



## ARTIGO ORIGINAL

## Fatores de risco para hemorragias peri-intraventriculares em recém-nascidos com peso menor de 2000 gramas

*Risk factors to periventricular-intraventricular hemorrhage in newborns weighing less than 2000g*

Eduardo C. Tavares<sup>1</sup>, Flávia F. Corrêa<sup>2</sup>, Marcos B. Viana<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Estudar a incidência e alguns dos fatores associados com a presença de HPIV em recém-nascidos; propor um protocolo para o diagnóstico deste evento em recém-nascidos de risco.

**Métodos:** Estudo prospectivo, tipo coorte, realizado no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 18/05/94 a 17/05/95, tendo sido incluídas 120 de 129 crianças nascidas com peso menor de 2000 g. O grupo de estudo foi constituído de 39 crianças com diagnóstico ultra-sonográfico de HPIV. O grupo controle constou das 81 restantes que, apesar de rastreadas segundo o mesmo protocolo do grupo de estudo, não apresentaram sinais ecográficos de HPIV. Todos os exames foram realizados pelo mesmo pesquisador, sem o conhecimento prévio da história perinatal ou dos resultados dos exames clínicos e laboratoriais das crianças. As HPIV foram classificadas segundo o critério de Papile e colaboradores em grau I (13%), grau II (7%), grau III (9%) e grau IV (3%).

**Resultados:** Na análise univariada a baixa idade gestacional, o baixo peso ao nascer, o sexo masculino, o parto vaginal e a seps neonatal, mostraram associação significativa com a HPIV ( $p < 0,05$ ). As variáveis índice de Apgar, no primeiro e quinto minuto de vida e classificação quanto ao peso e idade gestacional (Battaglia e Lubchenko) não se associaram à presença de HPIV. Na análise multivariada a baixa idade gestacional ( $p = 0,002$ ), o parto vaginal ( $p = 0,037$ ) e o sexo masculino ( $p = 0,016$ ) continuaram significativamente associados à ocorrência de HPIV. A variável peso de nascimento, por guardar estreita relação com a idade gestacional, pode substituí-la no modelo de análise. Ao se estudar qual o melhor ponto de corte da variável peso de nascimento para a pesquisa de HPIV, encontrou-se o valor de 1750g, ao contrário da maioria dos trabalhos que o estabelece em 1500g.

**Conclusões:** A incidência de HPIV está em consonância com os dados de outros autores. Os fatores mais fortemente associados com a hemorragia foram idade gestacional ou baixo peso ao nascer, parto vaginal e sexo masculino. O peso ao nascimento de 1750 g parece ser mais adequado como ponto de corte para triagem que o de 1500 g frequentemente encontrado nos artigos da literatura.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(1):17-24:* recém-nascido, prematuro, hemorragia cerebral, ultra-sonografia.

### Abstract

**Objective:** To study the incidence and analyze risk factors to neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage; to suggest a working protocol for diagnosis in newborns at risk.

**Methods:** This is a cohort prospective study including 120 out of 129 children weighing less than 2000g born from May 18<sup>th</sup>, 1994 to May 17<sup>th</sup>, 1995 at the Hospital das Clínicas da UFMG. The study group comprised 39 newborns with the ultrasound diagnosis of periventricular-intraventricular hemorrhage; the control group comprised 81 newborns who although submitted to the same evaluation protocol did not show any echographic signs of hemorrhage. The ultrasound examinations were all done by the same researcher who was not aware of the clinical history or the neurologic and laboratory examinations. The hemorrhage was classified according to Papile's criteria: grade I (13%); grade II (7%); grade III (9%) and grade IV (3%).

**Results:** Low gestational age, low birth weight, masculine sex, vaginal delivery, and neonatal sepsis were significantly associated ( $p < 0.05$ ) with periventricular-intraventricular hemorrhage in univariate analysis. Apgar score in the first or fifth minute and Battaglia's and Lubchenko's classification for the weight in relation to gestational age were not predisposing factors to the hemorrhage. Low gestational age ( $p = 0.002$ ), vaginal delivery ( $p = 0.037$ ), and masculine sex ( $p = 0.016$ ) kept statistical significance after multivariate adjustment. Birth weight may substitute for gestational age in the multivariate model because they are highly associated. The best cutoff point to screen for periventricular-intraventricular hemorrhage was 1750 g instead of the traditionally adopted point of 1500 g.

**Conclusions:** The incidence of neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage was similar to those reported by other studies. Low gestational age or low birth weight, vaginal delivery and masculine sex were the most important risk factors to the hemorrhage. The screening cutoff point of 1750 g seems to be more adequate than the commonly used birth weight of 1500 g.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(1):17-24:* infant newborn, infant premature, cerebral hemorrhage, ultrasonography.

1. Professor assistente, mestre.
2. Mestranda, título de especialista em pediatria.
3. Professor titular, doutor.

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

### Introdução

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) é uma das causas mais frequentes de agressão ao sistema nervoso

central no período neonatal e a segunda causa mais freqüente de morte em prematuros, precedida apenas pela doença da membrana hialina<sup>1</sup>. Sua verdadeira prevalência é de difícil estabelecimento. A maioria dos dados da literatura é derivada de pacientes egressos de unidades neonatais de alto risco, excluindo, quase sempre, aqueles prematuros que não necessitaram transferência para tratamento intensivo. Além disto, diferentes parâmetros para a seleção dos casos estudados falseiam os dados de incidência e prevalência do evento na população geral<sup>2</sup>.

