELA 10

Fatores correlacionados à HPIV em recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, na primeira etapa da regressão logística

Fatores	P	r
Idade gestacional	0,0001	0,2468
Peso	<0,0001	0,2763
Crescimento intra-uterino	0,6264	<0,0001

p = p valor

r = Correlação

No entanto, completando o processo dessa análise, apenas o peso permaneceu associado à HPIV, estando a idade gestacional a ele correlacionado (Tabela 11).

TABELA 11

Fator significativamente associado à HPIV nos recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas na etapa final da regressão logística

Fator	B	E.P.	p	r
Peso	- 0,0025	0,0008	<0,0001	-0,2616

B = Coeficiente de regressão  
E.P. = Erro padrão  
p = p valor  
r = Correlação

### 5.3. Associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV com óbito neonatal

#### 5.3.1. Análise univariada

O óbito neonatal foi significativamente mais freqüente em recém-nascidos com idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas, quando comparados com as crianças com idade gestacional maior que 28 semanas. A partir de 29 semanas não se observaram diferenças significativas na taxa de óbito por idade gestacional (Tabela 12).

TABELA 12

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem ou com evolução para o óbito, segundo a idade gestacional

Óbito	Idade gestacional (semanas)				
	≤28	29-30	31-32	33-34	≥35
Ausente	7	18	61	32	24
Presente	16	1	7	2	1
TOTAL	23	19	68	34	25

p < 0,000001 (Fisher)

p = p valor

O óbito neonatal diminuiu significativamente com o aumento do peso e não ocorreu nenhum óbito em recém-nascido com peso superior ou igual a 1.500 gramas. Oitenta e seis por cento das crianças com peso entre 500 e 750 gramas evoluíram para o óbito (Tabela 13).

TABELA 13

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem ou com evolução para o óbito, segundo o peso

ÓBITO	Peso (g)				
	$\geq 500$ <750	$\geq 750$ <1000	$\geq 1000$ <1250	$\geq 1250$ <1500	$\geq 1500$ $\leq 1750$
Ausente	1	12	29	38	62
Presente	6	9	10	2	-
TOTAL	7	21	39	40	62

Qui-Quadrado = 54,76

p < 0,00001

p = p valor  
g = gramas

Não foi encontrada associação entre o crescimento intra-uterino do recém-nascido e o óbito neonatal (Tabela 14).

TABELA 14

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem ou com evolução para o óbito, segundo o crescimento intra-uterino

ÓBITO	Crescimento intra-uterino	
	AIG	PIG
Ausente	90	52
Presente	17	10
TOTAL	107	62

Qui-Quadrado (Yates) = 0,03

p = 0,8598

p = p valor

AIG = Adequado para a idade gestacional

PIG = Pequeno para a idade gestacional

Na distribuição do óbito observou-se que a HPIV esteve significativamente associada a esta variável. Trinta e três por cento das crianças com HPIV evoluíram para o óbito e apenas 6% das crianças sem HPIV tiveram a mesma evolução (Tabela 15).

TABELA 15

Distribuição dos 169 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem ou com evolução para o óbito, segundo a ausência e presença de HPIV

ÓBITO	HPIV	
	Ausente	Presente
Ausente	99	43
Presente	6	21
TOTAL	105	64

Qui-Quadrado (Yates) = 19,78

p = 0,0000087

p = p valor

Além da maior ocorrência de óbito nas crianças com HPIV, encontrou-se também associação estatisticamente significativa desta variável e a gravidade da lesão, quando agrupados os recém-nascidos com graus I/II e graus III/IV. A evolução para o óbito foi de 100% no grupo com HPIV grau IV e 73% no grau III. Em graus mais leves de hemorragia a presença do óbito foi significativamente menor, sendo de 11% no grau I e 15% no grau II (Tabela 16).

TABELA 16

Distribuição dos 62 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, sem ou com evolução para o óbito, segundo o grau de HPIV

ÓBITO	Grau de HPIV			
	I	II	III	IV
Ausente	17	23	3	-
Presente	2	4	8	5
TOTAL	19	27	11	5

$p = 0,0000013$  (Fisher)

p = p valor

### 5.3.2. Análise múltipla com regressão logística

Avaliando-se a associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV na evolução para o óbito dos recém-nascidos estudados, no início da análise múltipla com regressão logística, observou-se que todos os fatores, exceto o crescimento intra-uterino, foram significativamente correlacionados ao óbito neonatal (Tabela 17).

TABELA 17

Fatores correlacionados ao óbito neonatal em recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 na etapa inicial da regressão logística

Fatores	P	r
Idade gestacional	<0,0001	0,5102
Peso	<0,0001	0,5562
Crescimento Intra-uterino	0,9671	<0,0001
HPIV	<0,0001	0,3647

p = p valor  
r = Correlação

Na etapa final da análise múltipla com regressão logística verificou-se que apenas o peso continuou como fator independente ligado com a evolução do recém-nascido para o óbito, estando a idade gestacional e a presença de HPIV altamente correlacionadas ao peso (Tabela 18).

TABELA 18

Fator significativamente associado ao óbito nos recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 na etapa final da regressão logística

Fator	B	E.P.	p	r
Peso	-0,0061	0,0011	<0,0001	-0,4279

B = Coeficiente de regressão  
 E.P = Erro padrão  
 p = p valor  
 r = Correlação

**DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Incidência

A incidência de HPIV nos recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas deste trabalho foi de 37%. Na literatura nacional, em período correspondente, encontra-se variação nesta incidência entre 15,2% e 51%, em um total de 526 recém-nascidos estudados (CORVISIER et al., 1990; CABRAL et al., 1990; ENK, IRIGOYEN, PROCIANOY, 1991; FEITOSA, 1992; MARBA et al., 1992a).

As diferenças encontradas podem ser explicadas pela falta de uniformidade na coleta de dados. Os critérios de inclusão de recém-nascidos dos diferentes autores foram variados: alguns se basearam no peso e outros na idade gestacional; alguns incluíram todos os recém-nascidos e outros excluíram determinados grupos de crianças. CORVISIER et al. (1990), por exemplo, só realizaram ultra-sonografia em 57% dos recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas. Também interfere nestes resultados a característica de cada população atendida em serviços com diferentes graus de sofisticação no treinamento de pessoal e na tecnologia.

É importante notar que a incidência encontrada de 37% de HPIV é muito semelhante às descritas por grandes serviços de atenção neonatal de países desenvolvidos no

início da década de 80. VOLPE (1992) revisando vários estudos, catalogou cerca de 1.200 recém-nascidos e demonstrou HPIV entre 34% e 49% das crianças avaliadas. Em sua própria série encontrou 39% de HPIV em 460 crianças com peso menor que 2.250 gramas.

Taxas semelhantes a essas são também encontradas em outros países em desenvolvimento, como a República dos Camarões, na África. AMVENE et al. (1990) estudaram 26 recém-nascidos com idade inferior a 35 semanas e encontraram HPIV em 46% da população avaliada. No entanto, por motivos técnicos, o exame ultra-sonográfico não foi realizado em todos os recém-nascidos com esta idade gestacional.

Essas altas incidências possivelmente refletem a precariedade na atenção neonatal, que é melhor estruturada em países desenvolvidos. Por outro lado, também podem decorrer da alta taxa de crianças com muito baixo peso ao nascimento, outra característica das regiões em desenvolvimento (BRENELLI, 1989)

Por outro lado, a incidência encontrada pode estar sendo subestimada. Foram excluídos 29 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas, que evoluíram para o óbito em sala de parto (ANEXO II). Neste grupo não foi possível a realização do exame ultra-sonográfico. Na avaliação anatomopatológica, porém, verificou-se que apenas oito casos

(27%) apresentaram HPIV. Na realidade, era esperada uma incidência bem mais alta de HPIV nestas crianças, porque 75% dos casos apresentavam peso inferior a 1.000 gramas e idade gestacional abaixo de 30 semanas. A incidência de HPIV foi significativamente menor nas crianças com óbito em sala de parto do que naquelas com óbito mais tardio (Anexo III).

Esses recém-nascidos que evoluíram para o óbito em sala de parto provavelmente morreram antes de estarem expostos aos principais fatores neonatais determinantes da HPIV, como síndrome de angústia respiratória, apnéias, pneumotórax e uso de respiradores mecânicos. Por isto, estas crianças com óbito em sala de parto não foram utilizadas para análise de correlação da HPIV com a idade gestacional, o peso, o crescimento intra-uterino e o óbito neonatal.

SZYMONOWICZ & YU (1984) determinaram que o tempo médio de aparecimento da HPIV era de 16 horas, sendo que 63% dos casos eram diagnosticados no final do primeiro dia de vida. Outros autores também demonstraram que as crianças com HPIV apresentam geralmente a doença no final do primeiro dia de vida (PARTRIDGE et al., 1983; MCDONALD et al., 1984; VOLPE, 1989b).

