

**SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA**

**FATORES DE RISCO PARA HEMORRAGIA  
PERIINTRAVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDOS  
DE MUITO BAIXO PESO**

**TESE APRESENTADA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM PEDIATRIA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS PARA A  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM PEDIATRIA**

**ORIENTADOR: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA APARECIDA BRENELLI**

**CAMPINAS  
1995**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	70C
N.º DE COMPART.	
I UNICAMP	
M327f	
P.º	25993
PREC.	433/95
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	02/11/95
N.º CPD	

CM-00079210-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

M327f Marba, Sérgio Tadeu Martins

Fatores de risco para hemorragia periintraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso / Sérgio Tadeu Martins

Marba. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador : Maria Aparecida Brenelli

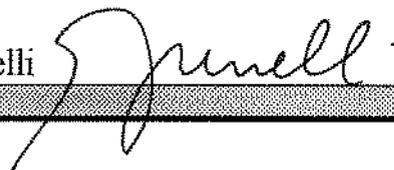
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia cerebral. 2. Recém-nascido. 3. Ultra-som.  
4. ventrículos cerebrais. I. Brenelli, Maria Aparecida.  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título

## Banca Examinadora da Tese de Doutorado

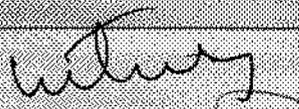
Aluno: Sérgio Tadeu Martins Marba

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Aparecida Brenelli



### Membros:

1. Prof. Dr. José Martins Filho



2. Profa. Dra. Maria Valeriana P.M. Ribeiro

3. Prof. Dr. Francisco Celso de Menezes



4. Prof. Dr. José Luiz Pires Ghiselli



Curso de Pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 03.10.95

***DEDICO ESTE TRABALHO***

A SOPHIE, MARCELO, LUIZA E ANDRÉ  
AOS MEUS PAIS, ROBERTO E LOURDES

## AGRADECIMENTOS

A Profª. Drª. MARIA APARECIDA BRENELLI, pela amizade, confiança, apoio à minha vida pessoal e profissional, e orientação neste trabalho.

Ao Dr. FERNANDO PERAZZINI FACCHINI, pelo exemplo e ensinamentos em Neonatologia e pela idéia inicial da ultra-sonografia cerebral no CAISM.

Ao Prof. Dr. JOSÉ MARTINS FILHO, Magnífico Reitor desta Universidade, pelo apoio direto ao crescimento científico, docente e assistencial do Setor de Neonatologia do Departamento de Pediatria.

A Drª. MICHÈLE MONSET-COUCHARD e aos profissionais do Centre Hospitalier Port-Royal, Paris-França, minha eterna gratidão.

A Profª. Drª. MARIA VALERIANA L. MOURA RIBEIRO, pela orientação e ensinamentos em neuro-pediatria.

Ao Prof. Dr. FRANCISCO MARTINEZ, pelas valiosas sugestões.

Ao Prof. Dr. JOSÉ LUIZ DIAS GHERPELLI, pelo interesse e disponibilidade na análise deste trabalho.

Ao Dr. EMÍLIO MARUSSI, pela amizade e incentivo na ultra-sonografia.

Aos docentes e médicos contratados do setor de Neonatologia: ABIMAEEL A. NETTO, ADRIANO MARQUES, ANA CRISTINA PINTO, CATARINA G. JANUÁRIO, ELIANE RAMIRES, FRANCISCO MEZZACAPPA FILHO, GILSON D. KAWASSAKI, GISELE M.L. LIMA, IZILDA R.M. ROSA, JAMIL CALDAS, JUSSARA L. SOUZA, LÚCIA H.L. BUENO, MARIA APARECIDA M.S. MEZZACAPPA, MÔNICA A. PESSOTO, ROSELI CALIL, SÍLVIA M.M. COSTA, SORAIA D.M. RIBEIRO, pela amizade, constante apoio e ajuda indireta na coleta dos dados.

Ao Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES, pelo estímulo pessoal, confiança e ajuda na execução deste trabalho.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELLEN E. HARDY pelas contribuições ao desenvolvimento da pesquisa.

A MARIA HELENA DE SOUZA, pela realização da análise estatística.

Ao Dr. LUÍS EDUARDO VINAGRE, pela ajuda na coleta dos dados e continuidade no trabalho de ultra-sonografia.

A enfermagem da Neonatologia, chefiada pela Enfa. MARIA CRISTINA S.M. PRINI, pela constante ajuda nos exames ultra-sonográficos.

Aos funcionários e aos amigos da Assessoria Técnica do CAISM: SUELI CHAVES, FERNANDA ATIBAIA, ISABEL GARDENAL, MARIA DO ROSÁRIO RODRIGUES ZULLO, NEDER P. PRADO, SUELI REGINA T. SILVEIRA, WILLIAN A. OLIVEIRA E MARISA DAMASCENO, pela amizade, profissionalismo e ajuda na estrutura e revisão final deste trabalho.

Ao CEMICAMP: Centro de Pesquisa e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas, pelo apoio técnico.

Aos amigos do Departamento de Pediatria e do Departamento de Tocoginecologia.

As secretárias ANA MARIA P. G. RABELO e ELIS CRISTINA SILVA, e ao GILMAR REIS, pelo constante auxílio.

Aos funcionários do SAME, representados pela funcionária ODETE V. CAMARGO pela ajuda na revisão dos prontuários.

Aos graduandos e residentes do Departamento de Pediatria, pela motivação

Aos recém-nascidos, com muito carinho e respeito

# SUMÁRIO

## ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

## RESUMO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1. Objetivo Geral .....	15
2.2. Objetivos Específicos .....	15
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
3.1. Casuística.....	17
3.2. Variáveis e conceitos .....	18
3.3. Metodologia.....	26
3.4. Aspectos éticos .....	28
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
4.1. Análise bivariada.....	30
4.2. Análise múltipla .....	45
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>67</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>68</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>85</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>86</b>

## **ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

## ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

---

AIG	Adequado para a Idade Gestacional
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CPAP	Pressão Positiva Expiratória Contínua
E.P. coef.	Erro-Padrão do coeficiente
g	grama
GIG	Grande para a Idade Gestacional
h	hora
HPIV	Hemorragia Periventricular
I.C.	Intervalo de Confiança
IPPV	Ventilação com Pressão Positiva Intermitente
kg	quilograma
mHz	megahertz
mmHg	milímetros de mercúrio
min	minuto
N	Número total de casos
O.R.	Odds ratio (risco relativo estimado)
O <sub>2</sub>	Oxigênio
p	p valor
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
Ref.	Referência
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
sem.	semanas
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
µg/ml	micrograma por mililitro
%	porcentagem
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual

## **RESUMO**

---

## RESUMO

---

O objetivo deste estudo foi avaliar alguns fatores de risco para a hemorragia periintra-ventricular (HPIV) em recém-nascidos vivos com peso inferior a 1.500 gramas na Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) do complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de 1º de abril de 1991 a 31 de dezembro de 1994. Foi realizado um estudo caso-controle emparelhado pelo peso, comparando-se 106 crianças com HPIV e 106 sem a doença, diagnosticada através da ultra-sonografia transfontanelar. Para avaliar a associação entre os fatores de risco maternos, obstétricos, perinatais e neonatais com a HPIV, foram realizadas análise bivariada para cada variável independente e múltipla em dois modelos: o primeiro com todos os recém-nascidos e, a seguir, aqueles com distúrbios respiratórios. Na análise bivariada as variáveis estatisticamente significativas para a doença foram: paridade, toxemia gravídica, trabalho de parto, tipo de parto, anestesia raquidiana, idade gestacional, pneumonia, pneumotórax, ventilação com pressão positiva intermitente, hipóxia, hipercapnia, infecção, distúrbio de coagulação, choque, expansão de volume e cateterização da artéria umbilical. Após a análise múltipla, no primeiro modelo permaneceram como variáveis significativamente associadas à HPIV a paridade, toxemia, apnéia e choque. No segundo modelo apenas a hipóxia continuou como variável independente correlacionada à hemorragia cerebral.

## **INTRODUÇÃO**

---

## 1. INTRODUÇÃO

---

A hemorragia periintraventricular (HPIV) é uma patologia de alta incidência sobretudo em recém-nascidos prematuros e, em muitos casos, ocasiona o desenvolvimento de hidrocefalia pós-hemorragica e outras seqüelas neurológicas graves, com elevado custo social (ALLAN, 1990).

O aparecimento da ultra-sonografia via transfontanelar constituiu-se num grande progresso no diagnóstico da HPIV. Esta técnica não invasiva permite realizar o exame de maneira rápida, sem a necessidade de sedação do recém-nascido gravemente enfermo, dentro de sua própria incubadora e quantas vezes forem necessárias (GRANT, 1986; BARBA et al., 1991).

A incidência da HPIV oscila segundo diferentes autores, estando esta variabilidade ligada à caracterização da população estudada, ao tipo de atendimento a ela oferecido e à metodologia utilizada (BATTON et al., 1986; AMVENE et al., 1990).

Em revisão englobando seis centros neonatais, com aproximadamente 1.200 recém-nascidos prematuros, a incidência de HPIV variou entre 34% e 39% (VOLPE, 1989b). Mais recentemente, em estudo multicêntrico que incluiu 2.928

crianças com peso menor que 1.500 gramas, as taxas observadas foram de 45,5% com predomínio das formas menos graves (SHANKARAM et al., 1991).

Publicações brasileiras também apresentam dados semelhantes com a HPIV variando entre 37% e 51% (CABRAL et al., 1990; GHERPELLI et al., 1992; MARBA, 1993). Já os resultados encontrados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, foram discordantes da literatura. Neste centro a doença foi encontrada em apenas 15% das crianças de muito baixo peso. Os autores discutem a possibilidade destes resultados serem decorrentes de um grande número de recém-nascidos desnutridos intra-útero e, portanto, com idade gestacional maior (ENK & PROCYANOY, 1993).

Vários autores têm destacado uma tendência ao declínio no diagnóstico de HPIV (SZYMONOWICZ et al., 1986; STRAND et al., 1990; COOKE, 1991). PHILIP et al. (1989) observaram uma queda de 39% em 1980 para 25% em 1987 na incidência desta doença em recém-nascidos com peso inferior ou igual a 1.500 gramas, sugerindo que melhorias nos cuidados intensivos neonatais poderiam estar mudando o panorama da HPIV no cenário mundial. No Brasil este fato também foi observado: no Rio de Janeiro, a incidência passou de 57,8% no ano de 1985 para 23% em 1989 (CORVISIER et al., 1990).

Mesmo assim, a HPIV continua tendo grande destaque entre as patologias neurológicas, pois sua incidência está diretamente associada ao grau de prematuridade, e as taxas de sobrevida de crianças de muito baixo peso continuam a crescer (VOLPE, 1989b).

Quanto às seqüelas neurológicas decorrentes da HPIV, elas estão diretamente relacionadas ao comprometimento parenquimatoso cerebral e ao desenvolvimento da hidrocefalia pós-hemorragica, com graves conseqüências sociais, individuais e familiares (CATTO-SMITH et al., 1985; SZYMONOWICZ et al.,

1986; FORD et al., 1989; LOWE & PAPILE, 1990; HANIGAN et al., 1991). Em estudo realizado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais Port-Royal, na França, observou-se que, entre 1.400 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas, a proporção de seqüelas foi de 48,8% nas crianças com hemorragias severas grau III e IV (MONSET-COUCHARD et al., 1987).

As principais alterações neurológicas da HPIV são as alterações motoras. Geralmente a lesão é assimétrica, com destruição da substância branca periventricular, acometendo as fibras descendentes do trato corticospinal. Assim, a maior expressão clínica deste infarto hemorrágico são as hemiparesias espásticas ou quadriparesias assimétricas. Devido à distribuição das fibras motoras nesta região, dependendo da extensão da lesão, o acometimento dos membros inferiores freqüentemente precede o comprometimento dos membros superiores ou mesmo do tronco (VOLPE, 1989a).

Também como alterações neurológicas, ainda que menos freqüentes porém não menos graves, estão os distúrbios intelectuais ou cognitivos, estando de igual maneira intimamente ligados à extensão da doença. Em uma população de 22 crianças com infarto hemorrágico e peso inferior a 2.000 gramas, apenas uma foi normal do ponto de vista intelectual, dentre aquelas com lesão extensa; dentre as 14 com lesão localizada, apenas seis apresentaram habilidade cognitiva normal e as oito restantes evoluíram com deficit intelectual (GUZZETTA et al., 1986).

A hidrocefalia pós-hemorrágica, por outro lado, é resultado de uma aracnoidite obliterante na fossa posterior ou de uma obstrução do fluxo liquórico no sistema ventricular por coágulos ou material necrótico (HILL et al., 1984). Num estudo avaliando 409 crianças com menos que 35 semanas de idade gestacional e com hemorragia cerebral, a hidrocefalia ocorreu em 13% dos casos, sendo que durante o acompanhamento apenas 34% mantiveram doença estacionária; os

demais necessitaram tratamento conforme protocolo terapêutico que envolvia punção lombar seriada, uso de diuréticos e derivação ventrículo-peritoneal (DYKES et al., 1989). A evolução da hidrocefalia está ligada principalmente à gravidade do processo hemorrágico, sendo que mais de 90% dos casos são provenientes de sangramentos graus III e IV (HANIGAN et al., 1991).

A mortalidade neonatal no grupo de crianças com HPIV varia de 27% a 50%, estando também correlacionada com a gravidade da doença. Deve-se, no entanto, observar que o grupo de crianças acometido pela hemorragia cerebral constitui-se de recém-nascidos com patologias muitas vezes graves, não existindo uma correlação exata de causa e efeito entre HPIV e mortalidade (PAPILE, 1992; MARBA, 1993).

A HPIV tem sido considerada uma patologia de origem multifatorial. Vários determinantes atuam em diferentes combinações na matriz germinativa, local de origem preferencial do sangramento cerebral no recém-nascido prematuro (VOLPE, 1989b). O plexo coróide também pode ser fonte de sangramento, porém mais raramente e em crianças a termo (REEDER et al., 1982).

A matriz germinativa, localizada na região periventricular, entre o núcleo caudado e o tálamo, ao nível do forâmen de Monro, é o sítio de proliferação neuronal entre a 10<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semana de gestação. Também é a origem dos glioblastos no terceiro trimestre que se transformarão em oligodendróglia e astrócitos no desenvolvimento do sistema nervoso central. Tem sua proliferação máxima até a 34<sup>a</sup> semana, estando completamente involuída ao nascimento a termo. Ela é irrigada por um rico leito capilar imaturo com vasos cuja morfologia é composta de apenas uma camada endotelial sem tecido muscular, elástico ou colágeno (SZYMONOWICZ et al., 1984b).

A partir desse ponto, o sangramento pode progredir para dentro da cavidade ventricular e, em seguida, para o parênquima, na forma de um infarto hemorrágico (TAKASHIMA et al., 1986). Assim, foram determinados diferentes níveis de comprometimento e classificados originalmente em quatro graus: I - hemorragia restrita à matriz germinativa; II - hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular; III - hemorragia intraventricular com dilatação; IV - hemorragia parenquimatosa (PAPILE et al., 1978).

Várias alterações na matriz germinativa podem determinar a origem dos processos hemorrágicos. Estudos iniciais apontavam para as alterações circulatórias locais como mecanismo desencadeador da HPIV ao se correlacionar a doença com um aumento na pressão arterial causada por hipercapnia e hipóxia, com conseqüente alteração no fluxo sanguíneo cerebral (GRUENWALD & BROOKLYN, 1951; HAMBLETON & WIGGLESWORTH, 1976).

O controle das alterações do fluxo sanguíneo cerebral envolve complexos mecanismos metabólicos, químicos e neuronais, atuando diretamente nos vasos cerebrais. Estes vasos sanguíneos também respondem às variações pressóricas sistêmicas e aos constituintes normais do sangue como a quantidade de oxigênio e a pressão parcial de gás carbônico. Tanto os quadros hipóxicos como os de hipercapnia têm grande efeito relaxante na musculatura dos vasos cerebrais, fazendo com que se aumente o fluxo sanguíneo cerebral (GREISEN & TROJABORG, 1987; ALTMAN, 1992).

