

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARIANA GONÇALVES GOMES TAVOLONE**

**HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM  
RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM RESTRIÇÃO  
DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO**

**UBERLÂNDIA**

**2014**

**MARIANA GONÇALVES GOMES TAVOLONE**

**Hemorragia Peri-intraventricular em Recém-nascidos Pré-termos com Restrição de Crescimento Intrauterino**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Olivetti Steffen Abdallah - UFU

Prof. Dr. Eduardo Carlos Tavares - UFMG

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Nívea de Macedo Oliveira Morales - UFU

**UBERLÂNDIA**

**2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

T234h  
2014 Tavolone, Mariana Gonçalves Gomes, 1975-  
Hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termos com  
restrição de crescimento intrauterino / Mariana Gonçalves Gomes  
Tavolone. - 2014.  
53 f. : il.

Orientadora: Vânia Olivetti Steffen Abdallah.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Lesão cerebral - Teses. 3. Prematuros  
- Teses. 4. Doenças hemorrágicas - Teses. I. Abdallah, Vânia Olivetti  
Steffen. II. Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, por ter dado o dom da vida e pela proteção durante a caminhada.

Às minhas filhas, **Maria Fernanda e Luísa**, por ser a melhor parte de mim e por me mostrarem o sentido de tudo. Amor incondicional e por completo, amor na simplicidade da palavra e na grandeza do sentimento.

Aos meus pais, **Gislene e José Maria** (*in memoriam*) por tudo, por serem o alicerce, o exemplo, a força, a coragem, o amor. Obrigada mãe, por abdicar de viver a sua vida para ser o alicerce das nossas vidas. Amor eterno.

Ao meu esposo **Rogério**, pelo amor, amizade, apoio, companheirismo, por sonhar comigo e contribuir para que se torne realidade. A vida é muito melhor com você ao meu lado.

Às minhas irmãs, **Maria Cristina e Maria de Lourdes**, vocês me completam. Obrigada pelo amor, companheirismo e dedicação. Amo vocês. Aos meus cunhados **Manoel Junior e Zanon** pela amizade, carinho e apoio sempre.

Aos meus avós **José** (*in memoriam*) e **Maria** (*in memoriam*) pelo exemplo, amor e dedicação a essa grande família. Saudade eterna.

Ao meu amado tio **José Luiz** (*in memoriam*), sua partida precoce e repentina deixou um vazio que só é preenchido pelas lembranças de tantos momentos felizes compartilhados. Saudade eterna.

À minha grande família, amo cada um de vocês. Obrigada por me apoiar e dividir comigo cada conquista.

Aos meus queridos amigos pelo carinho, dedicação e companheirismo.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora **Profª. Drª. Vânia Olivetti Steffen Abdallah**, exemplo de dedicação e competência a ser seguido. Obrigada pelos ensinamentos ao longo da minha vida acadêmica. Obrigada por me conduzir nessa tarefa de conhecer e, ao mesmo tempo, contribuir para a construção do conhecimento científico de forma tão prazerosa. Serei eternamente grata por seus ensinamentos, mas também pelo seu carinho, dedicação e sensibilidade.

À **Profª. Ms. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira**, desde o início você foi uma incentivadora para a concretização desse projeto. Muito obrigada pela confiança, exemplo, competência, disposição, amizade e carinho.

Ao **Prof. Dr. Janser Moura Pereira** pelas orientações e sugestões que, com certeza, enriqueceram este estudo.

À aluna de iniciação científica, **Dayane Lara de Melo**, pela contribuição dispensada a este estudo.

**Ao grupo de pesquisa vinculado à Profª. Vânia:** obrigada por dividir as incertezas e o aprendizado almejando o aperfeiçoamento na difícil tarefa de contribuirmos com o conhecimento científico. A todos meu carinho.

À minha amiga **Rose** que esteve sempre presente em todos os momentos dessa jornada. Obrigada pela amizade, carinho e orações. Dividir as dificuldades e alegrias com você tornou a caminhada mais leve e prazerosa. Você é uma amiga muito especial.

À **Ana Paula** obrigada pela amizade e dedicação. Sua coragem e determinação sempre nos incentivaram. A você meu carinho e admiração.

Aos meus colegas do **Serviço de Neonatologia** pelo carinho, incentivo e auxílio dispensados a mim.

Aos professores do Programa de Pós-graduação, **Nívea Oliveira de Macedo Morales, Angélica Lemos Debs Diniz, Carlos Henrique Alves de Rezende, Carlos Henrique Martins da Silva**, e a todos os demais professores do curso, obrigada pelos ensinamentos e orientações.

Às secretárias do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde, **Gisele e Viviane**, pela dedicação e paciência aos nos auxiliar em todos os momentos dessa jornada.

**À Equipe do Setor de Ultrassonografia** pela gentileza e carinho em todos os momentos de convivência.

Ao órgão de fomento CNPq, pelo apoio financeiro concedido que auxiliou na realização deste estudo.

A todos, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa.  
Muito obrigada!

## **EPÍGRAFE**

*“ Tu que habitas sob a proteção do Altíssimo, dize ao Senhor: Sois meu refúgio, meu Deus, em quem eu confio ”. (Salmo 90)*

## **LISTA DE SIGLAS**

AIG – Adequado para Idade Gestacional

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CPAP – Countinuous Positive Airway Pressure

ECN – Enterocolite Necrosante

HC UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

HPIV – Hemorragia Peri-intraventricular

IG – Idade Gestacional

IOT – Intubação Orotraqueal

LPV – Leucomalácia Periventricular

MC – Massagem cardíaca

O2 - Oxigênio

p – valor de p

PCA – Persistência do Canal Arterial

PIG – Pequeno para Idade Gestacional

PN – Peso de Nascimento

RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

RN – Recém – nascido

RNPT – Recém-nascido pré-termo

ROP – Retinopatia da Prematuridade

SDR – Síndrome do Desconforto Respiratório

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UTI – Unidade de Terapia Intensiva**

**UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal**

**VM – Ventilação Mecânica**

**VPP – Ventilação com Pressão Positiva**

TAVOLONE, M. G. G. Hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termos com restrição de crescimento intrauterino. 2014, 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2014.

## RESUMO

**Introdução:** O nascimento prematuro está associado a aumento da morbimortalidade no período neonatal. A restrição de crescimento intrauterino é causa importante de interrupção da gestação resultando na ocorrência de parto prematuro e interfere na mortalidade e ocorrência de morbidades nesse período. A hemorragia peri-intraventricular é a lesão cerebral mais comumente encontrada no período neonatal, principalmente nos recém-nascidos pré-termos. A relação entre a restrição de crescimento intrauterino e hemorragia peri-intraventricular é controversa na literatura. O presente estudo tem como objetivo comparar a incidência da hemorragia peri-intraventricular entre os recém-nascidos pré-termos sem e com restrição de crescimento intrauterino e verificar os fatores de risco para hemorragia intraventricular nesses recém-nascidos.

**Métodos:** trata-se de um estudo de coorte prospectivo. Foram incluídos os recém-nascidos pré-termos nascidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 12 meses e excluídos os recém-nascidos com malformações congênitas, síndromes genéticas e cromossomopatias, gemelares e os que foram a óbito antes de 48h de vida. Os recém-nascidos foram divididos em 2 grupos sendo eles com e sem restrição de crescimento intrauterino, com base na relação entre peso de nascimento e idade gestacional. Foram considerados portadores de restrição de crescimento intrauterino aqueles classificados como pequenos para a idade gestacional. Foram realizadas ultrassonografias de crânio de todos os recém-nascidos e foi utilizada a classificação de Papile (1978) para o diagnóstico e classificação da hemorragia peri-intraventricular.

**Resultados:** Participaram deste estudo 242 recém-nascidos pré-termos sendo 120 no grupo sem e 122 no grupo com restrição de crescimento intrauterino. Quando comparadas as características maternas e dos recém-nascidos dos dois grupos, houve diferença estatisticamente significante na incidência de pré-eclampsia materna e peso de nascimento dos bebês. A hemorragia peri-intraventricular foi encontrada em 19 (15,8%) recém-nascidos pré-termos sem restrição de crescimento intrauterino e 28 (22,9%) no grupo com; essa diferença não foi estatisticamente significante. Em 38 (80,8%) recém-nascidos o diagnóstico da hemorragia peri-intraventricular foi feito até 7 dias de vida e foram mais frequentes os graus I e II. Após ajuste de modelo de regressão logística múltipla, foram definidos como fator de risco para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular a plaquetopenia e Síndrome do Desconforto Respiratório.

**Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hemorragia peri-intraventricular entre os recém-nascidos pré-termos sem e com restrição de crescimento intrauterino. A análise de regressão logística demonstrou a Síndrome do Desconforto Respiratório e a plaquetopenia como fatores de risco para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular.

**Palavras chave:** Hemorragia intracraniana. Prematuro. Retardo do crescimento intrauterino.

TAVOLONE, M. G. G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants with intrauterine growth restriction 2014, 53 f. Thesis (Master of Health Science) School of Medicine. Federal University of Uberlândia, Uberlandia, 2014.

## ABSTRACT

**Background:** Premature birth is associated with increased morbidity and mortality in the neonatal period. Intrauterine growth restriction is an important cause of interruption of gestation resulting in the occurrence of premature birth in addition to interfere in morbidity and mortality during neonatal period. The intraventricular hemorrhage is the most commonly brain injury found in the preterm newborn. The relationship between intrauterine growth restriction and periventricular hemorrhage is controversial in the literature. The present study aims to compare the incidence of intraventricular hemorrhage among preterm newborn with and without intrauterine growth restriction in addition to identify the risk factors for periventricular hemorrhage in these infants.

**Methods:** This is a prospective cohort study and included premature infants that were born at the Clinics Hospital of Federal University of Uberlandia in a 12 months period. Newborns with congenital malformations, genetic syndromes, chromosome disorders, twins and those who died before 48 hours of life were excluded. Newborns were divided into 2 groups, with and without intrauterine growth restriction, based on the relationship between birth weight and gestational age. The ones classified as small for gestational age were considered with intrauterine growth restriction. Cranial ultrasounds were performed of all newborns and Papile (1978) classification was used for the diagnosis and classification of intraventricular hemorrhage.

**Results:** 242 preterm newborns participated in this study being 120 in the group without and 122 in the group with intrauterine growth restriction. When compared maternal and newborn characteristics of the two groups, there were statistically significant difference in the incidence of maternal pre-eclampsia and birth weight. The periventricular hemorrhage was found in 19 (15,8%) preterm newborn without intrauterine growth restriction and in 28 (22,9%) with intrauterine growth restriction without statistically significant difference. In 38 (80,8%) infants the diagnosis of periventricular hemorrhage was made up to 7 days of life and were more common grades I and II. After adjustment for multiple logistic regression model, were defined as risk factors for the occurrence of periventricular hemorrhage thrombocytopenia and Respiratory Distress Syndrome.

**Conclusion:** There was no statistically significant difference in the incidence of intraventricular hemorrhage among preterm newborn with and without intrauterine growth restriction. Logistic regression analysis indicated the Respiratory Distress Syndrome and thrombocytopenia as risk factors for the occurrence of intraventricular hemorrhage.