Neste estudo os oito recém-nascidos com óbito em sala de parto que apresentaram HPIV provavelmente foram submetidos aos determinantes obstétricos ou intraparto da

gênese do sangramento cerebral. LEVINTON et al. (1991) ressaltaram que a HPIV tem diferentes etiologias a serem analisadas em separado - obstétricas, intraparto e neonatais, levando a diferenças na época do sangramento. Alguns autores, inclusive, citam hemorragias cerebrais ocorrendo ainda intra-útero (ZORZI et al., 1988).

Embora a avaliação dos fatores obstétricos na gênese da HPIV não tenha sido objeto do presente estudo, estes fatores têm sido amplamente discutidos na literatura. TEJANI et al. (1984) encontraram uma incidência de 21% de HPIV entre 117 recém-nascidos com peso inferior a 2.000 gramas, nas primeiras horas de vida. Diferentes variáveis, entre outras idade materna, paridade, presença de trabalho de parto (primeiro e segundo estágios), apresentação fetal, monitorização fetal, PH umbilical, tipo de parto e anestesia foram avaliados pelos autores. Concluíram que, com apenas uma exceção, os casos de HPIV estavam correlacionados ao trabalho de parto; o parto cesariano não preveniu a HPIV, uma vez ele desencadeado.

Segundo WELCH & BOTTOMS (1986) a compressão da cabeça não determina por si só o aumento de casos de HPIV. As complicações decorrentes desta compressão como hipóxia, hipercapnia e acidose, é que aumentariam o fluxo sanguíneo cerebral, levando ao aumento da pressão venosa cerebral e da pressão arterial.

Em relação ao tipo de parto os artigos publicados são conflitantes, principalmente por não haver uniformização quanto à presença ou não de trabalho de parto, à intensidade da dinâmica uterina e à apresentação fetal (RAYBURN et al., 1983; NEWTON et al., 1986; FEITOSA, 1992).

Diante dessas considerações, posteriormente deverá ser realizada, neste serviço, uma avaliação dos fatores obstétricos provavelmente envolvidos na gênese da HPIV nas primeiras horas de vida dos recém-nascidos.

Outro fator que poderia interferir na incidência da HPIV de uma população seria o método de investigação diagnóstica. Mesmo não havendo muita dúvida sobre a importância da ultra-sonografia no rastreamento da HPIV em todo o mundo, são poucos os serviços de neonatologia no Brasil com a possibilidade de investigar sistematicamente esta patologia.

Para a realização deste trabalho foi fundamental a aquisição de um aparelho ultra-sonográfico permanecendo dentro da unidade de terapia intensiva, já que a população de risco freqüentemente apresenta problemas respiratórios, infecciosos e precário controle térmico. O transporte destes recém-nascidos para a realização do exame em outro local aumentaria o risco da própria HPIV, expondo o paciente a variações de pressão, de temperatura e de equilíbrio

hídrico, além de extubação com conseqüente hipóxia e hipercapnia.

Acredita-se que o treinamento de pessoal dentro da unidade de terapia intensiva neonatal seja essencial para a realização do exame ultra-sonográfico sistematizado em todo recém-nascido de risco. Este exame, feito por neonatologistas permite concretizar os protocolos para o diagnóstico da doença sem depender dos serviços de outros profissionais, muitas vezes distantes da realidade de um berçário de alto risco. Desta maneira, neste estudo, apenas não foram submetidas à ultra-sonografia duas crianças, com peso entre 500 e 1.750 gramas, que nasceram no período do trabalho.

Em relação à confiabilidade do método, a comparação entre o exame ultra-sonográfico e a necropsia foi feita em 19 recém-nascidos. Verificou-se uma sensibilidade diagnóstica de 100% com todos os recém-nascidos com HPIV no exame ultra-sonográfico confirmados no exame anatomopatológico. Entre cinco recém-nascidos sem HPIV avaliados através do exame anatomopatológico, três também eram normais ao exame ultra-sonográfico, conferindo uma especificidade de 60%, embora o número de casos analisados fosse muito pequeno (Anexo IV).

Hoje, em países do primeiro mundo, parece haver uma queda na incidência da HPIV. No mesmo serviço onde se determinou 39% de HPIV em 1984, PERLMAN & VOLPE (1987b) registraram 29% em 1985. Excluindo-se os recém-nascidos com peso inferior a 750 gramas, a taxa caiu para 24%. Isso mostrou que a HPIV está sendo melhor controlada em faixas de peso mais elevadas.

A redução da incidência geral deve-se principalmente à diminuição da HPIV em crianças maiores, geralmente aquelas com peso acima de 1.500 gramas. Entretanto, estes mesmos centros apresentam um número cada vez maior de recém-nascidos que sobrevivem com pesos abaixo de 1.000 gramas. Nestes casos, o aparecimento de HPIV continua muito elevado, devido à sobrevivência de recém-nascidos extremamente prematuros que antes morriam. Mesmo assim, PERLMANN & VOLPE (1987b) demonstraram uma redução na incidência de HPIV em recém-nascidos abaixo de 1.000 gramas de 75% em 1982/1983 para 30% em 1984/1985.

PHILIP et al. (1989) analisaram um total de 1.130 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 34 semanas, no período de 1980 a 1987, e verificaram uma queda de 34% para 19% na incidência de HPIV. Ainda que, segundo o autor, não tenha havido uma intervenção planejada para esta redução, algumas mudanças no atendimento neonatal devem ter atuado sobre os fatores de risco para HPIV como um melhor

atendimento em sala de parto, o manuseio de gases sangüíneos, os cuidados na infusão de volume e o uso de drogas musculoparalisantes, fenobarbital e outras. Outros autores também observaram esta tendência (BATTON et al., 1986; SZYMONOWICZ et al., 1986; STRAND et al., 1990; MARKS et al., 1991).

No Brasil, ainda não há condições de se comparar épocas distintas, pois o início dos protocolos para o rastreamento ultra-sonográfico é muito recente. CORVISIER et al. (1990) descreveram uma queda na incidência de HPIV de 57% para 23% entre os anos de 1985 e 1990, porém deve ser considerado que os grupos de recém-nascidos comparados não apresentavam igual proporção de crianças rastreadas para o diagnóstico da hemorragia. O mesmo problema ocorre no CAISM/UNICAMP, onde a queda da incidência da HPIV não pode ser valorizada. No estudo anterior efetuado neste serviço observou-se uma incidência de 49% de HPIV em recém-nascidos com peso abaixo de 1.500 gramas; contudo neste período o exame ultra-sonográfico não era sistemático em todos os recém-nascidos de risco, como já referido (MARBA et al., 1992a).

Assim, nos países em desenvolvimento os fatores neonatais envolvidos na gênese da HPIV ainda não estão controlados de forma adequada. Serão necessários esforços para melhorar o atendimento ao recém-nascido de risco. Além

disso será necessário um maior tempo de observação, mesmo em países desenvolvidos, a fim de concluir se está havendo uma alteração real na incidência da doença. As diferentes variáveis confundidoras deverão ser melhor controladas e, a seguir, poderão ser introduzidas medidas efetivas para a diminuição da HPIV (PHILIP et al., 1985; COOKE, 1991).

Outro aspecto a ser evidenciado é a utilização de drogas tipo fenobarbital e musculoparalisantes, que são utilizadas para o controle da HPIV em vários serviços internacionais, porém pouco difundido no Brasil (ENK, TETELBOM, LEE, 1987).

Em relação à gravidade da HPIV, neste estudo, a distribuição por graus demonstrou uma maior proporção de casos com hemorragia grau II, com reduzido número de crianças com quadros mais severos, ou seja, graus III e IV.

Existem diferenças na proporção de cada grau de HPIV nos diferentes trabalhos avaliados na literatura. Um dos principais motivos para esta falta de uniformidade na graduação da hemorragia, assim como discutido para a incidência da doença, está relacionada à falta de uniformização nos critérios de inclusão (SHANKARAN et al., 1982; MONSET-COUCHARD et al., 1987a; ALLAN, 1990).

Podem existir também diferentes interpretações para os resultados. As vezes é sutil, por exemplo, o limite entre as HPIV graus II e III, com alguns autores valorizando ou não a presença de dilatação ventricular e a quantidade de sangue dentro do sistema ventricular. GRANT (1986) considerou esta divisão puramente didática, mesmo sendo um parâmetro fundamental na determinação do prognóstico, pois o desenvolvimento da hidrocefalia pós-hemorragica está diretamente relacionada à quantidade de sangue encontrado na cavidade ventricular.

Alguns autores ainda incluem sob o rótulo de HPIV grau II, os quadros decorrentes de hemorragias primárias no plexo coróide ou em associação à hemorragia subependimária. A exata freqüência desta associação é muitas vezes difícil de se avaliar através da ultra-sonografia, pois os coágulos sangüíneos podem ficar aderidos ao plexo coróide, não permitindo definir a verdadeira origem do sangramento intraventricular. O diagnóstico se torna ainda mais difícil nos pequenos sangramentos onde o limite com a normalidade do plexo coróide é mais estreito. Neste estudo foi verificada hemorragia primária do plexo coróide em dois recém-nascidos, segundo critérios de REEDER et al. (1982).