Quanto aos mecanismos controladores da circulação cerebral, sabe-se que os recém-nascidos prematuros apresentam uma falha no sistema de autorregulação, ficando passivamente expostos às variações de pressão, o que aumenta as chances de sangramento na tênue rede capilar da matriz germinativa. Embora este conceito não seja aceito por todos os autores, a maioria concorda que tal falha

possa ocorrer em algumas circunstâncias, como na presença de asfixia, trauma craniano, hipercapnia e prematuridade (LOU et al., 1979).

Assim, as alterações na circulação sanguínea cerebral que acompanham os quadros de hipertensão arterial sistêmica podem causar a ruptura dos vasos da matriz germinativa em procedimentos comuns aos recém-nascidos prematuros, como por exemplo durante a aspiração traqueal, punção líquórica ou eventos como convulsão, pneumotórax e infusão de líquido (GODDARD et al., 1980; PASTERNAK et al., 1983; MENT et al., 1984; BADA et al., 1990).

Por outro lado, a queda do fluxo sanguíneo cerebral, secundária à hipotensão, leva a um dano tecidual na mesma matriz, com o rompimento dos vasos para dentro da cavidade ventricular. Esta situação é comum nos quadros asfíxicos, distúrbios respiratórios severos, sepsis e persistência do ducto arterioso (GODDARD-FINEGOLD et al., 1982).

Além destes aumentos e quedas, também foram observadas flutuações na circulação cerebral. PERLMAN et al. (1983) verificaram que em crianças com distúrbio respiratório havia um grupo de recém-nascidos com padrão estável na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral e na pressão arterial, onde a HPIV foi encontrada em 25,9% dos casos e outro grupo com padrão flutuante com 91,3% de hemorragia cerebral. Estes resultados foram posteriormente questionados embora as variações pressóricas em diferentes estudos não tenham sido homogêneas (MIALL-ALLEN et al., 1989).

Ainda considerando as alterações circulatórias, o aumento da pressão venosa central parece ter importância na incidência da HPIV. A circulação venosa profunda caminha em direção à matriz germinativa através das veias medulares, talamoestriadas e coroidais, para formarem a veia terminal e cerebral interna que confluem para a veia Galeno. Neste ponto pode ocorrer um ingurgitamento venoso

capaz de romper vasos próximos à matriz germinativa, em situações como trabalho de parto, insuficiência cardíaca e em distúrbios respiratórios como o pneumotórax (VOLPE, 1989b).

A pressão intracraniana também parece desempenhar papel na gênese da HPIV. Experimentalmente, a queda desta pressão aumentou o risco para a doença em animais (COULTER & GOOCH, 1993). Esta queda é um fato comum nos primeiros dias de vida dos recém-nascidos e é determinada por uma redistribuição líquórica cerebral que pode ser observada, por exemplo, pela depressão da fontanela.

A patogênese da HPIV pode ainda estar relacionada às disfunções plaquetárias e de coagulação, baixa integridade capilar, vulnerabilidade da matriz germinativa aos fenômenos hipóxico-isquêmicos, suporte vascular deficiente e aumento da atividade fibrinolítica. Todos estes elementos têm sido considerados coadjuvantes na determinação da hemorragia (GILLES et al., 1971; ANDREW et al., 1987).

Apoiados nessas considerações sobre a origem da HPIV, diferentes eventos clínicos que poderiam traduzir-se em fatores de risco, contemplando características maternas, fetais e neonatais, foram associados à doença (CLARK et al., 1981; COOKE, 1981; HORBAR et al., 1983; BADA et al., 1984; BEVERLEY et al., 1984b; McDONALD et al., 1984b; TEJANI et al., 1984; STRAUSS et al., 1985; LOW et al., 1986; van DE BOR et al., 1986b; WALLIN et al., 1990; MENT et al., 1992).

As características de risco materno freqüentemente estudadas são os que se referem à idade, estado civil, condição socioeconômica, escolaridade, tipo de moradia, ocupação e outras características sociodemográficas. Estes fatores poderiam influenciar a incidência da HPIV na medida que favorecessem a taxa de

prematuridade em determinadas condições, como nas gestantes idosas e em condições socioeconômica desfavoráveis (THORBURN et al., 1982; BEVERLEY et al., 1984b; CECATTI, 1991; LEVITON et al., 1991; SHAVER et al., 1992).

Os dados obstétricos mais estudados na literatura são os relacionados à paridade, filhos pré-termo anteriores, doenças e complicações durante a gravidez e a realização de pré-natal (THORBURN et al., 1982; BADA et al., 1984; McDONALD et al., 1984b; van DE BOR et al., 1986b). Estes aspectos, como também ocorre com as variáveis maternas, não têm sido correlacionados à HPIV do ponto de vista estatístico, ainda que sistematicamente avaliados. Aqui, além da prematuridade, já se pode fazer uma avaliação da condição de nascimento do recém-nascido, que geralmente é pior, por exemplo, em gestantes sem pré-natal (PASSINI, 1992).

Entre as patologias associadas à gestação, a doença hipertensiva específica da gravidez tem sido descrita como uma doença protetora à incidência da HPIV. Determinando um amadurecimento pulmonar em função do estresse fetal que aumenta a produção de corticosteróide endógeno, minimiza os efeitos da prematuridade na gênese da hemorragia (LEVITON et al., 1988; KUBAN et al., 1992).

Uma das maiores especulações em relação aos fatores de risco para HPIV refere-se aos eventos intraparto, incluindo-se aqui o trabalho de parto, tipo de parto, período de dilatação e expulsivo, apresentação fetal, tempo de ruptura da membrana amniótica, além do uso de anestesia (LEVENE et al., 1982; RAYBURN et al., 1983; BADA et al., 1984).

Um dos mecanismos propostos para a associação destes eventos e a HPIV envolve o estresse fetal intraparto, produzindo hipóxia, hipercapnia e acidose, que contribuem diretamente para as alterações de fluxo sanguíneo cerebral. Na

avaliação de 93 gestantes com trabalho de parto, 16 recém-nascidos com peso inferior a 2.000 gramas desenvolveram HPIV, enquanto que entre 23 sem contrações uterinas apenas um recém-nascido apresentou o sangramento. Este único caso já havia sido tratado com drogas inibidoras por trabalho de parto prematuro em outras internações (TEJANI et al., 1984).

Outro mecanismo proposto é o da compressão do pólo cefálico que aumenta a pressão venosa central. No entanto, não se comprovou a associação isolada deste evento com o aumento da hemorragia. Em 101 crianças com muito baixo peso ao nascer em apresentação cefálica, os fatores associados a esta apresentação, incluindo ruptura de membrana, o trabalho de parto, episiotomia, uso de fórceps e cesárea, não estiveram associados a um aumento na incidência de HPIV. Nesta mesma população, os determinantes mais importantes para a doença foram as variáveis neonatais capazes de levar à hipoxemia (WELCH & BOTTOMS, 1986).

Quanto ao tipo de parto, existe grande controvérsia na literatura sobre a melhor alternativa para partos de crianças prematuras (NEWTON et al., 1986; ANDERSON et al., 1992). Ainda que o parto vaginal pudesse determinar maior hipóxia e estresse fetal, a cesárea parece não diminuir o risco de HPIV nestes casos. Entre 152 crianças com peso inferior a 1.500 gramas, foi observado que os nascidos de parto vaginal apresentavam taxas de HPIV significativamente maiores que os de parto cesárea, porém estes recém-nascidos apresentavam menor peso e idade gestacional, o que por si só poderia aumentar o risco para a hemorragia. No mesmo estudo, quando a análise foi feita controlando a idade gestacional, esta significância desapareceu (GREISEN & PETERSEN, 1983).

Outros mecanismos poderiam explicar a associação de eventos obstétricos com a HPIV. Por exemplo, recém-nascidos filhos de gestantes com

tempo de ruptura da membrana amniótica uterina prolongado podem apresentar uma hipoplasia pulmonar pela compressão da caixa torácica e pela associação com hérnia diafragmática. Estas alterações podem, associadas ao nascimento prematuro, comprometer a vitalidade fetal e causar sérios problemas ventilatórios ao nascimento (THIBEAUT et al., 1985; BOTET et al., 1994).

Ainda considerando os dados intraparto, foram descritos resultados diferentes em relação à HPIV, dependendo do tipo de anestesia utilizada. Comparando-se anestesia geral e epidural, foram observados piores resultados em termos de vitalidade fetal nas anestésias gerais com maior risco de hemorragia cerebral (ROLBIN et al., 1994).

As variáveis relacionadas ao período pós-natal são as que têm sido mais estudadas na tentativa de se estabelecer os fatores de risco para a HPIV e, portanto, para o seu controle, na medida em que a prematuridade muitas vezes não pode ser evitada (McDONALD et al., 1984b; SZYMONOWICZ et al., 1984a; STRAUSS et al., 1985; van DE BOR et al., 1986b; STRAND et al., 1990; WALLIN et al., 1990; BATTON et al., 1994).

A maioria dos trabalhos publicados que avaliam a associação das características intrínsecas do recém-nascido com a HPIV não têm encontrado significância estatística, com exceção do peso ao nascimento (BEVERLEY et al., 1984b; MENT et al., 1992). Em relação à cor, foi encontrada uma maior incidência da patologia em recém-nascidos brancos com idade gestacional entre 27 e 29 semanas, quando comparados com crianças negras da mesma faixa de idade. Os autores, contudo, recomendam uma análise cautelosa dos resultados devido à população elegível no estudo (GREENBERG et al., 1993). Quanto ao sexo, também algumas evidências indicam que o recém-nascido masculino pode ter mais HPIV (AMATO et al., 1987).

A associação de HPIV com as condições de nascimento do recém-nascido avaliadas pelo índice de Apgar, necessidade de reanimação em sala de parto e patologias associadas ao recém-nascido prematuro têm, em comum, as alterações circulatórias decorrentes dos fenômenos hipóxicos, hipercapnia e acidose, atuando no fluxo sanguíneo cerebral (LIPSCOMB et al., 1981; THORBURN et al., 1982; BEVERLEY & CHANCE, 1984; LEVITON et al., 1989).

São vários os relatos da correlação entre HPIV e os quadros de membrana hialina. A ocorrência de HPIV foi de 56% em crianças com membrana hialina e de 31% em recém-nascidos sem este quadro respiratório, todos com peso inferior a 1.500 gramas e idade gestacional abaixo de 32 semanas (GARCIA-PRATS et al., 1982). O pneumotórax, por sua vez, também esteve altamente associado à hemorragia cerebral. HILL et al. (1982) observaram que durante o pneumotórax e a drenagem torácica houve alterações acentuadas na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral capazes de provocar HPIV em nove crianças com este distúrbio respiratório.

A participação dos quadros respiratórios na gênese da HPIV também está relacionada ao uso de ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV) e às manipulações a que estes recém-nascidos são submetidos, que levam a alterações gasométricas e mecânicas capazes de interferir na hemodinâmica da criança. A ventilação assistida, principalmente quando assincrônica com os movimentos respiratórios do recém-nascido, determina um padrão de velocidade de fluxo cerebral flutuante com o aumento dos quadros hemorrágicos cerebrais (OMAR et al., 1985; COWAN & THORESEN, 1987; RENNIE et al., 1987; GRAZIANI et al., 1992).

Quanto à manipulação a que esses recém-nascidos são submetidos, foram descritas alterações do fluxo sanguíneo cerebral desde a simples compressão abdominal no exame clínico de rotina e o posicionamento do recém-nascido no leito

até com os cuidados de enfermagem e fisioterapia (SINKIN et al., 1985). Estudos utilizando "Doppler" transcutâneo na artéria cerebral anterior durante a aspiração traqueal em recém-nascidos ventilados mostraram alterações hemodinâmicas potencialmente deletérias em crianças de risco para a ocorrência de HPIV (PERLMAN & VOLPE, 1983; OMAR et al., 1985; BADA et al., 1990; SKOV et al., 1992).

Outros procedimentos, como cateterização de vasos umbilicais e exsangüinotransusão total ou parcial, também são discutidos no desenvolvimento da HPIV. Cateteres colocados na artéria aorta torácica foram relacionados ao aumento na incidência de hemorragia por alterar a hemodinâmica circulatória (SCHICK et al., 1989). No entanto, em estudo analisando 900 crianças com peso abaixo de 1.500 gramas com cateteres colocados na aorta torácica ou na aorta abdominal, as diferenças observadas na incidência da doença não foram significativas (UMBILICAL ARTERY CATHETER TRIAL STUDY GROUP, 1992). No caso da exsangüinotransusão, na troca das volemias, podem ocorrer alterações na pressão arterial, com queda do fluxo sangüíneo cerebral durante a retirada do sangue e aumento deste fluxo no momento da infusão (van DE BOR et al., 1994).

Finalmente, outras morbidades comuns aos recém-nascidos estão associadas ao aparecimento da HPIV, sendo difícil isolar tais variáveis de todo o contexto patológico do prematuro gravemente enfermo. Assim, são descritas associações da HPIV com a queda do hematócrito, quadros infecciosos com ou sem choque, coagulopatias, persistência do ducto arterioso, apnéia e crise convulsiva (BEVERLEY et al., 1984a; McDONALD et al., 1984a; van DE BOR et al., 1986a; ANDREW et al., 1987; YOUNKIN et al., 1987; CASSADY et al., 1989).

Como verificou-se, a literatura internacional é bastante extensa e inconclusiva no que diz respeito aos pressupostos fatores de risco para a HPIV. Em

nosso meio, estudos como estes são raros. Entre 99 crianças com peso inferior a 2.000 gramas, das quais 29 com HPIV e 70 sem a doença, foram identificados como fatores de risco: o peso ao nascer inferior a 1.500 gramas, Apgar inferior ou igual a 3 no primeiro minuto de vida ou inferior a 7 no quinto minuto, acidose, hipóxia, síndrome de desconforto respiratório, pneumotórax, hipotermia, ventilação mecânica, cateterismo umbilical, uso de expansores de volume plasmático e bicarbonato (FEITOSA, 1992).

Outro estudo que avaliou alguns fatores de risco para a HPIV em 72 crianças com peso inferior ou igual a 1.500 gramas não identificou nenhuma associação significativa entre diversas variáveis e a ocorrência de HPIV (ENK & PROCIANOY, 1993). Estes marcadores, porém, devem ser analisados em cada Serviço pois podem mudar de acordo com a realidade da população estudada, do tipo de atendimento fornecido aos recém-nascidos e do meio diagnóstico utilizado (BATTON et al., 1986).

O Serviço de Neonatologia do CAISM pertence ao complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e se caracteriza como centro de referência terciária para partos de risco da cidade de Campinas e Região. Nascer por ano cerca de 3.400 crianças, das quais 4% apresentam peso abaixo de 1.500 gramas, com uma mortalidade nesta faixa em torno de 20%, requerendo grande complexidade estrutural e equipe de especialistas treinados para o atendimento neonatal em terapia intensiva. O diagnóstico da HPIV é feito através da ultrasonografia em todos os recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas. A incidência global da HPIV, em estudo prévio, considerando-se recém-nascidos com peso inferior a 1.750 gramas, foi de 37% com predomínio de formas leves (MARBA, 1993).

Diante dessa realidade, a proposta do presente estudo é avaliar os fatores de risco para a HPIV no Berçário em questão. A busca destes eventos pode predizer a ocorrência da doença, permitindo, através de uma ação intervencionista, a sua prevenção e, conseqüentemente, a queda de sua incidência, oferecendo ao recém-nascido melhores condições de sobrevivência, sobretudo com boa qualidade de vida.

## **OBJETIVOS**

---

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar algumas variáveis maternas, obstétricas, perinatais e neonatais associadas à HPIV em recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas nascidos vivos e que poderiam ser considerados fatores de risco para a doença.