A patogênese das HPIV parece ser de natureza multicausal, com os diversos fatores assumindo diferentes combinações. Assim, circunstâncias clínicas individuais dariam a importância da contribuição de cada um dos fatores patogênicos, não sendo necessária a presença de todos eles para a ocorrência da hemorragia. Isso explicaria a grande divergência encontrada na literatura, ao se tentar relacionar o evento hemorrágico com os diversos fatores predisponentes<sup>2</sup>.

O presente estudo teve como objetivos a) avaliar a incidência da hemorragia peri-intraventricular (HPIV) no Serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, comparando estes dados com os da literatura; b) relacionar esta incidência com a idade gestacional, peso de nascimento e outros fatores considerados predisponentes para o risco de HPIV; c) Propor um protocolo para um diagnóstico mais preciso das HPIV.

## Métodos

*Casística:* foram incluídos no estudo 120 de 129 recém-nascidos com peso menor de 2000g, nascidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 18/05/94 a 17/05/95.

O critério único para exclusão foi morte neonatal precoce, anterior à possibilidade de realização do exame ultrasonográfico (n = 8). Houve apenas uma perda, ainda no início do trabalho, de um recém-nascido que recebeu alta hospitalar antes da realização do exame ecográfico. Por puro acaso, todas as crianças excluídas eram do sexo masculino (exceto uma, de sexo ignorado). A idade gestacional variou entre 26 e 38 semanas (mediana de 29 semanas), e o peso de nascimento, entre 540 g e 1850 g (mediana de 910 g). Dos nove partos, apenas um deu-se por via vaginal.

*Metodologia:* Dos 120 pacientes, 116 foram submetidos a um exame clínico-neurológico para detecção de qualquer anormalidade e avaliação da idade gestacional estimada pelo método de Ballard, modificado para inclusão de pequenos prematuros<sup>3</sup>. Em três pacientes, a realização desse exame foi impossibilitada, pelo fato de as crianças se apresentarem muito sedadas. Um caso, apesar de ter sido realizada uma ecografia nas primeiras horas de vida, faleceu antes de se realizar o exame clínico-neurológico.

Para o estabelecimento da idade gestacional foi utilizado o seguinte critério: se a diferença entre a idade gestacional calculada pela data da última menstruação e a idade gestacional estimada pelo exame clínico, segundo o método de Ballard, fosse igual ou menor que 2 semanas, considerava-se a idade calculada pela data da última menstruação. Se essa diferença fosse maior que 2 semanas, considerava-se a idade estimada pelo exame clínico.

Os demais dados clínicos foram obtidos das folhas de evolução do prontuário dos pacientes, realizadas pelo médico assistente do caso. O critério diagnóstico de seps neonatal foi a suspeita clínica, confirmada ou não por hemoculturas, acompanhada de prescrição de antimicrobianos.

Ultra-sonografia craniana transfontanelar foi realizada em todos os pacientes, utilizando-se aparelho de tempo real e transdutor setorial de 5MHz. Foram utilizados dois modelos, um Shimadzu e um Siemens SL2. Foi utilizada a fontanela anterior como janela e realizados cortes coronais, identificando-se inicialmente a linha média e prosseguindo-se anteriormente até visualização dos limites dos lobos anteriores e, depois, posteriormente até os limites dos lobos occipitais. Seguiu-se o exame com corte sagital em linha média e varreduras para-sagitais até os limites laterais. Foi dada especial atenção ao sistema ventricular e parênquima periventricular onde são encontradas as mais freqüentes anormalidades. O diagnóstico de hemorragia foi firmado pela presença de imagem de alta ecogenicidade, diferenciada do plexo coróide, também ecogênico, e identificada em ambos os planos de corte, coronal e para-sagital. Foi utilizada a classificação de Papile e colaboradores<sup>4</sup>, que identifica quatro graus de hemorragia, conforme a extensão da mesma. Todas as ecografias foram realizadas pelo pesquisador, que não teve acesso prévio aos dados da história clínica, do exame clínico-neurológico ou dos exames laboratoriais.

O protocolo inicial previa pelo menos 2 exames, sendo o primeiro entre 1 e 4 dias de vida e o segundo entre 8 e 15 dias de vida. Em alguns casos estes prazos tiveram de ser alterados. Em 2 pacientes o primeiro exame foi realizado antes das 24 horas de vida. Em 8 casos, após 4 dias de vida. Dos 8 apenas 1 apresentava hemorragia, no exame realizado com 8 dias de vida. Nos outros, os exames foram normais, podendo-se concluir que se tivessem sido feitos no período inicialmente previsto também seriam normais, pois, do contrário, seriam identificadas imagens da hemorragia prévia. Quanto ao segundo exame, em 11 crianças ele foi realizado antes de sete dias de vida e em cinco pacientes ele foi realizado após 15 dias de vida, sendo dois com 16 e dois com 17 dias. Em um caso, que foi transferido para outro hospital, o segundo exame só pôde ser realizado com 29 dias de vida. Em oito casos foi realizado apenas um exame ultra-sonográfico. Em seis deles por óbito e em dois por alta hospitalar antes da realização do segundo exame. Em alguns pacientes foram realizadas mais de duas ecografias: três exames em 24 casos, quatro em 11 e cinco em 4

pacientes. Estes exames extras serviram para o estudo da evolução das hemorragias e a confirmação das hemorragias de grau 4, as quais evoluíram para cisto porencefálico.