**Keywords:** intraventricular hemorrhage; infant, premature; fetal growth retardation.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Local do estudo.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Tipo de Estudo.....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 População do estudo.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 Procedimentos para coleta de dados.....</b>	<b>20</b>
<b>3.5 Análise Estatística .....</b>	<b>26</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6.1 Considerações Finais .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>49</b>
<b>APENDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>50</b>
<b>APÊNDICE B - Instrumento para coleta de dados .....</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro, definido como aquele que ocorre antes de 37 semanas de idade gestacional (IG) (WHO, 2013), é um significativo problema perinatal em todo o mundo, não só por estar associado à mortalidade mas também por evidenciar, a curto e a longo prazos, morbidades e implicações financeiras aos sistemas de saúde (BECK et al., 2010).

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2013) estima que nascem 15 milhões de bebês prematuramente por ano, o que corresponde a mais de um bebê em cada 10 nascimentos. Em 2012, nasceram 2.905.789 bebês no Brasil sendo 344.656 (11,8%) com IG abaixo de 37 semanas. Destes 344.656 recém-nascidos pré-termos (RNPT), 20.549 foram a óbito antes de 1 ano de vida, correspondendo a uma taxa de mortalidade infantil entre os RNPT de 59,6 para cada 1000 nascidos vivos e, além disso, 16.946 (82%) desses óbitos ocorreram no período neonatal (DATASUS, 2014). Muitas dessas crianças morrem devido a problemas relacionados à prematuridade e os que sobrevivem requerem cuidados especiais, na maioria das vezes, em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) (LAWN, 2010).

Nas últimas décadas, graças aos avanços técnicos científicos, tem sido observada diminuição nas taxas de mortalidade no período neonatal. Entretanto, a presença de morbidades como a broncodisplasia pulmonar, enterocolite necrosante (ECN), hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV) e retinopatia da prematuridade (ROP), tem se mantido estável. Essas patologias são associadas à sequelas neuropsicomotoras como paralisia cerebral, déficit cognitivos, perda auditiva e déficit visual (HORBAR, 2012).

Além da IG, o peso de nascimento (PN) exerce um papel significativo na mortalidade e morbidade no período neonatal. Estudos mostram que recém-nascidos (RN) com mesmas idades gestacionais mas com pesos de nascimento menores apresentam maiores taxas de mortalidade e maior incidência de morbidades no período neonatal (AUCOTT; DONOHUE; NORTHRINGTON, 2004). Em decorrência disso, discute-se então o papel da restrição de crescimento intrauterino (RCIU) para os RN no período neonatal.

A RCIU é definida como a incapacidade do feto atingir seu potencial de crescimento e é determinada por fatores maternos, placentários e do próprio feto. Dentre os fatores maternos estão a hipertensão crônica, o diabetes melitus, as doenças cardiovasculares, o uso de drogas ilícitas e as doenças autoimunes. Como causas placentárias destacam-se os infartos placentários, malformações vasculares, insuficiência placentária e, dentre as condições fetais, estão as infecções, malformações congênitas e as cromossomopatias (BRODSKY; CHRISTOU, 2004). O diagnóstico se dá no período intrauterino, através de avaliações ultrassonográficas seriadas (HARKNESS; MARI, 2004; LAUSMAN et al., 2013; PALLOTTO; KILBRIDE, 2006). Após o nascimento, o diagnóstico é clínico através da avaliação de medidas antropométricas e avaliação clínica do estado nutricional (METCOFF, 1994). A RCIU tem sido considerada como sinônimo de recém-nascido pequeno para idade gestacional e desnutrição fetal (NAUFEL; COSTA; MARBA, 2003). É uma condição patológica referida com frequência, especialmente nos países em desenvolvimento (GOLDENBERG, 1997; VILLAR et al., 2006).

A RCIU é causa importante de indicação de interrupção da gestação, resultando na ocorrência de parto prematuro (LAUSMAN et al., 2013; LESS et al., 2013; ZEITLIN et al., 2010). Estudos têm avaliado o impacto da RCIU, especialmente entre RNPT, nas morbilidades apresentadas na fase precoce da vida como, também, nos índices de mortalidade. Vários estudos demonstram aumento nas taxas de mortalidade, inclusive intra-uterino, quando o RN, além de ser prematuro, apresenta RCIU (AUCOTT; DONOHUE; NORTHINGTON, 2004; DAMODARAM et al., 2011; GARITE; CLARK; THORP, 2004). Em relação às morbilidades, os resultados são conflitantes com alguns estudos demonstrando relação com a presença de lesões neurológicas, ECN, ROP, sepse, distúrbios respiratórios e pulmonares e doenças pulmonares crônicas (AUCOTT; DONOHUE; NORTHINGTON, 2004; BREZAN et al., 2012; HARKNESS; MARI, 2004; MANDRUZZATO et al., 2008; PALLOTTO; KILBRIDE, 2006; ROCHA; BITTAR; ZUGAIB, 2010). Além disso, a RCIU é associada a doenças futuras como hipertensão arterial crônica, distúrbios metabólicos como hipercolesterolemia, intolerância à glicose e diabetes melitus (GASCOIN; FLAMANT, 2013; HARKNESS; MARI, 2004).

A associação entre a RCIU e HPIV é motivo de controvérsia na literatura. Alguns estudos referem aumento da incidência da HPIV (ANCEL et al., 2005;

DAMODARAM et al., 2011; MCLNTIRE et al., 1999) entre os RN com RCIU o que não foi encontrado por outros (BERNSTEIN et al., 2000; GARITE; CLARK; THORP, 2004; ZEITLIN et al., 2010). Além do que, há discussões sobre um possível fator protetor da RCIU para HPIV (PADILLA-GOMES et al., 2007).

A HPIV é uma das manifestações de lesão cerebral mais comumente encontrada no período neonatal, principalmente entre os RNPT (VOLPE, 2008). Os termos hemorragia subependimária e hemorragia intraventricular são utilizados como denominador comum da entidade hemorrágica, uma vez que a hemorragia que se inicia na região subependimária pode, na evolução, envolver os ventrículos (ABRÃO; AMARO; CERRI, 1998).

A lesão básica é o sangramento na matriz germinativa subependimária. Essa região serve como fonte de precursores neuronais entre 10 e 20 semanas de idade gestacional e, no terceiro trimestre, fornece precursores gliais que se transformam em astrócitos e oligodendrócitos. Próximo de 28 a 32 semanas de gestação, a matriz é mais proeminente no núcleo talamoestriado, ao lado do forame interventricular – local mais comum da hemorragia. Após 24 semanas de IG, a espessura da matriz germinativa reduz progressivamente, quase desaparecendo próximo de 36 a 37 semanas. Os vasos sanguíneos localizados na matriz germinativa possuem características que os tornam mais suscetíveis a sangramentos tais como diâmetro grande para paredes muito finas, ausência de camada muscular, imaturidade das junções endoteliais e da lâmina basal e ausência de contato direto com estruturas gliais perivasculares, o que sugere um estroma de baixa resistência extravascular (BALLABH, 2010, 2014; VOLPE, 2008).

A patogênese da HPIV é multifatorial, sendo identificados três grandes grupos de causas: fragilidade dos vasos da matriz germinativa, flutuação do fluxo sanguíneo cerebral e alterações plaquetárias e de coagulação sanguínea (BALLABH, 2010, 2014).

A matriz germinativa, por apresentar alta demanda metabólica, permanece em regime de hipoxia, levando a produção de mediadores que estimulam uma angiogênese acelerada. Essa angiogênese resulta em características peculiares como a redução dos pericitos da matriz germinativa, alterações estruturais dos astrócitos e lâmina basal imatura pobre em fibronectina, levando a formação de uma matriz germinativa com vasos sanguíneos frágeis e suscetíveis a hemorragias (BALLABH, 2014). A fragilidade dos vasos da matriz germinativa pode ser responsável pela hemorragia diante de uma

resposta inflamatória, com lesão da barreira hematoencefálica como ocorre nos eventos hipóxico-isquêmicos e na sepse (VOLPE, 2008).

A autorregulação cerebral é a capacidade dos vasos sanguíneos manter constante o fluxo sanguíneo cerebral, independentemente das flutuações da pressão arterial sistêmica. Essa função é prejudicada nos recém-nascidos pré-termos e está diretamente relacionada com a IG e PN principalmente nos RN doentes, ventilados e hemodinamicamente instáveis. Nesses RN, as alterações da pressão arterial sistêmica resultam em flutuações do fluxo sanguíneo cerebral com consequente aumento da chance de ocorrência de hemorragias. Têm sido descritos alguns fatores de risco que alteram o fluxo sanguíneo cerebral como o nascimento por via vaginal, escore de Apgar baixo, síndrome do desconforto respiratório, acidose metabólica e infusão rápida de bicarbonato de sódio, pneumotórax, hipoxemia, hipercapnia, convulsões, persistência do canal arterial e sepse. O aumento da pressão venosa central, que ocorre nos casos de pneumotórax e nos RN ventilados com altas pressões médias de vias aéreas, pode levar a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica e resultar em lesão da vasculatura com consequente hemorragia (BALLABH, 2014).

As alterações plaquetárias ocorrem nas trombocitopenias, principalmente nos RN filhos de mães com pré-eclampsia e na coagulação intravascular disseminada (BALLABH, 2010). Observa-se que 50% dos eventos hemorrágicos ocorrem nas primeiras 24h de vida e 90% até 72h (VOLPE, 2008).

A HPIV foi classificada por Papile et al. (1978), através de imagens de tomografias de crânios, com base na localização da hemorragia e na presença de dilatação ventricular: grau I hemorragia restrita à matriz germinativa subependimária; grau II hemorragia atinge o ventrículo lateral; grau III quando a hemorragia atinge o ventrículo com dilatação e grau IV hemorragia intraparenquimatosa. Atualmente, essa classificação continua sendo utilizada por radiologistas/ultrassonografistas e nos serviços de neonatologia.

A maioria das crianças com HPIV é assintomática. Algumas apresentam sinais e sintomas discretos como alteração do nível de consciência, dos movimentos e do tônus, movimentos oculares descoordenados e, mais raramente, ocorre deterioração clínica com estupor, coma, convulsões e plegias (VOLPE, 2008). O diagnóstico é feito por meio da realização da ultrassonografia transfontanelar (LEIJSER; VRIES; COWAN,

2006; VAN WEZEL-MEIJLER; STEGGERDA; LEIJSER, 2010). Trata-se de um exame seguro, de baixo custo, boa sensibilidade e especificidade, pode ser realizado a beira do leito pelo neonatologista sem alterar a homeostasia térmica e hemodinâmica do recém-nascido, não requer sedação e pode ser repetido sempre que necessário, principalmente para avaliação da evolução das lesões (ABRÃO; AMARO; CERRI, 1998; MARBA, 2003; VAN WEZEL-MEIJLER; STEGGERDA; LEIJSER, 2010). Apresenta como limitações a dependência da habilidade e da experiência do examinador e a dificuldade de visualização de algumas áreas cerebrais (VAN WEZEL-MEIJLER; STEGGLRDA; LEIJSER, 2010).