### 2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1. Verificar a associação da HPIV com os fatores maternos: idade, estado marital e cor.
- 2.2.2. Identificar a correlação da HPIV com os fatores obstétricos: paridade, antecedente de filho pré-termo, consultas de pré-natal, hipertensão arterial e complicações hemorrágicas da gravidez.
- 2.2.3. Avaliar a relação entre a HPIV e as variáveis perinatais: trabalho de parto, período de dilatação e expulsivo, via de parto, apresentação fetal, sofrimento fetal, tempo de ruptura de membrana, tipo de líquido amniótico e procedimento anestésico.

- 2.2.4.** Avaliar a associação da HPIV com as variáveis neonatais: gestação múltipla, sexo, idade gestacional, crescimento intra-uterino, índice de Apgar e reanimação neonatal.
- 2.2.5.** Verificar a correlação entre a HPIV e as variáveis neonatais de evolução clínica: distúrbios respiratórios, assistência respiratória, valores gasométricos, outras patologias que não respiratórias e alguns procedimentos efetuados no recém-nascido.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

Foram coletados dados maternos, obstétricos, perinatais e neonatais de crianças nascidas vivas na Maternidade do CAISM/UNICAMP no período de 1º de abril de 1991 a 31 de dezembro de 1994, selecionados entre 12.401 partos consecutivos neste período.

#### **3.1. Casuística**

Os critérios de inclusão no estudo foram recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas submetidos à propedêutica para o diagnóstico de HPIV através da ultra-sonografia cerebral. Foram excluídos do estudo, além das crianças sem exame ultra-sonográfico, aqueles com malformações do sistema nervoso central e com leucomalácia.

As crianças foram divididas em dois grupos: casos - recém-nascidos com HPIV e controles sem a doença, na proporção de 1:1. Os controles foram identificados pela data de nascimento mais próxima ao caso, respeitando-se o pareamento por faixas de peso previamente determinadas pelo pesquisador: 500g a <750g, 750g a <1.000g, 1.000g a <1.250g e 1.250g a <1.500g.

Identificaram-se inicialmente 425 recém-nascidos, sendo excluídas 101 crianças (23,7%): 84 por falha no acompanhamento ultra-sonográfico, sendo 82 por óbito precoce e duas por transferência para outro Serviço. Foram retiradas do estudo 15 crianças por malformação do sistema nervoso central e duas por leucomalácia. Após o pareamento proposto permaneceram no estudo 106 recém-nascidos com HPIV e 106 sem a doença. Portanto, 112 crianças não entraram para a casuística devido a impossibilidade de se realizar o pareamento proposto no desenho do estudo.

### **3.2. Variáveis e conceitos**

#### **3.2.1. Variável de emparelhamento**

**Peso:** o peso expresso em gramas, medido em balança antropométrica logo após o nascimento. Por se tratar de variável contínua, foram posteriormente agrupadas em intervalos de 250 gramas.

#### **3.2.2. Variável dependente**

**HPIV:** presença de sangue periventricular ou intraventricular diagnosticada através do exame ultra-sonográfico.

#### **3.2.3. Variáveis independentes**

##### **a. Variáveis maternas**

**Idade materna:** idade em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto. As categorias possíveis consideradas na análise foram:

- menor que 20 anos
- 20 a 29 anos
- maior que 29 anos

**Estado marital:** situação conjugal da mulher de viver regularmente com um companheiro ou não, declarada pela gestante, segundo três categorias admitidas:

- casada/amasiada
- solteira
- outra

**Cor:** caracterizada pelo observador em:

- branca
- não-branca

#### **b. Variáveis obstétricas**

**Paridade:** corresponde ao número de partos prévios que a mulher tenha informado, independente da situação de vitalidade do concepto, sendo admitidas duas categorias:

- com parto anterior
- sem parto anterior

**Antecedente de filho pré-termo:** presença de algum parto anterior com informação da paciente de que a criança nasceu com idade gestacional abaixo de 37 semanas - não e sim.

**Consultas de pré-natal:** corresponde ao número de vezes em que a mulher tenha sido submetida a consulta de pré-natal. Para a análise foram reagrupadas em intervalos de classe:

- com pré-natal
- sem pré-natal

**Hipertensão arterial:** considerada quando constatado qualquer estado hipertensivo na atual gravidez, com nível de pressão diastólica superior a 90mmHg em mais de uma medida, independentemente de sua classificação - não e sim.

**Tipo de hipertensão:** corresponde ao tipo de hipertensão classificada pelo obstetra, sendo consideradas não e sim para as seguintes possibilidades:

- toxemia gravídica
- hipertensão crônica
- toxemia e hipertensão crônica

**Complicações hemorrágicas da gravidez atual:** corresponde a quaisquer dos seguintes estados hemorrágicos desta gestação. Foram admitidas duas categorias - não e sim - para:

- descolamento prematuro de placenta
- placenta prévia

### c. Variáveis perinatais

**Trabalho de parto:** corresponde a três ou mais contrações uterinas efetivas sentidas pela gestante no intervalo de 10 minutos, espontâneas ou induzidas por drogas - não e sim.

**Duração do período de dilatação:** tempo decorrido entre o início efetivo do trabalho de parto e a dilatação completa do colo uterino.

Foram reagrupados em tempo:

- até 12 horas
- maior que 12 horas

**Duração do período expulsivo:** tempo decorrido entre a dilatação total do colo uterino e a finalização do parto. Foram reagrupados em tempo:

- até 10 minutos
- maior que 10 minutos

**Tipo de parto:** forma como finalizou o parto, considerando-se a via. Foram admitidas duas categorias de parto:

- cesareano
- vaginal

**Apresentação fetal:** correlacionada ao pólo fetal que foi insinuado no estreito superior da bacia. Foram admitidas três categorias:

- cefálica
- pélvica
- outras

**Sofrimento fetal:** quando houve alteração nos batimentos cardíacos fetais, tais como desacelerações tipo II, bradicardia ou desaparecimento do foco. Foram admitidas duas categorias - não e sim.

**Tempo de ruptura de membranas:** tempo decorrido entre a ruptura da membrana e a ultimação do parto. Foram admitidas duas categorias:

- até 12 horas
- maior que 12 horas

**Líquido amniótico:** corresponde às características do líquido amniótico no momento da ruptura da bolsa amniótica. Foram observadas as categorias:

- líquido claro
- líquido não claro (meconial, hemorrágico e purulento)

**Anestesia:** quando a paciente recebeu algum tipo de anestesia, exceto pudenda, para a ultimateção do parto. Foram consideradas as categorias: não e sim.

**Tipo de anestesia:** refere-se ao tipo de anestesia recebida pela paciente, sendo consideradas não e sim para as seguintes possibilidades:

- raquidiana
- peridural
- outra (geral)

#### **d. Variáveis neonatais**

**Gestação múltipla:** corresponde ao parto múltiplo, independentemente da ordem de nascimento dos conceptos - não e sim.

**Sexo:** feminino, masculino ou indeterminado.

**Idade gestacional:** avaliação clínica da idade gestacional calculada pelo método de CAPURRO et al. (1978), para os recém-nascidos de 28 a 42 semanas, e pelo método de New Ballard (BALLARD et al., 1991), para idades inferiores a 28 semanas.

**Crescimento intra-uterino:** equivale à classificação do peso de acordo com a idade gestacional usando como padrão a Curva de Denver (LUBCHENCO et al., 1963), sendo classificado em:

- *adequado para a idade gestacional (AIG):*  
quando o peso está entre o percentil 10 e 90
- *pequeno para a idade gestacional (PIG):*  
quando o peso está abaixo do percentil 10
- *grande para a idade gestacional (GIG):*  
quando o peso está acima do percentil 90

**Índice de Apgar:** índice de vitalidade do recém-nascido medido através da escala de pontuação descrita por APGAR (1953), de 0 a 10 pontos, ao primeiro e quinto minuto de vida e realizado pelo médico residente do bercário. Para efeito de análise posterior foram admitidos:

- Apgar maior ou igual a 7
- Apgar menor que 7

**Reanimação em sala de parto:** uso de pressão positiva para recuperação do recém-nascido em sala de parto. Foram admitidas duas categorias - não e sim.

**Tempo de reanimação:** refere-se ao tempo decorrido entre o início da reanimação efetiva do recém-nascido e o surgimento de movimentos respiratórios espontâneos. Foram consideradas duas categorias:

- tempo maior que 1 minuto
- tempo menor ou igual a 1 minuto

**Tipo de reanimação em sala de parto:** refere-se ao tipo de procedimento instituído ao recém-nascido nas crianças submetidas à reanimação, sendo admitidos não e sim para:

- ventilação com máscara
- ventilação com tubo traqueal/drogas

**Distúrbio respiratório:** corresponde à alteração respiratória diagnosticada clínica, laboratorial e radiologicamente, segundo os critérios do Serviço. Foram consideradas não e sim para a variável e para:

- membrana hialina
- taquipnéia transitória do recém-nascido
- pneumotórax
- pneumonia
- apnéia

**Assistência respiratória:** corresponde a qualquer tipo de tratamento ao qual o recém-nascido tenha sido submetido, visando fornecer oxigenoterapia em consequência de um distúrbio respiratório. Foram admitidas duas categorias - não e sim - para a variável e a cada uma das seguintes formas de assistência respiratória:

- oxigenoterapia
- CPAP (pressão positiva expiratória contínua)
- IPPV (ventilação com pressão positiva intermitente)

**Valor da PaO<sub>2</sub> em concentração de oxigênio a 100%:** corresponde ao valor da PaO<sub>2</sub> medido em sangue arterial dos recém-nascidos que apresentaram distúrbio respiratório e que receberam oxigênio na fração de 100% por no mínimo 15 minutos logo após o nascimento. Foram admitidas as categorias:

- abaixo de 100mmHg
- de 100 a 200mmHg
- acima de 200mmHg

**Hipóxia:** PaO<sub>2</sub> < 50mmHg no sangue arterial ou menor que 40mmHg em sangue arterializado observada em pelo menos um exame gasométrico realizado no recém-nascido que apresentou algum distúrbio respiratório e que motivou alteração dos parâmetros de ventilação. Foram admitidas duas categorias - não e sim.

**Hipercapnia:** PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg - observada em pelo menos um exame gasométrico realizado no recém-nascido que apresentou algum distúrbio respiratório e que motivou alteração dos parâmetros de ventilação. Foram admitidas duas categorias - não e sim.

**Morbidade neonatal:** corresponde a quaisquer patologias apresentadas pelo recém-nascido, exceto doença respiratória. Foram admitidas duas categorias, não e sim, para as seguintes enfermidades:

- infecção
- distúrbio de coagulação
- choque
- persistência do canal arterial
- outra patologia

**Procedimentos:** estudados três procedimentos, dentre os muitos realizados no recém-nascido. Foram admitidas duas categorias, não e sim, para:

- expansão de volume
- cateterização da artéria umbilical
- exsangüinitransfusão

### 3.3. Metodologia

#### 3.3.1. Coleta de dados e instrumento

Foi preenchida uma ficha pré-codificada pelo pesquisador para cada recém-nascido através de consulta de seus prontuários no momento da realização do exame ultra-sonográfico (ANEXO 1). O diagnóstico da HPIV foi feito pelo pesquisador com treinamento anterior, utilizando-se aparelho Sonel 3000 (CGR) com transdutor de 5mmHz colocado na fontanela anterior do recém-nascido, sendo realizados cortes coronais com varredura anteroposterior e sagital laterolateral.

Os exames foram realizados segundo o protocolo do Serviço para o diagnóstico de HPIV que consiste em avaliar todos os recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas com 72 horas e com uma semana de vida, tolerando-se uma variação de  $\pm 24$  horas para cada exame. Eventualmente nos recém-nascidos com risco de óbito o exame foi realizado fora dos limites acima determinados.

Os dados clínicos evolutivos do recém-nascido foram considerados até o momento do diagnóstico da HPIV. Nos controles, onde não foi diagnosticada a doença estes dados foram considerados até a realização do segundo exame, ou seja com uma semana de vida ( $\pm 24$  horas). Naqueles que evoluíram para óbito

neonatal na primeira semana de vida, tanto no grupo de casos como nos controles, as variáveis foram consideradas até o momento do último exame ultra-sonográfico.

### **3.3.2. Processamento de dados**

Os dados contidos na ficha pré-codificada foram revisados manualmente para detectar possíveis erros de seleção ou de preenchimento. Após esta fase, as variáveis foram introduzidas num arquivo de dados em microcomputador, em programa EPI-INFO 5, e, seqüencialmente, o caso e o seu controle, já com limites possíveis preestabelecidos para cada variável. A seguir, foi feita uma nova digitação para o teste de validação dos casos e controles, sendo corrigidas manualmente as diferenças obtidas na comparação dos dois arquivos digitados, recorrendo-se à ficha original. Este processo foi repetido até se conseguir um arquivo consistente, segundo os padrões utilizados para sua avaliação.

### **3.3.3. Análise dos dados**

A análise estatística foi dividida em duas etapas: análise bivariada e análise múltipla com regressão logística. Na primeira etapa foi calculado o risco relativo estimado ou odds ratio (O.R.) com intervalo de confiança de 95% para cada fator estudado com alguma associação com HPIV, considerando-se um risco relativo de 2,5, alfa de 5% e beta de 10%, segundo a metodologia proposta por SCHLESSELMAN (1982), para estudos casos-controles emparelhados.

Na segunda etapa, para análise múltipla, foi realizada uma regressão logística com a finalidade de identificar os fatores de risco independentes para HPIV com nível de significância de 5% (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

Para esta análise foram estabelecidos dois modelos. No primeiro foram analisadas todas as variáveis dicotomizadas, sendo excluídas aquelas que pertenciam a grupos específicos e, portanto, com redução no número de casos (antecedente de filho pré-termo, período de dilatação e expulsivo, tempo de reanimação, assistência respiratória e valores gasométricos). No segundo modelo foram utilizadas as mesmas variáveis dicotomizadas para as crianças que apresentaram algum distúrbio respiratório, para que pudesse ser avaliada a importância da assistência ventilatória empregada e os gases sanguíneos avaliados nestas circunstâncias.

Para o desenvolvimento desses procedimentos estatísticos foi utilizado o pacote "Statistical Package for Social Sciences" e "STATA" (Statist Data Analysis) para "Personal Computer".

### **3.4. Aspectos éticos**

O estudo foi realizado utilizando-se os dados obtidos pelo protocolo assistencial para diagnóstico de HPIV. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação identificando cada recém-nascido por um número e foram seguidos os princípios enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINKI (1986).

## **RESULTADOS**

---

## 4. RESULTADOS

As crianças estudadas foram igualmente distribuídas entre o grupo com e sem HPIV, segundo o peso ao nascer. Apenas 5,7% da amostra estudada apresentava peso inferior a 750 gramas, sendo que 35,8% tinha entre 1.000 e < 1.250 gramas (TABELA 1).

TABELA 1

### DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS COM E SEM HPIV SEGUNDO O PESO AO NASCER

PESO (g)	COM HPIV		SEM HPIV	
	N	%	N	%
500-< 750	06	5,7	06	5,7
750-<1.000	31	29,2	31	29,2
1.000-<1.250	38	35,8	38	35,8
1.250-<1.500	31	29,3	31	29,3
TOTAL	106	100	106	100

HPIV = Hemorragia periventricular

g = grama

N = Número total de casos

% = porcentagem

#### 4.1. Análise bivariada

A seguir serão apresentados os resultados dos fatores estudados associados com a HPIV na análise bivariada. A distribuição da amostra, dos casos e controles, segundo as diferentes variáveis estudadas será apresentada no ANEXO 2.

A idade materna não foi um fator de risco associados à HPIV. Mães que não moram com seus parceiros apresentaram risco discretamente maior para hemorragia, embora não significativo. A cor branca conferiu um caracter protetor à HPIV mas também não significativo (TABELA 2).