## 6.2. Associação da idade gestacional, do peso e do crescimento intra-uterino com a HPIV

Na fisiopatologia da HPIV o principal determinante do sangramento é a presença da matriz germinativa proeminente e imatura associada a múltiplos fatores de risco correlacionados à prematuridade. Ainda que não tenha sido o objetivo deste estudo analisar estes fatores de risco, o seu conhecimento deverá contribuir para a melhor compreensão da doença e, conseqüentemente, seu controle. Os fatores neonatais mais estudados na literatura são aqueles relacionados aos quadros respiratórios, uso de ventilação assistida, hipóxia, hipercapnia, infusão de soluções expansoras, manipulação excessiva, persistência do ducto arterioso, pneumotórax, acidose, hipotermia, apnéia, quadros infecciosos, distúrbios de coagulação e transporte do recém-nascido, entre outros (LEVENE et al., 1982; MCDONALD et al., 1984; VAN DE BOR et al., 1986; WALLIN et al., 1990; FEITOSA, 1992).

Não obstante os determinantes da HPIV serem multifatoriais, foram avaliadas neste estudo apenas algumas características básicas do recém-nascido: idade gestacional, peso e crescimento intra-uterino, que são, na realidade, os determinantes dos fatores de risco descritos acima.

Assim, entre os fatores de risco associados à HPIV analisados, a idade gestacional teoricamente deveria ser a variável mais relevante, uma vez que a prematuridade, sobretudo entre 28 e 32 semanas, estaria ligada ao máximo de proliferação da matriz germinativa, sítio inicial da HPIV. Após este período, ocorreria uma involução desta região e diminuiriam os riscos de sangramento.

Conforme esperado, verificou-se uma maior incidência de HPIV em recém-nascidos com idade gestacional inferiores a 32 semanas, ou seja, cerca de 75% dos casos. Porém na análise múltipla com regressão logística, apenas o peso manteve-se como fator de risco independente para a HPIV, estando a idade gestacional altamente correlacionada com o peso.

Esse fato pode ter ocorrido pela dificuldade na obtenção da idade gestacional. A avaliação desta variável baseia-se em métodos não absolutamente confiáveis: amenorréia, ecografia fetal e métodos de avaliação clínica (CAPURRO et al., 1978). Normalmente isso dificulta a análise da população estudada pela idade gestacional, visto que este dado pode levar a conclusões falsas por erro no cálculo da idade do recém-nascido prematuro. Este erro é claramente percebido quando se observam distribuições muito semelhantes na frequência de HPIV nos grupos de idade gestacional de 29 a 30 e 31 a 32 semanas, grupos estes constituídos de

crianças sabidamente muito diferentes do ponto de vista de maturidade constitucional.

Por essa dificuldade, que é universal, o peso do recém-nascido é a variável mais utilizada para a definição do grupo de risco para HPIV. Não existe uniformidade na definição da faixa de peso dos recém-nascidos a serem avaliados ou considerados de risco. Muitos autores adotaram como limite máximo o peso de 1.500 gramas, que corresponde, aproximadamente, ao percentil 50 para a idade gestacional de 32 semanas, na curva de crescimento intra-uterino de Denver (LUBCHENCO et al., 1963).

Neste estudo foram incluídos recém-nascidos com peso máximo de 1.750 gramas. O objetivo foi analisar o comportamento da HPIV em crianças na faixa de peso mais alta, teoricamente as de menor risco para o sangramento cerebral. Surpreendentemente foi encontrada uma proporção considerável de recém-nascidos com HPIV neste grupo. Quando comparada à literatura internacional, esta distribuição assemelhou-se aos dados coletados nos países desenvolvidos referentes à década de 80, assim como já discutido para a incidência geral. No Brasil, FEITOSA (1992) demonstrou também uma incidência de HPIV de 39% nos recém-nascidos com peso abaixo de 1.500 gramas e de 20% naqueles com peso entre 1.500 e 2.000 gramas.

Ainda quanto à maturidade, recém-nascidos com idade gestacional superior a 32 semanas também são sujeitos à HPIV quando submetidos a situações de risco severo, como hipóxia causada por patologia respiratória grave (GRANT, 1986). As taxas relativamente altas de HPIV encontradas em prematuros com idade gestacional acima de 34 semanas deste estudo refletem indiretamente as condições clínicas destas crianças. Pode-se inferir que estes recém-nascidos foram submetidos a um número maior, ou mais intenso, de fatores de risco neonatais para a doença.

Em resumo, acredita-se que tanto o peso como a idade gestacional sejam fatores de risco para a HPIV. Para confirmar esta hipótese, deveria ser feito um estudo controlando os recém-nascidos com e sem HPIV pelo peso e avaliando a idade gestacional como fator de risco independente.

Para maior consistência do peso e da idade gestacional, é importante verificar o crescimento intra-uterino. Os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) têm uma idade gestacional mais avançada que os adequados para a idade gestacional (AIG) do mesmo peso e, portanto, geralmente apresentam menor incidência de HPIV. Um recém-nascido menor que 1.500 gramas, mas PIG, poderá ter uma idade gestacional acima de 32 semanas e, por conseguinte, um sistema nervoso central mais maduro. Como a

maturidade do sistema nervoso central é o principal determinante da HPIV, eles teriam menos fatores de risco para desenvolver a doença.

Não há muitas citações na literatura sobre o estado do crescimento intra-uterino e da HPIV. MONSET-COUCHARD et al. (1992) analisaram 342 recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas, sendo 166 FIG e 176 AIG. Encontraram 65% dos recém-nascidos nutridos com HPIV, enquanto apenas 36% dos hipotróficos tiveram a doença. Esta diferença foi estatisticamente significativa.

Na população estudada, todavia, não foi observado nenhum efeito significativo do crescimento intra-uterino sobre a HPIV. Provavelmente mesmo se tratando de FIG, estas crianças ainda apresentavam idade gestacional menor que 32 semanas.

Em relação à gravidade da lesão hemorrágica observou-se que casos graves de HPIV, graus III e IV, tendem a se concentrar em crianças com peso e idade gestacional inferiores. Verificou-se que, entre 16 recém-nascidos com HPIV grau III e IV, 56% tinham peso inferior a 1.000 gramas ou idade gestacional inferior a 28 semanas.

Esses recém-nascidos são os mais prematuros e mais sujeitos às alterações que determinam a ocorrência de HPIV.

Talvez se as crianças com muito muito baixo peso permanecessem vivas mais tempo, as hemorragias mais graves teriam sido mais freqüentes neste trabalho. É o caso dos 29 recém-nascidos com óbito em sala de parto que foram eliminados da avaliação, constituídos de 75% com peso inferior a 1.000 gramas e idade gestacional menor que 28 semanas, candidatos aos graus severos de HPIV (GUZZETA et al., 1986).

### 6.3. Associação da idade gestacional, do peso, do crescimento intra-uterino e da HPIV com o óbito neonatal

O óbito dos recém-nascidos com HPIV tem sido considerado uma complicação precoce, e, relacionada à quantidade de sangue na cavidade ventricular e ao comprometimento parenquimatoso cerebral. MONSET-COUCHARD et al. (1987b), em uma análise de 1.488 recém-nascidos menores que 1.500 gramas, observaram uma taxa global de mortalidade de 29% entre aqueles com HPIV, sendo 9% nos recém-nascidos com grau I e 74% naqueles com grau IV.

Em países com tecnologia mais avançada no atendimento ao prematuro, observa-se, nos últimos anos, uma queda cada vez maior da mortalidade destes recém-nascidos. Não se observa, contudo, uma queda proporcional na incidência de HPIV. Isto sugere que os outros fatores

determinantes da mortalidade estejam melhor controlados. Segundo BATTON et al. (1986), há hoje uma maior capacidade dos centros neonatais em conviver com as hemorragias cerebrais, mesmo graves, aumentando a sobrevida geral destas crianças.

Neste estudo, 32,8% dos recém-nascidos com HPIV evoluíram para o óbito. Para verificar a verdadeira associação entre estas duas variáveis, considerou-se o óbito como variável dependente, e a idade gestacional, o peso, o crescimento intra-uterino e a HPIV foram avaliados como fatores de risco. Na etapa inicial da análise múltipla, identificou-se como fatores associados significativos para a ocorrência do óbito a idade gestacional, o peso e a HPIV. A correlação entre o óbito e a HPIV foi mais evidente nos graus considerados graves, III e IV.

No final da análise múltipla com regressão logística, entretanto, a HPIV e a idade gestacional perderam a significância e apenas o peso manteve-se como fator de risco independente para o óbito. A HPIV e a idade gestacional estiveram altamente correlacionadas com o peso.

Provavelmente as crianças de muito baixo peso da população estudada morrem tanto de HPIV como de outras morbidades ligadas à prematuridade e que por sua vez estão

associadas à gênese da HPIV, como patologias respiratórias, persistência do ducto arterioso e processos infecciosos.

É possível que, em determinados casos, tanto o peso quanto a HPIV sejam fatores de risco para o óbito. Para confirmar esta hipótese, deveria proceder-se a um estudo controlando os recém-nascidos que evoluíram ou não para o óbito pelo peso e avaliar a idade gestacional e a HPIV como fatores de risco independentes.