Apesar das HPIV grau I e grau II representarem o achado ultrassonográfico mais comum em recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer, existem poucas informações em relação ao neurodesenvolvimento dessas crianças. Isso é particularmente importante pois a HPIV é associada à destruição de precursores das células gliais que estão em processo de migração para regiões corticais. Patra et al. (2006), compararam a incidência de sequelas motoras e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 20 meses de idade corrigida em recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer com HPIV grau I e II com aqueles sem hemorragia. Foi observado que os recém-nascidos com HPIV tiveram mais sequelas motoras e pior desenvolvimento neuropsicomotor, mesmo após ajuste dos fatores de confusão. Estudos recentes têm comparado a presença de atraso do desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral, perda auditiva e cegueira entre os RNPT e encontraram piores resultados para o desenvolvimento neuropsicomotor (KLEBERMASS-SCHREHOF, 2012), maior incidência de paralisia cerebral, perda auditiva e cegueira (BOLISETTY et al., 2014) nos RNPT com HPIV grau I e II quando comparados com os sem HPIV. Quando se avalia a evolução dos RNPT com HPIV grau III e IV, principalmente os que necessitaram de inserção de derivação ventrículo-peritoneal, observa-se que o risco de sequelas motoras e do desenvolvimento neuropsicomotor é mais acentuado (ADAMS-CHAPMAN et al., 2008).

A incidência de HPIV tem diminuído nas últimas décadas, mas revisões recentes têm mostrado que esses índices permanecem em torno de 25% a 30% para recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (BOLYSETTY et al., 2014; CHOMBA, 2012; MULINDWA; SINYANGWE; PATRA et al., 2006; RONG et al., 2012). Com o

aumento da taxa de nascimentos prematuros e da sobrevivência desses bebês, a HPIV constitui uma importante complicaçāo com possibilidade de repercussões futuras.

Com base no exposto, torna-se necessário conhecer a incidência de HPIV nos RNPT nascidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC UFU), a correlaçāo da HPIV com a RCIU, bem como a definição dos seus fatores de risco, o que contribuirá para a implementaçāo de práticas para a reduçāo da sua incidência e suas consequências.

## 2 OBJETIVO

Os objetivos deste estudo foram comparar a incidência da HPIV entre os RNPT sem e com RCIU e verificar os principais fatores de risco para HPIV nos RNPT nascidos no HC UFU.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia segundo parecer número 420/11 (Anexo A).

#### **3.1 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Serviço de Neonatologia do HC UFU, uma unidade hospitalar conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), que pertence à Universidade Federal de Uberlândia. Trata-se do único hospital público de referência para média e alta complexidade da região. O Serviço de Neonatologia do HC UFU configura-se, assim, como uma referência para recém-nascidos com patologias de alta complexidade, dentre elas a prematuridade e a RCIU, destacadas como problema de saúde pública pela alta taxa de morbimortalidade. É constituído por UTIN com 15 leitos, Unidade de Cuidados Convencionais com 26 leitos e Alojamento Conjunto com 18 leitos.

#### **3.2 Tipo de Estudo**

Trata-se de um coorte prospectivo, tendo como desfecho a presença da HPIV após exposição à RCIU.

#### **3.3 População do estudo**

Participaram todos os RNPT nascidos no HC-UFU, no período de março de 2012 a março de 2013, cujos pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Os RNPT participantes, após serem classificados quanto a IG e PN, constituíram 2 grupos: o primeiro de RNPT sem RCIU, e o segundo, de RNPT com RCIU. Foram excluídos os RN com malformações congênitas, síndromes genéticas e cromossomopatias, gemelares, classificados como

grandes para idade gestacional e aqueles que evoluíram para o óbito nas primeiras 48h de vida.

### **3.4 Procedimentos para coleta de dados**

A IG foi avaliada, de acordo com a rotina do serviço, utilizando-se os métodos de New Ballard (BALLARD et al., 1991) ou Capurro (CAPURRO et al., 1978) e foram classificadas como RNPT aqueles cuja IG foi menor que 37 semanas. Na rotina do serviço para a classificação das crianças, segundo PN e IG, utiliza-se a curva de crescimento de Bataglia e Lubchenco (1967) porém, neste estudo, as crianças foram reclassificadas utilizando-se a curva de crescimento intrauterino de Alexander et al. (1996). As crianças cujo PN estava abaixo do percentil 10 foram classificadas como pequena para idade gestacional (PIG), aquelas com PN entre o percentil 10 e 90 como adequados para a idade gestacional (AIG) e aquelas acima do percentil 90 como grandes para a idade gestacional. Todos os RN classificados como PIG foram considerados portadores de RCIU.

Os dados maternos e dos recém-nascidos foram obtidos dos prontuários e anotados em uma ficha elaborada para esse fim (Apêndice B).

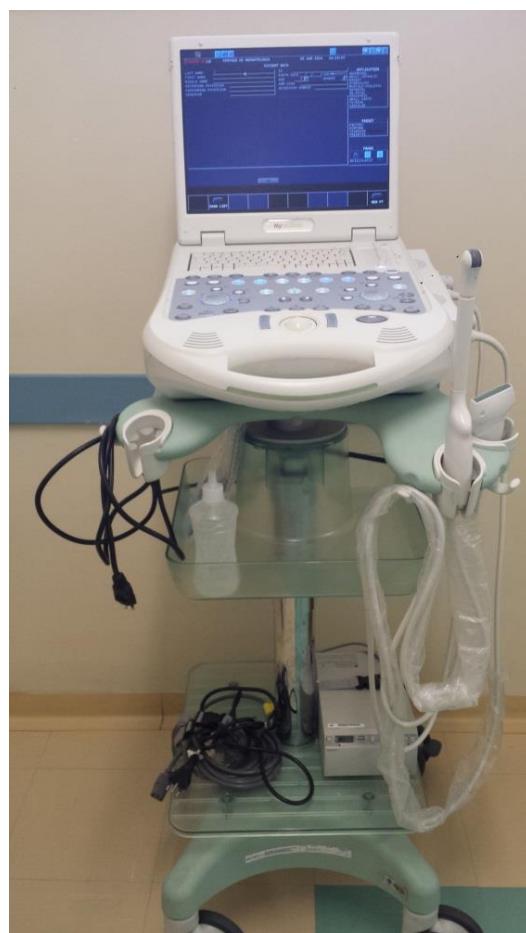
Os dados maternos coletados foram a idade em anos, estado civil, escolaridade, número de gestações e paridade, número de consultas pré-natal, tipo de parto, presença de pré-eclampsia, uso de corticoide antenatal, tempo de rotura das membranas amnióticas. Para a avaliação do uso de corticoide antenatal foram considerados os RN abaixo de 34 semanas.

Os dados analisados dos RN foram sexo, PN em gramas, IG, Escore de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida, classificação do RN, procedimentos de reanimação na sala de parto (uso de oxigênio, ventilação com pressão positiva, intubação orotraqueal, massagem cardíaca e drogas). Analisou-se a evolução dos RN em relação à ocorrência da síndrome do desconforto respiratório (SDR), persistência do canal arterial (PCA), pneumotórax, convulsão, sepse, ECN, hemorragia clínica e plaquetopenia, cirurgia, exsanguineotransfusão, tempo de suporte ventilatório (ventilação mecânica e/ou Continuous Positive Airway Pressure - CPAP) e necessidade de expansor de

volume. As intercorrências durante o período de internação foram diagnosticadas pelo médico assistente e foram considerados para a análise quando ocorreram antes do diagnóstico da HPIV.

Para o diagnóstico da HPIV foi utilizada a ultrassonografia transfontanelar, sendo que todos os RNPT incluídos no estudo realizaram pelo menos 1 exame. O primeiro exame foi realizado entre 48-72h de vida, o segundo com 7 dias de vida e, a seguir, semanalmente, em dias fixos até a alta ou óbito. Se solicitado pelo médico assistente, o exame foi realizado em intervalo menor. Os exames foram realizados à beira do leito, por um único avaliador, utilizando aparelho de ultrassonografia da marca ESAOTE, modelo MyLab 25 Gold, transdutor microconvexo na frequência de 6 Mhz.

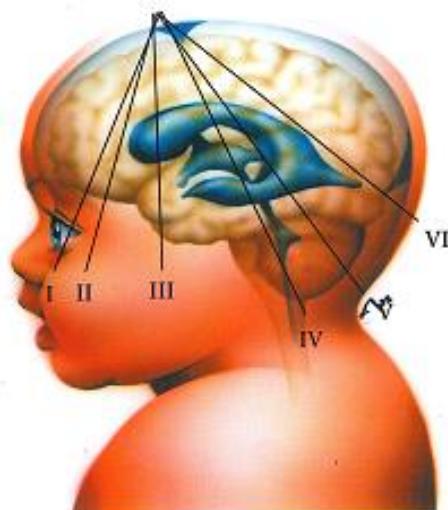
Figura 1 - Aparelho de ultrassonografia portátil - marca ESAOTE modelo MyLab 25 Gold utilizado para a realização de ultrassonografia de crâneo.



Fonte: (TAVOLONE, 2014).

A fontanela anterior foi utilizada como janela acústica e obtendo-se imagens nos planos coronais (sentido frontal para occipital) e sagitais (mediano, direito e esquerdo).

Figura 2 – Panos coronais obtidos pela fontanela anterior.



Fonte: (ABRÃO, 1998).

No plano coronal I, são identificados os lobos frontais, fossa anterior, foice, fissura longitudinal do cérebro, centro semi-oval, teto, assoalho da órbita e lámina crivosa do etmoide.

No plano coronal II, são identificados septo e cavo do septo pelúcido, sulco lateral do cérebro, cabeça do núcleo caudado, corpo do esfenoide, joelho do corpo caloso, núcleo caudado, ramo anterior da cápsula interna, putâmen, sulcos frontais laterais, giro do cíngulo e giros retos.

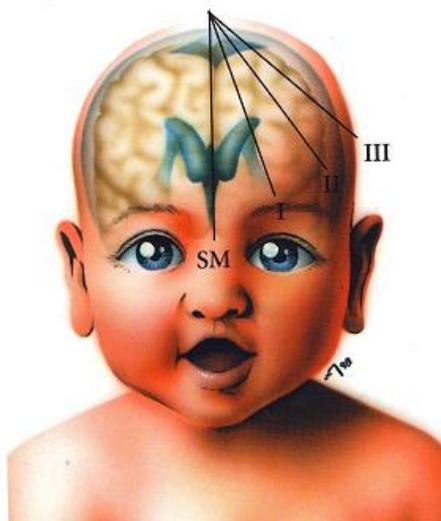
No plano coronal III, são identificados fissura longitudinal do cérebro, ventrículos laterais, corpo caloso, cápsulas internas, terceiro ventrículo, lobos frontais, parietais e temporais do cérebro, ínsulas, amigdalas, giros do cíngulo e do hipocampo, mesencéfalo, sulco lateral do cérebro, joelho da cápsula interna, núcleo caudado e núcleo lentiforme.

No plano coronal IV, são identificados sulcos laterais, sulco do cíngulo, corpo caloso, plexo coroide dos ventrículos laterais, terceiro ventrículo, sulcos hipocampais, quarto ventrículo, hemisférios cerebelares, cisterna magna e tentório do cerebelo.

No plano coronal V, são identificados tentório do cerebelo, fissura longitudinal do cérebro, sulco do cíngulo, esplênio do corpo caloso, ventrículos laterais, sulcos laterais, plexos coroides, fissura calcarina, sulco occipitotemporal e giro do cíngulo.

No plano coronal VI, são identificados lobos occipitais, sulcos dos cíngulos, frontais superiores e centrais, coroa radiada, sulcos parieto-occipitais, fissura calcarina e fissura longitudinal do cérebro.