**TABELA 2**  
**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO**  
**AS VARIÁVEIS MATERNAS**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Idade materna (anos)</b>		
< 20	ref.	
20 - 29	1,00	0,47 - 2,14
> 29	2,25	0,63 - 10,02
<b>Estado marital</b>		
casada/amasiada	ref.	
solteira	1,92	0,92 - 4,22
<b>Cor</b>		
não-branca	ref.	
branca	0,74	0,39 - 1,37

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
I.C. = intervalo de confiança  
ref. = referência

Verificou-se que a ausência de parto anterior foi um fator de risco significativo para HPIV. Já o antecedente de filho nascido pré-termo e a consulta pré-natal não influenciaram a incidência de hemorragia em crianças com menos de 1.500 gramas (TABELA 3).

**TABELA 3**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO  
VARIÁVEIS OBSTÉTRICAS**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Paridade</b>		
com parto anterior	ref.	
sem parto anterior	2,29	1,19 - 4,64
<b>Antecedente de filho pré-termo [41]</b>		
não	ref.	
sim	0,67	0,24 - 1,78
<b>Consulta de pré-natal [102]</b>		
com pré-natal	ref.	
sem pré-natal	1,86	0,93 - 3,84

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência  
 [ ] número de pares casos-controles

Pôde-se observar que a hipertensão arterial foi uma variável estatisticamente correlacionada com HPIV, apresentando-se como um fator protetor. Entre os tipos de hipertensão a toxemia isolada foi a que conferiu maior efeito protetor para a hemorragia do recém-nascido (TABELA 4 e 5).

**TABELA 4**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO HIPERTENSÃO ARTERIAL**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Hipertensão arterial</b>		
não	ref.	
sim	0,38	0,19 - 0,72

HPIV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

**TABELA 5**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO O TIPO DE HIPERTENSÃO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Toxemia gravídica</b>		
não	ref.	
sim	0,42	0,20 - 0,82
<b>Crônica</b>		
não	ref.	
sim	0,75	0,21 - 2,47
<b>Toxemia e crônica</b>		
não	ref.	
sim	0,40	0,04 - 2,45

HPIV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

As complicações hemorrágicas da gravidez estudadas, o descolamento prematuro de placenta e o sangramento vaginal por placenta prévia não se relacionaram estatisticamente com os quadros de HPIV (TABELA 6).

**TABELA 6**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO  
COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA GRAVIDEZ**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Descolamento prematuro de placenta</b>		
não	ref.	
sim	1,33	0,41 - 4,66
<b>Placenta prévia</b>		
não	ref.	
sim	0,40	0,04 - 2,45

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
I.C. = intervalo de confiança  
ref. = referência

O fato da paciente entrar em trabalho de parto esteve significativamente associado com a presença de HPIV. Entretanto, o tempo do período de dilatação e do período expulsivo não influenciaram significativamente a presença de sangramento. Quanto ao tipo de parto, a via vaginal esteve significativamente associada à HPIV, o mesmo não ocorrendo para a apresentação ou sofrimento fetal (TABELA 7).

TABELA 7

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO  
AS VARIÁVEIS DE PARTO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Trabalho de parto</b>		
não	ref.	
sim	2,86	1,52 - 5,68
<b>Período de dilatação [35]</b>		
até 12h	ref.	
>12h	0,75	0,21 - 2,47
<b>Período expulsivo [14]</b>		
até 10min	ref.	
>10min	2,00	0,29 - 22,10
<b>Tipo de parto</b>		
cesareano	ref.	
vaginal	3,73	1,88 - 8,03
<b>Apresentação fetal</b>		
cefálica	ref.	
pélvica	0,83	0,43 - 1,59
<b>Sufrimento fetal</b>		
não	ref.	
sim	0,83	0,43 - 1,59

HPIV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

[ ] número de pares casos-controles

h = hora

min = minuto

O tempo de ruptura de membrana e as características do líquido amniótico não estiveram associados ao sangramento cerebral em recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas (TABELA 8).

**TABELA 8**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPV SEGUNDO O TEMPO DE RUPTURA DA MEMBRANA AMNIÓTICA E LÍQUIDO AMNIÓTICO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Tempo de ruptura de membrana</b>		
até 12h	ref.	
> 12h	1,25	0,62 - 2,58
<b>Líquido amniótico</b>		
claro	ref.	
não-claro	0,93	0,40 - 2,13

HPV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

h = hora

O fato da mãe ou parturiente ser submetida a qualquer tipo de anestesia esteve significativamente associado à diminuição da HPIV nos recém-nascidos, sendo que, entre os tipos de anestesia utilizados, a raquidiana ofereceu proteção estatisticamente significativa (TABELA 9 e 10).

**TABELA 9**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV  
SEGUNDO ANESTESIA**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Anestesia</b>		
não	ref.	
sim	0,38	0,17 - 0,78

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
I.C. = intervalo de confiança  
ref. = referência

**TABELA 10**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV  
SEGUNDO ANESTESIA UTILIZADA**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Raquidiana</b>		
não	ref.	
sim	0,48	0,26 - 0,84
<b>Peridural</b>		
não	ref.	
sim	1,08	0,60 - 1,97
<b>Outra</b>		
não	ref.	
sim	1,50	0,17 - 17,96

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
I.C. = intervalo de confiança  
ref. = referência

Em relação às características do recém-nascido, a gestação múltipla, o sexo e o crescimento intra-uterino não estiveram associados à HPIV. Entretanto, a idade gestacional calculada ao nascer esteve significativamente correlacionada com a hemorragia, quando realizado o corte em 32 semanas, sendo que crianças mais prematuras tiveram incidência de HPIV significativamente maior do que aquelas com idade superior a 32 semanas gestacionais (TABELA 11).

**TABELA 11**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO CARACTERÍSTICAS DO RECÉM-NASCIDO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Gravidez múltipla</b>		
não	ref.	
sim	0,94	0,46 - 1,94
<b>Sexo</b>		
feminino	ref.	
masculino	1,45	0,82 - 2,63
<b>Idade gestacional (sem.)</b>		
>32	ref.	
até 32	2,15	1,08 - 4,53
<b>Crescimento intra-uterino</b>		
AIG	ref.	
PIG	0,79	0,46 - 1,36

HPIV = Hemorragia periintra-ventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

sem. = semanas

AIG = adequado para a idade gestacional

PIG = pequeno para a idade gestacional

O índice de Apgar abaixo de 7 no primeiro e no quinto minuto de vida não foi fator de risco para hemorragia (TABELA 12).

**TABELA 12**  
**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO O**  
**ÍNDICE DE APGAR**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Apgar 1º minuto</b>		
≥7	ref.	
<7	1,40	0,76 - 2,62
<b>Apgar 5º minuto</b>		
≥7	ref.	
<7	2,37	0,99 - 6,28

HPIV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

[ ] número de pares casos-controles

A presença de reanimação, o tempo utilizado para reanimar o recém-nascido e o tipo de procedimento utilizado não foram fatores significativamente associados à HPIV (TABELA 13 e 14).

**TABELA 13**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO REANIMAÇÃO E O TEMPO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Reanimação</b>		
não	ref.	
sim	1,57	0,88 - 2,86
<b>Tempo de reanimação [26]</b>		
≤ 1min	ref.	
> 1min	1,75	0,45 - 8,14

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência  
 [ ] número de pares casos-controles  
 min = minuto

**TABELA 14**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO O TIPO DE REANIMAÇÃO**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Máscara</b>		
não	ref.	
sim	1,00	0,44 - 2,26
<b>Tubo/droga</b>		
não	ref.	
sim	1,32	0,70 - 2,53

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência

Os distúrbios respiratórios estudados estiveram relacionadas à HPIV, principalmente o pneumotórax e a pneumonia. A membrana hialina também esteve associada à HPIV, ainda que não tenha sido estatisticamente significativa (TABELA 15).

**TABELA 15**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO  
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Membrana hialina</b>		
não	ref.	
sim	1,62	0,91 - 2,94
<b>Taquipnéia transitória</b>		
não	ref.	
sim	1,09	0,59 - 2,01
<b>Pneumotórax</b>		
sim	ref.	
não	0,00	0,00 - 0,51
<b>Pneumonia</b>		
não	ref.	
sim	19,00	3,02 - 786,69
<b>Apnéia</b>		
não	ref.	
sim	1,38	0,76 - 2,55

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
I.C. = intervalo de confiança  
ref. = referência

Entre os procedimentos de assistência respiratória, o uso da ventilação com IPPV foi uma variável significativamente ligada à HPIV (TABELA 16 e 17).

**TABELA 16**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO A ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA (68 PARES)**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Assistência respiratória</b>		
não	ref.	
sim	3,33	0,86 - 18,81

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência

**TABELA 17**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA HPIV SEGUNDO O TIPO DE ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA USADA NO RECÉM-NASCIDO (68 PARES)**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Oxigenoterapia</b>		
não	ref.	
sim	0,58	0,25 - 1,28
<b>CPAP</b>		
não	ref.	
sim	1,20	0,57 - 2,56
<b>IPPV</b>		
não	ref.	
sim	3,37	1,49 - 8,59

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência  
 CPAP = pressão positiva expiratória contínua  
 IPPV = ventilação com pressão positiva intermitente

Entre as crianças submetidas à assistência respiratória, o valor da PaO<sub>2</sub> em concentração de oxigênio a 100% não esteve significativamente associada à hemorragia cerebral. Por outro lado, tanto a hipóxia como a hipercapnia estiveram altamente ligadas à HPIV. O risco relativo estimado para HPIV em crianças que tiveram pelo menos uma medida de PaO<sub>2</sub> baixo e PaCO<sub>2</sub> alto foi dez vezes maior do que naquelas sem estas alterações gasométricas (TABELA 18).

**TABELA 18**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO OS PARÂMETROS GASOMÉTRICOS NOS RECÉM-NASCIDOS COM DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS (68 PARES)**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Valores de PaO<sub>2</sub> em 100% de O<sub>2</sub> [49]</b>		
<100mmHg	ref.	
100-200mmHg	3,00	0,75 - 17,20
>200mmHg	6,00	0,73 - 274,69
<b>Hipóxia</b>		
não	ref.	
sim	10,00	3,62 - 38,38
<b>Hipercapnia</b>		
não	ref.	
sim	11,00	2,70 - 96,56

HPIV = Hemorragia periintraventricular

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

[ ] número de pares casos-contrôles

PaO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigênio

O<sub>2</sub> = oxigênio

mmHg = Milímetros de mercúrio

Entre as morbidades associadas aos recém-nascidos, a infecção, distúrbio de coagulação e choque estiveram altamente correlacionados à HPIV (TABELA 19).

**TABELA 19**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO MORBIDADES APRESENTADAS PELOS RECÉM-NASCIDOS**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Infecção</b>		
não	ref.	
sim	6,71	3,02 - 17,63
<b>Distúrbio de coagulação</b>		
não	ref.	
sim	18,00	2,84 - 747,31
<b>Choque</b>		
não	ref.	
sim	20,50	5,32 - 175,13
<b>Persistência do canal arterial</b>		
não	ref.	
sim	1,88	0,75 - 5,11
<b>Outras patologias</b>		
não	ref.	
sim	0,75	0,36 - 1,54

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência

A expansão de volume assim como o uso de cateter arterial foram fatores de risco estimados significativamente ligados à HPIV. Já, a exsangüinitransfusão, não se correlacionou com a doença (TABELA 20).

**TABELA 20**

**RISCO RELATIVO ESTIMADO (O.R.) PARA A HPIV SEGUNDO PROCEDIMENTOS REALIZADOS NOS RECÉM-NASCIDOS**

VARIÁVEL	O.R.	I.C. 95%
<b>Expansão de volume</b>		
não	ref.	
sim	7,25	2,54 - 28,33
<b>Cateterização da artéria umbilical</b>		
não	ref.	
sim	2,23	1,12 - 4,67
<b>Exsangüinitransfusão</b>		
não	ref.	
sim	0,67	0,06 - 5,83

HPIV = Hemorragia periintraventricular  
 I.C. = intervalo de confiança  
 ref. = referência

## 4.2. Análise múltipla

A seguir serão apresentados os resultados finais da análise múltipla por regressão logística em dois modelos avaliados.

No primeiro modelo, avaliadas todas as variáveis, excluindo-se aquelas em que havia redução de pares casos-contrôles, observou-se que a paridade, apnéia e choque foram fatores de risco significativos para HPIV. A toxemia materna foi um fator protetor (TABELA 21).

TABELA 21

### FATORES ASSOCIADOS À HPIV NA ANÁLISE MÚLTIPLA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA (106 PARES CASOS-CONTROLES)

VARIÁVEL	COEF.	E.P. COEF.	O.R.	I.C. 95%	p
Paridade	1,070	0,452	2,92	1,20 - 7,10	0,019
Toxemia	-1,246	0,491	0,29	0,11 - 0,76	0,012
Apnéia	1,334	0,480	3,79	1,47 - 9,77	0,006
Choque	3,601	0,827	36,63	7,18 - 186,91	<0,001

HPIV = Hemorragia periintra-ventricular

coef. = coeficiente

E.P. coef. = erro-padrão do coeficiente

I.C. = intervalo de confiança

p = p valor

O.R. = Odds Ration (Risco Relativo Estimado)

Quando analisados os pacientes que apresentaram quadro respiratório, no segundo modelo, a hipóxia permaneceu como única variável isolada significativamente associada com a HPIV (TABELA 22).

**TABELA 22**

**FATORES ASSOCIADOS À HPIV NA ANÁLISE MÚLTIPLA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM DISTÚRBO RESPIRATÓRIO (68 PARES CASOS-CONTROLES)**

VARIÁVEL	COEF.	E.P. COEF.	O.R.	I.C. 95%	p
Hipóxia	2,303	0,524	10,00	3,54 - 28,21	<0,001

HPIV = Hemorragia periventricular

coef. = coeficiente

E.P. coef. = erro-padrão do coeficiente

I.C. = intervalo de confiança

p = p valor

O.R. = Odds Ration (Risco Relativo Estimado)

## **DISCUSSÃO**

---

## 5. DISCUSSÃO

---

O propósito deste trabalho foi identificar os fatores maternos, obstétricos, perinatais e neonatais associados à presença de HPIV em recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas.

O método empregado para o diagnóstico da HPIV foi a ultra-sonografia, considerada como o método de imagem de escolha por sua alta sensibilidade e especificidade, fácil execução no próprio leito do recém-nascido, baixo custo operacional, sem a necessidade de sedação da criança e de uso de radiações ionizantes (SZYMONOWICZ et al., 1984b; VOLPE, 1989c).

Os exames ultra-sonográficos deste trabalho foram realizados por um único examinador, o pesquisador, para a uniformização dos resultados. Destacamos aqui a importância do exame ser realizado como um instrumento diagnóstico de rotina por neonatologistas ou profissionais habituados ao contato com o recém-nascido. Em nosso serviço o exame ultra-sonográfico é realizado em todo recém-nascido vivo com peso abaixo de 1.500 gramas nas primeiras 72 horas de vida e repetido na primeira semana e um mês de idade. Nos casos em que é feito o diagnóstico de HPIV o recém-nascido é examinado seqüencialmente, pelo risco de desenvolver hidrocefalia pós-hemorrágica, até a alta hospitalar.

Para efeito da análise estatística deste trabalho, as variáveis neonatais de evolução foram consideradas até o momento do diagnóstico da HPIV para que estes eventos, ocorridos após a hemorragia cerebral, não fossem interpretados como fatores de risco para a doença. Nas crianças sem a doença - controles - o exame ultra-sonográfico foi realizado até no máximo o 7º dia de vida, período considerado ideal para se fazer o diagnóstico da HPIV segundo vários autores (DOLFIN et al., 1983; PARTRIDGE et al., 1983; SZYMONOWICZ & YU, 1984).

O desenho do estudo foi de caso-controle emparelhado pelo peso, tendo em vista que os fatores de risco poderiam ser diferentes em determinadas faixas de peso. A atribuição do risco relativo estimado permitiu prever a ocorrência de HPIV nos recém-nascidos, ainda que a presença do fator não signifique necessariamente que irá ocorrer a enfermidade. Neste sentido, um determinado fator de risco não é obrigatoriamente a causa da patologia, mas sim um marcador indireto de probabilidade, pois podem existir associações com outros determinantes da doença (FLETCHER et al., 1992).