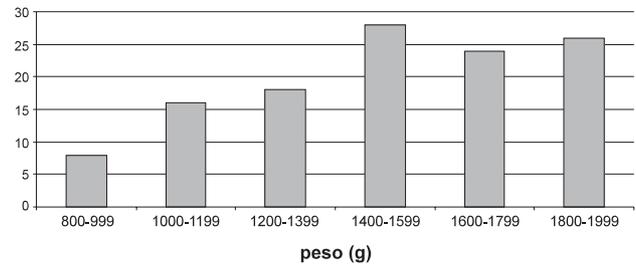
A análise dos resultados foi realizada com auxílio de *softwares* específicos para estudos estatísticos: EpiInfo, versão 5.01a; *Minitab for Windows*, versão 10.2 e Multlr, versão 07/89, este último desenvolvido por Campos Filho e Franco<sup>5</sup>. Foram utilizados os cálculos de qui-quadrado com correção de Yates (EpiInfo) para análises univariadas. Quando, no cálculo do qui-quadrado, um dos valores esperados foi menor do que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher bicaudal. Regressão logística foi utilizada para as análises envolvendo variáveis contínuas como peso e idade gestacional e também para identificação de variáveis intermediárias, fortemente correlacionadas, também descritas como de confusão. As variáveis explicativas incluídas no modelo inicial da regressão logística múltipla foram as que apresentaram  $p \leq 0,20$  na análise univariada. Estas variáveis foram, então, retiradas uma a uma, iniciando-se por aquela com maior valor de  $p$  no modelo múltiplo e assim por diante até a permanência no modelo final daquelas com  $p \leq 0,05$ .

Quanto à questão ética, foram feitas entrevistas com os pais dos pacientes, informando da inocuidade da metodologia empregada e dos objetivos do estudo. Pediu-se autorização, por escrito, para a inclusão do recém-nascido no universo da pesquisa e não houve nenhuma recusa. O projeto da pesquisa foi apresentado e aprovado pelas comissões de ética das instituições envolvidas.

## Resultados

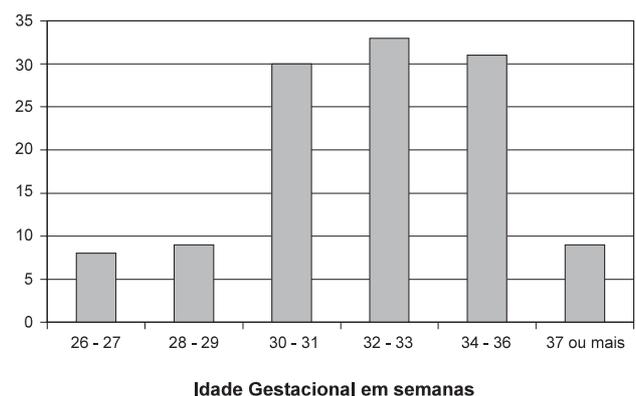
Das 120 crianças estudadas, 64 (53%) eram do sexo feminino e 56 (47%) do sexo masculino; o peso de nascimento variou de 800g a 1990g (Figura 1); e a idade gestacional de 26 semanas a 40 semanas (Figura 2). 111 deles eram verdadeiros prematuros (menos de 37 semanas), 7 limítrofes (com 37 semanas) e dois a termo (um com 38 e outro com 40 semanas). Apenas um dos casos foi classificado como GIG, segundo critério de Battaglia e Lubchenco. Dos 119 restantes, 84 eram AIG e 35 eram PIG. Quanto à via de parto, foram realizadas 84 (70%) cesarianas e 36 (30%) partos vaginais. As duas indicações mais freqüentes para o parto por via abdominal foram doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e rotura prematura de membranas (RPM). Um caso de eclâmpsia com crise convulsiva e outro de descolamento prematuro de placenta foram indicações de cirurgia de emergência. Em vários casos, não foi possível identificar uma indicação precisa para a opção cirúrgica.

Na casuística de 120 pacientes, foi encontrada HPIV em 39 (32,5%), sendo 16 casos (13%) de grau 1, 8 casos (7%) de grau 2, 11 casos (9%) de grau 3 e 4 casos (3%) de grau 4.



**Figura 1** - Distribuição dos casos pelo peso de nascimento (em gramas)

Se forem considerados apenas os recém-nascidos abaixo de 1750g, para um total de 89 pacientes, 36 (40%) apresentaram HPIV, sendo 14 casos (16%) de grau 1, 7 casos (8%) de grau 2, 11 casos (12%) de grau 3 e 4 casos (4%) de grau 4.