A principal conclusão deste estudo é, portanto, que o peso foi o fator de risco preponderante para a HPIV e óbito em recém-nascidos. Como a prematuridade é o principal determinante do peso, principalmente no grupo abaixo de 1.500 gramas, é relevante que as gestações sejam levadas a termo para se reduzir a HPIV e a mortalidade perinatal.

O controle da prematuridade talvez seja um dos maiores desafios da Medicina Reprodutiva atual. PAPIERNIK et al. (1985) demonstraram uma redução de 67% nos nascimentos de crianças com peso abaixo de 1.500 gramas, através de um programa de intervenção, em Haguenau, no Leste da França. O programa consistia da identificação das gestantes de risco para o nascimento de crianças prematuras e na educação destas gestantes, visando ao controle da prematuridade através da mudança de seus hábitos e de cuidados médicos especiais.

Esse esforço preventivo deve ser individualizado diante dos fatores de risco para parto prematuro específicos de cada região, principalmente em países onde os recursos são escassos e deveriam ser o mais racionalmente aplicados. PASSINI (1992) demonstrou que certas características, tais como a baixa escolaridade, a ausência de companheiro, o hábito de fumar, o antecedente de parto prematuro, a falta de cuidados no pré-natal e as doenças maternas, como polidrâmnio, hipertensão arterial e infecções, estiveram altamente associadas, em nosso meio, ao nascimento de recém-nascidos de baixo peso.

Por outro lado, nos casos em que o parto prematuro é inevitável, vários autores têm procurado atuar sobre o feto ainda dentro do útero, na prevenção da HPIV. O uso de drogas tem sido muito discutido, mas ainda com resultados controversos, como a utilização de fenobarbital profilático na gestante em trabalho de parto prematuro. O fenobarbital atuaria estabilizando o cérebro do recém-nascido no momento do parto (KAEMPF et al., 1990).

Para o neonatologista, diante do recém-nascido prematuro enfermo, haveria que se conseguir uma melhora tecnológica e de pessoal treinado. O atendimento ao recém-nascido gravemente enfermo, em salas de parto equipadas e nas unidades de terapia intensiva, exige cuidados rigorosos

num sistema de regionalização do atendimento neonatal (BEHRMAN, 1986; FACCHINI, 1992).

Visando especificamente à redução da HPIV, o tratamento farmacológico tem sido focado em vários trabalhos, com a utilização do etamsilato (BENSON et al., 1986), do fenobarbital (KUBAN et al., 1986), da indometacina (BANDSTRA et al., 1988) e da vitamina E (POLAND, 1990). Para estes medicamentos, entretanto, as pesquisas ainda são inconclusivas e faltam estudos randomizados com grupos-controles com e sem a droga (MENT, 1985; CHEMTOB, LAUDIGNON, ARANDA, 1987; ENK et al., 1987; PHILIP et al., 1989; PAPILE, 1992).

Outros tratamentos têm sido utilizados com o objetivo de reduzir a incidência de HPIV. PERLMAN & VOLPE (1987a) tentaram diminuir o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) através do uso de drogas musculoparalisantes nos recém-nascidos com alterações respiratórias, melhorando e estabilizando a saturação de oxigênio. Os autores estudaram 24 recém-nascidos com peso entre 700 e 1.500 gramas com ventilação respiratória e que apresentavam flutuações no FSC nas primeiras horas de vida e concluíram que no grupo em que não foi usada a droga todas as crianças apresentaram HPIV, comparado com 35% de HPIV nas crianças onde foi eliminada a flutuação do FSC com o medicamento.

Instalado o quadro de HPIV, vários recursos são úteis na redução da mortalidade e das seqüelas neurológicas por ela causada, sobretudo a hidrocefalia pós-hemorragica. Nestes casos, a ultra-sonografia cerebral seriada é importante para avaliar a progressão da doença. Entre os recursos terapêuticos disponíveis, a punção liquórica seriada e as drogas que diminuem a produção liquórica podem ser bastantes efetivas. São medidas repetidas até que se restabeleça o pertuito obstruído de drenagem do sistema ventricular. Nos casos em que a progressão da dilatação se faz de maneira acentuada ou quando os recursos terapêuticos mencionados não surtem efeitos, faz-se necessária a derivação liquórica através de ventriculostomia externa ou derivação definitiva através de dreno ventriculooperitoneal (SHINNAR et al., 1985). No caso das lesões cerebrais definitivas é importante um trabalho de reeducação motora e intelectual desde os primeiros meses de vida (VOHR et al., 1992).

Finalmente, um dos aspectos de relevo a ser discutido é a definição do limite de prematuridade em termos de peso e idade gestacional que assegure ao recém-nascido uma sobrevida de qualidade. Determinados serviços conseguem uma boa taxa de sobrevida de recém-nascidos com até 23 semanas de idade gestacional, mas o custo de hospitalização inicial e das complicações futuras a longo prazo são consideráveis (SWYER, 1992).

Mesmo em países desenvolvidos, como a França e outras regiões da Europa, onde o seguro social consegue suprir o encargo financeiro, um recém-nascido extremamente prematuro ocupa o leito na unidade de terapia intensiva durante longos períodos, muitas vezes em detrimento de outras crianças com um prognóstico mais satisfatório e a um custo bastante inferior (MONSET-COUCHARD et al., 1992). No Brasil, FACCHINI et al. (1990) demonstraram que no CAISM/UNICAMP um recém-nascido prematuro, com peso entre 1.000 e 1.500 gramas, chega a um custo médio de 250 a 300 dólares por dia para sobreviver, com resultados tardios muitas vezes precários.

Acredita-se, portanto, que o presente trabalho tenha contribuído para demonstrar a associação direta entre a HPIV e o baixo peso, sendo possível estudá-la melhor e enfrentá-la em sua complexidade. O rastreamento da HPIV em todo recém-nascido de alto risco através da ultra-sonografia transfontanelar se mostra então justificada. O seu diagnóstico precoce permite uma melhor atenção à criança através de uma ação multidisciplinar, com médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos e órgãos governamentais. Com isso poderá ser proporcionada ao recém-nascido prematuro uma perspectiva de vida digna, bem como aos seus familiares e a toda a sociedade.

**CONCLUSIONS**

## 7. CONCLUSÕES

7.1. A incidência de HPIV foi de 37% nos recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas.

7.2. A hemorragia mais freqüente no grupo estudado foi a de grau II. O grau IV foi bastante raro.

7.3. O peso foi o fator independente mais fortemente associado à HPIV nos recém-nascidos estudados. A idade gestacional também foi fator associado à doença, mas altamente correlacionado ao peso.

7.4. As HPIV mais severas, graus III e IV, foram observadas em recém-nascidos com menores pesos e idades gestacionais.

7.5. A HPIV não foi o fator independente mais fortemente associado ao óbito neonatal.

**ANEXOS**

## 8. ANEXOS

### 8.1. ANEXO I

#### Ficha pré-codificada

1- Número |\_|\_|\_|

2- Peso |\_|\_|\_|\_|

3- Idade gestacional |\_|\_|

4- Crescimento intra-uterino

|1| AIG            |2| PIG            |3| GIG

5- Ultra-sonografia

|1| realizada                            |2| Não realizada

PASSE PARA 12

6- US realizado nas primeiras 72 horas de vida

|1| Hemorragia subependimária  
|2| Hemorragia grau II  
|3| Hemorragia grau III  
|4| Hemorragia grau IV

7- US realizado com quantas horas de vida? |\_|\_|

8- US realizado na primeira semana de vida

|1| Hemorragia subependimária  
|2| Hemorragia grau II  
|3| Hemorragia grau III  
|4| Hemorragia grau IV  
|5| Não realizada                    PASSE PARA 12

9- US realizado com quantos dias de vida? |\_|\_|

10-US realizado com um mês de vida ou na alta

|1| Hemorragia subependimária  
|2| Hemorragia grau II  
|3| Hemorragia grau III  
|4| Hemorragia grau IV  
|5| Não realizada                    PASSE PARA 12

11-US realizado com quantos dias de vida? |\_!\_|

12- Evolução para o óbito

- |1| Óbito em sala de parto
- |2| Óbito no primeiro mês de vida
- |3| Não obituou (FIM DA FICHA)

13- Anatomopatológico

- |1| Sim
- |2| Não  
PASSE PARA 15

14- Resultado anatomopatológico

- |1| HPIV ausente
- |2| HPIV presente

15- Presença de malformação do sistema nervoso central

- |1| Ausente
- |2| Presente

## 8.2. ANEXO II

### Descrição da população com óbito precoce

Verificou-se que 20 das 29 crianças que evoluíram para o óbito em sala de parto (precoce) tinham menos de 28 semanas de idade gestacional ao nascer, existindo significância estatística quando agrupou-se os recém-nascidos  $\leq 28$  e  $> 28$  semanas (Tabela 19).