Assim, na análise bivariada, foram identificados como fatores significativamente associados à HPIV os dados obstétricos referentes à paridade e hipertensão arterial; os dados perinatais de trabalho de parto, em especial o tipo parto e anestesia; e os dados pós-natais de idade gestacional, ocorrência de pneumotórax, pneumonia, uso de IPPV, hipóxia e hipercapnia, bem como infecção, distúrbios de coagulação, choque e seu tratamento e cateterização da artéria umbilical.

Quando realizada a análise múltipla, tentamos eliminar a ação conjunta de vários fatores na gênese da HPIV. Através da elaboração de modelos previamente determinados pelo pesquisador, foi feito ajuste simultâneo dos efeitos

de muitas variáveis, a fim de se determinar a ação independente de cada uma delas. Este método permitiu, a partir de um grande conjunto, obter um subconjunto menor de variáveis que contribuíram independente e significativamente para o aparecimento da HPIV.

Em um primeiro modelo foram consideradas todas as variáveis aplicáveis ao total de pares casos-controles. Dessa forma, obtivemos que a paridade, a toxemia gravídica, a apnéia e o choque, foram fatores associados com a HPIV. A seguir apenas as crianças com patologias respiratórias foram analisadas, de maneira que os fatores relacionados ao uso de suporte ventilatório e dados gasométricos pudessem ser incluídos no estudo. Com esta análise, a hipóxia foi o fator independente significativamente correlacionado com a hemorragia cerebral do recém-nascido. Assim, verificamos que em cada grupo de variáveis - obstétricas, perinatais e neonatais - alguma característica contribuiu significativamente na gênese da HPIV, confirmando seu caráter multifatorial.

As variáveis idade materna, estado marital e cor não se apresentaram significativamente associadas à HPIV. Embora sejam dados freqüentemente analisados em diversos trabalhos da literatura, estes não têm sido apontados como relevantes na associação com a doença (RAYBURN et al., 1983; LEVITON et al., 1991; MENT et al., 1992; SHAVER et al., 1992).

Em relação à idade materna, a distribuição dos casos e controles mostrou predomínio de gestantes na faixa de peso entre 20 e 29 anos, habitualmente considerado período ideal para a reprodução e, portanto, com menor risco para o conceito (CECATTI, 1991). Devido ao pequeno número de casos em faixas de idade de maior risco, como as muito jovens ou idosas, não foi possível uma análise mais apropriada para estudar esta associação.

As variáveis consideradas como indicadores sociais poderiam influenciar, de alguma forma, o aparecimento de HPIV na medida em que as classes menos favorecidas apresentassem maior incidência de prematuros, provavelmente pelas condições gerais de vida e de saúde, bem como ao limitado acesso ao acompanhamento médico (LIEBERMAN et al., 1987). Em estudo realizado em Campinas (SP), verificou-se que os índices de mortalidade de duas Maternidades com perfil socioeconômico distinto foram significativamente favoráveis para a instituição privada estudada (BRENELLI, 1989). Também observou-se que o índice de prematuridade variou segundo a acomodação hospitalar da mãe, tomando-se como referência acomodação em leitos particulares e mães indigentes (MARTINS, 1972).

Em nosso estudo, estas variáveis foram difíceis de serem avaliadas pelo fato do estudo ter sido realizado exclusivamente em um Hospital Universitário, cujo atendimento principal é de pacientes do Sistema Único de Saúde, caracterizado por baixo poder socioeconômico. Assim, nos baseamos apenas em indicadores indiretos como o estado marital e a cor, que não se mostraram associados à HPIV.

A ausência de parto anterior foi um fator de risco estatisticamente significativo para a HPIV. A literatura vigente não tem descrito esta associação com frequência, ainda que sistematicamente pesquisada. Na gestante primigesta é descrita maior dificuldade no trabalho de parto, com maior período de dilatação e expulsivo, que poderia favorecer a hemorragia cerebral (NEME, 1994). Também nas primíparas são descritos conceptos de menor peso e com maior índice de prematuridade na medida que existe uma menor vascularização uterina, que se torna mais eficiente a partir da segunda gravidez (MATHEUS & SALA, 1979).

Por outro lado, a hipertensão arterial comportou-se de maneira inversa, protegendo o recém-nascido de ser acometido pela HPIV. Racionalmente, poderia se esperar que os quadros hipertensivos levassem a maior incidência da doença, por estarem freqüentemente associados a piores resultados neonatais. Todavia, estes resultados menos satisfatórios estão principalmente relacionados ao tempo de aparecimento da hipertensão: quanto mais precoce o início da doença, maior o número de nascimentos prematuros, bem como de baixo peso, retardo de crescimento intra-uterino, sofrimento fetal crônico e síndrome de desconforto respiratório, todos estes fatores levando a maior tempo de internação e mortalidade do recém-nascido (PARPINELLI, 1993).

O fato da hipertensão arterial ser fator protetor da HPIV em nossos recém-nascidos pode estar refletindo uma hipertensão mais tardia, como é o caso da doença hipertensiva específica da gravidez, também denominada toxemia gravídica. Nestes casos, é descrito um amadurecimento pulmonar intra-uterino conseqüente ao aumento da produção de corticosteróides, levando a menor índice de problemas respiratórios, e portanto menor risco de HPIV (LEVITON et al., 1988). Outro mecanismo a ser considerado refere-se à queda de prostaglandinas vasodilatadoras descrita em gestantes hipertensas, levando a uma vasoconstrição capaz de proteger o recém-nascido de alterações de fluxo sanguíneo cerebral (KUBAN et al., 1992).

Outras patologias estudadas, como as complicações hemorrágicas, não se apresentaram como determinantes da hemorragia cerebral. Embora o descolamento prematuro de placenta possa estar relacionado a quadros de sofrimento fetal agudo e a placenta prévia a nascimentos prematuros, destacamos aqui o número bastante reduzido destas duas ocorrências na distribuição simples

dos casos e controles (RAYBURN et al., 1983; MORALES & KOERTEN, 1986; GRAHAM et al., 1991).

Essas considerações sobre os fatores maternos e obstétricos têm como objetivo comum a prevenção da prematuridade que deve ser o determinante final e controlador da HPIV. Intervenção neste fator somente poderá ser alcançada com a busca ativa das gestantes de risco materno em que se baseiam as consultas de pré-natal. A detecção precoce do risco materno deve permitir ações médicas de controle ou, em última instância, fornecer o atendimento adequado ao parto.

Nesse sentido, algumas experiências realizadas em países desenvolvidos têm demonstrado uma grande eficácia no controle da prematuridade. Na França, a prevenção do parto prematuro conseguiu a redução da taxa de prematuridade em 31% num período de 12 anos, sendo que, para crianças com peso inferior a 1.500 gramas, a redução chegou a 67%. O programa consistia na detecção do risco baseado em uma escala, conscientização da paciente sobre o risco do parto prematuro e aconselhamento da gestante para redução de atividade física (PAPIERNIK et al., 1985).

Programas semelhantes também foram desenvolvidos nos Estados Unidos, porém associando-se tratamento com tocolíticos para a inibição do trabalho de parto prematuro, monitorização da contratilidade uterina domiciliar e uso de aspirina entre outras intervenções (PHELAN, 1992). Cabe lembrar, no entanto, que os tocolíticos  $\beta$  adrenérgicos aumentam o fluxo placentário e os batimentos cardíacos fetais, sendo capazes de alterar a hemodinâmica do recém-nascido nos casos em que o parto não é inibido, podendo aumentar a proporção de hemorragia cerebral nestas crianças (BRAR et al., 1988; GROOME et al., 1992).

No CAISM/UNICAMP, em estudo para se determinar os fatores de risco associados à prematuridade, foram identificados como variáveis significativas o tabagismo, intervalo interpartal inferior a 12 meses, cesárea anterior, parto prematuro anterior, antecedente de aborto e natimorto, baixa estatura, peso materno inferior a 50kg, ruptura precoce de membrana amniótica, oligoâmnio, polidrâmnio, hipertensão arterial, hemorragia em geral, placenta prévia e infecção urinária. O autor sugere que, identificados estes fatores, um pré-natal especializado resultaria numa mudança ou diminuição dos efeitos deletérios da prematuridade (PASSINI, 1992).

Verificamos, no entanto, através de nossos resultados, que o fato de se fazer ou não pré-natal não alterou a incidência de HPIV. Logo, temos a considerar, em primeiro lugar, que o acesso a este tipo de atendimento ainda é reduzido na nossa população. Menos que 30% da amostra estudada fez pré-natal, possivelmente pelas condições sociais. Um segundo ponto a ser questionado é a qualidade do pré-natal oferecida aos nossos pacientes, mesmo não tendo sido este o propósito do presente trabalho.

De qualquer maneira, acreditamos que um pré-natal adequado, em número de consultas e qualidade, possa modificar os resultados neonatais e conseqüentemente da HPIV como expressão da prematuridade. Já foram bem definidos na literatura as recomendações no sentido de uma avaliação global da gestante, incluindo não apenas seu bem-estar e do feto, como também avaliando o contexto familiar, psicossocial e ambiental (ROSEN et al., 1991).

Das variáveis associadas ao parto estudadas, o trabalho de parto e a via de ultimateção vaginal mostraram-se correlacionadas a maior probabilidade de HPIV nos recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas. O período de dilatação e

expulsivo não seguiram esta tendência. Quanto ao período expulsivo, não foi possível obter cortes com tempos mais prolongados, devendo ser consideradas a difícil mensuração e a menor confiabilidade deste dado.

Quanto ao trabalho de parto, sua correlação significativa com a HPIV provavelmente se deveu aos fenômenos hipóxico-isquêmicos e de hipercapnia associados. O mecanismo de compressão do pólo cefálico, que também poderia explicar a HPIV durante o trabalho de parto e aqui avaliado através da apresentação fetal, não esteve correlacionado à doença (TEJANI et al., 1984; LOW et al., 1986; WELCH & BOTTOMS, 1986).

Outro fato que chama a atenção em nossos resultados é a ausência da associação entre o sofrimento fetal e a HPIV, sendo necessário questionar os métodos diagnósticos utilizados. A monitorização fetal tem como objetivo avaliar o estado de saúde fetal para que práticas intervencionistas, por parte do obstetra, possam reduzir a morbidade neonatal. No entanto, ela tem sido criticada quanto a esta função, devido à sua duvidosa confiabilidade e validade diagnóstica. Quando realizada em prematuros, existe ainda o agravante do comportamento particularizado deste feto. Assim, um padrão hiporreativo ou mesmo desacelerações espontâneas poderão ocorrer sem nenhum sinal patológico, mas de difícil interpretação (WARE & DEVOE, 1994).

Por isso devemos ter cautela na interpretação dos resultados de monitorização fetal. Outros meios diagnósticos mais confiáveis, como os testes biofísicos e a velocimetria "Doppler", ainda não disponível em nosso Serviço, deverão também ser adotados (YOON et al., 1992).

A avaliação dos fatores intraparto é importante na prevenção da HPIV, pois o atendimento da gestante, por equipe bem treinada e consciente dos riscos de

um recém-nascido prematuro, pode ser decisiva no prognóstico desta criança. Uma atuação direta neste sentido está na escolha da via de parto para recém-nascidos prematuros.

Em nosso estudo, o parto vaginal esteve ligado a significativo aumento de HPIV. A via de parto cesárea tem sido algumas vezes preconizada para fetos de muito baixo peso, pois já foi demonstrada sua associação com redução na mortalidade neonatal (NEWTON et al., 1986). No entanto, este conceito tem sido bastante questionado entre os obstetras e seriam necessários estudos randomizados para verificar a verdadeira correlação entre os diferentes tipos de partos e a morbimortalidade neonatal, e conseqüentemente a HPIV. Estes estudos são de difícil aplicabilidade, já que existem indicações obstétricas precisas de interrupção da gestação e que não poderiam evoluir para parto vaginal em estudo randomizado (GREISEN & PETERSEN, 1983; TEJANI et al., 1987; ANDERSON et al., 1992; PHELAN, 1992).

Ao associarmos o parto vaginal com o aumento na incidência de HPIV, não estamos levando em consideração a indicação desta via de parto na amostra estudada. Muitas vezes, pelas dificuldades estruturais do atendimento neonatal, sabidamente não foi realizada atenção adequada e indicada a um feto considerado de mau prognóstico, deixando-se que evoluísse para parto vaginal. Assim, ao nascer vivo, ele provavelmente apresentou maiores agravantes relacionados às condições de nascimento como hipóxia, hipercapnia e baixo índice de Apgar, que possivelmente funcionaram como variáveis confundidoras na interpretação dos resultados.

Ainda dentro do preceito de uma atenção multiprofissional perinatal, a utilização da anestesia no parto pode contribuir para uma melhor assistência ao

parto e, portanto, um coadjuvante na redução da HPIV. A utilização de anestesia comportou-se como um fator protetor para HPIV na amostra estudada. Evidentemente há uma grande correlação entre anestesia e parto cesariano, visto que crianças prematuras, que evoluem para parto vaginal, não são necessariamente submetidas à anestesia. O fato da anestesia raquidiana exercer um maior efeito protetor pode ser explicado pela utilização deste procedimento em interrupções emergenciais por risco fetal, que podem estar correlacionadas a um controle mais rigoroso deste feto, com diagnóstico mais precoce de um sofrimento intra-útero. Também a anestesia raquidiana fornece um relaxamento abdominal mais intenso e rápido, permitindo uma extração fetal menos traumática (HOOD & DEWAN, 1991; ROLBIN et al., 1994).

Em relação aos fatores intrínsecos do recém-nascido, o sexo e a gestação múltipla não foram significativos para a HPIV. O sexo masculino tem sido apontado como um fator de risco em alguns trabalhos onde se questiona um possível retardo na sua maturação vascular cerebral quando comparado com o sexo feminino (AMATO et al., 1987). Quanto à gestação múltipla, talvez fosse importante a diferenciação dos casos entre o primeiro e outros recém-nascidos para obtenção de significância estatística (McCULLOCH, 1988; GREIG et al., 1992).

Apesar de não haver mais dúvida sobre a associação entre HPIV e prematuridade, é importante verificar, em nossa população, a partir de qual idade gestacional o risco para a doença aumenta. Desta forma, poderiam ser aplicados programas intervencionistas de controle da doença a determinados grupos de prematuros. Foram feitos cortes estatísticos, sendo que 32 semanas foi a idade a partir da qual o aparecimento da HPIV tornou-se mais significativo. Neste aspecto, a literatura é bastante variada, com autores considerando cortes desde 30 a 34

semanas, o que coincide com o processo de involução da matriz germinativa (SZYMONOWICZ et al., 1984a; MENT et al., 1993).

Ainda para melhor caracterização da população foi avaliada a condição de nutrição intra-útero, tendo em vista que uma possível maturação pulmonar nos hipotróficos poderia protegê-los da HPIV. Em nosso estudo houve esta tendência protetora para os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em relação à HPIV, ainda que não significativa. Em estudo avaliando 166 recém-nascidos desnutridos intra-útero e 176 eutróficos, observou-se que entre os adequados para idade gestacional havia mais doença de membrana hialina e maior concentração de hemorragia cerebral (MONSET-COUCHARD et al., 1992).

Os dados referentes às condições de nascimento e condutas em sala de recepção relacionadas às manobras de reanimação não apresentaram associação significativa com a HPIV, ainda que o Apgar de 5º minuto estivesse muito próximo de uma significância estatística.

O índice de Apgar tem sido freqüentemente associado aos quadros de HPIV, por indicar indiretamente um estado de hipoxemia (BEVERLEY et al., 1984b; van DE BOR et al., 1986b; WALLIN et al., 1990). Entretanto, uma atitude intervencionista imediata junto ao recém-nascido, em sala de parto, pode anular este efeito. Nosso Serviço, caracteriza-se pela presença do neonatologista treinado ao lado da gestante durante o parto, e apto para uma reanimação adequada, sem o que nossos resultados poderiam ser diferentes. Temos ainda que lembrar que o índice de Apgar esta sujeito a variações dependendo de quem faz a avaliação e que no recém-nascido pré-termo ele pode estar mais baixo em função do desenvolvimento neurológico da criança (APGAR, 1953).