**Figura 2** - Distribuição dos casos pela idade gestacional (em semanas)

Quanto ao momento do diagnóstico, em 29 dos 39 casos (74%), as hemorragias ocorreram antes de 96 horas de vida. Em um caso, diagnosticado no oitavo dia de vida, no primeiro exame ecográfico, não foi possível estabelecer o momento correto da ocorrência da hemorragia. Os 9 casos restantes (23%) foram diagnosticados após o oitavo dia de vida, sendo 7 casos entre 9 e 14 dias (no segundo exame ecográfico) e 2 casos nos quais a hemorragia só foi notada no terceiro exame, um com 18 e outro com 39 dias de vida. Um destes dois casos apresentava relato de tremores grosseiros 8 dias antes do exame que demonstrou a hemorragia e já apresentava alterações ecográficas (sinais de edema e aumento de ecogenicidade periventricular) desde a primeira ecografia. O outro apresentou áreas de ecogenicidade aumentada em lobos temporais nos dois primeiros exames,

sem sinais de hemorragia. Clinicamente apresentou crise convulsiva no segundo dia de vida e fez uso de fenobarbital. No trigésimo nono dia de vida teve crise convulsiva generalizada, o que motivou a realização de nova ultrasonografia transfontanelar, na qual se identificou a hemorragia intraventricular com origem no plexo coróide.

Durante o período do estudo, 10 dos 120 pacientes (8%) faleceram, sendo 8 do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A idade gestacional variou de 28 a 32 semanas, e a idade da ocorrência do óbito variou de 1 a 14 dias de vida. Seis dos dez casos apresentaram HPIV, sendo 2 de grau 1, 2 de grau 2 e 2 de grau 3.

*Possíveis fatores predisponentes para HPIV:* Os seguintes fatores mostraram uma associação significativa com a HPIV na análise univariada: sexo masculino ( $p = 0,038$ ), parto vaginal ( $p = 0,041$ ) e presença de sepsis neonatal ( $p = 0,004$ ).

A classificação, relacionando peso de nascimento e idade gestacional, segundo o critério de Battaglia e Lubchenco<sup>6</sup>, e o sofrimento perinatal agudo, indicado pelo baixo índice de Apgar no primeiro e quinto minuto de vida, não mostraram associação significativa com as HPIV ( $p = 0,44$  e  $0,7$  respectivamente). Também quando foram comparadas as médias dos índices de Apgar dos casos com e

sem HPIV, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

A influência da idade gestacional na ocorrência de HPIV teve maior significância estatística quando estudada como uma variável contínua no modelo de regressão logística (desviância = 139,1516; teste da razão de verossimilhança máxima = 12,1878;  $p = 0,0005$ ) do que quando dicotomizada, independentemente da escolha do ponto de corte.

O peso de nascimento, quando estudado isoladamente, mostrou-se também estatisticamente significativo como variável contínua (desviância = 141,7017; teste da razão de verossimilhança máxima = 9,6378;  $p = 0,0019$ ), mas apresentou maior poder explicativo, quando dicotomizado, utilizando-se o valor de 1750 g como ponto de corte (desviância = 139,8250; teste da razão de verossimilhança máxima = 11,5144;  $p = 0,0007$ ).

Após a análise multivariada, o peso de nascimento e a presença de sepse foram identificadas como variáveis intermediárias, ficando o modelo final com os fatores predisponentes apresentados na Tabela 2, juntamente com os seus respectivos coeficientes, razões das chances com os limites de confiança a 95% e os valores de  $p$ .

**Tabela 1** - Associação entre a presença de HPIV e sexo, tipo de parto e sepsis (n=120)

	Sexo		Tipo de parto		Sepse		Total
	Masc.	Fem.	Vaginal	Cesáreo	Sim	Não	
HPIV Grau 1	9	7	4	12	8	8	16
HPIV Grau 2	6	2	5	3	7	1	8
HPIV Grau 3	6	5	4	7	9	2	11
HPIV Grau 4	3	1	4	0	2	2	4
Com HPIV	24	15	17	22	26	13	39
Sem HPIV	32	49	19	62	30	51	81
Total	56	64	36	84	56	64	120
Qui-quadrado	4,29 ( $p = 0,038$ )		4,17 ( $p = 0,041$ )		8,13 ( $p = 0,004$ )		

**Tabela 2** - Variáveis associadas à HPIV, com seus coeficientes, razões das chances e valores de  $p$  calculados por regressão logística (n = 120)

	Coefficiente	Razões das chances (limites de confiança a 95%)	p
Idade gestacional (Calculada em semanas)	- 0,0367	0,77 (0,7 - 0,9) (para cada semana a mais)	0,0023
Sexo masculino (comparado ao feminino)	1,0625	2,9 (1,2 - 6,9)	0,0161
Parto vaginal (comparado ao parto cesáreo)	0,9631	2,6 (1,1 - 6,5)	0,0367

*Mortalidade associada à HPIV:* conforme já assinalado entre os 120 recém-nascidos estudados, ocorreram 10 óbitos. Em quatro deles não foi diagnosticada HPIV. Nos seis restantes ocorreram hemorragias, sendo 2 de grau 1, 2 de grau 2 e 2 de grau 3. Interessante notar que nenhum dos quatro casos que apresentaram hemorragia grau 4 faleceu. (Tabela 3).