TABELA 19

Distribuição dos 29 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, que evoluíram para óbito precoce sem e com HPIV segundo idade gestacional

HPIV	Idade gestacional (semana)				
	$\leq 28$	29-30	31-32	33-34	$\geq 35$
Ausente	14	1	2	2	2
Presente	6	-	2	-	-
TOTAL	20	1	4	2	2

p = 1,0 (Fisher)

p = p valor

Verificou-se que 22 das 29 crianças que evoluíram para o óbito em sala de parto tinham menos de 1.000 gramas. Na análise da HPIV por faixa de peso não se observou distribuição evolutiva. Agrupando-se os recém-nascidos < 1.000 e  $\geq$  1.000 gramas, observou-se significância estatística (Tabela 20).

TABELA 20

Distribuição dos 29 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidas no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 que evoluíram para o óbito precoce, sem e com HPIV, segundo peso

HPIV	Peso (g)				
	$\geq 500$ <750	$\geq 750$ <1000	$\geq 1000$ <1250	$\geq 1250$ <1500	$\geq 1500$ $\leq 1750$
Ausente	9	7	2	1	2
Presente	2	4	1	1	-
TOTAL	11	11	3	2	2

p = 0,647 (Fisher)

p = p valor  
g = gramas

Não se observou diferença na distribuição dos recém-nascidos com óbito em sala de parto, segundo o crescimento intra-uterino (Tabela 21).

TABELA 21

Distribuição dos 29 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidas no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 que evoluíram para o óbito precoce, com e sem HPIV, segundo crescimento intra-uterino

HPIV	Crescimento intra-uterino	
	AIG	PIG
Ausente	16	5
Presente	7	1
TOTAL	23	6

p = 0,6472 (Fisher)

p = p valor  
 AIG = Adequado para a idade gestacional  
 PIG = Pequeno para a idade gestacional

### 8.3. ANEXO III

#### Associação do tempo de óbito com a HPIV

Quando incluídos os 29 recém-nascidos que evoluíram para o óbito na sala de parto e comparados o total dos que evoluíram para o óbito com o total dos sobreviventes, verificou-se uma proporção significativamente maior de HPIV nas crianças que evoluíram para o óbito (Tabela 22).

TABELA 22

Distribuição dos 198 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992 sem e com HPIV, segundo evolução para o óbito

HPIV	Evolução para óbito	
	SIM	NÃO
Ausente	27	99
Presente	29	43
TOTAL	56	142

Qui-Quadrado (Yates) = 7,12

p = 0,007

p = p valor

Por outro lado, observou-se que as crianças que evoluíram para óbito em sala de parto apresentavam uma incidência de HPIV de apenas 28%, comparada com uma incidência de 77% nas crianças com óbito tardio (Tabela 23).

TABELA 23

Distribuição dos 56 recém-nascidos com peso entre 500 e 1.750 gramas nascidos no CAISM/UNICAMP no período de abril de 1991 a agosto de 1992, segundo ausência ou presença de HPIV e o tempo do óbito

HPIV	Tempo de óbito *	
	Precoce	Tardio
Ausente	21	6
Presente	8	21
TOTAL	29	27

Qui-Quadrado (Yates) = 12,17

p = 0,00048

\* óbito precoce = óbito em sala de parto

óbito tardio = óbito na unidade de terapia intensiva

#### 8.4. ANEXO IV

### Correlação entre o exame ultra-sonográfico e o exame anatomopatológico

O exame ultra-sonográfico e o anatomopatológico foram realizados em 19 recém-nascidos, verificando-se uma sensibilidade de 100% e especificidade de 60% (Tabela 24)

TABELA 24

Correlação entre o exame ultra-sonográfico e o exame anatomopatológico para o diagnóstico da HPIV entre 19 recém-nascidos com peso entre 500 a 1.750 do CAISM/UNICAMP no período de abril de 1992

Ex. ultra-sonográfico	Ex. anatomopatológico	
	Sem HPIV	Com HPIV
Sem HPIV	3	0
Com HPIV	2	14
TOTAL	5	14

Ex. = Exame

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS\*

- AHMANN, P.A.; LAZZARA, A.; DYKES, F.D.; BRANN, A.W.;  
SCHWARTZ, J.F. - Intraventricular hemorrhage in the high-  
risk preterm infant: incidence and outcome. *Ann. Neurol.*,  
7:118-24, 1980.
- ALLAN, W.C. - The IVH complex of lesions: cerebrovascular  
injury in the preterm infant. *Neurol. Clin.*, 8:529-51,  
1990.
- ALTMAN, D.I. - Cerebral blood flow in premature infants:  
regulation, measurement, and pathophysiology of  
intraventricular hemorrhage. In: POLIN, R.A. & FOX, W.W.  
- **Fetal and neonatology physiology**. Philadelphia, W.B.  
Saunders Company, 1992. p.1587-97.
- AMVENE, S.N.; NDOMBO, P.K.; OWONO, M.B.; OBAMA, M.A. -  
Incidence de l'hémorragie cérébrale du nouveau-né  
diagnostiquée par échographie à Yaoundé, Cameroun.  
*Pediatrie*, 45:721-4, 1990.
- ANDERSON, G.D.; BADA, H.S.; SHAVER, D.C.; HARVEY, C.J.;  
KORONES, S.B.; WONG, S.P.; ARHEART, K.L.; MAGILL, H.L. -  
The effect of cesarean section on intraventricular  
hemorrhage in the preterm infant. *Am. J. Obstet.*  
*Gynecol.*, 166:1091-101, 1992.
- ANDREW, M.; CASTLE, V.; SAIGAL, S.; CARTER, C.; KELTON, J.G.  
- Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J.*  
*Pediatr.*, 110:457-64, 1987.
- AREA PROGRAMATICA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA CRIANÇA -  
CADAIS. **Vigilância de baixo peso ao nascer - Relatório de  
taxas e coeficientes**. São Paulo, Secretaria de Estado da  
Saúde, 1992. 7 p.
- BADA, H.S.; KORONES, S.B.; PERRY, E.H.; ARHEART, K.L.;  
POURCYROUS, M.; RUNYAN, J.W.; ANDERSON, G.D.; MAGILL,  
H.L.; FITCH, C.W.; SOMES, G.W. - Frequent handling in the  
neonatal intensive care unit and intraventricular  
hemorrhage. *J. Pediatr.*, 117:126-31, 1990.
- BANDSTRA, E.S.; MONTALVO, B.M.; GOLDBERG, R.N.; PACHECO, I.;  
FERRER, P.L.; FLYNN, J.; GREGORIOS, J.B.; BANCALARI, E. -  
Prophylactic indomethacin for prevention of  
intraventricular hemorrhage in premature infants.  
*Pediatrics*, 82:533-42, 1988.
- BARBA, M.F.; DINIZ, E.M.A.; KREBS, V.L.J.; RAMOS, S.R.T.S.;  
VAZ, F.A.C. - Ultra-sonografia de crânio no período  
neonatal. *Jornal de Pediatria*, 67:15-23, 1991.

- BATTON, D.G.; DeWITTE, D.B.; BOAL, D.K.; NARDIS, E.E.; MAISELS, M.J. - Incidence and severity of intraventricular hemorrhage:1981-1984. *Am. J. Perinatol.*, 3:353-6, 1986.
- BEHRMAN, R.E. - Preventing low birth weight: a pediatric perspective. *J. Pediatr.*, 107:842-54, 1985.
- BEIGUELMAN, B. - Curso prático de bioestatística. 2.ed. Ribeirão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1991. 231p.
- BEJAR, R.; CURBELO, V.; COEN R.W.; LEOPOLD, H.J.; SAUNDERS, B.; PORRECO, R.; GLUCK L. - Early diagnosis of intraventricular & germinal layer hemorrhage (IVH/GLH) by ultrasound. *Ped. Res.*, 14:629, 1980. (Abstract)
- BENSON J.W.T.; HAYWARD, C.; OSBORNE, J.P.; SCHULTE, J.F.; DRAYTON M.R.; MURPHY J.F.; RENNIE, J.M.; SPEIDEL, B.D.; COOKE R.W.I. - Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *The Lancet*, 6:1297-1300, 1986.
- BRENELLI, M.A. - Estudo epidemiológico da distribuição de peso, idade gestacional e de mortalidade neonatal da população de nascidos vivos de duas maternidades da cidade de Campinas. Campinas, 1989. (Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP).
- CABRAL, J.A.; MOREIRA, M.E.; DINIZ, R.; LOPES, J.M.A.; CARVALHO, M.; ROSEIRO, M.; CASTRO, H. Hemorragia intracraniana em prematuros abaixo de 1500g: correlação clínico ultrassonográfica. In: XII CONGRESSO BRASILEIRO, IV CONGRESSO LATINO-AMERICANO, IX REUNIAO BRASILEIRA DE ENFERMAGEM PERINATAL. Rio de Janeiro, 1990. *Anais*. Rio de Janeiro, 1990. p.18.
- CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. - A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J. Pediatr.*, 93:120-2, 1978.
- CATTO-SMITH, A.G.; YU, V.Y.H.; BAJUK, B.; ORGILL, A.A.; ASTBURY, J. - Effect of neonatal periventricular haemorrhage on neurodevelopmental outcome. *Arch. Dis. Child.*, 60:8-11, 1985.
- CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL A SAÚDE DA MULHER: CAISM/UNICAMP Dados estatísticos no período de 1988 a 1992. Campinas, 1992.
- CHADHA, V.; MATHUR, N.B.; KHANIJO, C.M.; KHALIL, A.; GULATI, P.; CHOWDHURY, V. - Periventricular hemorrhage in term newborns originating from germinal matrix. *Indian Pediatr.*, 28:401-5, 1991.

- CHEMTOB, S.; LAUDIGNON, N.; ARANDA, J.V. - Drug therapy in hypoxic-ischemic cerebral insults and intraventricular hemorrhage of the newborn. *Clin. Perinatol.*, 14:817-842, 1987.
- COOKE, R.W.I. - Early and late cranial ultrasonographic appearances and outcome in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child.*, 62:931-7, 1987.
- COOKE, R.W.I. - Trends in preterm survival and incidence of cerebral haemorrhage 1980-9. *Arch. Dis. Child.*, 66:403-7, 1991.
- CORVISIER, M.C.; MARQUES, C.T.; MARTINS, C.A.; LINS, M.C.; MIRANDA, S.B.M.; ALBANO, N.; MIRANDA, L.E.V. - Hemorragia intracraniana (HIC) em recém-nascidos de muito baixo peso - incidência declinante? In: XII CONGRESSO BRASILEIRO, IV CONGRESSO LATINO-AMERICANO, IX REUNIAO BRASILEIRA DE ENFERMAGEM PERINATAL. Rio de Janeiro, 1990. *Anais. Rio de Janeiro*, 1990. p.18.
- COX, D.P. - *The analysis of binary data*. London, Methuen & CO. Ltd., 1970. 142p.
- DECLARACION DE HELSINKI: RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EM SERES HUMANOS. In: Colégio Médico de Chile (A.G.). *Ética Médica: Graphos*, 1986.
- DOLFIN, T.; SKIDMORE, M.B.; FONG, K.W.; HOSKINS, E.M.; SHENNAN, A.T. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*, 71:541-6, 1983.
- DYKES, F.D.; DUNBAR, B.; LAZARRA, A.; AHMANN, P.A. Posthemorrhagic hydrocephalus in high-risk preterm infants: natural history, management, and long-term outcome. *J. Pediatr.*, 114:611-8, 1989.
- EDVINSSON, L.; LOU, H.C.; TVEDE, K. - On the pathogenesis of regional cerebral ischemia in intracranial hemorrhage: a causal influence of potassium? *Pediatr. Res.*, 20:478-80, 1986.
- ENK, I.; IRIGOYEN, N.; PROCIANOY, R.S. - Associação entre pré-eclâmpsia materna e hemorragia peri-intraventricular do prematuro. In: XXVII CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, *Anais. Porto Alegre*, 1991. p.145.
- ENK, I.; TETELBOM, M.; LEE, Y.J. - Prevenção da hemorragia periventricular-intraventricular do prematuro: um enfoque farmacológico. *Rev. HCPA*, 7:87-91, 1987.

- FACCHINI, F.P. - Programa regional de assistência perinatal - Campinas. 1992. (não publicado).
- FACCHINI, F.P.; MARAFON, G.; MARBA, S.T.; PESSOTO, M.A. - Tempo de duração e custos das internações no período neonatal. In: XII CONGRESSO BRASILEIRO, IV CONGRESSO LATINO-AMERICANO, IX REUNIÃO BRASILEIRA DE ENFERMAGEM PERINATAL, Rio de Janeiro, 1990. *Temas Livres*. Rio de Janeiro, 1990. p.35.
- FEITOSA, T.L.M.O. - Hemorragia periventricular-intraventricular no recém-nascido pré-termo: fatores de risco, diagnóstico ultra-sonográfico e evolução intra-hospitalar. São Paulo, 1992. (Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina).
- FORD, L.M.; STEICHEN, J.; ASCH, P.A.S.; BABCOCK, D.; FOGELSON, M.H. - Neurologic status and intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants: Outcome at 1 year and 5 years. *AJDC*, 143:1186-90, 1989.
- GODDARD-FINEGOLD, J. & MICHAEL, L.H. - Cerebral blood flow and experimental intraventricular hemorrhage. *Pediatr. Res.*, 18:7-11, 1984.
- GODDARD, J.; LEWIS, R.M.; ARMSTRONG, D.L.; ZELLER, R.S. - Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle model. *J. Pediatr.*, 96:1057-60, 1980.
- GOLDBERG, R.N.; CHUNG, D.; GOLDMAN, S.L.; BANCALARI, E. - The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J. Pediatr.*, 96:1060-7, 1980.
- GOULD, S.J.; HOWARD, S.; HOPE, P.; REYNOLDS, E.O.R. - Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants the role of venous infarction. *J. Pathol.*, 151:197-202, 1987.
- GRANT, E.G. - Neurosonography: germinal matrix-related hemorrhage. In: GRANT, E.G. - *Neurosonography of the pre-term neonate*. New York, Spring-Verlag, 1986. p.34-68.
- GRANT, E.G.; TESSLER, F.; PERRELLA, R. - Infant cranial sonography. *Radiol. Clin. North Am.*, 26:1089-110, 1988.
- GREISEN, G. & TROJABORG, W. - Cerebral blood flow, Paoz changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 76:394-400, 1987.

- GRUENWALD, P. - Subependymal cerebral hemorrhage in premature infants, and its relation to various injurious influences at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 61:1285-92, 1951.
- GUZZETTA, F.; SHACKELFORD, G.D.; VOLPE, S.; PERLMAN, J.M.; VOLPE, J.J. - Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics*, 78:995-1006, 1986.
- HAGBERG, B.; HAGBERG, G.; ZETTERSTRÖM, R. - Decreasing perinatal mortality - Increase in cerebral palsy morbidity. *Acta Paediatr. Scand.*, 78:664-70, 1989.
- HAMBLETON, G. & WIGGLESWORTH, J.S. - Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch. Dis. Child.*, 51:651-9, 1976.
- HANIGAN, W.C.; MORGAN, A.M.; ANDERSON, R.J.; BRADLE, P.; COHEN, H.S.; CUSACK, T.J.; THOMAS-McCAULEY, T.; MILLER, T.C. - Incidence and neurodevelopmental outcome of periventricular hemorrhage and hydrocephalus in a regional population of very low birth weight infants. *Neurosurgery*, 29:701-6, 1991.
- HARCKE, H.T.; NAEYE, R.L.; STORCH, A.; BLANC, W.A. - Perinatal cerebral intraventricular hemorrhage. *J. Pediatr.*, 80:37-42, 1972.
- HAYDEN, C.K.; SHATTUCK, K.E.; RICHARDSON, C.J.; AHRENDT, D.K.; HOUSE, R.; SWISCHUK, L.E. - Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates. *Pediatrics*, 75:714-8, 1985.
- HILL, A.; SHACKELFORD, G.D.; VOLPE, J.J. - A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics*, 73:19-21, 1984.
- HILL, A. & VOLPE, J.J. - Normal pressure hydrocephalus in the newborn. *Pediatrics*, 68:623-9, 1981.
- HOPE, P.L.; GOULD, S.J.; HOWARD, S.; HAMILTON, P.A.; COSTELLO, A.M.L; REYNOLDS, E.O.R. - Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 30:457-71, 1988.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - Anuário estatístico do Brasil. Rio de Janeiro, IBGE, 1990. v.50.

- KAEMPF, J.W.; PORRECO, R.; MOLINA, R.; HALE, K.; PANTOJA, A.F.; ROSENBERG, A.A. - Antenatal phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multihospital trial. *J. Pediatr.*, 117:933-8, 1990.
- KEENEY, S.E.; ADCOCK, E.W.; McARDLE, C.B. - Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system: I. intraventricular and extracerebral lesions. *Pediatrics*, 87:421-38, 1991.
- KIRKS, D.R. & BOWIE, J.D. - Cranial ultrasonography of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage: who, how, why and when ? *Pediatr. Radiol.*, 16:114-19, 1986.
- KUBAN K.C.K. & GILLES, F.H. - Human telencephalic angiogenesis. *Ann. Neurol.*, 17:539-548, 1985.
- KUBAN, K.C.K.; LEVITON, A.; KRISHNAMOORTHY, K.S.; BROWN, E.R.; TEELE, R.L.; BAGLIVO, J.A.; SULLIVAN, K.F.; HUFF, K.R.; WHITE, S.; CLEVELAND, R.H.; ALLRED, E.N.; SPRITZER, K.L.; SKOUTELI, H.N.; CAYEA, P.; EPSTEIN, M.F. - Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. *Pediatrics*, 77:443-50, 1986.
- LARROCHE, J.C. - Hémorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré. I partie: anatomie et hysiopathologie. *Biol. Neopat.*, 7:26-56, 1964.
- LAZZARA, A.; AHMANN, P.; DYKES, F.; BRANN, A.W.; SCHWARTZ, J. - Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics*, 65:30-4, 1980.
- LESKO, S.M.; MITCHELL, A.A.; EPSTEIN, M.F.; LOUIK, C.; GIACOIA, G.P.; SHAPIRO, S. - Heparin use as a risk factor for intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *New Engl. J. Med.*, 314:1156-60, 1986.
- LEVENE, M.I. - Aetiological aspects and their implications in the prevention of neonatal intracranial haemorrhage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 15:333-50, 1983.
- LEVENE, M.I.; FAWER, C-L.; LAMONT, R.F. - Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch. Dis. Child.*, 57:410-17, 1982.
- LEVITON, A.; PAGANO, M.; KUBAN, K.C.K.; KRISHNAMOORTHY, K.S.; SULLIVAN, K.F.; ALLRED, E.N. - The epidemiology of germinal matrix hemorrhage during the first half-day of life. *Dev. Med. Child Neurol.*, 33:138-45, 1991.

- LIPSCOMB, A.P.; REYNOLDS, E.O.R.; BLACKWELL, R.J.;  
THORBURN, R.J.; STEWART, A.L.; CUSICK, G.; WHITEHEAD,  
M.D. - Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm  
infants. *Lancet*, 21:414-6, 1981.
- LOU, H.C.; LASSEN, N.A.; FRIIS-HANSEN, B. - Impaired  
autoregulation of cerebral blood flow in the distressed  
newborn infant. *J. Pediatr.*, 94:118-21, 1979.
- LOWE, J. & PAPILE, L. - Neurodevelopmental performance of  
very-low-birth-weight infants with mild periventricular,  
intraventricular hemorrhage: outcome at 5 to 6 years of  
age. *AJDC*, 144:1.242-5, 1990.
- LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; DRESSLER, M.; BOYD, E. -  
Intrauterine growth as estimated from liveborn birth  
weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*,  
32:793-800, 1963.
- MARBA, S.T.M.; BRENELLI, M.A.; FACCHINI, F.P.; SANTOS, M.H.;  
CASSONE, H.; MEDEIROS, C.C.M.; - Ultra-sonografia no  
período neonatal - Estudo de 248 casos no CAISM/UNICAMP.  
In: XIII Congresso Brasileiro de Perinatologia, Recife,  
1992. *Temas Livres*. Recife, 1992a (No prelo).
- MARBA, S.T.M.; PESSOTO, M.A.; SANCHEZ, M.C.; RIBEIRO, M.V.M.  
- Avaliação neurológica em recém-nascidos com peso <  
1500g acometidos por hemorragia peri-intraventricular.  
In: XIII Congresso Brasileiro de Perinatologia e X  
Reunião Brasileira de Enfermagem Perinatal, Recife, 1992.  
*Temas Livres*. Recife, 1992b. (No prelo).
- MARKS, K.H.; HILDENBRAND, L.; BOAL, D.K.; GIFFORD, K.L. -  
Intraventricular hemorrhage (IVH) in low birthweight  
(LBW) infants  $\leq$  1.500 g. during 1981-1988. *Ped. Res.*,  
29:225, 1991. (Abstract)
- MCDONALD, M.M.; KOOPS, B.L.; JOHNSON, M.L.; GUGGENHEIM,  
M.A.; RUMACK, C.M.; MITCHELL, S.A.; HATHAWAY, W.E. -  
Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the  
newborn. *Pediatrics*, 74:32-6, 1984.
- McMENAMIN, J.B.; SHACKELFORD, G.D.; VOLPE, J.J. - Outcome of  
neonatal intraventricular hemorrhage with periventricular  
echodense lesions. *Ann. Neurol.*, 15:285-90, 1984.
- MENT, L.R. - Prevention of neonatal intraventricular  
hemorrhage. *New Engl. J. Med.*, 312:1385-7, 1985.
- MENT, L.R.; DUNCAN, C.C.; EHRENKRANZ, R.A.; LANGE, R.C.;  
TAYLOR, K.J.; KLEINMAN, C.S.; SCOTT, D.T.; SIVO, J.;  
GETTNER, P. - Intraventricular hemorrhage in the preterm  
neonate: timing and cerebral blood flow changes. *J.*  
*Pediatr.*, 104:419-25, 1984.

- MENT, L.R.; STEWART, W.B.; ARDITO, T.A.; MADRI, J.A. -  
Beagle pup germinal matrix maturation studies. *Stroke*,  
22:390-5, 1991.
- MIALL-ALLEN, V.M.; VRIES, L.S.; DUBOWITZ, L.M.S.; WHITELAW,  
A.G.L. - Blood pressure fluctuation and intraventricular  
hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks'  
gestation. *Pediatrics*, 83:657-61, 1989.
- MONSET-COUCHARD, M.; BETHMANN, O.; BROUARD-ORZECOWSKI,  
C.; RELIER, J.P. - Cotation des hémorragies péri-  
intraventriculaires (HPIV) du nouveau-né avec prise en  
compte de la latéralité et de la localisation  
parenchymateuse: application à 323 cas consécutifs.  
*J. Radiol.*, 68:159-66, 1987a.
- MONSET-COUCHARD, M.; BETHMANN, O.; HUON, C. - La prise en  
charge du nouveau-né de moins de 1000 g. Evolution du  
risque au cours de dix dernières années. In: RELIER,  
J.P., ed. - *Progrès en Néonatalogie*. Basel, Karger, 1992.  
p.179-93. [Proceedings of the XXII Journées Nationale de  
Neonatalogie, Paris, 1992].
- MONSET-COUCHARD, M.; BETHMANN, O.; RADVANYI, M.F.;  
MORLETTE, G.; PAPIN, C.; RELIER, J.P. - Devenir des  
hémorragies péri-intraventriculaires majeures à court,  
moyen et long terme. *Arch. Fr. Pediatr.*, 44:779-86,  
1987b.
- MONSET-COUCHARD, M.; BETHMANN, O.; SCIOT, C.; DUBOIS,  
B.; LARROCHE, J.; BOMSEL, F. - L'échographie cérébrale  
itérative chez le nouveau-né de poids de naissance égal  
ou inférieur à 1.500 g. *Progrès en Néonatalogie*, 2:204-  
215, 1982
- MOSCOSO, P.; GOLDBERG, R.N.; JAMIESON, J.; BANCALARI, E. -  
Spontaneous elevation in arterial blood pressure during  
the first hours of life in the very-low-birth-weight  
infant. *J. Pediatr.*, 103:114-7, 1983.
- NAKAMURA, Y.; OKUDERA, T.; FUKUDA, S.; HASHIMOTO, T. -  
Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm  
neonates. *Hum. Pathol.*, 21:1059-62, 1990.
- NEWTON, E.R.; HAERING, W.A.; KENNEDY JR., J.L.; HERSHEL,  
M.; CETRULO, C.L.; FEINGOLD, M. - Effect of mode of  
delivery on morbidity and mortality of infants at early  
gestational age. *Obstet. Gynecol.*, 67:507-11, 1986.
- NORUSIS, M.J. - *Statistical package for social science for  
personal computer plus*. SPSS/PC+, Version 4.0. SPSS Inc.,  
1990. Chicago, IL, USA.

- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - Neomortalidade nos últimos 10 anos do Serviço de Neonatologia da Maternidade de Campinas. *Jornal de Pediatria*, 65:353-5, 1989.
- PAPE, K.E.; BLACKWELL, R.J.; CUSICK, G.; SHERWOOD, A.; HOUANG, M.T.W.; THORBURN, R.J.; REYNOLDS, E.O.R. - Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet*, 16:1261-4, 1979.
- PAPIERNIK, E.; BOUYER, J.; DREYFUS, J.; COLLIN, D.; WINISDORFFER, G.; GUEGEN, S.; LECOMTE, M.; LAZAR, P. - Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics*, 76:154-8, 1985.
- PAPILE, L.A. - Periventricular-intraventricular hemorrhage. In: FANAROFF, A.A. & MARTIN, R.J. - *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 5. ed. St. Louis, Mosby Year book, 1992. pg 719-729.
- PAPILE, L.A.; BURSTEIN, J.; BURSTEIN, R.; KOFFLER, H. - Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500gm. *J. Pediatr.*, 92:529-34, 1978.
- PAPILE, L.A.; MUNSICK-BRUNO, G.; SCHAEFER, A. - Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J. Pediatr.*, 103:273-7, 1983.
- PARTRIDGE, J.C.; BABCOCK, D.S.; STEICHEN, J.J.; HAN, B.K. - Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. *J. Pediatr.*, 102:281-7, 1983.
- PASSINI JR., R. - *Determinantes pré-gestacionais e gestacionais de baixo peso ao nascer*. Campinas, 1992. (Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP).
- PASTERNAK, J.F.; GROOTHUIS, D.R.; FISCHER, J.M.; FISCHER, D.P. - Regional cerebral blood flow in the beagle puppy model of neonatal intraventricular hemorrhage: studies during systemic hypertension. *Neurology*, 33:559-66, 1983.
- PERLMAN, J.M.; GOODMAN, S.; KREUSSER, K.L.; VOLPE, J.J. - Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 312:1.353-57, 1985.