No nosso estudo, o tempo necessário à reanimação também não influenciou a incidência de HPIV. Há muitas divergências quanto ao tempo máximo que o recém-nascido suporta a hipóxia quando se avaliam as seqüelas neurológicas associadas a uma reanimação efetiva. O recém-nascido prematuro suportaria melhor, teoricamente, períodos de asfixia quando comparado com crianças a termo, por ter uma mielinização incompleta do sistema nervoso central (MacDONALD et al., 1980).

Os fatores neonatais propriamente ditos foram analisados no presente estudo por representarem aqueles cuja atuação do neonatologista tem maior possibilidade de intervir para prevenir a HPIV. Os eventos que mais têm sido correlacionados com a HPIV na literatura são os quadros respiratórios, seu tratamento através do suporte ventilatório e alterações gasométricas com hipóxia e hipercapnia (PROCIANOY et al., 1980; GARCIA-PRATS et al., 1982).

Em nossa casuística, o pneumotórax esteve estatisticamente associado à HPIV. Das nove crianças com este distúrbio respiratório, todas apresentaram HPIV. Para fins estatísticos, como não havia entre os controles crianças com pneumotórax, o referencial para os cálculos foi o fato de ter a patologia, ficando então a condição de não ter pneumotórax como um fator protetor para a HPIV.

Na literatura, são vários os autores que relacionam o pneumotórax com a hemorragia cerebral, devido a ocorrência de fenômenos hipóxicos e de hipercapnia, bem como ao aumento da pressão venosa central do recém-nascido, além de toda manipulação e estresse da criança no momento da drenagem torácica (HILL et al., 1982; BEVERLEY et al., 1984b; BATTON, 1986; WALLIN et al., 1990). LIPSCOMB et al. (1981) encontraram freqüência de HPIV de 86% entre os com pneumotórax e de 42% entre aqueles sem o quadro respiratório quando analisaram cérebros de 95

recém-nascidos com menos que 33 semanas de idade gestacional e que estavam em ventilação assistida.

Outras duas patologias respiratórias foram associadas significativamente à HPIV: pneumonia e apnéia. Ainda que esta última não seja um distúrbio respiratório primário, foi aqui colocada pela freqüência com que são necessários os suportes ventilatórios, devendo ser analisada dentro deste contexto.

A apnéia não foi inicialmente um fator de risco na análise bivariada, não sendo, portanto, um bom marcador para a HPIV. No entanto, quando analisada em conjunto com as demais variáveis, através da análise múltipla por regressão logística, assumiu grande força estatística, tornando-se um evento importante na ocorrência de HPIV. Mesmo não tendo sido realizada a diferenciação entre os quadros apnéicos primários e os secundários, pelo fato de ter sido mantida como variável significativa independente das demais, podemos concluir que a maioria destas crianças apresentava manifestações primárias de apnéia, episódios estes que não se associaram a outros eventos avaliados como por exemplo a infecção.

Por essa importância estatística, podemos dizer que a apnéia comportou-se como um fator desencadeador da hemorragia cerebral. Na interpretação da fisiopatologia da doença, algumas considerações devem ser tecidas. Uma delas é a capacidade desses episódios desencadarem alterações hemodinâmicas e causarem a HPIV, principalmente quando sub-valorizados pela equipe médica/paramédica, que muitas vezes não tem condições de fazer o diagnóstico por falta de uma monitorização mais efetiva.

Outro aspecto a ser considerado, em relação à apnéia, é o terapêutico. Em nossa Unidade, o tratamento inicial instituído é a estimulação externa, citrato de

caféina e por último a ventilação assistida. Qualquer destas modalidades terapêuticas podem estar associados, por si só, à HPIV (SALIBA et al., 1992).

Por fim, temos que ponderar a possibilidade dessa associação estar se comportando não como um fator precipitador da HPIV, mas sim de ser a apnéia um sintoma da hemorragia cerebral, dado que este estudo não permite saber o exato momento em que ocorreu o sangramento no sistema nervoso central.

Quanto à pneumonia, esta foi a alteração respiratória mais significativamente associada à HPIV. Provavelmente estiveram a ela associadas outros fatores de risco como choque, distúrbio de coagulação, uso de IPPV e as alterações hipóxicas e de hipercapnia. Estas associações eliminaram seu efeito independente na gênese da HPIV.

Entre as modalidades de suporte ventilatório analisados, oxigenioterapia, CPAP e IPPV, encontramos significância estatística apenas quando o recém-nascido foi submetido à pressão positiva intermitente. Durante este tipo de ventilação ocorrem flutuações acentuadas no fluxo sanguíneo cerebral, capazes de determinar a ruptura dos vasos da matriz germinativa (PERLMAN et al., 1983; OMAR et al., 1985; LEVITON et al., 1989; GRAZIANI et al., 1992).

Além das alterações de flutuação do fluxo sanguíneo cerebral, foram descritos os efeitos das pressões inspiratórias usadas neste tipo de ventilação, sendo encontrada relação direta com a HPIV. No momento em que o gás é forçado para dentro dos pulmões, ocorre um aumento da pressão pleural, impedindo o retorno venoso e alterando o débito cardíaco. Assim, quanto maior é a pressão utilizada, maiores são as alterações percebidas na velocidade de fluxo cerebral, utilizada como medida indireta do fluxo sanguíneo cerebral. Este dado leva à conclusão de que durante a ventilação devam ser usadas pressões, as mais baixas

possíveis, para evitar a HPIV, isquemia cerebral e outros efeitos no desenvolvimento cerebral (COWAN & THORESEN, 1987).

De qualquer maneira, todas essas associações descritas têm como ponto em comum as crianças apresentarem hipóxia e hipercapnia durante seu curso clínico. Em nosso estudo, através da análise múltipla entre todos os recém-nascidos com quadro respiratório, permaneceu como variável única ligada à HPIV o fato do recém-nascido ter apresentado hipóxia. Com este dado podemos dizer que conseguimos identificar o efeito independente para a HPIV, e não apenas seus marcadores.

Apesar de termos obtido a hipóxia como a principal variável nesta análise, torna-se necessário considerar que tanto a hipercapnia como a acidose são componentes gasométricos que permanecem invariavelmente associados, ficando difícil sua separação. Estudos indicam que o principal mecanismo desencadeador da HPIV seria a concentração de gás carbônico. Aumentos na sua concentração determinam um significativo relaxamento da vasculatura cerebral e, conseqüentemente, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, mesmo sem alterar o metabolismo oxidativo cerebral. Ademais, a hipercapnia inibe os mecanismos de auto-regulação do fluxo cerebral que, no recém-nascido prematuro, já são descritos como deficientes (LOU et al., 1979; ALTMAN, 1992).

Dessa forma, para a intervenção sobre a ocorrência da HPIV associada a eventos respiratórios, temos que considerar duas possibilidades: 1ª) Prevenir os quadros pulmonares, que passam pelo controle da prematuridade, já discutida, e pelo uso de maturadores pulmonares; 2ª) Em se tratando de recém-nascido já com problema respiratório, atuar na qualidade da atenção neonatal prestada em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Os maturadores pulmonares, classicamente o corticosteróide, foi a primeira intervenção farmacológica utilizada para melhorar a morbimortalidade de recém-nascidos prematuros, prevenindo os quadros de doença de membrana hialina (LIGGINS & HOWIE, 1972; MAHER et al., 1994). Com isso, foi observada também uma redução de HPIV em recém-nascidos cujas mães utilizaram o corticóide. LEVITON et al. (1993) observaram que, entre 239 recém-nascidos de muito baixo peso, houve acentuada redução na incidência de HPIV, sendo de 11% nos que as mães usaram o medicamento e de 26% naqueles sem a droga ou com seu uso incompleto. Existem ainda especulações sobre a ação direta dos corticosteróides na maturação dos vasos cerebrais (KITCHENS & PENDERGAST, 1986).

Em nosso estudo, apesar da doença de membrana hialina não estar significativamente associada à HPIV, esta correlação esteve muito próxima e, provavelmente, seus efeitos secundários, como o uso de ventilação mecânica e alterações hemodinâmicas foram capazes de determinar o seu aparecimento. Assim, acreditamos que, por ser um medicamento de baixo custo e de poucos efeitos colaterais, o corticóide deve ser estimulado em casos de trabalho de parto prematuro na prevenção da HPIV, com posterior avaliação dos resultados.

Ao nível da atuação em Terapia Intensiva, a prevenção da HPIV passa pelo atendimento adequado do recém-nascido em uma unidade bem equipada e com pessoal treinado no atendimento intensivista. Aqui muitos itens poderiam ser lembrados, mas, como um único exemplo, a monitorização da oxigenação deve ser contínua, para que os ajustes terapêuticos sejam imediatamente realizados. A manipulação do recém-nascido, por outro lado, deve ser a menor possível, pois são freqüentes os relatos de aumento da incidência de HPIV durante procedimentos simples como aspiração traqueal (GREISEN & TROJABORG, 1987; SKOV et al., 1992).

Nesse sentido, tem sido preconizada a sedação dos recém-nascidos com fenobarbital, apesar dos resultados serem conflitantes. A droga seria administrada aos recém-nascidos com dificuldade respiratória nas primeiras horas de vida, para atingir níveis séricos de 20 a 25µg/ml, com a finalidade de atenuar os aumentos pressóricos arteriais decorrentes da maior atividade motora durante os cuidados com o paciente. Alguns autores preconizam, inclusive, o uso deste medicamento para a gestante em trabalho de parto prematuro inevitável, considerando os fatores obstétricos associados com hemorragia intracraniana do recém-nascido (KAEMPF et al., 1990). Também o uso de drogas musculoparalisantes tem sido recomendado em recém-nascidos ventilados. PERLMAN et al. (1985), estudando 24 crianças com peso inferior a 1500 gramas, com padrão flutuante no fluxo sanguíneo cerebral, observaram que o grupo que usou o medicamento tinha 36% de HPIV, enquanto que no grupo sem a droga todos tiveram a hemorragia.

Outro medicamento que pode melhorar o prognóstico do paciente com doença de membrana hialina, permitindo retirada mais precoce do respirador e oferecendo menor risco de HPIV, é o surfactante exógeno (McCORD et al., 1988; LEVITON et al., 1989). Todavia, os resultados descritos até o momento não foram conclusivos em relação ao controle da doença. Alguns autores, inclusive, relataram um aumento na incidência de hemorragia ao utilizar a droga. Talvez a mudança brusca do padrão respiratório após a medicação provoque, paradoxalmente, um aumento na incidência de HPIV, bem como são descritas alterações hemodinâmicas no recém-nascido no momento da instilação da droga na traquéia, determinando hipóxia e hipercapnia transitórias, capazes de alterar o fluxo sanguíneo cerebral e de favorecer a hemorragia cerebral (GUNKEL & BANKS, 1993).

Foram estudadas também outras patologias do recém-nascido, como infecção, choque, distúrbio de coagulação e persistência do canal arterial, bem

como a expansão de volume no tratamento do choque, cateterismo umbilical e exsangüinotransfusão, pela sua freqüência em crianças prematuras (ANDREW et al., 1987; YOUNKIN et al., 1987; CASSADY et al., 1989; DUCAN & MENT, 1993).

As patologias que se mostraram associadas à HPIV foram os processos infecciosos, distúrbios de coagulação e choque com seu tratamento através de soluções expansoras de volume. A presença de cada uma destas doenças aumentou o risco da HPIV, porém apenas o choque permaneceu como variável independente, provavelmente por ser o denominador comum de todas elas quando analisadas em conjunto. A queda da pressão arterial e a reexpansão com as soluções expansoras explicam a fisiopatologia do sangramento nestes casos (GODDARD-FINEGOLD et al., 1982; LEVENE et al., 1982).

Em resumo, a associação destas doenças com a HPIV reforça a idéia de que um bom atendimento ao recém-nascido nas Unidades de Terapia Intensiva pode ser capaz de reduzir esta morbidade em nosso meio. O controle dos processos infecciosos com diagnóstico e tratamento precoces, a correção imediata dos distúrbios hemodinâmicos e a reposição de fatores de coagulação podem ser decisivos neste processo (MENT, 1985).

Como conclusões deste estudo, verificamos que a HPIV tem uma patogenia multifatorial que engloba a mãe, o feto e o recém-nascido. Baseados nos nossos resultados, sugerimos que a prevenção da HPIV seja uma preocupação, desde a concepção, com realização de cuidados pré-natais adequados em gestantes de risco para partos prematuros até o fornecimento ao recém-nascido de cuidados perinatais especializados. Para isto é imprescindível a regionalização da atenção neonatal, com a formação de centros terciários em Unidades de Terapia Intensiva equipadas, pessoal treinado e infra-estrutura suficiente para apoio

diagnóstico e terapêutico, com cobertura para toda a população, principalmente a previdenciária, na medida em que já são disponíveis centros altamente especializados na rede privada.

Ainda que esta realidade não possa ser alcançada imediatamente em nosso País, este trabalho permitiu-nos, através dos fatores de risco identificados como significativos, propor um protocolo de intervenção para a redução de HPIV no CAISM com:

- melhorias no pré-natal, na busca ativa do risco de prematuridade, com maior atenção às primigestas;
- acompanhamento especializado em gestantes com hipertensão arterial;
- atenção especial na condução de trabalho de parto e escolha da via operatória como ultimação do parto para prematuros, sobretudo abaixo de 32 semanas de idade gestacional;
- prevenção de pneumotórax com controle adequado dos parâmetros do respirador, utilizando protocolo de uso de drogas musculoparalisantes;
- uso sistemático de surfactante nos casos de doença de membrana hialina;
- prevenção e tratamento precoce dos quadros de apnéia, infecciosos, distúrbios de coagulação e de choque;
- protocolos conjuntos com o Setor de Obstetrícia, na utilização sistemática dos corticosteróides e fenobarbital antenatal;

- intensificação e conscientização do trabalho multidisciplinar na Unidade de Terapia Intensiva, com a participação integrada do corpo de enfermagem, fisioterapeutas e outros profissionais da saúde.

Após a introdução deste protocolo, continuaremos a monitorizar a incidência de HPIV em nosso meio. Sua diminuição é fundamental, pois, na assistência neonatal, tanto quanto as taxas de sobrevida, indicador de saúde neonatal geralmente utilizado, as condições neuromotoras do recém-nascido prematuro definirão as suas condições de vida. Não conseguindo liberar uma criança saudável, quando atendida numa Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, é discutível o investimento maciço de recursos a recém-nascidos sem qualidade de vida ao menos competitiva na sociedade atual.

## **CONCLUSÕES**

---

## 6. CONCLUSÕES

---

- 6.1. Os fatores maternos estudados não estiveram significativamente associados à HPIV.
- 6.2. A paridade e a presença de toxemia foram os fatores obstétricos significativamente associados com a HPIV.
- 6.3. Dentre as variáveis intraparto estudadas o trabalho de parto, o tipo de parto e o uso de anestesia raquidiana estiveram significativamente associadas à HPIV.
- 6.4. As variáveis neonatais associadas à HPIV foram a idade gestacional, pneumotórax, pneumonia, uso de IPPV, hipóxia, hipercapnia e patologias associadas como infecção, distúrbio de coagulação e choque. Entre os procedimentos utilizados no recém-nascidos foram estatisticamente significativos a expansão de volume e a cateterização da artéria umbilical.
- 6.5. A paridade, toxemia, apnéia e choque permaneceram como fatores de risco independente para HPIV.
- 6.6. Considerando apenas os recém-nascidos com algum distúrbio respiratório a hipóxia permaneceu como única variável independente associada significativamente à HPIV.