Figura 3 - Planos sagitais obtidos pela fontanela anterior.



Fonte: (ABRÃO, 1998).

No plano sagital mediano, são identificados os lobos frontal, parietal e occipital, corpo caloso, plexo coroideo, tálamo, sulcos parieto-occipital, caloso e do cíngulo, comissura intertalâmica, fissura calcarina, septo pelúcido, IV ventrículo e hemisfério cerebelar.

No plano sagital obliquo I, são identificados sulco lateral do cérebro, ínsula, sulco do cíngulo e parieto-occipital, ventrículo lateral, hemisfério cerebelar, núcleo

lenticular, fissura calcarina, plexo coroide, capsula interna, núcleo caudado, coroa radiada, tálamo, cornos anterior, inferior e posterior do ventrículo lateral e hemisfério cerebral.

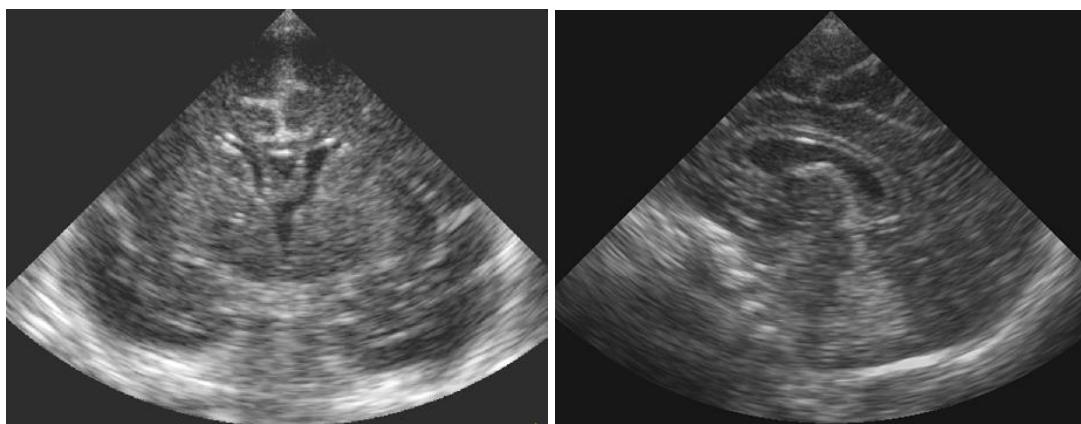
No plano sagital obliquo II, são identificados os sulcos dos cíngulos e parieto-occipital, ventrículos laterais, hemisfério cerebelar, núcleo lenticular, sulco hipocampal, plexo coroide, cápsula interna, núcleo caudado e coroa radiada.

No plano sagital obliquo III, são identificados o sulco central, coroa radiada, polo temporal, sulco temporal, sulco lateral, sulco circular da ínsula, superfície da ínsula.

As imagens foram armazenadas no High Disk do aparelho de ultrassonografia com cópia em High Disk externo.

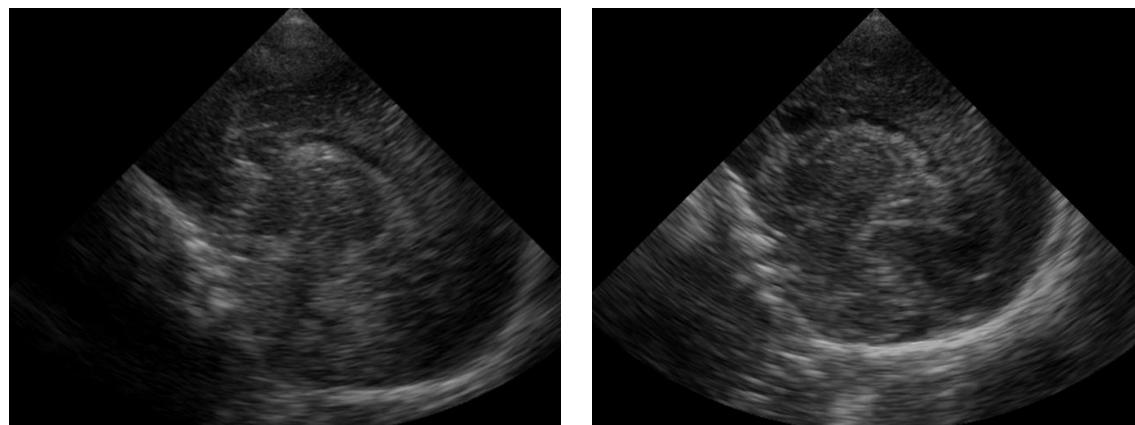
Foi adotada a classificação de Papile no diagnóstico da HPIV: grau I hemorragia restrita à matriz germinativa subependimária; grau II hemorragia atinge o ventrículo lateral; grau III quando a hemorragia atinge o ventrículo e acarreta sua dilatação e grau IV hemorragia intraparenquimatosa. Para a análise foram considerados todos os diagnósticos de HPIV independentemente do grau observado.

Figura 4 - Imagem de ultrassonografia cerebral normal mostrando corte no plano coronal IV e plano sagital mediano.



Fonte: TAVOLONE, 2014.

Figura 5 - Imagem de ultrassonografia cerebral de RNPT com HPIV grau I de Papile (1978)



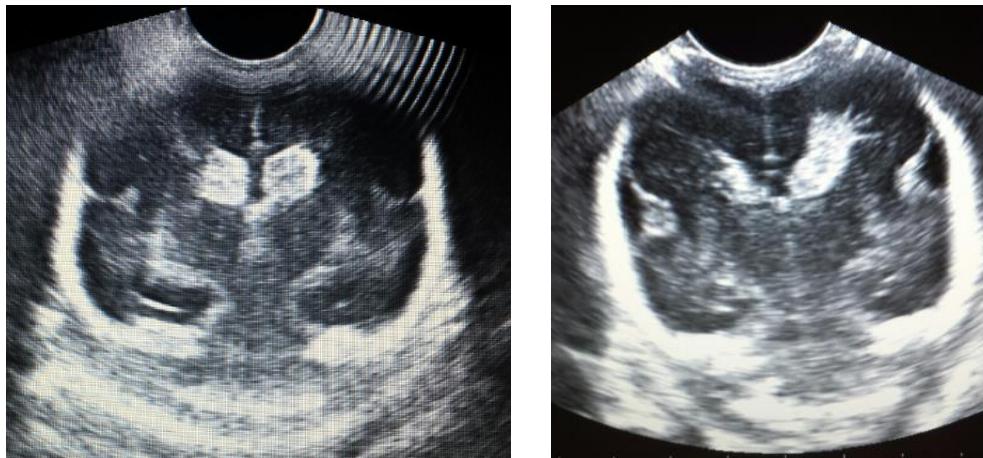
Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Figura 6 - Imagem de ultrassonografia cerebral de RNPT com HPIV grau II de Papile (1978)



Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Figura 7 - Imagem de ultrassonografia cerebral de RNPT com HPIV grau III e grau IV de Papile (1978)



Fonte: (TAVOLONE, 2014).

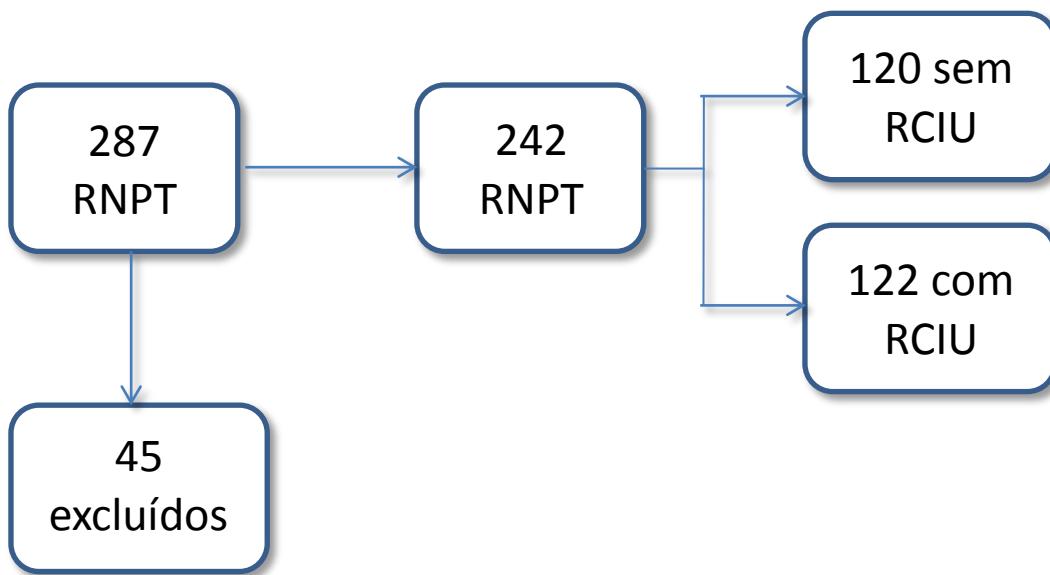
### 3.5 Analise estatística

A análise estatística foi realizada aplicando-se o teste exato de Fisher (1973), para determinar se houve diferença significativa entre duas proporções para as varáveis categóricas e o teste de Mann Whitney (CONOVER, 1999) para as variáveis contínuas. Para análise das correlações foi utilizado o teste de Spearman (HOLLANDER, 1973). Ajustou-se um modelo de regressão logística múltipla com a HPIV como variável resposta. As variáveis do modelo foram selecionadas por meio do critério de Stepwise e do critério de informação de Akaike (AIC), sendo testadas todas as variáveis estudadas. Cabe ressaltar que as análises foram implementadas no freeware R (R Core Team, 2013). O índice de significância adotado é de 5%.

## 4 RESULTADOS

No período da realização do estudo, nasceram 287 RN com idade gestacional abaixo de 37 semanas no HC-UFG. Desses, 45 foram excluídos: 26 RN gemelares, 01 RN com cromossomopatia, 03 RN com malformação congênita, 14 RN foram a óbito antes de 48h de vida, 01 RN cuja família não concordou em participar do estudo. Dos 242 recém-nascidos participantes 120 (49,6%) foram classificados como AIG e 122 (50,4%) foram classificados como PIG, os quais foram considerados como portadores de restrição de crescimento intrauterino.

Figura 8 - Fluxograma de pacientes do estudo.



(Fonte: TAVOLONE, 2014).

As características maternas estão apresentadas na tabela 1. Foi observado que dos dados maternos avaliados, apenas a pré-eclampsia apresentou diferença estatisticamente significante, sendo maior no grupo de RNPT portadores de RCIU.

TABELA 1 – Características maternas dos recém-nascidos prematuros sem e com RCIU nascidos no Serviço de Neonatologia no período do estudo.

