



# Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study

*Incidência de hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso: análise de 15 anos*

Sérgio T. M. Marba<sup>1</sup>, Jamil P. S. Caldas<sup>2</sup>, Luís E. F. Vinagre<sup>2</sup>, Mônica A. Pessoto<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a incidência da hemorragia peri-intraventricular (HPIV) em recém-nascidos de muito baixo peso.

**Métodos:** Foi realizado estudo de coorte prospectiva de recém-nascidos de muito baixo peso ao longo de 15 anos. Excluíram-se aqueles sem avaliação por ultrassonografia cerebral, com má-formação do sistema nervoso central ou falecidos antes de 24 horas de vida. Os exames foram realizados através da fontanela anterior, utilizando-se ecógrafo Aloka® 620 e transdutor de 5 MHz, entre o primeiro e o terceiro dia de vida, e também no sétimo e no 28º dia de vida e/ou na alta hospitalar. A incidência foi analisada pelo teste de qui-quadrado de tendência ou pelo Cochran-Armitage test, e pelo modelo de regressão linear simples (curva de tendência logarítmica). Para avaliação dos possíveis fatores associados, analisaram-se dados obstétricos, perinatais e neonatais nos períodos de 1991/1994 e 2002/2005, com cálculo do teste de qui-quadrado / Fisher e do risco relativo. O nível de significância foi de 5%.

**Resultados:** Nasceram 1.777 crianças de muito baixo peso, e 1.381 (77,7%) foram avaliadas. Dessas, 289 (20,9%) apresentaram HPIV. A distribuição anual mostrou queda na incidência, de 50,9% em 1991 para 11,9% em 2005 ( $p < 0,0001$ ). A HPIV apresentou queda em todas as faixas de peso e nos grupos com grau I/II e III/IV. Observaram-se diferenças relacionadas a uso de esteroide antenatal, sexo masculino, peso  $< 1.000$  g, doenças de membranas hialinas, ventilação mecânica, uso de surfactante, canal arterial e sepse.

**Conclusão:** Houve queda significativa na incidência da doença em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer durante o período analisado.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):505-11: Hemorragia cerebral, recém-nascido prematuro, ultrassonografia.*

## Abstract

**Objective:** To assess the incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage (PIVH) in very low birth rate neonates.

**Methods:** This was a prospective cohort study conducted on a sample of very low birth weight infants over a 15-year period. Neonates who did not undergo cerebral ultrasonography, had malformations affecting the central nervous system, or died within the first 24 hours of life were excluded. Ultrasonography was performed through the anterior fontanelle using an Aloka® 620 scanner with a 5 MHz probe, between days 1 and 3 of life, at 7 days, and at 28 days (or at discharge). Incidence was analyzed by means of the chi-square test for trend or Cochran-Armitage test and through a simple linear regression model with a logarithmic trendline as the output. For assessment of potential associated factors, a variety of obstetric, perinatal, and neonatal data collected between 1991–1994 and 2002–2005 were analyzed, using the chi-square and Fisher's exact tests for statistical analysis. The significance level was set at 5%.

**Results:** Of 1,777 very low birth weight infants born during the study period, 1,381 (77.7%) were examined. Of these, 289 (20.9%) had PIVH. The yearly distribution of cases showed a progressive decline in incidence, from 50.9% in 1991 to 11.9% in 2005 ( $p < 0.0001$ ). The incidence of PIVH decreased across all weight ranges as well as at grades I/II and III/IV. Significant differences in antenatal corticosteroid use, gender (male), weight ( $< 1,000$  g), hyaline membrane disease, mechanical ventilation, administration of surfactant, patent ductus arteriosus, and sepsis were found.

**Conclusion:** The incidence of PIVH in very low birth weight infants declined significantly during the study period.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):505-11: Cerebral hemorrhage, premature birth, ultrasonography.*

1. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
2. Neonatologista. Mestre em Pediatria, FCM, UNICAMP, Campinas, SP. Médico assistente, Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), UNICAMP, Campinas, SP.
3. Neonatologista. Doutora em Pediatria, FCM, UNICAMP, Campinas, SP. Médica assistente, Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), UNICAMP, Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Marba ST, Caldas JP, Vinagre LE, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):505-11.

Artigo submetido em 01.06.11, aceito em 19.08.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2137>

## Introdução

A hemorragia intracraniana ainda é a principal patologia neurológica do recém-nascido. Sua manifestação mais comum é a hemorragia peri-intraventricular (HPIV), sendo as outras manifestações, a hemorragia subdural, a subaracnóidea e a cerebelar, menos frequentes. A HPIV é quase exclusiva de recém-nascidos pré-termo e está intimamente relacionada a uma lesão multifatorial da matriz germinativa. É bastante rara nas crianças nascidas a termo, nas quais a fisiopatologia não é muito bem definida<sup>1</sup>.