**ANEXOS**

---



## SEÇÃO II - FATORES OBSTÉTRICOS

2.1. PARIDADE [ ]

2.2. ANTECEDENTE DE FILHO PRÉ-TERMO

[ ] não [ ] sim [ ] ign [ ] não se aplica

2.3. NÚMERO DE CONSULTAS DE PRÉ-NATAL: [ ] [ ]

2.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL

[ ] não [ ] sim [ ] ign  
passe para 2.6. passe para 2.6.

2.5. TIPO DE HIPERTENSÃO

toxemia gravídica	[ ] não	[ ] sim	[ ] ign
hipertensão crônica	[ ] não	[ ] sim	[ ] ign
toxemia e crônica	[ ] não	[ ] sim	[ ] ign

2.6. COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA GRAVIDEZ

descolamento prematuro de placenta	[ ] não	[ ] sim	[ ] ign
placenta prévia	[ ] não	[ ] sim	[ ] ign
outra _____			

## SEÇÃO III - FATORES INTRAPARTO

3.1. TRABALHO DE PARTO

[ ] não [ ] sim [ ] ign

3.2. DURAÇÃO DO PERÍODO DE DILATAÇÃO [ ] [ ] - [ ] [ ]  
horas min

3.3. DURAÇÃO DO PERÍODO EXPULSIVO [ ] [ ] - [ ] [ ]  
horas min

3.4. TIPO DE PARTO

[ ] cesareano [ ] vaginal [ ] ign

### 3.5. APRESENTAÇÃO FETAL

pélvica                     cefálica                     outra \_\_\_\_\_

### 3.6. SOFRIMENTO FETAL

não                             sim                             ign

### 3.7. TEMPO DE RUPTURA DE MEMBRANAS [ ] [ ] - [ ] [ ]

horas                            min

### 3.8. LÍQUIDO AMNIÓTICO

claro                             não-claro                     ign

### 3.9. ANESTESIA

não                             sim                             ign  
passe para 4.1.                            passe para 4.1.

### 3.10. TIPO DE ANESTESIA

raquidiana                     não                     sim                     ign  
peridural                     não                     sim                     ign  
outra                     não                     sim                     ign

## SEÇÃO IV - FATORES NEONATAIS

### 4.1. GESTAÇÃO MÚLTIPLA

não                             sim                             ign

### 4.2. SEXO

feminino                     masculino                     indeterminado

### 4.3. IDADE GESTACIONAL [ ] [ ] semanas

### 4.4. CRESCIMENTO INTRA-UTERINO

AIG                     PIG                     GIG                     ign

### 4.5. APGAR DE 1º MINUTO [ ] [ ]

### 4.6. APGAR DE 5º MINUTO [ ] [ ]

#### 4.7. REANIMAÇÃO EM SALA DE PARTO

não                       sim                       ign  
passe para 4.10.                      passe para 4.10.

#### 4.8 TEMPO DE REANIMAÇÃO [ ] [ ] min

#### 4.9. TIPO DE REANIMAÇÃO

ventilação com máscara                       não               sim               ign  
ventilação com tubo/droga                       não               sim               ign

#### 4.10. DISTÚRPIO RESPIRATÓRIO

não                       sim                       ign  
passe para 4.17.                      passe para 4.17.

#### 4.11. TIPO DE DISTÚRPIO RESPIRATÓRIO

membrana hialina                       não                       sim                       ign  
taquipnéia transitória                       não                       sim                       ign  
pneumotórax                       não                       sim                       ign  
pneumonia                       não                       sim                       ign  
apnéia                       não                       sim                       ign  
outra \_\_\_\_\_

#### 4.12. ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA

não                       sim                       ign  
passe para 4.17.                      passe para 4.17.

#### 4.13. TIPO DE ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA

oxigênio                       não                       sim                       ign  
CPAP                       não                       sim                       ign  
IPPV                       não                       sim                       ign

#### 4.14. VALORES DE PaO2 EM 100% DE OXIGÊNIO [ ] [ ] [ ] mmHg

#### 4.15. HIPÓXIA

não                       sim                       ign

#### 4.16. HIPERCAPNIA

não                       sim                       ign

#### 4.17. MORBIDADE NEONATAL

infecção	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
distúrbio de coagulação	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
choque	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
persistência do canal arterial	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
outra _____			

#### 4.18. PROCEDIMENTOS COM O RECÉM-NASCIDO

hemotransfusão	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
cateterização da artéria umbilical	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign
exsangüinitransfusão	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> ign

## ANEXO 2

### DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO AS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES

A seguir será apresentada distribuição simples dos casos e controles segundo as diversas variáveis estudadas, sem levar em consideração os pares utilizados para a avaliação estatística.

TABELA 23

#### DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO AS VARIÁVEIS MATERNAS

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Idade materna (anos)</b>		
< 20	18	17
20-29	56	52
>29	32	37
<b>Estado marital</b>		
casada/amasiada	82	93
solteira	24	13
<b>Cor</b>		
não-branca	36	29
branca	70	77

**TABELA 24****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO  
VARIÁVEIS OBSTÉTRICAS**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Paridade</b>		
com parto anterior	55	73
sem parto anterior	51	33
<b>Antecedente de filho pré-termo [41]</b>		
não	32	28
sim	09	13
<b>Consulta de pré-natal [102]</b>		
com pré-natal	23	35
sem pré-natal	79	67

[ ] número de pares casos-contrôles

**TABELA 25****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO  
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Hipertensão arterial</b>		
não	77	54
sim	29	52

TABELA 26

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO O TIPO  
DE HIPERTENSÃO**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Toxemia gravídica</b>		
não	86	68
sim	20	38
<b>Crônica</b>		
não	99	97
sim	07	09
<b>Toxemia/crônica</b>		
não	104	101
sim	02	05

TABELA 27

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO COMPLICAÇÕES  
HEMORRÁGICAS DA GRAVIDEZ**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Descolamento prematuro de placenta</b>		
não	98	100
sim	08	06
<b>Placenta prévia</b>		
não	104	101
sim	02	05

**TABELA 28**  
**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO AS**  
**VARIÁVEIS DE PARTO**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Trabalho de parto</b>		
não	31	57
sim	75	49
<b>Período de dilatação [35]</b>		
até 12h	24	22
>12h	11	13
<b>Período expulsivo [14]</b>		
até 10min	09	11
>10min	05	03
<b>Tipo de parto</b>		
cesareano	51	81
vaginal	55	25
<b>Apresentação</b>		
cefálica	80	76
pélvico	26	30
<b>Sofrimento fetal agudo</b>		
não	80	76
sim	26	30

[ ] número de pares casos-contróles

**TABELA 29****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO O TEMPO DE RUPTURA DA MEMBRANA AMNIÓTICA E LÍQUIDO AMNIÓTICO**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Tempo de ruptura de membrana</b>		
até 12h	81	85
> 12h	25	21
<b>Líquido amniótico</b>		
claro	90	89
não-claro	16	17

**TABELA 30****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO ANESTESIA**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Anestesia</b>		
não	35	17
sim	71	89

TABELA 31

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO  
ANESTESIA UTILIZADA**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Raquidiana</b>		
não	80	59
sim	26	47
<b>Peridural</b>		
não	64	66
sim	42	40
<b>Outra</b>		
não	103	104
sim	03	02

TABELA 32

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS  
DO RECÉM-NASCIDO**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Gestação múltipla</b>		
não	87	86
sim	19	20
<b>Sexo</b>		
feminino	38	48
masculino	68	58
<b>Idade gestacional</b>		
>32	16	31
até 32	90	75
<b>Crescimento intra-uterino</b>		
AIG	54	47
PIG	52	59

**TABELA 33**  
**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO**  
**O ÍNDICE DE APGAR**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Apgar 1º minuto</b>		
≥7	45	53
<7	61	53
<b>Apgar 5º minuto</b>		
≥7	86	97
<7	20	09

**TABELA 34**  
**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO**  
**REANIMAÇÃO E O TEMPO**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Reanimação</b>		
não	47	59
sim	59	47
<b>Tempo de reanimação [26]</b>		
≤ 1min	18	21
> 1min	08	05

[ ] número de pares casos-contróles  
 min = minuto

TABELA 35

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO  
O TIPO DE REANIMAÇÃO

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Máscara</b>		
não	90	90
sim	16	16
<b>Tubo/droga</b>		
não	63	75
sim	43	31

TABELA 36

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO DISTÚRBIOS  
RESPIRATÓRIOS

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Membrana hialina</b>		
não	64	77
sim	42	29
<b>Taquipnéia transitória</b>		
não	81	83
sim	25	23
<b>Pneumotórax</b>		
sim	09	0
não	97	106
<b>Pneumonia</b>		
não	83	101
sim	23	05
<b>Apnéia</b>		
não	53	61
sim	53	45

TABELA 37

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO A ASSISTÊNCIA  
RESPIRATÓRIA (68 PARES)

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Assistência respiratória (geral)</b>		
não	04	11
sim	64	57

TABELA 38

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO O TIPO DE  
ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA USADA NO RECÉM-NASCIDO (68 PARES)

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Oxigenoterapia</b>		
não	27	19
sim	41	49
<b>CPAP</b>		
não	36	39
sim	32	29
<b>IPPV</b>		
não	14	33
sim	54	35

**TABELA 39**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO OS PARÂMETROS GASOMÉTRICOS NOS RECÉM-NASCIDOS COM DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS (68 PARES)**

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Valores de PaO<sub>2</sub> em 100% de O<sub>2</sub> [49]</b>		
<100mmHg	16	28
100-200mmHg	30	21
>200mmHg	15	04
<b>Hipóxia</b>		
não	21	57
sim	47	11
<b>Hipercapnia</b>		
não	40	60
sim	28	08

[ ] número de pares casos-contróles

TABELA 40

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO MORBIDADES APRESENTADAS PELOS RECÉM-NASCIDOS

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Infecção</b>		
não	60	86
sim	46	20
<b>Distúrbio de coagulação</b>		
não	88	105
sim	18	01
<b>Choque</b>		
não	62	101
sim	44	05
<b>Persistência do canal arterial</b>		
não	89	96
sim	17	10
<b>Outras patologias</b>		
não	88	83
sim	18	23

TABELA 41

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO PROCEDIMENTOS  
REALIZADOS NOS RECÉM-NASCIDOS

VARIÁVEL	CASOS	CONTROLES
<b>Expansão de volume</b>		
não	75	100
sim	31	06
<b>Cateterização da artéria umbilical</b>		
não	71	87
sim	35	19
<b>Exsangüinitransusão</b>		
não	104	103
sim	02	03

## **SUMMARY**

---

## 8. SUMMARY

---

The aim of the present study was to analyze some of the risk factors associated with periventricular-intraventricular hemorrhage (PVH-IVH) in newborn infants weighing less than 1.500g in the Maternity of the Center of Integral Assistance to Women's Health of the State University of Campinas during the period of April 1991 to December 1994. The study used was paired case-control designs, comparing 106 newborns with PVH-IVH and 106 without the sick. To evaluate the relation between maternal, obstetric, perinatal and neonatal risk factors, bivariate and multiple analyses for a paired case-control study were used. For the multiple analysis, two models were used: initially all the newborn infants were considered, and in a second step only those with respiratory disturbances were studied. In the bivariate analysis, parity, maternal toxemia, presence of labor, mode of delivery, anaesthesia, gestational age, pneumonia, pneumothorax, intermittent positive pressure ventilation, hypoxia, hypercapnia, infection, disturbance in coagulation, shock red blood cell transfusion and use of an umbilical artery catheter, were isolated factors statistically significant for PVH-IVH. After the multiple analysis in the first instance, parity, toxemia, apnea and shock continued as variables significantly correlated with PVH-IVH. In the second stage (infants with respiratory disturbances) only the hypoxia was associated with cerebral hemorrhage.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 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.
- AMATO, M.; HOWALD, H.; von MURALT, G. - Fetal sex and distribution of periventricular hemorrhage in preterm infants. **Eur. Neurol.**, **27**:20-3, 1987.
- 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. **Pédiatrie**, **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.
- APGAR, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr. Res. Anesth. Analg.**, **32**:260-7, 1953.
- BADA, H.S.; KORONES, S.B.; ANDERSON, G.D.; MAGILL, H.L.; WONG, S.P. - Obstetric factors and relative risk of neonatal germinal layer/intraventricular hemorrhage. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **148**:798-804, 1984.

- 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.
- BALLARD, J.L.; KHOURY, J.C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B.L.; LIPP, R. - New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J. Pediatr.**, **119**:417-23, 1991.
- 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. Perinat.**, **4**:353-6, 1986.
- BATTON, D.G.; HOLTROP, P.; DeWITTE, D.; PRYCE, C.; ROBERTS, C. - Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. **J. Pediatr.**, **125**:623-5, 1994.
- BEVERLEY, D.W. & CHANCE, G. - Cord blood gases, birth asphyxia, and intraventricular haemorrhage. **Arch. Dis. Child.**, **59**:884-97, 1984.
- BEVERLEY, D.W.; CHANCE, G.W.; INWOOD, M.J.; SCHAUS, M.; O'KEEFE, B. - Intraventricular haemorrhage and haemostasis defects. **Arch. Dis. Child.**, **59**:444-8, 1984a.
- BEVERLEY, D.W.; CHANCE, G.W.; COATES, C.F. - Intraventricular haemorrhage - timing of occurrence and relationship to perinatal events. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **91**:1007-13, 1984b.
- BOTET, F.; CARARACH, V.; SENTIS, J. - Premature rupture of membranes in early pregnancy. Neonatal prognosis. **J. Perinat. Med.**, **22**:45-52, 1994.
- BRAR, H.S.; MEDEARIS, A.L.; DeVORE, G.R.; PLATT, L.D. - Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: effect of tocolytics. **Obstet. Gynecol.**, **72**:209-14, 1988.
- 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 de Perinatologia. 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.
- CASSADY, G.; CROUSE, D.T.; KIRKLIN, J.W.; STRANGE, M.J.; JOINER, C.H.; GODOY, G.; ODREZIN, G.T.; CUTTER, G.R.; KIRKLIN, J.K.; PACIFICO, A.D.; COLLINS, M.V.; LELL, W.A.; SATTERWHITE, C.; PHILIPS, J.B. - A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000g or less at birth. **N. Engl. J. Med.**, **320**:1511-6, 1989.
- 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.
- CECATTI, J.G. - **A gestação na mulher de 40 anos ou mais. É apenas a idade responsável pelo maior risco materno e perinatal?** Campinas, 1991. [Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP]
- CLARK, C.E.; CLYMAN, R.I.; ROTH, R.S.; SNIDERMAN, S.H.; LANE, B.; BALLARD, R.A. - Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. **J. Pediatr.**, **99**:625-8, 1981.
- COOKE, R.W.I. - Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. **Arch. Dis. Child.**, **56**:425-31, 1981.
- 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 ( $\leq 1500g$ ) - incidência declinante? In: XII Congresso Brasileiro de Perinatologia. Rio de Janeiro, 1990. **Anais**. Rio de Janeiro, 1990, p. 18.
- COULTER, D.M. & GOOCH, W.M. - Falling intracranial pressure: an important element in the genesis of intracranial hemorrhage in the beagle puppy. **Biol. Neonate**, **63**:316-26, 1993.

- COWAN, F. & THORESEN, M. - The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood velocities in the newborn infant. **Acta Paediatr. Scand.**, **76**:239-47, 1987.
- DECLARACION DE HELSINKI: RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EM SERES HUMANOS. In: Graphos Comunicaciones Ltda. Ética Médica. Colégio Médico de Chile, Santiago, Chile, 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.
- DUNCAN, C.C. & MENT, L.R. - Intraventricular hemorrhage and prematurity. **Neurosurg. Clin. North Am.**, **4**:727-34, 1993.
- 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.
- ENK, I. & PROCIANOY, R.S. - Hemorragia periintraventricular no prematuro: incidência e fatores associados. **Jornal de Pediatria**, **69**:230-4, 1993.
- 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]
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - **Epidemiologia clínica**. 2ª ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992. 312p.
- 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. **Am. J. Dis. Child.**, **143**:1186-90, 1989.
- GARCIA-PRATS, J.A.; PROCIANOY, R.S.; ADAMS, J.M.; RUDOLPH, A.J. - The hyaline membrane disease-intraventricular hemorrhage relationship in the very low birth weight infant: perinatal aspects. **Acta Paediatr. Scand.**, **71**:79-84, 1982.
- GHERPELLI, J.L.D.; SANTOS FILHO, A.S.; SILVEIRA, J.D.; TANI, M.E.S.; COSTA, H.P.F. - Incidência de hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas. **Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)**, **50**:284-8, 1992.