	Sem	RCIU	Com	RCIU	p-valor
	Total	%	Total	%	
Idade materna (anos)*	24,5**		24,0**		0,61
Escolaridade					
Sem estudo	1	0,8	0	0	0,49
1 – 3 anos	0	0,0	1	0,8	1,00
4 – 7 anos	25	20,8	23	18,8	0,74
8 – 11 anos	71	59,1	70	57,3	0,79
≥ 12 anos	23	19,1	28	22,9	0,53
Primípara	52	43,33	63	51,64	0,20
União estável	97	80,83	85	69,67	0,05
Pré-natal	117	97,50	116	95,08	0,50
Cesárea	83	69,17	92	75,41	0,32
Pré-eclampsia	20	16,67	36	29,51	<b>0,02</b>
Corticoide antenatal***	28	77,78	42	89,36	0,22
Tempo de rotura das membranas (> 24h)	18	15	22	18,03	0,60

Teste Fisher; \*Teste Mann Whitney, \*\* mediana da idade materna

\* \*\*\*Para análise do corticoide foram consideradas apenas recém-nascido abaixo de 34 semanas.

RCIU – Restrição de crescimento intrauterino.

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Na tabela 2, são apresentados os dados dos RNPT sem e com RCIU. Observa-se que houve diferença estatisticamente significante em duas faixas de PN entre os grupos de RNPT estudados: entre 1500g e 2000g, sendo maior o número de crianças com

RCIU nesse intervalo e entre os RN com PN maior ou igual a 2500g, onde todos os RNPT eram AIG.

Tabela 2 – Características dos recém-nascidos prematuros sem e com RCIU nascidos no Serviço de Neonatologia no período do estudo.

	Sem RCIU	Com RCIU	p-valor		
	Total	%	Total	%	
<b>Idade gestacional</b>					
< 34 semanas	36	30	47	38,5	0,18
≥ 34 semanas	84	70	75	61,4	
Masculino	73	60,8	70	57,3	0,60
Apgar 1º. Min < 7	42	35	31	25,4	0,12
Apgar 5º. Min < 7	8	6,6	7	5,7	0,79
<b>Peso</b>					
< 1000g	15	12,5	21	17,2	0,37
1000 – 1500g	12	10	23	18,8	0,06
1500 – 2000g	08	6,6	34	27,8	<b>&lt; 0,01</b>
2000 – 2500g	36	30	44	36,0	0,34
≥ 2500g	49	40,8	0	0,0	<b>&lt; 0,01</b>

Teste Fisher;

RCIU – Restrição de crescimento intrauterino

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Foi encontrado HPIV em pelo menos um dos exames em 47 crianças: 19 (15,8%) nos RNPT sem RCIU e 28 (22,9%) nos RNPT com RCIU. Apesar de ter sido verificado maior número de diagnósticos de HPIV nas crianças portadoras de RCIU, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos estudados (Tabela 3 e figura 9).

Tabela 3 – Número de crianças com diagnóstico de HPIV nos RNPT sem e com RCIU.

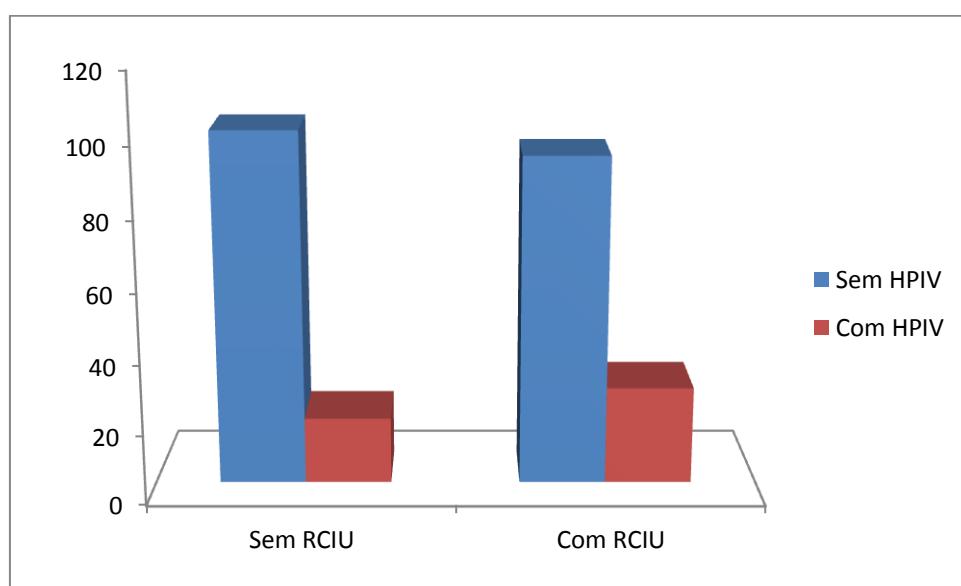
	Sem	RCIU	Com	RCIU	p-valor
	Total	%	Total	%	
HPIV	Sim	19	15,8	28	22,9
	Não	101	84,1	94	77
	Total	120	100	122	100

HPIV: hemorragia peri-intraventricular; RNPT – recém-nascido pré-termo; RCIU – restrição de crescimento intrauterino

Teste de Fisher

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Figura 9 - Número de crianças com diagnóstico de HPIV nos RNPT sem e com RCIU.



Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Os RNPT foram divididos em 2 grupos considerando a IG em menores de 34 semanas e maiores ou igual a 34 semanas. Não se observou diferença estatisticamente significante quando comparados os RN sem e com RCIU (Tabela 4).

Tabela 4 – Diagnóstico de HPIV nos RNPT classificados como portadores ou não de RCIU.

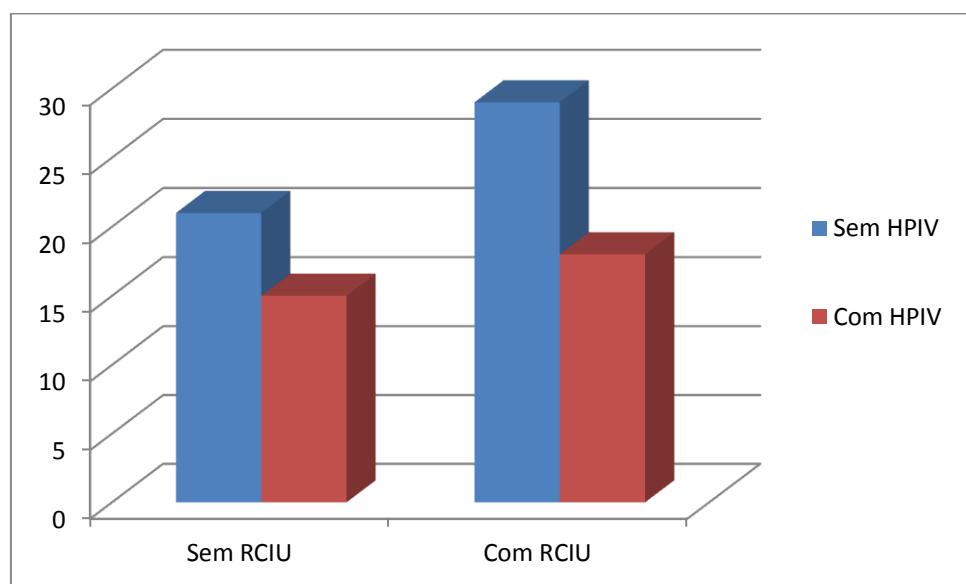
		Sem	RCIU	Com	RCIU	Total	p-valor
		Total	%	Total	%		
IG < 34 semanas	Sim HPIV	15	18,1	18	21,7	33	0,822
	Não HPIV	21	25,3	29	35	50	
IG ≥ 34 semanas	Sim HPIV	4	2,5	10	6,3	14	0,09
	Não HPIV	80	50,3	65	40,9	145	

HPIV: hemorragia peri-intraventricular; RNPT – recém-nascido pré-termo; RCIU – restrição de crescimento intrauterino

Teste de Fisher

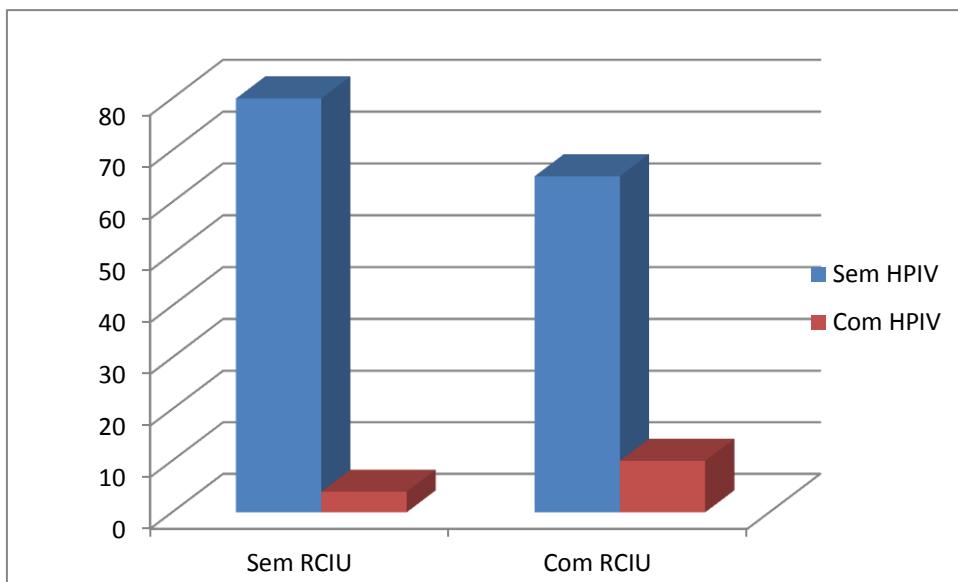
Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Figura 10 - Número de RN com diagnóstico de HPIV nos RNPT com IG < 34 semanas sem e com RCIU



Fonte: (TAVOLONE, 2014)

Figura 11 Número de RN com diagnóstico de HPIV nos RNPT com IG  $\geq 34$  semanas sem e com RCIU



Fonte: (TAVOLONE, 2014).

O diagnóstico da HPIV foi constatado em 35 (74,4%) exames realizados até 72h de vida, 3 (6,4%) no 7º dia de vida e em 9 (19,2%) após a primeira semana de vida. A tabela 5 mostra esses dados entre os RN sem e com RCIU.

Tabela 5 – Momento do diagnóstico da HPIV nos RNPT com e se RCIU.

	Sem	RCIU	Com	RCIU
	Total	%	Total	%
1º. Exame	12	63,2	23	82,2
2º. Exame	2	10,5	1	3,5
3º. Exame	3	15,7	4	14,3
4º. Exame	1	5,3	0	0
5º. Exame	1	5,3	0	0
Total	19	100	28	100

HPIV: hemorragia peri-intraventricular; RNPT – recém-nascido pré-termo; RCIU – restrição de crescimento intrauterino

1º. exame realizado entre 48 e 72h de vida, 2º. exame realizado com 7 dias de vida e a partir de então, realizado semanalmente até a alta ou óbito.

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

A tabela 6 mostra a classificação, segundo Papile, da HPIV nos RNPT sem e com RCIU. Observa-se que houve uma maior ocorrência de HPIV grau I e II nos dois grupos. Quanto a HPIV graus III e IV, o maior número ocorreu nos RNPT sem RCIU mas não houve diferença estatisticamente significante.