- PERLMAN, J.M.; McMENAMIN, J.B.; VOLPE, J.J. - Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome: Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 309:204-9, 1983.
- PERLMAN, J.M. & THACH, B. - Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 81:399-403, 1988.
- PERLMAN, J.M. & VOLPE, J.J. - Are venous circulatory abnormalities important in the pathogenesis of hemorrhagic and/or ischemic cerebral injury? *Pediatrics*, 80:705-11, 1987a.
- PERLMAN, J.M. & VOLPE, J.J. - Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. *Clin. Neuropharmacol.*, 10:126-42, 1987b.
- PHILIP, A.G.S.; ALLAN, W.C.; TITO, A.M.; WHEELER, L.R. - Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*, 84:797-801, 1989.
- PHILIP, A.G.S.; SAWYER, L.R.; ALLAN, W.C. - Decrease of periventricular hemorrhage without planned intervention. *Ped. Res.*, 19:357A, 1985. (Abstract).
- POLAND, R.L. - Vitamin E for prevention of perinatal intracranial hemorrhage. *Pediatrics*, 85:865-867, 1990.
- PRANZATELLI, M.R. & STUMPF, D.A. - The metabolic consequences of experimental intraventricular hemorrhage. *Neurology*, 35:1299-1303, 1985.
- RAYBURN, W.F.; DONN, S.M.; KOLIN, M.G.; SCHORK, M.A. - Obstetric care and intraventricular hemorrhage in the low birth weight infant. *Obstet. Gynecol.*, 62:408-13, 1983.
- REEDER, J.D.; KAUDE, J.V.; SETZER, E.S. - Choroid plexus hemorrhage in premature neonates: recognition by sonography. *AJNR*, 3:619-22, 1982.
- RENNIE, J.M.; DOYLE, J.; COOKE, R.W.I. - Elevated levels of immunoreactive prostacyclin metabolite in babies who develop intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr. Scand.*, 76:19-23, 1987.
- REZENDE, C.M.C., - Anatomia e técnica de investigação. In: PRANDO, A.; ROCHA, D.C.; PRANDO, D.; CERRI, G.G. - *Ultrasonografia extra-abdominal*. São Paulo, Sarvier, 1986. pg.7-26.

- RODRIGUEZ, R.I. - La sonografía de tiempo real en la evaluación de la hemorragia cerebral periventricular. *Rev. Med. Panamá*, 15:138-163, 1990.
- SHELLINGER, D. - Comparison of two modalities: ultrasound versus computed tomography. In: GRANT, E.G. - *Neurosonography of the pre-term neonate*. New York, Spring-Verlag, 1986. p.94-111.
- SCHOENBERG, B.S.; MELLINGER, J.F.; SCHOENBERG, D.G. - Perinatal intracranial hemorrhage: Incidence and clinical features. *Arch. Neurol.*, 34:570-3, 1977.
- SCIOT, C.; MONSET-COUCHARD, M.; BETHMANN, O. - Echographie transfontanelle. In: *Atlas illustré des indications classiques et nouvelles de l'échographie*. Paris, Montagny, 1985. p.361-86.
- SHANKARAN, S.; BAUER, C.; BANDSTRA, E.; POLAND, R.; EDWARDS, W.; ONSTAD, L.; WRIGHT, E.; MALLOV, M.; WRIGHT, L. - Intracranial hemorrhage (ICH) in 2928 <1500 g neonates. *Ped. Res.*, 29:266, 1991. (Abstract)
- SHANKARAN, S.; SLOVIS, T.L.; BEDARD, M.P.; POLAND, R.L. - Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J. Pediatr.*, 100:469-75, 1982.
- SHINNAR, S.; GAMMON, K.; BERGMAN JR., E.W.; EPSTEIN, M.; FREEMAN, J.M. - Management of hydrocephalus in infancy: use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. *J. Pediatr.*, 107:31-7, 1985.
- SILVERBOARD, G.; LAZZARA, A.; AHMANN, P.A.; SCHWARTZ, J.F. - Comparison of lumbar puncture with computed tomography scan as an indicator of intracerebral hemorrhage in the preterm infant. *Pediatrics*, 66:432-7, 1980.
- SMITH, Y.F. - Incidence and outcome: germinal matrix-related hemorrhage. In: GRANT, E.G. - *Neurosonography of the pre-term neonate*. New York, Spring-Verlag, 1986. p. 85-90.
- STRAND, C.; LAPTOOK, A.R.; DOWLING, S.; CAMPBELL, N.; LASKY, R.E.; WALLIN, L.A.; MARAVILLA, A.M.; ROSENFELD, C.R. - Neonatal intracranial hemorrhage: I. Changing pattern in inborn low-birth-weight infants. *Early Hum. Dev.*, 23:117-128, 1990.
- SWYER, P.R. - How small is too small? A personal opinion. *Acta Paediatr.*, 81:443-5, 1992.

- SZYMONOWICZ, W.; SCHAFLEER, K.; CUSSEN, L.J.; YU, V.Y.H. -  
 Ultrasound and necropsy study of periventricular  
 haemorrhage in preterm infants. *Arch. Dis. Child.*,  
 59:637-42, 1984.
- SZYMONOWICZ, W. & YU, V.Y.H. - Timing and evolution of  
 periventricular haemorrhage in infants weighing 1250g or  
 less at birth. *Arch. Dis. Child.*, 59:7-12, 1984.
- SZYMONOWICZ, W.; YU, V.Y.H.; WALKER, A.; WILSON, F. -  
 Reduction in periventricular haemorrhage in preterm  
 infants. *Arch. Dis. Child.*, 61:661-5, 1986.
- TAKASHIMA, S.; MITO, T.; ANDO, Y. - Pathogenesis of  
 periventricular white matter hemorrhages in preterm  
 infants. *Brain Dev.*, 8:25-30, 1986.
- TEJANI, N.; REBOLD, B.; TUCK, S.; DITROIA, D.; SUTRO, W.;  
 VERMA, U. - Obstetric factors in the causation of early  
 periventricular-intraventricular hemorrhage. *Obstet.  
 Gynecol.*, 64:510-5, 1984.
- TROUNCE, J.Q.; FAGAN, D.; LEVENE, M.I. - Intraventricular  
 haemorrhage and periventricular leucomalacia: ultrasound  
 and autopsy correlation. *Arch. Dis. Child.*, 61:1203-7,  
 1986.
- VAN DE BOR, M.; VAN BEL, F.; LINEMAN, R.; RUYS, J.H. -  
 Perinatal factors and periventricular-intraventricular  
 hemorrhage in preterm infants. *AJDC*, 140:1125-30, 1986.
- VAN DE BOR, M.; VERLOOVE-VANHORICK, S.P.; BAERTS, W.; BRAND,  
 R.; RUYS, J.H. - Outcome of periventricular-  
 intraventricular hemorrhage at 2 years of age in 484  
 very preterm infants admitted to 6 neonatal intensive  
 care units in the Netherlands. *Neuropediatrics*, 19:183-5,  
 1988.
- THE VERMONT-OXFORD TRIALS NETWORK: Very Low birth weight  
 outcomes for 1990. *Pediatrics*, 91:540-545, 1993.
- VOHR, B.; COLL, C.G.; FLANAGAN, P.; OH, W. - Effects of  
 intraventricular hemorrhage and socioeconomic status and  
 perceptual, cognitive, and neurologic status of low birth  
 weight infants at 5 years of age. *Pediatrics*, 121:280-  
 285, 1992.
- VOLPE, J.J. - Anterior fontanel: window to the neonatal  
 brain. *J. Pediatr.*, 100:395-8, 1982.
- VOLPE, J.J. - Brain injury in the premature infant: is it  
 preventable? *Pediatr. Res.*, 27(suppl):28-33, 1990.

- VOLPE, J.J. - Current concepts of brain injury in the premature infant. *AJR*, 153:243-51, 1989a.
- VOLPE, J.J. - Intracranial hemorrhage: periventricular-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: VOLPE, J.J. - *Neurology of the newborn*. 2a.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987. p.311-61.
- VOLPE, J.J. - Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clin. Perinatol.*, 16:387-411, 1989b.
- VOLPE, J.J. - Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. *Clin. Perinatol.*, 16:361-86, 1989c.
- VOLPE, J.J. - Intraventricular hemorrhage in the premature infant: morphologic characteristics. In: POLIN, R.A.; & FOX, W.W. - *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p.1598-1608.
- WALLIN, L.A.; ROSENFELD, C.R.; LAPTOOK, A.R.; MARAVILLA, A.M.; STRAND, C.; CAMPBELL, N.; DOWLING, S.; LASKY, R.E. - Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Human. Dev.*, 23:129-37, 1990.
- WELCH, R.A. & BOTTOMS, S.F. - Reconsideration of head compression and intraventricular hemorrhage in the vertex very-low-birth-weight fetus. *Obstet. Gynecol.*, 68:29-34, 1986.
- YUNES-ZARRAGA, J.L.M. & VELAZQUEZ-QUINTANA N. - Hemorragia intracraneana en el recién nacido: conceptos actuales. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.*, 43:650-657, 1986.
- YOUNKIN, D.P.; REIVICH M.; JAGGI, J.L.; OBRIST, W.D.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. - The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 7:295-299, 1987.
- ZORZI, C.; ANGONESE, I.; NARDELLI, G.B.; CANTARUTTI, F. - Spontaneous intraventricular haemorrhage in utero. *Eur. J. Pediatr.*, 148:83-5, 1988.
- \*HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1990.