- GILLES, F.H.; PRICE, R.A.; KEVY, S.V.; BERENBERG, W. - Fibrinolytic activity in the ganglionic eminence of the premature human brain. **Biol. Neonate**, **18**:426-32, 1971.
- 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.
- GODDARD-FINEGOLD, J.; ARMSTRONG, D.; ZELLER, R.S. - Intraventricular hemorrhage following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. **J. Pediatr.**, **100**: 796-9, 1982.
- GRAHAM, K.; WILKINS-HAUG, L.; BARTH, W.; RILEY, L.; DOUBILET, P.; GREENE, M. - Placenta previa and the incidence of small for gestational age infants. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **164**:267, 1991.(Abstract).
- GRANT, E.G. - Neurosonography: germinal matrix-related hemorrhage. In: GRANT, E.G. - **Neurosonography of the pre-term neonate**. New York, Spring-Verlag, 1986. p. 33-68.
- GRAZIANI, L.J.; SPITZER, A.R.; MITCHELL, D.G.; MERTON, D.A.; STANLEY, C.; ROBINSON, N.; McKEE, L. - Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. **Pediatrics**, **90**:515-22, 1992.
- GREENBERG, D.N.; YODER, B.A.; CLARK, R.H.; BUTZIN, C.A.; NULL, D.M. - Effect of maternal race on outcome of preterm infants in the military. **Pediatrics**, **91**:572-7, 1993.
- GREIG, P.C.; VEILLE, J.C.; MORGAN, T.; HENDERSON, L. - The effect of presentation and mode of delivery on neonatal outcome in the second twin. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:901-6, 1992.
- GREISEN, G. & PETERSEN, M.B. - Intra-ventricular hemorrhage and method of delivery of very low birth weight infants. **J. Perinat. Med.**, **11**:67-73, 1983.
- GREISEN, G. & TROJABORG, W. - Cerebral blood flow, PaCO<sub>2</sub> changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. **Acta Paediatr. Scand.**, **76**:394-400, 1987.
- GROOME, L.J.; GOLDENBERG, R.L.; CLIVER, S.P.; DAVIS, R.O.; COPPER, R.L.; MARCH OF DIMES MULTICENTER STUDY GROUP - Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal B-sympathomimetic tocolysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:873-9, 1992.

GRUENWALD, P. & BROOKLYN, N.Y. - Subependymal cerebral hemorrhage in premature infants, and its relation to various injurious influences at birth. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **61**:1285-92, 1951.

GUNKEL, J.H. & BANKS, P.L.C. - Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analyses. **Pediatrics**, **92**:775-86, 1993.

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.

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.

HILL, A.; PERLMAN, J.M.; VOLPE, J.J. - Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. **Pediatrics**, **69**:144-9, 1982.

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.

HOOD, D.D. & DEWAN, D.M. - Anestesia obstétrica. In: BROWN, D.L. - **Riesgo y resultados en anestesia**. Barcelona, Ediciones Doyma S.A., 1991. p. 323-75.

HORBAR, J.D.; PASNICK, M.; McAULIFFE, T.L.; LUCEY, J.F. - Obstetric events and risk of periventricular hemorrhage in premature infants. **Am. J. Dis. Child.**, **137**:678-81, 1983.

HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. - **Applied logistic regression**. New York, John Wiley & Sons, 1989. 307p.

KAEMPF, J.W.; PORRECO, R.; MOLINA, R.; HALE, K.; PANTOJA, A.F.; ROSENBERG, A.A. - Antenatal phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multihospital trial. **J. Pediatr.**, **117**:933-8, 1990.

- KITCHENS, C.S. & PENDERGAST, J.F. - Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. **Blood**, **67**:203-6, 1986.
- KUBAN, K.C.K.; LEVITON, A.; PAGANO, M.; FENTON, T.; STRASSFELD, R.; WOLFF, M. - Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. **J. Child. Neurol.**, **7**:70-6, 1992.
- 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**:410-7, 1982.
- LEVITON, A.; KUBAN, K.C.K.; PAGANO, M.; BROWN, E.R.; KRISHNAMOORTHY, K.S.; ALLRED, E.N. - Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751g. **Obstet. Gynecol.**, **72**:571-6, 1988.
- LEVITON, A.; van MARTER, L.; KUBAN, K.C.K. - Respiratory distress syndrome and intracranial hemorrhage: cause or association? Inferences from surfactant clinical trials. **Pediatrics**, **84**:915-22, 1989.
- 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.
- LEVITON, A.; KUBAN, K.C.; PAGANO, M.; ALLRED, E.N.; van MARTER, L. - Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. **Pediatrics**, **91**:1083-8, 1993.
- LIEBERMAN, E.; RYAN, K.J.; MONSON, R.R.; SCHOENBAUM, S.C. - Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. **N. Engl. J. Med.**, **317**:743-8, 1987.
- LIGGINS, G.C. & HOWIE, R.N. - A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, **50**:515-25, 1972.
- LIPSCOMB, A.P.; THORBURN, R.J.; REYNOLDS, E.O.R.; STEWART, A.L.; BLACKWELL, R.J.; 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.
- LOW, J.A.; GALBRAITH, R.S.; SAUERBREI, E.E.; MUIR, D.W.; KILLEN, H.L.; PATER, E.A.; KARCHMAR, E.J. - Maternal, fetal, and newborn complications associated with newborn intracranial hemorrhage. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **154**:345-51, 1986.
- LOWE, J. & PAPILE, L.A. - Neurodevelopmental performance of very-low-birth-weight infants with mild periventricular, intraventricular hemorrhage. **Am. J. Dis. Child.**, **144**:1242-5, 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.
- MacDONALD, H.M.; MULLIGAN, J.C.; ALLEN, A.C.; TAYLOR, P.M. - Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries. **J. Pediatr.**, **96**:898-902, 1980.
- MAHER, J.E.; CLIVER, S.P.; GOLDENBERG, R.L.; DAVIS, R.O.; COPPER, R.L.; MARCH OF DIMES MULTICENTER STUDY GROUP - The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **170**:869-73, 1994.
- MARBA, S.T.M. - **Hemorragia periventricular-intraventricular: incidência em recém-nascidos vivos e sua associação com idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino e óbito neonatal.** Campinas, 1993. [Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP]
- MARTINS FILHO, J. - **Crescimento intra-uterino.** Campinas, 1972. [Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP]
- MATHEUS, M. & SALA, M.A. - Influência da paridade materna nos padrões de crescimento intra-uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **8**:16-9, 1979.
- McCORD, F.B.; CURSTEDT, T.; HALLIDAY, H.L.; McCLURE, G.; REID, M.M.; ROBERTSON, B. - Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. **Arch. Dis. Child.**, **63**:10-6, 1988.
- McCULLOCH, K. - Neonatal problems in twins. **Clin. Perinat.**, **15**:141-58, 1988.

- McDONALD, M.M.; JOHNSON, M.L.; RUMACK, C.M.; KOOPS, B.L.; GUGGENHEIM, M.A.; BABB, C.; HATHAWAY, W.E. - Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. **Pediatrics**, **74**:26-31, 1984a.
- 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, 1984b.
- 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. - Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. **N. Engl. J. Med.**, **312**:1385-7, 1985.
- MENT, L.R.; OH, W.; PHILIP, A.G.S.; EHRENKRANZ, R.A.; DUNCAN, C.C.; ALLAN, W.; TAYLOR, K.J.W.; SCHNEIDER, K.; KATZ, K.H.; MAKUCH, R.W. - Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. **J. Pediatr.**, **121**:776-83, 1992.
- MENT, L.R.; OH, W.; EHRENKRANZ, R.A.; PHILIP, A.G.S.; SCHNEIDER, K.; KATZ, K.H.; TAYLOR, K.J.W.; DUNCAN, C.C.; MAKUCH, R.W. - Risk period for intraventricular hemorrhage of the preterm neonate is independent of gestational age. **Semin. Perinatol.**, **17**:338-41, 1993.
- MIALL-ALLEN, V.M.; de 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.; de BETHMANN, O.; RADVANYI, M.F.; MORIETTE, G.; PAPIN, C.; RELIER, J.P. - Devenir des hémorragies péri-intraventriculaires majeures à court, moyen et long terme. **Arch. Fr. Pediatr.**, **44**:779-86, 1987.
- MONSET-COUCHARD, M.; de BETHMANN, O.; HUON, C. - La prise en charge du nouveau-né de moins de 1000 g. Evolution du risque au cours des dix dernières années. In: RELIER, J.P. - **Progrès en Néonatalogie**. Basel, Karger, 1992. p. 179-93. [Proceedings of the XXII Journées Nationales de Neonatologie, Paris, 1992].
- MORALES, W.J. & KOERTEN, J. - Obstetric management and intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants. **Obstet. Gynecol.**, **68**:35-40, 1986.

- NEME, B. - Parto: assistência. In: NEME, B. - **Obstetria básica**. São Paulo, Sarvier, 1994. p. 137-155.
- NEWTON, E.R.; HAERING, W.A.; KENNEDY, J.L.; HERSCHEL, 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.
- OMAR, S.Y.; GREISEN, G.; IBRAHIM, M.M.; YOUSSEF, A.M.; FRIIS-HANSEN, B. - Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. **Acta Paediatr. Scand.**, **74**:920-4, 1985.
- 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.; BURSTEIN, J.; BURSTEIN, R.; KOFFLER, H. - Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **J. Pediatr.**, **92**:529-34, 1978.
- PAPILE, L.A. - Periventricular-intraventricular hemorrhage. In: FANAROFF, A.A. & MARTIN, R.J. - **Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant**. 4ª ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1992. p. 520-729.
- PARPINELLI, M.A. - **Influência da época do diagnóstico e duração da hipertensão arterial na gravidez sobre os resultados maternos e perinatais**. Campinas, 1993. [Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP]
- 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, 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. & VOLPE, J.J. - Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. **Pediatrics**, **72**:329-34, 1983.
- PERLMAN, J.M.; McMENAMIN, J.B.; VOLPE, J.J. - Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **309**:204-9, 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**:1353-7, 1985.
- PHELAN, J.P. - Prevention of prematurity. **Clin. Perinat.**, **19**:275-481, 1992.
- 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.
- PROCIANOY, R.S.; GARCIA-PRATS, J.A.; ADAMS, J.M.; SILVERS, A.; RUDOLPH, A.J. - Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. **Arch. Dis. Child.**, **55**:502-5, 1980.
- 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 Am. J. Neuroradiology**, **3**:619-22, 1982.
- RENNIE, J.M.; SOUTH, M.; MORLEY, C.J. - Cerebral blood flow velocity variability in infants receiving assisted ventilation. **Arch. Dis. Child.**, **62**:1247-51, 1987.
- ROLBIN, S.H.; COHEN, M.M.; LEVINTON, C.M.; KELLY, E.N.; FARINE, D. - The premature infant: anesthesia for cesarean delivery. **Anesth. Analg.**, **78**:912-7, 1994.
- ROSEN, M.G.; MERKATZ, I.R.; HILL, J.G. - Caring for our future: a report by the expert panel on the content of prenatal care. **Obstet. Gynecol.**, **77**:782-6, 1991.
- SALIBA, E.; AUTRET, E.; NASR, C.; SUC, A.L.; LAUGIER, J. - Perinatal pharmacology and cerebral blood flow. **Biol. Neonate**, **62**:252-7, 1992.

- SCHICK, J.B.; BECK, A.L.; DeSILVA, H.N. - Umbilical artery catheter position and intraventricular hemorrhage. **J. Perinatol.**, **9**:382-5, 1989.
- SCHLESSELMAN, J.J. - **Case-control studies. Design, Conduct, analysis.** New York, Oxford University Press, 1982. 345p.
- SHANKARAN, S.; BAUER, C.; BANDSTRA, E.; POLAND, R.; EDWARDS, W.; ONSTAD, L.; WRIGHT, E.; MALLOY, M.; WRIGHT, L. - Intracranial hemorrhage (ICH) in 2928 <1500g neonates. **Ped. Res.**, **29**:266, 1991. (Abstract).
- SHAVER, D.C.; BADA, H.S.; KORONES, S.B.; ANDERSON, G.D.; WONG, S.P.; ARHEART, K.L. - Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. **Obstet. Gynecol.**, **80**:831-7, 1992.
- SINKIN, R.A.; PHILLIPS, B.L.; ADELMAN, R.D. - Elevation in systemic blood pressure in the neonate during abdominal examination. **Pediatrics**, **76**:970-2, 1985.
- SKOV, L.; RYDING, J.; PRYDS, O.; GREISEN, G. - Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during endotracheal suctioning in ventilated neonates. **Acta Paediatr.**, **81**:389-93, 1992.
- 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**:117-28, 1990.
- STRAUSS, A.; KIRZ, D.; MODANLOU, H.D.; FREEMAN, R.K. - Perinatal events and intraventricular/subependymal hemorrhage in the very low-birth weight infant. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **151**:1022-7, 1985.
- 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.; WILSON, F.E. - Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250g or less at birth. **Arch. Dis. Child.**, **59**:13-7, 1984a.
- SZYMONOWICZ, W.; SCHAFLEK, K.; CUSSEN, L.J.; YU, V.Y.H. - Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, **59**:637-42, 1984b.

- 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.
- TEJANI, N.; VERMA, U.; HAMEED, C.; CHAYEN, B. - Method and route of delivery in the low birth weight vertex presentation correlated with early periventricular/intraventricular hemorrhage. **Obstet. Gynecol.**, **69**:1-4, 1987.
- THIBEAULT, D.W.; BEATTY, E.C.; HALL, R.T.; BOWEN, S.K.; O'NEILL, D.H. - Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. **J. Pediatr.**, **107**:273-7, 1985.
- THORBURN, R.J.; LIPSCOMB, A.P.; STEWART, A.L.; REYNOLDS, E.O.R.; HOPE, P.L. - Timing and antecedents of periventricular haemorrhage and of cerebral atrophy in very preterm infants. **Early Hum. Dev.**, **7**:221-38, 1982.
- UMBILICAL ARTERY CATHETER TRIAL STUDY GROUP - Relationship of intraventricular hemorrhage or death with the level of umbilical artery catheter placement: a multicenter randomized clinical trial. **Pediatrics**, **90**:881-7, 1992.
- van DE BOR, M.; BRIET, E.; van BEL, F.; RUYS, J.H. - Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. **Am. J. Dis. Child.**, **140**:1131-4, 1986a.
- van DE BOR, M.; van BEL, F.; LINEMAN, R.; RUYS, J.H. - Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. **Am. J. Dis. Child.**, **140**:1125-30, 1986b.
- van DE BOR, M.; BENDERS, M.J.N.L.; DORREPAAL, C.A.; van BEL, F.; BRAND, R. - Cerebral blood volume changes during exchange transfusions in infants born at or near term. **J. Pediatr.**, **125**:617-21, 1994.
- VOLPE, J.J. - Current concepts of brain injury in the premature infant. **AJR Am. J. Roentgenol.**, **153**:243-51, 1989a.
- VOLPE, J.J. - Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. **Clin. Perinat.**, **16**:361-86, 1989b.

- VOLPE, J.J. - Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. **Clin. Perinat.**, **16**:387-411, 1989c.
- 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 Hum. Dev.**, **23**:129-37, 1990.
- WARE, D.J. & DEVOE, L.D. - Teste não-estresse. Reavaliação do padrão ideal. **Clínicas de Perinatologia**, **4**:757-73, 1994.
- 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.
- YOON, B.H.; SYN, H.C.; KIM, S.W. - The efficacy of doppler umbilical artery velocimetry in identifying fetal acidosis. **J. Ultrasound Med.**, **11**:1-6, 1992.
- 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 Metab.**, **7**:295-9, 1987.