Tabela 6 – Classificação da HPIV nos RNPT sem e com RCIU

	Sem RCIU		Com RCIU		p-valor
	Total	%	Total	%	
Grau I	5	26,3	13	46,4	0,226
Grau II	9	47,4	12	42,8	0,775
Grau III	4	21	2	7,2	0,204
Grau IV	1	5,3	1	3,6	1,000
Total	19	100	28	100	

HPIV: hemorragia peri-intraventricular; RNPT – recém-nascido pré-termo; RCIU – restrição de crescimento intrauterino

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Na tabela 7 estão apresentados os resultados referentes a reanimação na sala de parto, as morbidades e procedimentos realizados durante a internação do bebê até ser constatada a presença da HPIV. Detectou-se diferença estatisticamente significativa com relação à necessidade de reanimação na sala de parto com maior utilização de oxigênio e VPP, o diagnóstico de plaquetopenia e a necessidade de CPAP nasal de forma isolada, sendo o maior número observado entre os portadores de RCIU.

Não constam na tabela as morbidades e procedimentos que ocorreram após o diagnóstico de HPIV: pneumotórax, cirurgia e crise convulsiva. Nenhuma criança foi submetida a exsanguineotransfusão durante o período da realização do estudo.

Tabela 7 – Necessidade de reanimação na sala de parto e morbididades dos RNPT com e sem RCIU

	Sem	RCIU	Com	RCIU	p-valor
	Total	%	Total	%	
Reanimação na sala de parto	64	53,3	84	68,8	<b>0,01</b>
Oxigênio	19	25,3	37	49,3	< 0,01
VPP + Oxigênio	24	30	36	48,6	<b>0,02</b>
IOT + VPP + O2	16	22,2	10	20,8	1,00
MC + IOT+VPP+O2	3	5,1	0	0,0	0,27
Drogas + MC + VPP + O2	2	3,4	1	0,8	1,00
SDR	28	23,3	24	19,6	0,53
PCA	36	30	49	40,1	0,10
Sepse	22	18,4	29	24,3	0,34
Enterocolite	2	1,6	2	1,6	1,00
Hemorragia clínica	3	2,5	6	4,9	0,50
Plaquetopenia	19	16,1	37	31,3	<b>0,01</b>
Necessidade de expansão	3	2,5	3	2,4	1,00
Hemotransfusão	15	12,8	17	14,7	0,70
CPAP nasal	8	6,6	22	18	<b>0,01</b>
CPAP nasal e VM	22	18,3	28	22,9	0,42
VM	12	10	8	6,5	0,36

O número total de ocorrências não corresponde ao número total de crianças pois, um RNPT pode ter tido mais de uma ocorrência.

RNPT: recém-nascido pré-termo; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; VPP: ventilação com pressão positiva; IOT: intubação orotraqueal; MC: massagem cardíaca; O2: oxigênio; VM: ventilação mecânica; SDR: síndrome do desconforto respiratório; PCA: persistência do canal arterial; CPAP Constat Positive Airway Pressure; VM: ventilação mecânica.

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

A tabela 8 apresenta a classificação das variáveis que apresentaram correlação significativa com a HPIV. As variáveis que interferiram de forma significativa na ocorrência da HPIV, em ordem de associação, são as seguintes: peso, SDR, plaquetopenia, IG, Apgar de 1º. min, PCA, sepse, tempo de internação, Apgar 5º. min, intubação orotraqueal, hemotransfusão, ventilação mecânica, ventilação com pressão positiva (VPP) na sala de parto, massagem cardíaca, CPAP nasal e ventilação mecânica,

reanimação na sala de parto, uso de oxigênio e drogas na sala de parto. A RCIU não apresentou correlação significativa com HPIV.

Tabela 8 – Fatores de risco para HPIV e coeficiente de correlação linear de Spearman em relação a HPIV.

Variáveis	Rank	P	p-valor
Peso (g)	1	-0,434	< 0,01
SDR	2	0,430	< 0,01
Plaquetopenia	3	0,428	< 0,01
Idade gestacional (dias)	4	-0,395	< 0,01
Expansão	5	0,385	0,06
Apgar 1º. min	6	-0,352	< 0,01
Persistência Canal Arterial	7	0,339	< 0,01
Sepse	8	0,314	< 0,01
Tempo de internação	9	0,291	< 0,01
Apgar 5º. Min	10	-0,289	< 0,01
Intubação orotraqueal	11	0,271	< 0,01
Hemotransfusão	12	0,270	< 0,01
Ventilação mecânica	13	0,270	< 0,01
VPP na sala de parto	14	0,261	< 0,01
Massagem cardíaca	15	0,190	< 0,01
CPAP nasal e ventilação mecânica	16	0,185	< 0,01
Reanimação na sala de parto	17	0,156	0,01
Oxigênio	18	0,156	0,01
Drogas	19	0,134	0,03
Hemorragia clínica	20	0,127	0,04
Enterocolite necrotizante	21	0,100	0,12
Restrição de Crescimento intrauterino	22	0,078	0,23
CPAP nasal	23	-0,026	0,68

Correlação linear de Spearman

SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; VPP: ventilação com pressão positiva; CPAP Constat Positive Airway Pressure.

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Os RNPT com sepse apresentaram maior incidência de HPIV, com diferença estatisticamente significativa, tanto no grupo sem quanto no grupo com RCIU.

Ao realizar a regressão logística múltipla tendo a HPIV como variável resposta, com as variáveis do modelo selecionadas por meio do critério de Stepwise e do critério de informação de Akaike (AIC) e testadas todas as variáveis estudadas, verificou-se que a SDR e a plaquetopenia foram fatores de risco para a HPIV (Tabela 9).

Tabela 9 – Resultado da regressão logística múltipla para os fatores de risco e HPIV

Parâmetros	Estimativas	Erro padrão	Wald	p-valor	IC de	95%
					LI	LS
SDR	1,46	0,42	11,68	< 0,01	1,86	10,02
Plaquetopenia	1,69	0,42	16,21	< 0,01	2,38	12,39

HPIV: hemorragia perintraventricular; SDR: Síndrome do desconforto respiratório

Fonte: (TAVOLONE, 2014).

Dos 242 RNPT que foram incluídos no estudo, 15 (6,2%) evoluíram para óbito. Desses, 14 (93,3%) apresentavam idade gestacional abaixo de 34 semanas e 13 (86,7%) tinham PN abaixo de 1000g. Dentre os 15 RN que foram a óbito, 10 (66,7%) apresentaram HPIV durante sua evolução na UTI Neonatal. Entre os RNPT sem RCIU 9 (7,5%) foram a óbito, o que ocorreu em 6 (4,9%) dos RNPT com RCIU, resultado sem diferença estatisticamente significativa.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em uma UTIN universitária de referência regional, com objetivo de comparar a incidência da HPIV entre os RNPT com e sem RCIU. Os resultados encontrados não evidenciaram diferença estatisticamente significativa na incidência de HPIV, apesar de ter sido evidenciado maior número de crianças com HPIV entre os portadores de RCIU (15,8% x 22,9%). Quando a análise foi feita, separando os RNPT quanto à idade gestacional em < 34 semanas e ≥ 34 semanas, o resultado não foi estatisticamente significante.

A incidência de HPIV varia na literatura de acordo com a população estudada e é inversamente proporcional à IG e PN. A comparação da incidência de HPIV é dificultada pois grande parte dos estudos de morbidades no período neonatal consideram, nas análises, apenas o diagnóstico de HPIV grau III e IV e os RNPT com IG abaixo de 34 semanas e PN abaixo de 1500g.

Neste estudo, a incidência total de HPIV foi de 20,2% dos RNPT. Brezan et al. (2012), num estudo prospectivo durante 5 anos, encontraram HPIV em 20,4% dos RN abaixo de 37 semanas. Além disso, foi encontrada uma proporção maior de HPIV grau I e II quando comparados com grau III e IV o que também foi encontrado neste estudo. Como a lesão básica da HPIV é o sangramento na matriz germinativa subependimária e, na sua evolução, pode atingir os ventrículos, é esperado que a incidência das formas mais leves da doença seja maior em relação às formas graves.

Ao serem avaliados os RNPT abaixo de 34 semanas, verificou-se que a incidência de HPIV foi de 39,7%. Mulindwa, Snyangwe e Chomba (2012), encontraram 34,2% de HPIV nos RNPT abaixo de 1500g nos primeiros 7 dias de vida e Padilla-Gomes et al, 2007, numa população semelhante, encontraram 31,4% de HPIV. A matriz germinativa reduz seu tamanho progressivamente com o aumento da idade gestacional o que justifica maior incidência de HPIV quanto menor a IG do RN. Além disso, quanto menos a IG, maior a chance de ocorrência de várias condições clínicas que são consideradas fatores de risco para a ocorrência de HPIV tais como SDR, PCA, sepse precoce, etc.

A maioria dos diagnósticos da HPIV, 38 (80,8%), foi feita na primeira semana de vida, sendo 35 (74,4%) até 72 de vida. Segundo Ballabh (2014), a matriz germinativa

é vulnerável à hemorragia nos RNPT predominantemente até 48h – 72h de vida. A redução da ocorrência de HPIV após 72h de vida pode ser influenciada pelo aumento da concentração sanguínea e tecidual de oxigênio após o nascimento, inibindo a angiogênese acelerada na matriz germinativa. Essa redução pode levar a uma maturação dos vasos sanguíneos da matriz germinativa tornando-os resistentes à ruptura, mesmo em situações de flutuação do fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, nesse período são mais frequentes as patologias e as condições clínicas que levam à alteração do fluxo cerebral como trabalho de parto prolongado, necessidade de reanimação na sala de parto, hipotensão e hipertensão, SDR grave, PCA, necessidade de ventilação mecânica com possibilidade de necessitar de altas pressões de ventilação, assincronia do RN com ventilador e aspirações de vias aéreas frequentes. A plaquetopenia também pode interferir na ocorrência de HPIV nessa fase.

Ao analisar os fatores de risco para HPIV através do coeficiente de correlação de Spearman, observou-se que foram estatisticamente significativos o PN, SDR, plaquetopenia, idade gestacional, necessidade de expansão, Apgar de 1º. min, PCA, sepse, Apgar 5º. min, necessidade de intubação orotraqueal, hemotransfusão, ventilação mecânica, necessidade de VPP, oxigênio e drogas na sala de parto e hemorragia clínica. Essas patologias e condições clínicas interferem no fluxo sanguíneo cerebral e na permeabilidade dos vasos da matriz germinativa podendo, então, resultar na ocorrência da HPIV (BALLABH, 2010, 2014)

A presença de RCIU foi observada em 122 (50,4%) dos RNPT nascidos no HC UFU no período estudado. A incidência dessa condição clínica é variável e pode sofrer influência do local da realização do estudo, sendo mais frequente nos países em desenvolvimento (BRODOSKY; CHRISTOU, 2004; VILLAR et al., 2006). Ao se analisar as características dos dois grupos de RNPT, sem e com RCIU, observa-se que, dentre as características maternas, somente a presença de pré-eclâmpsia teve diferença estatisticamente significativa, sendo maior no grupo dos RNPT com RCIU. A pré-eclâmpsia é causa importante de morbimortalidade materna e perinatal e está associada, principalmente, a ocorrência de óbitos no período neonatal, nascimentos prematuros e restrição de crescimento intrauterino (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). É relacionada a alterações placentárias, tendo como evento inicial a falha da remodelação e infiltração das células trofoblásticas nas artérias espiraladas, levando a um fluxo sanguíneo mais rápido nos espaços intervilosos, com redução da extração do oxigênio o

que resulta em um ambiente de hipóxia crônica para o feto (PEARCE, 2006; ROBERTS, 2014; SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005; SOUZA et al., 2006). Esse ambiente de hipóxia crônica acarreta alterações metabólicas e resulta em deficit de ganho ponderal para o feto no segundo e terceiro trimestre de gestação.