Sua frequência pode variar, na medida em que reflete, em última análise, a situação local de cada unidade de terapia intensiva e as intervenções às quais os recém-nascidos de risco são submetidos. Na literatura, a incidência da doença varia de 3,7 a 44,68%<sup>2-6</sup>. No Brasil, a incidência tem variado entre 26 e 51%<sup>7,8</sup>.

A partir da década de 1980, tem havido uma tendência à diminuição significativa da doença, promovida pela melhora do atendimento global ao recém-nascido e pela implementação de boas práticas para sua prevenção, mesmo com o número crescente de nascimentos de crianças de muito baixo peso<sup>9-11</sup>.

A partir de 1990, nosso Serviço de Neonatologia tem sistematicamente feito rastreamento dos recém-nascidos de risco para a HPIV e acompanhado a evolução da tendência da ocorrência da doença. O presente trabalho mostra os resultados desse acompanhamento de 15 anos e aponta algumas medidas que podem ter contribuído para as mudanças nos índices da doença.

## Métodos

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva. Os sujeitos do estudo foram recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1.500 g, internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal no período entre abril de 1991 e dezembro de 2005, e que tinham sido submetidos a ultrassonografia transfontanelar para diagnóstico de HPIV. Os recém-nascidos foram agrupados por peso em faixas de 250 g (< 750 g, 751 a 1.000 g, 1.001 a 1.250 g e 1.251 a 1.499 g), para efeito de comparação das taxas de incidência.

Foram excluídos os recém-nascidos portadores de qualquer tipo de malformação cerebral, aqueles em que não foi realizada a ultrassonografia e os que evoluíram para óbito nas primeiras 24 horas de vida.

A HPIV foi definida como a presença de imagem hiperecogênica na região periventricular ou intraventricular, compatível com a doença e diagnosticada pela ultrassonografia. Foram considerados quatro diferentes graus: I - hemorragia restrita à matriz germinativa; II - hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular; III - hemorragia intraventricular com dilatação ventricular e IV - hemorragia parenquimatosa<sup>2</sup>. A hemorragia foi considerada leve nos graus I e II e grave nos graus III e IV.

O diagnóstico foi feito por exame ultrassonográfico, realizado com o aparelho Aloka 620® e um transdutor de

5 mHz. Os exames foram realizados à beira do leito, segundo o protocolo do nosso Serviço, que consiste em avaliar todos os recém-nascidos com peso inferior a 1.500 g, seriadamente, nos seguintes momentos: até 72 horas de vida, com 1 semana e com 28 dias de vida ou no momento da alta, tolerando-se uma variação de aproximadamente 24 horas para cada exame.

Os dados coletados foram registrados em fichas do protocolo de atendimento e posteriormente transferidos para o programa estatístico SPSS 7.5 for Windows. Não houve determinação do tamanho amostral, pois se trata de trabalho de avaliação de incidência no qual se analisaram todas as crianças do período. Para a análise estatística, foi utilizado o teste de qui-quadrado de tendência ou o Cochran-Armitage *test* para verificar a hipótese de aumento ou diminuição na incidência ao longo dos anos, e a incidência anual foi estudada pelo modelo de regressão linear simples e apresentada na forma de curva de tendência logarítmica. O nível de significância aceito foi de  $p < 0,05$ , com intervalo de confiança de 95%.

Para avaliar os possíveis fatores associados à tendência do evento, foi analisada a ocorrência de dados obstétricos, perinatais e neonatais em dois períodos distintos - 1991 a 1994 e 2002 a 2005 -, determinados estrategicamente para caracterizar os extremos das etapas da coleta de dados. Foram calculados o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário, e o risco relativo das diferenças observadas nos dois períodos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o estudo.