**Tabela 3** - Associação entre HPIV e mortalidade (n=120)

	Óbito		Significância estatística
	Sim	Não	
Sem HPIV	4	77	p = 0,076 (Fisher)
Com HPIV	6	33	
Total	10	110	
Sem HPIV	- 4	77	p = 0,10 (Qui-quadrado de tendência)
Grau 1 e 2 (Leves)	4	20	
Grau 3 e 4 (Graves)	2	13	
<b>Total</b>	10	110	

Não houve associação significativa entre presença de HPIV e óbito ( $p = 0,076$ ). Mesmo após estratificação segundo a gravidade, considerando graus 1 e 2 como leve e graus 3 e 4 como graves, a associação persistiu não significativa (qui-quadrado = 2,66;  $p = 0,10$ ).

## Discussão

*Incidência da HPIV:* varia, segundo os autores, entre 16% e 62%. Esta variabilidade é explicada tanto pela diversidade na seleção das crianças estudadas, quanto pela tendência de queda na incidência observada nos últimos anos. As seleções foram feitas utilizando-se limites de idade gestacional ou peso de nascimento de diferentes valores e, em alguns casos, considerando-se somente crianças internadas para cuidados intensivos. Em nosso meio, Feitosa<sup>7</sup> encontrou uma incidência de 29,3% em recém-nascidos com menos de 2000g. Mas chamou a atenção para a possibilidade destes dados estarem subestimados devido a exclusão dos recém-nascidos que evoluíram para o óbito antes da realização do primeiro exame ultra-sonográfico. Enk e Procianny<sup>8</sup> relataram hemorragia em apenas 11 de 72 recém-nascidos (15%) com peso igual ou menor de 1500g. Os dados do presente estudo, mostrando HPIV em 32% dos recém-nascidos com peso abaixo de 2000g e 40% naqueles abaixo de 1750g, estão condizentes com a maioria das publicações.

Interessante notar que, segundo os trabalhos de Philip e colaboradores<sup>9</sup> e Allan<sup>10</sup>, o decréscimo na incidência se deveu exclusivamente aos casos de hemorragia intraventricular, não havendo alteração na frequência das hemorragias da matriz germinal e intraparenquimatosas. Os dados do presente estudo são comparáveis aos dos trabalhos citados, observando-se uma incidência de hemorragias intraventriculares intermediária entre os maiores valores, relatados nos anos 80-81, e os menores valores, os dos anos 86-87.

*Momento da ocorrência:* existe um consenso na literatura de que grande parte das hemorragias (aproximadamente 50%) ocorre precocemente nas primeiras 24 horas de vida. Até 72 horas, espera-se que aproximadamente 90% dos casos já tenham ocorrido. Paneth e colaboradores<sup>11</sup> relataram que grande parte das hemorragias diagnosticadas ocorreu antes do primeiro exame ultra-sonográfico, realizado entre 0 e 12 horas de vida. Concluem que, em pelo menos um terço dos casos, a hemorragia ocorreu antes do nascimento ou imediatamente após o parto.

Apesar de, como esperado, a grande maioria dos casos (74% ou 29/39) ter sido diagnosticada antes de 96 horas de vida, houve no presente estudo um número maior do que o esperado (23%) de hemorragias que ocorreram após esta idade. Comparando-se estes dados com os de Feitosa<sup>7</sup>, também realizado em nosso País, percebe-se que 69% (20/29) de seus casos ocorreram até o terceiro dia de vida, 86,2% (25/29) até o sétimo dia e 13,8% (4/29) entre o sétimo e trigésimo dias de vida. Como demonstrado pelos trabalhos de Perlman e Volpe<sup>12</sup>, a probabilidade da ocorrência precoce da hemorragia é inversamente proporcional ao peso de nascimento. Isto pode ser uma das explicações possíveis para a divergência no presente estudo, que selecionou recém-nascidos com peso até 2000g, enquanto a maioria dos outros trabalhos considera apenas as crianças com até 1500g. Se o peso limite for estabelecido em 1500g, verifica-se que em apenas 4 crianças de um total de 23 (17%) a hemorragia ocorreu após o quarto dia de vida.

Destas, três apresentaram plaquetopenia precedendo as hemorragias. Além disso, um caso apresentou sangramento intestinal, e os dois casos apresentaram choque séptico, um deles acompanhado de coagulação intravascular disseminada. O outro caso, que apresentou uma hemorragia de plexo coróide no trigésimo nono dia de vida, apresentou-se com crise convulsiva generalizada. Acreditamos que estes fatores possam explicar o sangramento tardio. Estes dados são comparáveis com os de Perlman e Volpe<sup>12</sup> que relataram hemorragia tardia, entre 8 e 25 dias de vida, em seis de seus casos, relacionando três deles com diátese hemorrágica, dois com obstrução repetida das vias aéreas e um com fechamento cirúrgico do canal arterial.