No presente estudo, entre os RNPT com idade gestacional maior ou igual 34 semanas, a incidência de HPIV foi de 8,8%, sendo 2,5% nos RNPT sem RCIU e 6,3% naqueles com RCIU, diferença que não foi estatisticamente significativa. Rocha et al. (2010), analisaram RNPT com IG entre 34 e 37 semanas, encontraram maior incidência de HPIV entre os RN com RCIU.

Entre os RNPT, a RCIU é encontrada com frequência e tem sido responsabilizada por várias morbidades apresentadas pelos RN, dentre as quais a HPIV (AUCOTT; DONOHUE; NORTHINGTON, 2004). Entretanto a associação entre essas duas condições é motivo de controvérsias (ANCEL et al., 2005; BERNSTEIN et al., 2000; DAMODARAM et al., 2011; GARITE; CLARK; THORP, 2004; MANDRUZZATO et al., 2008; MCLNTIRE et al., 1999; ZEITLIN et al., 2010) . Essas podem ser resultado da utilização de diferentes formas para se conceituar e diagnosticar a RCIU, como também a utilização de diferentes curvas de crescimento para a classificação do RN. Além disso, alguns estudos incluem RN com idades gestacionais diferentes e consideram para o diagnóstico da HPIV apenas as hemorragias classificadas como graus III e IV de Papile.

Uma das dificuldades está em definir qual o impacto da IG e do PN na ocorrência da HPIV. Aucott et al (2004) observaram, em um estudo retrospectivo, que a IG foi fator mais importante do que o PN na ocorrência da HPIV. Neste estudo, a correlação de Spearman mostrou que o PN teve coeficiente de correlação maior do que a IG (Tabela 4). Damodaram et al. (2011), em uma meta-análise realizada, considerando os estudos entre 1966 e 2009, mostraram que a presença da RCIU pode aumentar o risco de HPIV em 1,6 a 2,3 vezes, dependendo da IG.

Diferentemente dos resultados encontrados por este estudo, Padilla-Gomes et al. (2007), em um estudo onde foi comparada a prevalência de lesões cerebrais em RNPT com RCIU com os RNPT AIG, mostraram que a HPIV foi mais prevalente entre os RNPT AIG. Esses achados podem sugerir o papel protetor da RCIU para a HPIV. A hipóxia fetal crônica, a que os RNPT com RCIU são submetidos, leva a alterações

estruturais e metabólicas nos vasos sanguíneos cerebrais, acarretando diminuição na reatividade vascular e alterações no mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral resultando numa estabilização do fluxo sanguíneo cerebral e redução da incidência de HPIV (PEARCE, 2006).

Entretanto, em decorrência do fato de que a RCIU possa estar associada a outros fatores que contribuem com a ocorrência da HPIV, como por exemplo, a plaquetopenia, sua incidência pode estar aumentada neste grupo de crianças. No presente estudo, observou-se maior incidência de plaquetopenia entre os RN com RCIU. A RCIU e a pré-eclampsia materna são as causas mais comuns de plaquetopenia em pré-termos com idade inferior a 72h de vida e é atribuída à diminuição da produção de megacariócitos secundária a insuficiência placentária com hipóxia fetal crônica a que estes RN são submetidos no período fetal (STANWORTH, 2012; STANWORTH et al., 2009 ULUSOY et al., 2013;). Neste estudo os RNPT com RCIU apresentaram maior número de diagnósticos maternos de pre-eclampsia, com diferença estatisticamente significativa quando comparados com os RNPT sem RCIU (Tabela 1) o que poderia justificar a maior incidência de plaquetopenia e, por conseguinte, maior incidência de HPIV.

Portanto, a hipóxia fetal crônica desencadeia alterações metabólicas e estruturais que podem acarretar consequências diversas e com diferentes repercussões para os fetos. Sua atuação pode ocorrer como fator protetor ou de risco para o aparecimento da HPIV, o que justifica, por vezes, a controvérsia na definição do papel da RCIU na HPIV.

A sepse tem sido considerada a causa mais comum de plaquetopenia após 72h de vida (ULUSOY et al., 2013). Nesta pesquisa, 19,2% dos diagnósticos HPIV foram feitos no exame de ultrassonografia realizado após a primeira semana de vida. Foi observado que 18,4% e 24,3% dos RNPT sem e com RCIU, respectivamente, tiveram o diagnóstico de sepse. A ocorrência de sangramentos em RN com plaquetopenia é em torno de 11- 13% sendo que a HPIV corresponde a 50-53% desses sangramentos (STANWORTH et al., 2009; ULUSOY et al., 2013). A correlação de Spearman mostrou uma relação positiva entre plaquetopenia e HPIV e a regressão logística múltipla mostrou que a plaquetopenia é um fator de risco significativo para a ocorrência de HPIV.

Outras condições relacionadas ao nascimento, as morbidades apresentadas durante a permanência na UTIN, bem como procedimentos realizados na reanimação na sala de parto e/ou durante toda a evolução desses RN, podem contribuir para o aparecimento ou para intensificação da HPIV (BALLABH, 2014).

A necessidade de reanimação na sala de parto é maior quanto menor a idade gestacional e/ou o peso de nascimento (PERLMAN, 2010). Neste trabalho não foi observada diferença estatisticamente significativa na IG entre os RN avaliados, porém aqueles com RCIU tiveram peso de nascimento abaixo de 2500g e entre os sem RCIU, 40% tiveram peso acima de 2500g o que pode justificar a maior necessidade de procedimentos de reanimação na sala de parto e mais CPAP nasal na UTIN entre os RNPT com RCIU. Estudos mostram que quanto maior a necessidade de manobras de reanimação na sala de parto maior a mortalidade e maior a incidência de HPIV. Isto decorre, provavelmente, pelas condições de nascimento e pela realização de manobras de reanimação na sala de parto. A presença de hipóxia, acidose, hipercapnia e hipotensão, comuns nos RNPT que nascem em más condições, e a realização de procedimentos na sala de parto como VPP, intubação orotraqueal e massagem cardíaca levam a flutuação do fluxo sanguíneo cerebral e alteração da permeabilidade dos vasos da matriz germinativa com consequente aumento na chance de ocorrer a HPIV. Além disso, o uso de CPAP altera a mecânica pulmonar, com possibilidade de aumento da pressão venosa cerebral que pode levar a distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral (PERLMAN, 2010; BALLABH, 2010; 2014).

O número de crianças que desenvolveram a SDR foi semelhante entre os dois grupos estudados e a regressão logística múltipla mostrou ser essa condição clínica fator de risco para o aparecimento da HPIV. A SDR pode levar a alterações hemodinâmicas e metabólicas que interferem no fluxo sanguíneo cerebral que pode resultar em sangramento da matriz germinativa (BALLABH, 2014).

Como já bem documentado na literatura mundial, a HPIV tem causa multifatorial (VOLPE, 2008). Após a regressão logística múltipla, a RCIU não permaneceu como um fator estatisticamente significativo para o aparecimento da HPIV, o que ocorreu com a SDR e a plaquetopenia. Esse achado pode sugerir o papel protetor da hipóxia crônica nas alterações vasculares cerebrais destas crianças (PEARCE, 2006; PADILLA-GOMES et al., 2007).

A mortalidade entre os RNPT é tanto maior quanto menor a IG e PN, como foi mostrado neste estudo. Quando comparados os dois grupos de RNPT, sem e com RCIU, não houve diferença estatisticamente significante, o que pode ser devido ao tamanho da amostra.

Este estudo mostrou que, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, os RNPT portadores de RCIU apresentaram maior incidência de HPIV. Este resultado sugere a importância da investigação dessa patologia através do exame de ultrassonografia rotineira neste grupo de RNPT, especialmente naqueles com história de pré-eclampsia materna e/ou com diagnóstico de plaquetopenia. Evidencia, também, a necessidade de novas pesquisas para melhor avaliar a relação da RCIU enfatizando o impacto do PN e IG na ocorrência da HPIV.

## 6 CONCLUSÃO

Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de HPIV entre os RNPT sem e com RCIU, apesar de um maior número de RNPT com RCIU ter apresentado HPIV.

Após análise utilizando-se o modelo de regressão logística múltipla, permaneceram como fatores de risco para ocorrência de HPIV sem RNPT a plaquetopenia e a SDR.

### 6.1 Considerações Finais

Este estudo mostrou elevado número de RCIU entre os RNPT nascidos no HC UFU no período estudado, o que sugere a necessidade de se conhecer as particularidades destes RN durante o período neonatal. Foi observada uma maior incidência de HPIV nesse grupo, e mesmo não tendo sido encontrado diferença estatisticamente significativa, pode indicar a importância da investigação destas crianças. Além disso, observou-se a presença de HPIV entre os RNPT tardios, com idade gestacional entre 34 e 36 sem e 6 dias, população esta que não é rotineiramente submetida a ultrassonografia de crânio para a pesquisa de HPIV, o que sugere a necessidade de discussão dos protocolos atuais.

## REFERÊNCIAS

- ABRÃO, N.; AMARO JR, E.; CERRI, G. G. **Ultra-sonografia intracraniana: Anatomia Ultra-sonográfica e Afecções Hemorrágicas e Hipóxico-isquêmicas.** São Paulo: SARVIER, 1998. 125 p.
- ADAMS-CHAPMAN I. et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. **Pediatrics.** Springfield, v. 121, n.5, p. 1167-77, May 2008.
- ALEXANDER, G. R. et al. A United States National Reference for Fetal Growth. **Obstetrics Gynecology**, Philadelphia, v. 87, n. 2, p. 163-168, Feb. 1996.
- ANCEL, P. Y. et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology.** St. Louis, v. 193, n. 01, p. 178-84, July 2005.
- AUCOTT S.W. D.; DONOHUE, P. K.; NORTHINGTON, F. J. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. **Journal of Perinatology.** Philadelphia, v. 24, n. 7, p. 435-40, July 2004.
- BALLABH, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. **Pediatric Research.** New York, v. 67, n. 01, p. 1-8, Jan. 2010.
- BALLABH, P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. **Clinics in Perinatology.** Philadelphia, v. 41, n.01 , p. 47-67, Mar. 2014.
- BALLARD, J.L. et al. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of Pediatrics.** St Louis, v.119, n.3, p.417-423, Sep. 1991.
- BATTAGLIA F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **The Journal of Pediatrics.** St. Louis, v. 71, n. 7, p. 159-63, Aug. 1967.
- BECK, S. et al. The worldwide incidence os preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bull World Health Organ,** Geneva, v. 88, p. 31-38, Jan. 2010.
- BERNSTEIN, I. M. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. **American Journal of Obstetrics Gynecology.** St. Louis, v. 182, n. 1, p. 198-206, Jan. 2000.
- BOLISETTY, S et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. **Pediatrics.** Springfield, v. 133, n. 1, p. 55-62, Jan. 2014
- BREZAN, F. et al. Preterm screening by transfontanelar ultrasound – results of a 5 years cohort study. **Medical Ultrasonography.** Cluj, Romania, v. 14, n. 3, p. 204-10, Sept. 2012.

BRODSKY, D.; CHRISTOU, H. Current concepts in intrauterine growth restriction. **Journal of Intensive Care Medicine**. Boston, v. 19, n. 06, p. 307-18, Nov. 2004.