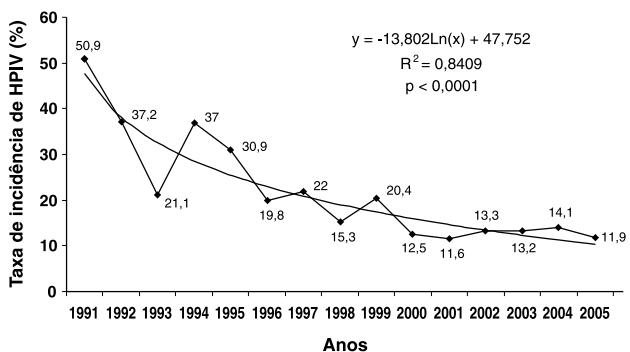
## Resultados

Nasceram durante o período avaliado 45.652 crianças, das quais 1.777 apresentaram peso abaixo de 1.500 g (3,9%). Foram excluídas do estudo 17,5% por óbito precoce, 0,9% por má-formação cerebral e 3,8% por exames não realizados, permanecendo para análise 1.341 recém-nascidos.

No período analisado, 289 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer apresentaram HPIV (20,9%). A distribuição por ano mostrou uma queda no total de HPIV da ordem de 50,9% em 1991 para 11,9% em 2005. A menor taxa de HPIV foi observada em 2001 (11,6%). Essa queda foi estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Os valores anuais da incidência e a curva de tendência de HPIV ao longo dos 15 anos do estudo estão mostrados na Figura 1.

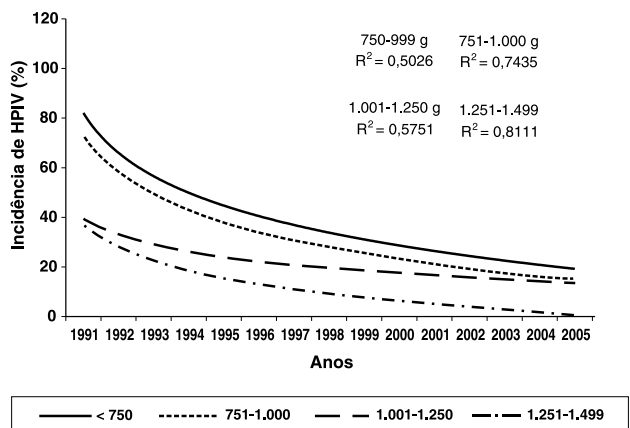
A distribuição da HPIV segundo as faixas de peso mostrou uma taxa de incidência mais elevada nos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 750 g (32,6%) e mais baixa (11,6%) naqueles com peso de nascimento entre 1.251 e 1.499 g.

A distribuição da HPIV ao longo dos anos apresentou uma queda estatisticamente significativa na sua incidência em todas as faixas de peso. A tendência de queda foi mais acentuada no grupo de recém-nascidos com peso < 750 g. O grupo que permaneceu mais estável foi o da faixa de peso entre 1.001 e 1.250 g (Figura 2).



HPIV = hemorragia peri-intraventricular.

**Figura 1** - Incidência e curva de tendência geral da hemorragia peri-intraventricular durante o período de 1991 a 2005



HPIV = hemorragia peri-intraventricular.

**Figura 2** - Curva de tendência de hemorragia peri-intraventricular segundo o ano e o peso ao nascimento

Considerando-se a distribuição por graus de HPIV em I/II (formas leves) e III/IV (formas graves), observou-se uma queda estatisticamente significativa em ambos os grupos. A tendência à diminuição foi mais acentuada para os graus mais leves (Figura 3). As formas mais leves da doença foram as predominantes nas crianças de peso de nascimento maiores que 1.000 g, ocorrendo o inverso nas faixas de peso menores.

Considerando-se os dois períodos analisados, observaram-se diferenças estatisticamente significativas em variáveis obstétricas, perinatais e neonatais, conforme a Tabela 1.

**Discussão**

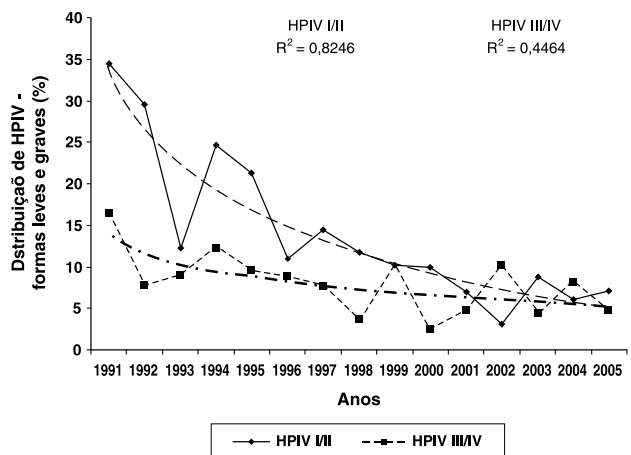
O trabalho reuniu um número expressivo de recém-nascidos de alto risco para o desenvolvimento da HPIV. A exclusão dos recém-nascidos com óbito nas primeiras 24 horas de vida deveu-se ao fato de ser necessário um tempo entre o sangramento e sua visualização na ultrassonografia, uma vez

que esse aparelho detecta o fenômeno físico da formação do coágulo. Embora se saiba que a maior parte das HPIV ocorre até o fim da primeira semana de vida, o momento exato do sangramento ainda é controverso<sup>1,12</sup>.

Houve uma perda pequena de pacientes ao longo dos 15 anos do trabalho (3,8%), o que pode ser explicado pelo fato de o exame ser realizado na própria unidade e à beira do leito, sem interferir na dinâmica de atendimento ao recém-nascido. O treinamento adequado de dois médicos neonatologistas do próprio Serviço permitiu que o exame fosse realizado sistematicamente e não houvesse dependência de outros profissionais. Também é importante destacar que a ultrassonografia transfontanelar constitui um excelente método de diagnóstico da HPIV, com altas taxas de sensibilidade e especificidade na detecção da hemorragia em recém-nascidos pré-termo, comparáveis às dos exames feitos pelo método de ressonância magnética<sup>12</sup>.

A referida perda não parece ter contribuído para falsear os resultados do trabalho, pois foi relativamente homogênea ao longo dos anos. Além disso, as crianças eram de pesos maiores e de menor risco para a doença, de modo que sua influência final nos dados de incidência da doença pode ser considerada desprezível.

A opção de se trabalhar com o peso de nascimento se justifica pela falta de confiabilidade na medição da idade gestacional. Esta, teoricamente, deveria ser a variável mais relevante, pois entre a 26ª e a 32ª semanas ocorre o período de grande proliferação da matriz germinativa, sítio inicial da HPIV. Após esse período, ocorre uma involução dessa região e diminuiriam os riscos de sangramento. No entanto, a avaliação da idade gestacional baseia-se em métodos não muito confiáveis em nosso meio: amenorreia, ecografia fetal e métodos de avaliação clínica. Em virtude dessa dificuldade, que é universal, o peso do recém-nascido é a variável mais frequentemente utilizada na definição do grupo de risco para HPIV.



HPIV = hemorragia peri-intraventricular.

**Figura 3** - Curva de tendência para as formas leves e graves de hemorragia peri-intraventricular no período de 1991 a 2005

**Tabela 1** - Variáveis obstétricas, perinatais e neonatais nos dois períodos de estudo - 1991 a 1994 (período I) e 2002 a 2005 (período II)

	Período I	Período II	p	RR (IC95%)
Idade mãe > 20 anos	88 (83,0%)	37 (74,5%)	0,2712	0,85 (0,62-1,17)
Sem pré-natal	23 (22,6%)	8 (16,3%)	0,375	0,89 (0,69-1,13)
Hipertensão arterial	29 (27,4%)	13 (26,5%)	0,914	0,99 (0,78-1,25)
CE antenatal	25 (23,6%)	28 (57,1%)	0,0001	0,59 (0,44-0,80)
Parto vaginal	55 (51,2%)	25 (49,0%)	0,736	0,96 (0,78-1,19)
Gestação única	87 (72,0%)	40 (81,6%)	0,946	0,99 (0,75-1,31)
Sexo masculino	68 (64,0%)	19 (38,8%)	0,003	0,71 (0,56-0,91)
Peso ≤ 1.000 g	37 (35,0%)	29 (59,2%)	0,004	1,38 (1,09-1,76)
Id. gest. < 32 semanas	90 (85,0%)	46 (93,9%)	1,000	1,01 (0,63-1,62)
Com reanimação	59 (55,7%)	31 (63,7%)	0,372	1,10 (0,89-1,36)
DMH	42 (27,6%)	33 (67,3%)	0,001	1,43 (1,14-1,8)
Ventilação mecânica	54 (42,5%)	43 (91,5%)	< 0,0001	1,70 (1,42-2,5)
Uso de surfactante	6 (5,6%)	32 (65,3%)	< 0,0001	5,41 (2,59-11,32)
Infecção	46 (43,4%)	36 (73,5%)	0,0004	1,47 (1,18-1,82)
PCA	17 (16,0%)	24 (49,0%)	0,0001	1,88 (1,29-2,74)

CE = corticosteroide; DMH = doença de membranas hialinas; IC95% = intervalo de confiança de 95%; Id. gest. = idade gestacional; PCA = persistência do canal arterial; RR = risco relativo.

No período analisado, a incidência de HPIV em recém-nascidos com peso menor que 1.500 g apresentou uma queda estatisticamente significativa, de 51% em 1991 para 12% em 2005. Essa queda ocorreu apesar do aumento da taxa de sobrevivência de recém-nascidos pré-termo observado em nosso Serviço, mantendo-se quase constante a proporção de recém-nascidos de extremo baixo peso em relação ao número total de nascidos vivos.

A distribuição da HPIV por faixa de peso identificou um acentuado predomínio em crianças de menores pesos, o que está de acordo com a literatura vigente. Observando-se a tendência de queda por faixa de peso, o decréscimo ocorreu em todas elas. No entanto, a comparação entre as diferentes faixas mostra que a diminuição na ocorrência da HPIV em crianças menores foi mais acentuada e que, na faixa de peso acima de 1.250 g, a doença tendeu a desaparecer. Essa tendência de queda tem sido observada mundialmente desde a década de 1980<sup>1,9,13</sup>. Em 1998, Sheth<sup>14</sup> descreveu uma queda na incidência de HPIV (de 29,7% para 14,4%) em um período de 10 anos, ao analisar 867 recém-nascidos com peso abaixo de 1.500 g entre 1986 e 1995.

Analisando possíveis fatores de risco associados à queda na incidência de HPIV, observamos que alguns eventos comumente associados à doença, tais como idade materna, pré-natal e parto vaginal, não apresentaram diferenças significativas ao longo dos 15 anos do estudo. Por outro lado, observamos um aumento na proporção de crianças de muito baixo peso e uma diminuição de recém-nascidos do sexo masculino.

Assim, o decréscimo nas taxas de incidência da doença pode ser atribuído a uma melhoria no cuidado global do recém-nascido, embora algumas práticas não tenham relação direta com a ocorrência da doença.

Nos 15 anos do estudo, o uso antenatal de corticosteroide aumentou consideravelmente em nossa instituição, o que tem sido apontado na literatura como fator protetor para o desenvolvimento da HPIV, agindo tanto de forma indireta, por indução da maturidade pulmonar e da estabilização hemodinâmica, como por sua ação direta na maturação dos vasos da matriz germinativa<sup>15,16</sup>. Um trabalho nacional demonstrou que o uso antenatal de corticosteroide reduziu significativamente a ocorrência de formas graves de HPIV em recém-nascidos pré-termo<sup>17</sup>. No entanto, a utilização do medicamento no Brasil ainda não tem ocorrido de modo generalizado e padronizado. Dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais englobando oito centros universitários mostraram que o uso da medicação variou de 12,5% a 87,5%<sup>18</sup>.

O uso do surfactante pulmonar exógeno para tratamento da síndrome do desconforto respiratório também foi implementado e utilizado amplamente durante o período do estudo. Como a insuficiência respiratória e a ventilação mecânica estão associadas à HPIV, houve a expectativa de que o medicamento promovesse a redução de sua incidência. No entanto, essa evidência não foi claramente demonstrada na maioria dos estudos. Isso é válido especialmente para os recém-nascidos abaixo de 27 semanas de idade gestacional, e muito provavelmente está relacionado à imaturidade pulmonar extrema dessas crianças e à origem multifatorial

da HPIV. Tampouco o modo profilático mostrou ser superior em relação ao modo resgate na prevenção da HPIV geral e das suas formas graves. O tipo de surfactante também não mostrou ser um fator de proteção contra a doença. Uma vez que o surfactante passou a ser aprovado formalmente no tratamento da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, é pouco provável que estudos controlados por placebo possam vir a ser realizados<sup>19,20</sup>.

Chama a atenção que, no período estudado, alguns fatores especialmente conhecidos como relacionados ao desenvolvimento da hemorragia continuaram a estar presentes, tais como uso de ventilação mecânica, sepse, persistência do canal arterial e distúrbios hemodinâmicos. Como as taxas de HPIV diminuíram significativamente ao longo do tempo, procuramos verificar na unidade onde foi realizado o estudo quais mudanças poderiam justificar tal achado.

Nos 15 anos do estudo, a unidade passou por grandes mudanças, tanto na área tecnológica quanto na de humanização. Observa-se que a queda na incidência da HPIV ocorreu de maneira mais expressiva a partir do ano de 1996. Esse período coincide com uma reforma de área física da unidade, após um período de turbulência caracterizado por altas taxas de ocupação e pela inadequação da área física, de material e de pessoal. Foram feitos investimentos consideráveis na aquisição de equipamentos e na contratação de médicos e enfermeiros, e também foi dado início ao programa de regionalização do atendimento neonatal. Synnes et al. demonstraram que a incidência de HPIV grave em 17 unidades neonatais canadenses não estava relacionada apenas às características dos recém-nascidos, mas também, e de modo importante, aos aspectos estruturais da organização das unidades, incluindo pessoal, relação do número de profissionais por leito e existência de serviços especializados<sup>21</sup>.

Em relação ao manuseio do recém-nascido, especialmente do pré-termo extremo e de muito baixo peso, ocorreram mudanças importantes na unidade. O processo de reanimação em sala de parto passou a seguir, em 1996, as normas preconizadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria, com treinamento dos médicos assistentes e residentes e da equipe de enfermagem. Com isso, a reanimação passou a ser mais eficaz, evitando-se tanto a hipo como a hipertermia ao nascimento, e a infusão de soluções hiperosmolares e expansoras passou a ser mais restrita.

Além disso, a ventilação mecânica dos recém-nascidos passou a ser realizada com aparelhos mais modernos, e foram adotadas medidas que atenuaram o desconforto gerado pelo processo de ventilação, como a analgesia criteriosa e a contenção do recém-nascido. Sabe-se que a ventilação pode desencadear aumento significativo na pressão intracraniana, medida através da pressão na fontanela anterior, e alteração na frequência cardíaca e na pressão arterial do recém-nascido<sup>22</sup>. Mais ainda, os movimentos respiratórios espontâneos dos recém-nascidos que não estão coordenados com aqueles promovidos pelo aparelho também levam a alterações significativas na hemodinâmica cerebral.

Do mesmo modo, o processo de ventilação tem mudado ao longo dos anos, de forma a torná-la menos agressiva e

a aceitar valores sanguíneos de  $pCO_2$  mais amplos do que os anteriormente aceitos, evitando, assim, tanto a hipocarbica como a hipercarbica mais acentuadas, que, em virtude de reduzirem agudamente o fluxo sanguíneo cerebral, são deletérias ao cérebro em desenvolvimento das crianças pré-termo<sup>23</sup>.

Um papel importante tem sido atribuído à aspiração traqueal rotineira na gênese da HPIV. Está bem documentado que ocorrem alterações na pressão arterial, no fluxo sanguíneo cerebral e na pressão intracraniana durante esse procedimento. Ainda que não haja nível de evidência para suportar essa afirmativa, é consenso que tal prática deve ser individualizada e seletiva<sup>22</sup>. O manejo hemodinâmico dos recém-nascidos também passou por grandes mudanças e sofreu individualização, especialmente em relação às medidas de pressão arterial rotineiras, ao controle e manipulação mais refinados das drogas vasoativas e ao desestímulo ao uso de expansores, especialmente de modo repetido, uma vez que tanto a hipotensão como a hipertensão arterial estão relacionadas à flutuação do fluxo sanguíneo cerebral<sup>11,24</sup>.

A partir do ano 2000, a unidade também passou a incorporar ao atendimento neonatal uma série de medidas e práticas humanizadas, visando a prevenção da hemorragia cerebral e do dano cerebral isquêmico e a promoção de um neurodesenvolvimento mais adequado. Após o nascimento prematuro, o recém-nascido é colocado em um ambiente desfavorável e está sujeito a uma série de estímulos nocivos ao seu desenvolvimento<sup>25,26</sup>. A internação coincide com o período fetal crítico de rápido crescimento e maturação cerebral, único na vida humana. Há, nessa fase, uma grande multiplicação de células gliais e o desenvolvimento da mielinização, da sinaptogênese e da organização cerebral como um todo, uma vez que, com 20 semanas de gestação, já ocorreu a maior parte do processo de proliferação e migração neuronal, e a maioria dos neurônios encontra-se em seu local definitivo no córtex cerebral.

De acordo com a literatura vigente, adotaram-se as seguintes medidas: diminuição do barulho, manuseio mínimo e orientado da criança, diminuição da luminosidade, uso criterioso de analgésicos e sedativos, posicionamento do recém-nascido dentro da incubadora, bem como manutenção do estado hemodinâmico e uso mais gentil da ventilação mecânica, como já citado anteriormente<sup>11,24-26</sup>.

Als et al.<sup>25</sup> demonstraram que recém-nascidos pré-termo com extremo baixo peso submetidos a um programa de cuidados individualizados apresentaram uma incidência significativamente menor de hemorragia intraventricular, em comparação com aqueles que receberam cuidado padrão. Além disso, apresentaram menor duração de ventilação assistida e de uso suplementar de oxigênio, menor incidência de displasia broncopulmonar e pneumotórax, alimentação oral mais precoce, maior ganho de peso diário, internação hospitalar mais curta e custos hospitalares menores. Aos 9 meses de idade, essas crianças apresentavam índices de neurodesenvolvimento melhores que os do grupo-controle.

Trabalhos clínicos e laboratoriais têm sugerido que recém-nascidos pré-termo têm uma sensibilidade aumentada

quando submetidos a dor, e que estímulos dolorosos repetidos levam ao desenvolvimento de períodos prolongados de hiperalgesia e estados contínuos de estresse e desorganização. Alterações fisiológicas agudas desencadeadas pela dor ou por estímulos estressantes podem atuar como fatores causais ou agravantes da hemorragia intraventricular precoce e das lesões isquêmicas que levam à leucomalácia<sup>27</sup>.

Pesquisas têm demonstrado que analgésicos opioides podem ser úteis para promover a estabilidade hemodinâmica, a sincronia respiratória e a diminuição na incidência de HPIV de grau III/IV em crianças sob ventilação mecânica<sup>28</sup>. No entanto, um estudo sobre o efeito da morfina em recém-nascidos pré-termo ventilados, realizado por Anand et al.<sup>29</sup>, não observou redução na frequência de HPIV grave e de leucomalácia periventricular e na morte dessas crianças. Esse trabalho tem gerado grande polêmica entre os especialistas; portanto, ainda necessitamos de mais pesquisas para elucidar a questão, e o que se preconiza é o uso criterioso, e não generalizado, da morfina, bem como não utilizá-la em pacientes com instabilidade hemodinâmica importante.

Todas as práticas acima têm como ponto comum corrigir ou atenuar as alterações hemodinâmicas dos recém-nascidos, as quais levam a aumento, queda ou flutuação do fluxo sanguíneo cerebral e, em última análise, determinam a gênese da HPIV. Tais práticas estão englobadas no que tem sido denominado como implementação de melhores práticas para prevenção de hemorragia cerebral e lesão cerebral isquêmica em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer<sup>11-26</sup>.

Neste estudo, pudemos observar que, acompanhando a tendência de queda na incidência geral de HPIV, a redução da doença ocorreu em todos os seus graus, tendo sido mais acentuada nos graus I e II. Além disso, quanto menor o peso do recém-nascido, maior a concentração de hemorragias graves; portanto, em crianças com maior peso, há o predomínio de hemorragias mais leves.

A distribuição de níveis de gravidade da HPIV em relação ao peso dos recém-nascidos reflete, devido aos avanços tecnológicos, o decréscimo na taxa de mortalidade em crianças cada vez menores, as quais estão dentro do grupo de maior risco de desenvolver a doença<sup>30</sup>.

A redução das HPIVs em recém-nascidos sobreviventes, principalmente as de maior gravidade, pode representar um benefício às crianças, na medida em que está associado a esses graus mais graves um prognóstico desfavorável. As sequelas neurológicas estão associadas a danos motores, cognitivos e globais, em função da diminuição da mielina e do número de axônios, dendritos, neurônios e sinapses<sup>31</sup>.

Embora exista certo otimismo em relação ao prognóstico de recém-nascidos com HPIVs graves, devido a estudos que têm evidenciado uma certa plasticidade cerebral no neurodesenvolvimento a longo prazo, anormalidades ultrassonográficas graves e exame neurológico alterado indicam uma lesão cerebral mais grave e, portanto, com menor potencial de recuperação<sup>32</sup>.

Vários estudos têm mostrado ampla evidência de que os graus III e IV da HPIV estão relacionados com alterações no desenvolvimento neurológico. Ment et al.<sup>31</sup> mostraram que, aos 12 anos de idade, 60% dos recém-nascidos sobreviventes

pesando entre 600 g e 1.250 g com HPIV III/IV apresentavam paralisia cerebral, 70% tinham retardo mental e 92% necessitavam de reabilitação.

Dados da Vermont Oxford Network e da National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network estimam que, nos EUA, nasceram 5.800 crianças com HPIV III/IV no ano de 2003. Considerando-se uma taxa de sobrevivência de 70%, 3.045 crianças apresentaram retardo mental secundário à doença, o que levaria a um custo de tratamento superior a 3 bilhões de dólares por criança<sup>33</sup>.

Em nosso país, não temos estimativas de custo de tratamento, mas a redução de pacientes com graus graves de HPIV, como evidenciado neste estudo, representa importante economia de recursos, principalmente para países em desenvolvimento.

Em conclusão, o presente estudo evidenciou uma tendência à queda nas taxas de incidência de HPIV global e por graus ao longo dos anos, em todas as faixas de peso. Esses resultados apontam que houve mudanças importantes na unidade de terapia intensiva em questão, com a implementação de práticas que visam minimizar os riscos de os recém-nascidos desenvolverem a doença. Acreditamos que esses resultados fornecem à equipe de atendimento multiprofissional um retorno favorável com relação às suas práticas diárias com o recém-nascido e oferecem a oportunidade às crianças, bem como aos seus familiares e a toda a sociedade, de terem uma perspectiva de vida mais digna e com qualidade.

## Referências

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 517-88.
2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J. Pediatr.* 1978;92:529-34.
3. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28:104-10.
4. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F86-90.
5. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1086-90.
6. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:147.e1-8.
7. Marba ST. Hemorragia periventricular-intraventricular: incidência em recém-nascidos vivos e sua associação com idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino e óbito neonatal [dissertação]. Campinas, SP: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 1993.

8. Leone CR, Sadeck LS, Almeida MF, Draque CM, Guinsburg R, Marba S, et al. Brazilian neonatal research network (BNRN): very low birth weight (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, 2001, Baltimore, MD, USA. *Pediatr Res*. 2001;49:405A.
9. Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. [Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s](#). *Pediatrics*. 1989;84:797-801.
10. Cooke RW. [Trends in preterm survival and incidence of cerebral haemorrhage 1980-9](#). *Arch Dis Child*. 1991;66:403-7.
11. McLendon D, Check J, Carteaux P, Michael L, Moehring J, Secrest JW, et al. [Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants](#). *Pediatrics*. 2003;111:e497-503.
12. O'Shea TM, Counsell SJ, Bartels DB, Dammann O. [Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants](#). *Early Hum Dev*. 2005;81:263-71.
13. Strand C, Laptook AR, Dowling S, Campbell N, Lasky RE, Wallin LA, et al. Neonatal intracranial hemorrhage: I. Changing pattern in inborn low-birth-weight infants. *Early Hum Dev*. 1990;23:117-28.
14. Sheth RD. [Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage](#). *J Child Neurol*. 1998;13:261-4.
15. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol*. 1999;276:R283-9.
16. Roberts D, Dalziel S. [Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454.
17. Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, de Araujo Peres C, Russo RH, Kopelman BI, et al. [Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality](#). *Sao Paulo Med J*. 2003;121:45-52.
18. Martinez FE, Mussi-Pinhata MM, Linhares NJ, Marba S, Neto AA, Procianny R, et al. [Uso antenatal de corticosteroide e condições de nascimento de pré-termos nos hospitais da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais](#). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26:177-84.
19. Soll RF. [Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001149.
20. Soll RF, Morley CJ. [Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510.
21. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, et al. [Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage](#). *Med Care*. 2006;44:754-9.
22. Friesen RH, Honda AT, Thieme RE. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth Analg*. 1987;66:874-8.
23. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. [Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants](#). *Pediatrics*. 2007;119:299-305.
24. Carteaux P, Cohen H, Check J, George J, McKinley P, Lewis W, et al. [Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants](#). *Pediatrics*. 2003;111:e489-96.
25. Als H, Duffy FH, McAnulty GB. Effectiveness of individualized neurodevelopmental care in the newborn intensive care unit (NICU). *Acta Paediatr Suppl*. 1996;416:21-30.
26. Vandenberg KA. [Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU: A practice guideline](#). *Early Hum Dev*. 2007;83:433-42.
27. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, de Almeida MF, Peres C de A, Miyoshi MH. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr*. 1998;132:954-9.
28. Perlman JM. [Morphine, hypotension, and intraventricular hemorrhage in the ventilated premature infant](#). *Pediatrics*. 2005;115:1416-8.
29. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. NEOPAIN Trial Investigators Group. [Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial](#). *Lancet*. 2004;363:1673-82.
30. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, et al. [Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome](#). *Pediatr Neurol*. 2006;35:85-92.
31. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC et al. [Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial](#). *Pediatrics*. 2000;105:485-91.
32. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. [Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age](#). *Pediatrics*. 2005;116:333-41.
33. Ment LR, Allan WC, Makuch RW, Vohr B. [Grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and Bayley scores predict outcome](#). *Pediatrics*. 2005;116:1597-8.

Correspondência:  
 Sérgio Tadeu Martins Marba  
 Rua Paulo Setúbal, 335 - Apto. 64 - Botafogo  
 CEP 13020-240 - Campinas, SP  
 E-mail: sergiomarba@yahoo.com.br