*Fatores associados:* em sintonia com os dados da literatura, foi verificada, no presente estudo, uma associação significativa do peso de nascimento e idade gestacional com a ocorrência de HPIV. A análise multivariada demonstrou, como era de se esperar, uma forte associação entre as duas variáveis preditivas. Ambas apresentaram significância estatística elevada quando inseridas, ora uma ora outra, no modelo final juntamente com o sexo e com o tipo de parto (teste da razão de verossimilhança máxima igual a 10,6

para a idade gestacional e 10,2 para o peso de nascimento;  $p = 0,001$ ). A opção feita, considerando-se o peso como variável intermediária, deveu-se a considerações de ordem biológica, uma vez que o baixo peso da criança pré-termo é conseqüência de sua menor idade gestacional e não o contrário. No entanto, em termos práticos, o peso de nascimento apresenta uma boa correlação com a idade gestacional e, por ser de mais fácil aferição, poderia também ser usado como variável preditiva.

Alguns trabalhos demonstraram, semelhantemente ao presente estudo, uma incidência significativamente maior de HPIV no sexo masculino quando comparado com o sexo feminino<sup>13,14</sup>. Já outros autores, embora relatando uma incidência maior de HPIV no sexo masculino, não obtiveram diferenças estatisticamente significativas<sup>15-17</sup>. Outras publicações não relataram diferença da incidência associada ao sexo ou relataram predominância sem significado estatístico no sexo feminino<sup>8,18-20</sup>.

No presente estudo, o sexo masculino mostrou-se significativamente associado à ocorrência da HPIV tanto na análise univariada ( $p = 0,038$ ), quanto após o ajustamento para outras variáveis, utilizando-se a regressão logística ( $p = 0,013$ ). Uma das explicações possíveis seria um vício provocado pelos casos excluídos que, por mero acaso, eram todos do sexo masculino, exceto um único caso onde não foi possível identificar o sexo. Assim, se incluirmos o de sexo ignorado como sexo masculino e considerarmos a hipótese, muito improvável, de que nenhum deles teve hemorragia, teríamos como resultado a perda da significância estatística do sexo sobre a incidência de HPIV ( $p = 0,14$ ). Tornam-se necessários, portanto, estudos mais amplos para definir a real importância do sexo como fator de risco para HPIV.

Alguns estudos relataram aumento de risco para HPIV em parto vaginal em comparação com o parto cesáreo<sup>20-23</sup>, enquanto outros não confirmam esta associação<sup>8,18,19,24,25</sup>. Estudos mais bem controlados consideram que o fato de as gestantes não experimentarem a fase ativa do trabalho de parto é mais importante do que a via de parto na prevenção das HPIV<sup>25,26</sup>. Já outro estudo concluiu que a cesárea realizada antes da fase ativa do trabalho de parto não altera a incidência geral das HPIV, mas mostra-se um fator importante na prevenção da evolução para os graus 3 e 4<sup>14</sup>. Em nossa avaliação, não foi possível obter o dado sobre a existência ou não do trabalho de parto anterior à indicação da cesárea, o que poderia explicar a significativa proteção que demonstrou, quando comparada ao parto vaginal, mesmo após ajustamento para outras variáveis significativas ( $p = 0,04$ ). Ment e colaboradores<sup>27</sup>, em estudo recente, também relataram uma significativa proteção do parto cesáreo na ocorrência de HPIV, quando comparado ao vaginal, mesmo após ajustamento para outras variáveis, inclusive o uso pré-natal de corticosteróides.

A sepse neonatal como fator predisponente para a HPIV não foi citada na literatura revisada. Bejar e colaboradores<sup>28</sup> publicaram, no entanto, um estudo sobre fatores

prenatais para danos neurológicos em recém-nascidos, principalmente necrose da substância branca periventricular. Neste trabalho consideraram, na análise univariada, uma associação significativa deste achado com corioamnionite, infecção do cordão umbilical (funisite), pneumonia neonatal, infecção fetal, anastomose vascular placentária e hidropsia fetal. Após análise com regressão logística, concluíram que os principais fatores associados eram fluido amniótico purulento, funisite e anastomose vascular placentária em gestações múltiplas, considerando que corioamnionite, pneumonia, cultura positiva de placenta e líquido amniótico purulento estavam associados um com o outro. Citaram ainda uma estreita relação entre HPIV, presente em 43,3% dos casos estudados, e a necrose de substância branca periventricular, o que nos leva a pensar na possibilidade de infecção fetal realmente poder estar associada a um aumento na incidência das HPIV.

Nossa casuística apresentou uma associação significativa de infecção neonatal com a presença de hemorragia na análise univariada ( $p = 0,004$ ), mas quando utilizamos a análise multivariada, esta associação perdeu seu significado estatístico ( $p = 0,07$ ), sendo considerada como variável de confusão. Essa confusão pode provavelmente ser explicada por dois fatores principais: 1- consideramos como presença de sepsis o uso de antibioticoterapia, independente da confirmação diagnóstica, e é notória, em nosso serviço, a tendência ao uso de antimicrobianos nos recém-nascidos de muito baixo peso, e portanto mais sujeitos à HPIV, diante da menor suspeita de alteração clínica; 2 - uma das alterações mais freqüentes que se confunde com sepsis é a hipoatividade e hipotonia do recém-nascido, também presentes nos prematuros extremos e também associadas à HPIV.

O papel do sofrimento perinatal agudo, identificado pelo baixo índice de Apgar, na ocorrência da HPIV apresenta resultados conflitantes na literatura. Em algumas publicações é citada uma associação significativa entre índice de Apgar menor do que 3 ou 4, no primeiro minuto e menor do que 7 no quinto minuto de vida e a ocorrência de hemorragia<sup>7,13,29,30</sup>. Cabral e colaboradores demonstraram associação significativa com baixo Apgar apenas no primeiro minuto<sup>31</sup>, enquanto outros, ao contrário, relataram associação apenas no quinto minuto de vida, não encontrando associação significativa com o Apgar baixo no primeiro minuto<sup>16,20</sup>. Vários autores, entretanto, não confirmaram esta associação entre baixo índice de Apgar em qualquer momento e a maior incidência de HPIV<sup>8,17-19,32</sup>.

No presente estudo não foi encontrada associação significativa entre o índice de Apgar e a ocorrência de hemorragia em nenhuma das situações: Apgar menor do que 3 no primeiro minuto ( $p = 0,90$ ), Apgar menor do que 6 no primeiro minuto ( $p = 0,44$ ), Apgar menor do que 6 no quinto minuto ( $p = 0,7$ ). Também, quando foram comparados os valores médios do Apgar do primeiro e do quinto minuto de vida das crianças que apresentaram HPIV com

os das crianças sem HPIV, não foram encontradas diferenças significativas ( $p = 0,20$  e  $0,70$ , respectivamente).

É importante relatar que o índice de Apgar, como indicativo de asfixia perinatal, vem recebendo críticas na literatura, principalmente quando relacionado a pré-termos extremos, abaixo de 30 semanas de idade gestacional<sup>33,34</sup>. Não se deve, portanto, baseado nos achados da associação não significativa entre Apgar e HPIV, afirmar que asfixia perinatal não é um fator significativo na patogênese das hemorragias.

O sofrimento perinatal crônico foi avaliado pela relação entre o peso de nascimento e a idade gestacional abaixo do percentil 10, considerado pequeno para a idade gestacional (PIG) segundo Battaglia e Lubchenco<sup>6</sup>. Apenas um dos trabalhos revisados cita uma associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre PIG e HPIV<sup>18</sup>. Já Ment e colaboradores<sup>27</sup>, em recente estudo multicêntrico com 505 prematuros, descreveram que no grupo com HPIV havia mais recém-nascidos apropriados para a idade gestacional (AIG) do que no grupo sem hemorragia ( $p = 0,03$ ). Outros autores estudaram, mas não encontraram associação significativa entre HPIV e recém-nascidos AIG ou PIG (8, 20, 32). Os dados deste estudo concordam com a maioria dos autores, não mostrando associação significativa entre os recém-nascidos PIG e a ocorrência de HPIV ( $p = 0,20$ ).

**Mortalidade:** no presente estudo não foi encontrada associação significativa entre presença de HPIV e óbito ( $p = 0,076$ ). Resultados semelhantes foram publicados por Enk e Procyanoy<sup>8</sup>, em que de um total de 16 óbitos, somente 3 tinham HPIV, enquanto nos 56 sobreviventes, 8 apresentaram HPIV ( $p = 0,96$ ). Já Feitosa<sup>7</sup> relatou em sua dissertação de mestrado uma associação significativa entre o obituário e a presença de HPIV em recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 2000g. Doze das 29 crianças que apresentaram hemorragia faleceram (41,4%), enquanto ocorreram apenas 7 óbitos entre 70 recém-nascidos sem hemorragia (10%;  $p < 0,001$ ). Entretanto, quando seus dados foram estratificados, considerando-se o peso de nascimento, esta associação perdeu significado estatístico ( $p = 0,25$ ).

Do presente estudo podem ser extraídas as seguintes conclusões:

a) A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) é um evento freqüente no recém-nascido pré-termo, sendo de natureza multicausal, com os vários fatores patogênicos agindo em combinações diferentes em cada caso, dificultando sua identificação etiológica. O achado de que quanto menor a idade gestacional maior a incidência de HPIV vem ao encontro do consenso na literatura de que o fator mais freqüentemente associado é a imaturidade do sistema vascular da matriz germinal, encontrada nos prematuros. A relação entre peso de nascimento e HPIV é, na verdade, reflexo da relação entre idade gestacional e HPIV. Quanto menor a idade gestacional maior a chance do peso também ser menor;

b) a maioria das HPIV ocorreu nos três primeiros dias de vida. As HPIV de ocorrência tardia, após a segunda semana de vida, quase sempre estão associadas a distúrbios de coagulação ou outro evento importante como convulsões, choque ou apnéia obstrutiva;

c) outros fatores predisponentes que se mostraram relacionados de forma significativa com a ocorrência da HPIV foram o parto vaginal, quando comparado ao parto cesáreo, e o sexo masculino, quando comparado ao feminino;

d) não houve associação significativa entre a ocorrência de HPIV e a evolução para óbito;

e) apesar da presente casuística ser insuficiente para determinar rotinas, sugere-se uma revisão no limite do peso de nascimento para o rastreamento das HPIV, na maioria das publicações estabelecido em 1500g. O limite de 1750g parece mais adequado: se apenas os menores de 1500g tivessem sido rastreados, 15 casos (38,5%) seriam perdidos. Considerando-se os casos abaixo de 1750g, a perda seria de apenas 3 casos (8%);

f) quanto à idade gestacional, o ponto de corte em 34 semanas parece adequado. Com este critério, 25 crianças não teriam sido examinadas e apenas 4 casos (10%) seriam perdidos.

Resumindo, tendo em conta a sensibilidade diagnóstica sem desperdício de recursos, uma rotina eficaz seria realizar os exames ultra-sonográficos em recém-nascidos com peso abaixo de 1750 g ou menos de 34 semanas de idade gestacional no terceiro ou quarto dias de vida e novamente entre 10 e 14 dias.

### Referências bibliográficas

1. Papile, LA. Periventricular-intraventricular Hemorrhage. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. St. Louis: CV Mosby Company; 1987. p.520-9.
2. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders; 1987 apud Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 425-6.
3. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119:417-23.
4. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Kofler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. J Pediatr 1978; 92:529-34.
5. Campos Filho N, Franco ELF. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditioned and conditioned maximum likelihood methods. Am J Epidemiol 1985; 129:439-44.
6. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967; 71:159.

7. Feitosa TLO. Hemorragia periventricular-intraventricular no recém-nascido pré-termo: fatores de risco, diagnóstico ultrassonográfico e evolução intra-hospitalar [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1992. 122 p.
8. Enk I, Procianny RS. Hemorragia periintraventricular no prematuro: incidência e fatores associados. *J pediatr (Rio J)* 1993; 69:230-4.
9. Philip AGS, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989; 84:797-801.
10. Allan WC. Intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1989; 4:s12-s22.
11. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J et al. Incidence and timing of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. In: Fanaroff AA, Klaus MH, eds. *Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby; 1994. p.182-4.
12. Perlman JM, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *AJDC* 1986; 140:1122-4.
13. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, Eitzman DV. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr* 1982; 100:599-605.
14. Anderson GD, Bada HS, Shaver DC et al. The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1091-101.
15. Horbar JD, Pasnick M, McAuliffe TL, Lucey JF. Obstetric events and risk of periventricular hemorrhage in premature infants. *Am J Dis Child* 1983; 137:678-81.
16. Van de Bor M, BelFV, Lineman R, Ruys JH. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *AJDC* 1986; 140:1125-30.
17. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995; 126: 272-9.
18. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980; 66:42-9.
19. Clark CE, Clyman RI, Roth RS, Sniderman SH, Lane B, Ballard RA. Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 1981; 99:625-28.
20. Ment LR, Oh W, Philip AGS, et al. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 1992;121:776-83.
21. McDonald MM, Koops BL, Johnson ML et al. Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1984; 74:32-6.
22. Leviton A, Fenton T, Kuban K et al. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol* 1991; 6:35-40.
23. Larroche JC, Bethmann O, Baudoin M, Couchard M. Brain damage in the premature infant: early lesions and new aspects of sequelae. *Ital J Neurol* 1986; 5:43-52.
24. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA et al. Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: timing and cerebral flow changes. *J Pediatr* 1984; 104:419-24.
25. O'Shea M, Savitz DA, Hage ML et al. Prenatal events and the risk of subependymal-intraventricular haemorrhage in very low birth-weight neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6:352-62.
26. Anderson GD, Bada HS, Sibai BM et al. The relationship between labor and route of delivery in the preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1382-90.
27. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:795-800.
28. Bejar R, Wozniak P, Allard M. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants: I- preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:357-63.
29. Amato M, Gambon R, Howald H, von Mural G. Correlation of raised cord-blood CK-BB and the development of peri-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Neuropediatrics* 1986; 17:173-4.
30. Amato M, Howald H, von Mural G. Neurological prognosis of high-risk preterm infants with peri-intraventricular hemorrhage and ventricular dilatation. *Eur Neurol* 1986; 25:241-7.
31. Cabral JA, Moreira ME, Diniz R et al. Hemorragia intracraniana em prematuros abaixo de 1500g: correlação clínico-ultra-sonográfica. *Anais do Congresso Latino Americano, 4 e Brasileiro, 12 de Perinatologia*. Rio de Janeiro:1990:18.
32. Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Baerts W, Brand R, Ruys JH. Outcome of periventricular-intraventricular hemorrhage at 2 years of age in very preterm infants admitted to a neonatal intensive care units in the Netherlands. *Neuropediatrics* 1988; 19:183-5.

## Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo C. Tavares

Rua Fernandes Tourinho, 840 - apto. 1402

CEP 30112-000 - Belo Horizonte - MG

Tel: (031) 281.3075 - Fax (031) 223.9552