CAPURRO, H. et al. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **The Journal of Pediatrics**. St Louis, v. 93, n. 1, p. 120-22, July 1978.

CONOVER, W. J. **Practical nonparametric statistics**. 3th ed. New York : J. Wiley. 1999

DAMODARAM, M. et al. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. **The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**. Melbourne, v. 51, n.3, p. 204-09, June 2011.

DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Acesso em 20 de agosto de 2014.

FISHER, R. A. **Statistical methods for research workers**. 14th edn. New York: Hafner Publishing Company. 1973.

FUCHS, A. M. S.; FRANÇS, M. N.; PINHEIRO, M. S. F. **Guia para Normalização de Publicações Técnico Científicas**. Uberlândia: EDUFU, 2013. 286p.

GARITE, T. J.; CLARK, R.; THORP, J. A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. New York, v. 191, n.2, p. 481-89, Aug. 2004.

GASCOIN, G.; FLAMANT, C. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns. **Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction**. Paris, v. 42, n. 8, p. 911-20, Dec. 2013.

GOLDENBERG, R. L.; CLIVER, S. P. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. Hagerstown, v. 40, n. 4, p.704-14, Dec. 1997.

HARKNESS, U. F.; MARI, G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. **Clinics in Perinatology**. Philadelphia, v. 31, p. 743-64, Dec. 2004.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. **Nonparametric Statistical Methods**. New York: John Wiley & Sons. 1973

HORBAR J. D. et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 and 1500 grams from 2000 to 2009. **Pediatrics**. Springfield, v. 129, n. 6, p. 1019–1026, June 2012.

KLEBERMASS-SCHREHOF, K. et al. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. **Childs Nervous System**. Berlin, v. 28, n. 12, p. 2085-92, Dec. 2012.

LAUSMAN, A. et al., Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. **Journal of Obstetrics Gynaecology Canada**. Toronto, v. 35, n.8, p. 741-748, Aug 2013.

LAWN, J. et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. **BMC Pregnancy and Childbirth**. London, v. 10, p. 1-22, Feb. 2010. Supplement 1.

LEIJSER, L. M.; VRIES, L. S.; COWAN, F. M. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. **Early Human Development**. Amsterdam, v. 82, n.12, p. 827-35, Dec. 2006.

LESS, C. et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. New York, v. 42, n. 4, p. 400-8, Oct 2013.

MANDRUZZATO, G. et al. Intrauterine restriction. **Journal of Perinatal Medicine**. Berlin, v. 36, n. 4 , p. 277-81, Jan. 2008.

MARBA, S. T. Hemorragia Periintraventricular. In: COSTA, H. P. F. E., MARBA, S. T. **O Recém-Nascido de Muito Baixo Peso**. São Paulo: Ed Atheneu, 2003. p. 447-53

MCLNTIRE, D. D. et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v. 340, n. 16, p. 1234-38, Apr. 1999.

METCOFF, J. Avaliação Clínica do Estado Nutricional ao Nascimento. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. v. 5, p. 911-26, 1994

MULINDWA, M. J.; SINYANGWE, S.; CHOMBA, E. The prevalence of intraventricular haemorrhage and associates risk factors in preterm neonates in the neonatal intensive care unit at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia. **Medical Journal of Zambia**. Ndola, v. 39, n. 01, p. 16-21, 2012.

NAUFEL, H. G. Avaliação Física e Classificação. In: COSTA, H. P. F. E., MARBA, S. T. **O Recém-Nascido de Muito Baixo Peso**. São Paulo: Ed Atheneu, 2003. p. 61-72.

PADILLA-GOMES, N. F. et al. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. **Acta Paediatrica**. Oslo, v. 96, n. 11, p. 1582-87, Nov. 2007.

PALLOTTO, E. K.; KILBRIDE, H. W. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. Hagerstown, v. 49, n. 2, p. 257-69, June 2006.

PAPILE, L. A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500g. The **Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 92, n. 04, p. 529-34, Apr. 1978.

PATRA, K. et al. Grades I-II Intraventricular Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants: Effects on Neurodevelopment. **The Journal of Pediatrics.** St Louis, v. 149, n. 02 , p. 169-73, Aug. 2006.

PEARCE, W. Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. **Journal of Applied Physiology.** Bethesda, v. 100, n .2, p. 731-38, Feb. 2006.

PERLMAN, J. M. et al. Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care science with treatment recommendations. **Pediatrics.** Springfield, v. 126, n. 5, p. e1319-44, Nov. 2010.

R CORE TEAM R: **A language and environment for statistical computing.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em URL <http://www.R-project.org/>. 2013.

ROBERTS, J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease. **Seminars in Perinatology.** New York, v. 38, n. 3, p. 139-45, Apr. 2014.

ROCHA, C. O.; BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. **Obstetrics and Gynecology International.** New York, v. 2010, p. 1-5, 2010.

RONG, Z. et al. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. **Childs Nervous System,** Berlin, v. 28, n. 12, p. 2077-84, Dec. 2012.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **The Lancet.** Boston, v. 365, p. 785-99, Feb. 2005.

SOUZA, A. S. R. et al. Pré-eclampsia. **Femina.** Rio de Janeiro, v. 34, n. 07, p. 499-507, Julho 206.

STANWORTH, S. J. Trombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. **Hematology.** Washington, v. 2012, p. 512-16, Dec. 2012.

STANWORTH, S. J. et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. **Pediatrics.** Springfield, v. 124, n. 5, p. e826-34, Nov. 2009.

TAVOLONE, M. G. G. Hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termos com restrição de crescimento intrauterino. 2014, 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde)-Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2014.

ULUSOY, E et al. Thrombocytopenia in neonates: causes e outcomes. **Annals of Hematology.** Berlin, v. 92, n. 07, p. 961-67, July 2013.

VAN WEZEL-MEIJLER, G.; STEGGERDA, S. J.; LEIJSER, L. M. Cranial Ultrasonography in Neonates: Role and Limitations. **Seminars in Perinatology**. New York, v. 34, n.01 , p. 28-38, Feb. 2010.

VILLAR, J. et al., Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. New York, v. 194, n.4 , p. 921-31, Apr. 2006.

VOLPE J. J. intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix – Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: VOLPE J. J. **Neurology of the Newborn**. 5th edn. Philadelphia, PA: WB. Saunders; 2008. p. 517-73.

ZEITLIN, J. et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. **The Journal of Pediatrics**. St Louis, v. 157, n. 5, p. 733-39, Nov. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preterm Birth. November 2013. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> Acesso em 26 de junho de 2014.

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia



Universidade Federal de Uberlândia  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: [cep@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br); [www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.ufu.br)

ANÁLISE FINAL Nº. 420/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU  
112/11

Projeto Pesquisa: “Hemorragia Peri-intraventricular em Recém-nascidos Pré-termos com e sem Restrição de Crescimento Intrauterino”.

Pesquisador Responsável: Vânia Olivetti Steffen Abdallah

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatórios Parciais: ***novembro de 2011 e novembro de 2012.***

Entrega de Relatório Final: ***novembro de 2013.***

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 01 de julho de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Coordenadora do CEP/UFU

## APENDICES

### **APENDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Seu filho (a) está sendo convidado para participar da pesquisa “**Hemorragia Peri-intraventricular em Recém-Nascidos Pré-termos com e sem Restrição de Crescimento Intrauterino**”, que será realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, sob a responsabilidade dos pesquisadores Dra Vânia Olivetti Steffen Abdallah, Daniela Marques Motta Ferreira de Lima, Mariana Gonçalves Gomes Tavolone, Rogério Melo Costa Pinto e Dayanne Lara Nascimento de Melo.

Nesta pesquisa nós estamos buscando avaliar a incidência e a gravidade da hemorragia peri-intraventricular nos bebês que nasceram prematuros.

Quem está entrando em contato com você é um dos pesquisadores responsáveis ou membro da equipe para esclarecer dúvidas sobre a pesquisa e obter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Com a participação de seu (sua) filho (a) na pesquisa será realizado o exame de ultrassonografia de crâneo no bebê. Este exame é realizado rotineiramente em todos os bebês prematuros nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional para diagnóstico da hemorragia. Não há necessidade de coleta de materiais orgânicos (tais como fezes, urina, sangue, etc.).

Em nenhum momento seu (sua) filho (a) será identificado (a). Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade de seu (sua) filho (a) será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por deixar seu filho(a) participar na pesquisa.

Não há riscos aumentados para seu (sua) filho (a) com a realização deste exame, pois será realizado de forma cuidadosa e com médico bem treinado. Os benefícios serão o conhecimento da incidência da hemorragia peri-intraventricular e a identificação de fatores de risco para a ocorrência dessa patologia. Você é livre para interromper a participação de seu filho (a) a qualquer momento sem nenhum prejuízo.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com a senhora / senhor.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa a senhora / senhor poderá entrar em contato com:

Pesquisadores: Mariana Gonçalves Gomes Tavolone ou Profª Drª Vânia Olivetti Steffen Abdallah  
Av. Pará 1720 Bairro Umuarama - Hospital de Clínicas, Serviço de Neonatologia  
Telefones: 32182112 / 32182454  
CEP/UFU: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG,  
CEP: 38408-100; fone: 34-32394131  
Uberlândia, ..... de .....de 20.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito que meu filho / minha filha participe do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido

---

Responsável

**APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados.**

<b>DADOS MATERNOS</b>	
Idade	Estado Civil
Escolaridade	Paridade
Número de consultas de pré-natal	Tipo de parto: ( ) vaginal ( ) cesárea
Pré-eclampsia: ( ) Sim ( ) Não	Outras intercorrências:
Corticóide antenatal: ( ) Sim ( ) Não Qual: Número de doses:	
Rotura prematura e prolongada das membranas (> 24h)  ( ) Sim ( ) Não	

DADOS DO RECÉM-NASCIDO	
Número:	Sexo: ( ) M ( ) F
Data do Nascimento: ____/____/____	Peso de Nascimento:
Apgar: 1' - 5'	Idade gestacional:
Classificação: ( ) AIG ( ) PIG	Tempo de internação:
SDR ( ) Sim ( ) Não  Idade:	PCA ( ) Sim ( ) Não  Idade:
Pneumotórax ( ) Sim ( ) Não  Idade:	Convulsão ( ) Sim ( ) Não  Idade:
Sepse ( ) Sim ( ) Não  Idade:	ECN ( ) Sim ( ) Não  Idade:
Hemorragia clínica ( ) Sim ( ) Não  Idade:	Plaquetopenia ( ) Sim ( ) Não  Idade:
EXT ( ) Sim ( ) Não  Idade:	Cirurgia ( ) Sim ( ) Não  Qual: Idade:
Suporte ventilatório:  CPAP nasal (tempo):  VM (tempo):	Necessidade de expansão  ( ) Sim ( ) Não
Reanimação sala de parto:  ( ) Sim ( ) Não	Procedimento: ( ) Oxigênio  ( ) VPP ( ) Massagem cardíaca  ( ) entubação orotraqueal  ( ) drogas

DADOS USG TRANSFONTANELA		
Data:	Idade:	Resultado:
Data:	Idade:	Resultado:
Data:	Idade:	Resultado
Data:	Idade:	Resultado
Data:	Idade:	Resultado: