

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia periventricular-intraventricular (HPIV) é, atualmente, uma das manifestações de lesão cerebral mais comumente encontradas no período neonatal. É característica do recém-nascido prematuro, e constitui-se, neste grupo, em causa freqüente de morbi-mortalidade.

A importância da HPIV deve-se não somente à sua alta incidência, mas também às inúmeras complicações que se encontram associadas aos casos mais graves, nos quais há riscos de seqüelas futuras, como convulsões e distúrbios do desenvolvimento neuropsicomotor.

A magnitude do problema está relacionada, ainda, à alta freqüência de partos prematuros e ao aumento progressivo das taxas de sobrevivência destes recém-nascidos. Nos Estados Unidos da América (EUA), a proporção de nascidos vivos com peso de nascimento inferior a 1500 g aumentou de 1,17% para 1,24% entre as décadas de 70 e 80. Isto representou, em números absolutos, o nascimento de 50.000 crianças ao ano, com peso menor que 1.500 g (KIELY e SUSSER, 1992).

No Brasil, um percentual semelhante de recém-nascidos de muito baixo peso foi encontrado em um estudo de 10.235 nascimentos, ocorridos em 9 hospitais do município de São Paulo, entre junho e novembro de 1991. Neste estudo, 184 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g perfizeram um total de 1,8% dos nascimentos (GRUPO COLABORATIVO DE ESTUDOS PERINATAIS, 1996).

A DIVISÃO DE EPIDEMIOLOGIA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA (1996), registrou neste município 37.508 nascidos vivos durante o ano de 1995, dos quais 273 (0,7%) apresentavam peso de nascimento inferior a 1500 g.

Em paralelo ao aumento do percentual de nascimentos prematuros, tem sido observado um declínio constante das taxas de mortalidade neonatais. FANAROFF et al. (1995), em um estudo multicêntrico, que envolveu 12 centros de tratamento intensivo neonatal nos EUA, relataram um decréscimo da mortalidade entre os recém-nascidos de muito baixo peso de 26%, observada no período compreendido entre 1987 e 1988, para 19% no período de 1991 a 1992.

ROTH et al. (1995) ao analisar, retrospectivamente, os dados de 12.960 recém-nascidos, admitidos em 9 centros de cuidado intensivo neonatal na Flórida, EUA, entre os anos de 1980 e 1993, observaram uma diminuição da mortalidade de 53,1% para 44,4% no grupo de recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 750 g; de 24,7% para 17% entre os recém-nascidos com peso de 751 a 1000 g; de 11,8% para 7,4% entre aqueles com peso entre 1001 e 1250 g, e de 6,1% para 4,4% no grupo cujo peso era de 1251 a 1500 g.

Recentemente, SHETH (1998) também demonstrou um declínio estatisticamente significativo da mortalidade entre recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g. A mortalidade neste grupo que era de 30% em 1986, passou para 12% em 1995.

O decréscimo da mortalidade em prematuros tem sido atribuído aos avanços tecnológicos introduzidos nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal, principalmente no que diz respeito às técnicas de ventilação mecânica, e à utilização do surfactante exógeno.

Estes dados levaram alguns autores a sugerir, no início dos anos 90, a possibilidade de um aumento da incidência de HPIV, às custas de um percentual maior de sobreviventes entre uma população particularmente susceptível a esta complicação.

Relatos recentes (SHETH, 1998) não evidenciaram aumento da incidência de HPIV. Portanto, novos estudos são necessários para se confirmar a tendência ao declínio da incidência de HPIV observado entre o fim da década de 80 e meados da década de 90.

Ainda que isto se confirme, não se torna menos importante a ocorrência desta complicação no contexto do tratamento intensivo neonatal. Uma vez que a incidência de HPIV encontra-se diretamente relacionada ao grau de prematuridade, e que as taxas de mortalidade neonatal vêm sofrendo decréscimos consideráveis entre recém-nascidos de muito baixo peso, a HPIV permanece como um problema clínico que pode afetar mais de 20% dos recém-nascidos de risco.

A principal estratégia para reduzir os riscos de danos neurológicos, decorrentes da HPIV nos recém-nascidos prematuros, consiste na sua prevenção (VOHR e MENT, 1996). Para isto, inúmeros aspectos devem ser esclarecidos. O conhecimento do momento em que a HPIV ocorre com maior frequência, de quando e como ocorre sua eventual progressão são essenciais para que se possa identificar os fatores de risco envolvidos na sua gênese e, assim, estabelecer medidas eficazes para sua prevenção.

Diante destas questões, muitas das quais permanecem sem respostas, propôs-se a realização deste trabalho. Neste, após revisão da literatura sobre os principais aspectos que caracterizam a HPIV, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos, quanto à frequência desta complicação na população estudada e aos fatores de risco relacionados à sua ocorrência.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a frequência de hemorragia periventricular-intraventricular em recém-nascidos prematuros internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
- Determinar o momento da ocorrência e a evolução da hemorragia periventricular-intraventricular.
- Correlacionar a ocorrência e a progressão da hemorragia periventricular-intraventricular com fatores de risco pré-natais, perinatais e pós-natais.

3. HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR - REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em um dos primeiros estudos no qual foi determinada a incidência de HPIV em recém-nascidos prematuros, PAPILE et al. (1978) relataram que esta complicação ocorreu em 43% dos 46 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g.

Outros estudos, realizados no fim da década de 70 até meados da década de 80, demonstraram que as freqüências de HPIV situaram-se entre 34 e 49% (HOLT e ALLAN, 1981; LEVENE, WIGGLESWORTH e DUBOWITZ, 1981; LIPSCOMB et al., 1981; MCMENAMIM, SHACKELFORD e VOLPE, 1984; HAWGOOD, SPONG e YU, 1984; VAN DE BOR et al., 1986).

PHILIP et al. (1989), conduziram uma análise entre os anos de 1980 e 1987, na qual recém-nascidos com idade gestacional inferior a 34 semanas ou peso de nascimento inferior a 1.500 g, foram rotineiramente avaliados quanto à ocorrência de HPIV, utilizando-se para este fim a ultra-sonografia cerebral. Estes autores evidenciaram um declínio, estatisticamente significativo, da prevalência de HPIV, de 39%, observada em 1980, para 25% em 1986.

De modo semelhante, PANETH et al. (1993) avaliaram prospectivamente 1.105 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2.000 g e encontraram uma prevalência de HPIV de 24,6%.

Entretanto, uma freqüência de HPIV maior do que as que vinham sendo relatadas, foi encontrada por HACK et al., em 1991. Estes autores, em uma análise multicêntrica, demonstraram que a HPIV foi diagnosticada em 45% dos recém-nascidos de muito baixo peso.

A partir deste resultado, cogitou-se a possibilidade de novo aumento da incidência de HPIV, uma vez que cada vez mais recém-nascidos prematuros de muito baixo peso e de extremo baixo peso estavam sobrevivendo.

Contudo, em 1995, HACK et al. conduziram um outro estudo multicêntrico e prospectivo, no qual, apesar de se ter evidenciado uma diminuição da mortalidade entre os recém-nascidos de muito baixo peso (de 26% entre os anos de 1987 a 1988, para 21,6% entre

os anos de 1989 a 1990), não foi observado o aumento da frequência de HPIV, que foi de 40%.

Em meados da década de 90, a tendência à diminuição da incidência de HPIV foi evidenciada na maior parte dos relatos publicados. THE INVESTIGATORS OF THE VERMONT-OXFORD TRIALS NETWORK DATABASE PROJECT (1993), em uma análise que reuniu 2.961 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g, admitidos em 36 Unidades de Terapia Intensiva Neonatal nos EUA no ano de 1990, mostraram que o diagnóstico de HPIV ocorreu em 26% dos casos.

FANAROFF et al. (1995) relataram uma prevalência de HPIV de 35%, entre recém-nascidos de muito baixo peso internados em 12 centros americanos.

Entre os anos de 1991 a 1993, BATTON et al. (1994) observaram o diagnóstico de HPIV em 50 de 250 recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1.500 g, perfazendo uma frequência de HPIV de 20%.

Dados ainda mais expressivos foram recentemente apresentados por SHETH (1998). Durante o período compreendido entre 1986 e 1995, este autor avaliou 1950 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2250 g, dentre os quais 867 tinham peso de nascimento inferior a 1500 g. Foi evidenciado um declínio significativo da prevalência de HPIV na população de recém-nascidos menores de 1500 g. Em 1980, a HPIV foi diagnosticada em 53% dos recém-nascidos de muito baixo peso; este percentual foi de 11,5% em 1986 e de 5,5% em 1995. Até mesmo a população considerada de maior risco, os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 750 g, experimentou um decréscimo da prevalência de HPIV de 36% em 1986, para 24% em 1995.

Os dados referentes à HPIV em outros países são mais escassos na literatura internacional. SPINILLO et al. (1995) relataram uma prevalência de HPIV de 20,7% entre recém-nascidos com idades gestacionais entre 24 e 33 semanas em Pávia, Itália, entre os anos de 1987 a 1993.

Na França, CLARIS et al. (1996), observaram uma prevalência maior de HPIV. Um estudo prospectivo para detecção de HPIV por ultra-sonografia cerebral em recém-nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas, entre os anos de 1990 e 1994, selecionou 199 recém-nascidos, entre os quais a HPIV foi diagnosticada em 47% dos casos.

A frequência de HPIV foi de 41%, em uma análise prospectiva, que incluiu 97 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2500 g, admitidos seqüencialmente em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal na Turquia entre os anos de 1995 e 1997 (ILIKKAN et al., 1998).

Em Porto Rico e no México, a HPIV foi diagnosticada em 43% e 52,7% dos recém-nascidos de muito baixo peso, respectivamente (ÁLVAREZ, VILLAMIL e REYES, 1994; CORZO-PINEDA, HERNANDEZ e ACOSTA-ROSALES, 1997).

No âmbito nacional, há poucos relatos referentes aos aspectos epidemiológicos da HPIV em recém-nascidos prematuros. GHERPELLI et al. (1992) realizaram um estudo no Hospital Maternidade-Escola da Vila Nova Cachoeirinha, em São Paulo, no qual avaliaram retrospectivamente 85 recém-nascidos, selecionados entre 120 pacientes com peso de nascimento inferior a 1500 g, e submetidos à ultra-sonografia cerebral e/ou estudo anatomopatológico após o óbito. A prevalência de HPIV relatada foi de 42,3%. Deve ser observado, entretanto, que, em virtude das limitações metodológicas quanto ao critério de seleção da população estudada, a frequência de HPIV foi subestimada, provavelmente.

Em 1996, TAVARES et al. apresentaram os resultados de uma análise conduzida no Serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, na qual 120 crianças com peso de nascimento inferior a 2000 g foram submetidas a ultra-sonografia transfontanela para rastreamento de HPIV durante o período de maio de 1994 a maio de 1995. A prevalência de HPIV encontrada neste estudo foi de 32%.

Apesar de alguns relatos conflitantes, é possível, portanto, que a diminuição progressiva da incidência de HPIV observada na maior parte dos centros de tratamento neonatal, resulte das modificações no cuidado dos recém-nascidos, mesmo sem que uma estratégia específica para a prevenção desta complicação tenha sido definida.

3.2. NEUROPATHOLOGIA

Os aspectos anatômicos envolvidos na gênese da HPIV são peculiares aos recém-nascidos prematuros.

Caracteristicamente, o local de origem da HPIV é a matriz germinal subependimária, uma estrutura de aspecto gelatinoso, com rico suprimento vascular e escasso tecido conectivo, situada na região ventrolateral do ventrículo lateral.

A matriz germinal funciona como fonte de neuroblastos entre 10 e 20 semanas de gestação e, a partir do terceiro trimestre, forma glioblastos, que originarão astrócitos e as células da oligodendroglia (PAPILE, 1997).

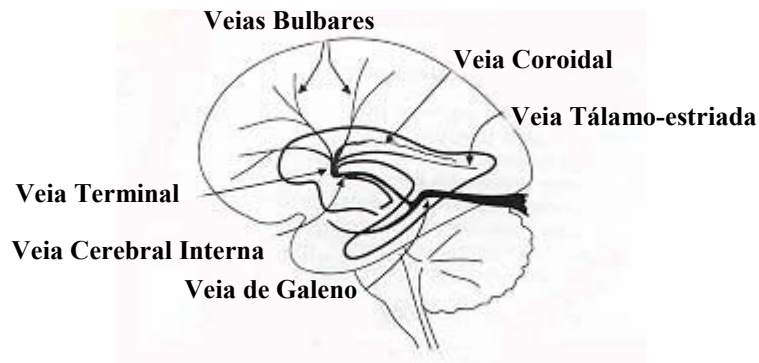
Seu tamanho diminui progressivamente com o decorrer da gestação. Esta estrutura mede 2,5 mm entre 23 e 24 semanas de idade gestacional; 1,4 mm com 32 semanas, e involui quase completamente até o final da 36ª semana (SZYMONOVICZ et al., 1984).

Entre 28 e 32 semanas, quando o risco de HPIV é maior, a matriz germinal é mais proeminente na região do sulco tálamo-estriado, próxima à cabeça do núcleo caudado, discretamente posterior ao foramen de Monro (VOLPE, 1995).

A matriz germinal é ricamente vascularizada. O suprimento arterial da matriz germinal é derivado das artérias cerebral anterior (através da artéria de Heubner), cerebral média (através das artérias estriadas laterais profundas e ramos penetrantes das artérias superficiais meníngeas), e carótida interna (através da artéria coroidal anterior).

O sítio vascular onde ocorre a HPIV localiza-se na microcirculação capilar. Esta caracteriza-se por ser formada por capilares relativamente grandes e irregulares, que são tributários de um sistema venoso profundo que conflui para a grande veia cerebral de Galeno. O referido sistema venoso drena, também, o sangue proveniente da substância branca cerebral, do plexo coróide, do núcleo estriado e do tálamo, através das veias bulbares, coroidais, tálamo-estriadas e terminal. As veias bulbares, coroidais e tálamo-estriadas confluem para a veia terminal na região anterior à cabeça do núcleo caudado. Após percorrer a matriz germinal, a veia terminal encontra a veia cerebral interna que, por sua vez, toma um curso posterior e drena para a veia de Galeno. Assim, no local anatômico aonde mais freqüentemente ocorre a hemorragia da matriz germinal, a direção do fluxo venoso toma um aspecto peculiar em U (Figura 1).

FIGURA 1: VEIAS DO SISTEMA DE GALENO E DRENAGEM VENOSA DA MATRIZ GERMINAL.



(FONTE: VOLPE, 1995)

As bases neuropatológicas dos danos cerebrais impostos pela HPIV referem-se à destruição da matriz germinal, à ocorrência de infarto hemorrágico periventricular e de hidrocefalia pós-hemorrágica (VOLPE, 1989).

A destruição da matriz germinal e dos precursores das células gliais ocorre como consequência do infarto hemorrágico, e resulta, freqüentemente, na formação de um cisto no local. A destruição de células precursoras de células gliais parecem ter implicações futuras na mielinização (VOLPE, 1989).

Em aproximadamente 10 a 15% dos recém-nascidos com hemorragia intraventricular, ocorre também um infarto hemorrágico periventricular, uma lesão parenquimatosa característica, que consiste em uma região de necrose hemorrágica na substância branca periventricular, localizada dorsal e lateralmente ao ângulo externo do ventrículo lateral. Esta necrose é, em geral, assimétrica, e unilateral em 67% dos casos. Pode ser pequena e bem delimitada, mas em até 50% dos pacientes é extensa e compromete da região frontal a parieto-occipital. Apesar de constituir fenômeno relativamente pouco freqüente, a importância da necrose hemorrágica periventricular reside no fato desta associar-se a distúrbios neurológicos subsequentes, que se instalam em decorrência da destruição da substância branca periventricular (PAPILE, 1997).

Não parece haver dúvida quanto à relação direta existente entre o infarto hemorrágico periventricular e a hemorragia da matriz germinal. A primeira justificativa para isto é que, em cerca de 80% das lesões parenquimatosas, foi observada a presença concomitante de hemorragia da matriz germinal ou intraventricular, em geral assimétrica. Em segundo lugar,

verificou-se que a lesão parenquimatosa ocorre invariavelmente no mesmo lado em que a hemorragia da matriz germinal ou intraventricular é mais grave. Finalmente, foi evidenciado que as lesões parenquimatosas iniciam-se e progridem após a ocorrência da hemorragia na matriz germinal ou intraventricular. O pico de incidência da hemorragia periventricular parenquimatosa dá-se no 4º dia de vida, quando 90% das hemorragias intraventriculares já ocorreram (VOLPE, 1995).

Entretanto, ao contrário do que foi postulado inicialmente, a necrose hemorrágica periventricular não decorre da extensão do sangue coletado na matriz germinal ou no ventrículo lateral para a substância branca cerebral. Existem evidências atuais de que a necrose hemorrágica periventricular trata-se, na realidade, de um infarto venoso (VOLPE, 1997).

Um dos mecanismos propostos para explicar a lesão parenquimatosa sugere que a hemorragia da matriz germinal resulta de obstrução das veias terminais, com subsequente infarto venoso hemorrágico. Outras hipóteses consideram que as hemácias, no local da hemorragia, liberam substâncias vasoativas ou outros agentes (como ferro, potássio e ácido láctico) que alteram o fluxo sanguíneo periventricular (VOLPE, 1997).

A hidrocefalia pós-hemorrágica é a terceira conseqüência neuropatológica da hemorragia intraventricular. Em aproximadamente 80% dos casos em que a hemorragia da matriz germinal termina por invadir os ventrículos laterais, ocorre a disseminação do sangue pelo sistema ventricular. O sangue tende, então, a ficar coletado nas cisternas basilares da fossa posterior, onde pode induzir uma aracnoidite obliterativa ou obstruir o fluxo liquórico, resultando em hidrocefalia. A probabilidade e rapidez de sua evolução dependem da quantidade de sangue contida nos ventrículos cerebrais (ROLLAND e HILL, 1997).

A hidrocefalia aguda caracteriza-se por evoluir em alguns dias e encontra-se provavelmente relacionada a um distúrbio de absorção do líquido causado pela presença de coágulos sanguíneos no sistema ventricular. Já a hidrocefalia subaguda ou crônica evolui em semanas e pode ser explicada por uma aracnoidite obliterativa da fossa posterior.

A leucomalácia periventricular é uma condição neuropatológica que pode acompanhar a HPIV em até 75% dos casos, mas não é causada pela mesma. Consiste em uma lesão isquêmica da substância branca, em geral simétrica e que também representa risco de danos neurológicos futuros (VOLPE, 1997).

3.3. PATOGÊNESE

3.3.1. ASPECTOS GERAIS

Dois mecanismos básicos foram propostos para explicar a origem da HPIV. O primeiro sugere que a vasodilatação cerebral decorrente de hipóxia ou hipercapnia sistêmica é o evento inicial que desencadeia a ruptura dos capilares da matriz germinal. O segundo pressupõe que, na presença de hipotensão sistêmica, ocorre dano à integridade capilar da matriz germinal secundário à isquemia, seguido de seu rompimento após um subsequente aumento da pressão arterial (PAPILE, 1997).

O conhecimento dos mecanismos de regulação da circulação cerebral no recém-nascido é fundamental para a compreensão da patogênese da HPIV. No recém-nascido normal, o fluxo sanguíneo cerebral sofre influência da concentração arterial de oxigênio (O_2), da tensão arterial de dióxido de carbono (CO_2), dos níveis séricos de glicose e da pressão arterial sistêmica (PRYDS, 1991).

A concentração arterial de O_2 é determinada pela concentração de hemoglobina no sangue, pela afinidade da hemoglobina ao oxigênio e pela tensão arterial de oxigênio. Sua redução resulta em vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Uma vasodilatação cerebral importante, mediada pelo relaxamento do músculo liso vascular, também é observada na presença de uma tensão arterial de CO_2 elevada. A diminuição da resistência cerebrovascular, por sua vez, resulta em aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Por outro lado, a hipocapnia causa vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo cerebral. O efeito do CO_2 sobre a musculatura lisa vascular é mediado por alterações do pH perivascular e pode ocorrer abruptamente, uma vez que este gás se difunde rapidamente através da barreira hemato-encefálica.

No recém-nascido, a hipoglicemia acompanha-se de aumento do fluxo sanguíneo cerebral em decorrência de vasodilatação. O mecanismo subjacente ainda não está esclarecido, entretanto, foi sugerido que este efeito seria mediado pela estimulação de receptores beta-adrenérgicos pela epinefrina ou pela liberação de aminoácidos vasoativos.

Um outro mecanismo importante de controle da perfusão cerebral é a auto-regulação da pressão de perfusão cerebral. Esta é definida pela ocorrência de vasodilatação, quando a pressão de perfusão diminui, e de vasoconstrição, quando a pressão de perfusão aumenta. Deste modo, no recém-nascido normal, o fluxo sanguíneo cerebral mantém-se relativamente constante, mesmo diante de amplas variações da pressão arterial sistêmica. A auto-regulação da pressão de perfusão cerebral pode estar comprometida na presença de vasodilatação secundária à hipóxia, à hipercapnia e/ou à hipoglicemia.

Após insultos hipóxico-isquêmicos graves, os vasos cerebrais de recém-nascidos prematuros tornam-se não responsivos às alterações do conteúdo arterial de oxigênio da tensão parcial de CO₂ e da pressão arterial sistêmica. A regulação cerebral deficiente faz com que o fluxo sanguíneo cerebral aumente exponencialmente com o aumento da pressão arterial sistêmica, e que o mesmo não seja capaz de ajustar-se aos estímulos químicos ou alterações metabólicas cerebrais. Esta condição deve-se a perda do mecanismo de auto-regulação e é o que caracteriza uma circulação cerebral denominada “pressão-passiva”.

A associação entre a presença de circulação cerebral pressão-passiva, e a ocorrência de HPIV foi demonstrada por PRYDS e GREISEN (1989), em um estudo que envolveu 57 recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica. A HPIV grave ocorreu entre aqueles que apresentavam evidências de uma circulação cerebral pressão-passiva, enquanto naqueles em que a auto-regulação cérebro-vascular estava intacta, não foi observada a HPIV, ou foram diagnosticados apenas casos leves.

A patogênese da HPIV tem caráter multifatorial e envolve fatores intravasculares, vasculares e extravasculares, que serão discutidos a seguir.

3.3.2. FATORES INTRAVASCULARES

Entre os fatores intravasculares, têm o seu papel reconhecido na gênese da HPIV o aumento do fluxo sanguíneo cerebral em resposta a alterações fisiológicas, as flutuações deste fluxo, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral seguida de reperfusão e o aumento da pressão venosa cerebral.

3.3.2.1. Aumento do Fluxo Sangüíneo Cerebral

O aumento do fluxo sangüíneo cerebral associado à elevação abrupta da pressão arterial sistêmica parece estar implicado na gênese da HPIV no recém-nascido com circulação cerebral pressão-passiva (VOLPE, 1995).

Entre as causas comumente encontradas de elevação da pressão arterial sistêmica nos recém-nascidos prematuros, estão eventos fisiológicos como o sono REM, e eventos relacionados a procedimentos aos quais os mesmos são submetidos e a complicações sistêmicas por eles apresentadas.

O manuseio, a realização de estímulos dolorosos durante os cuidados e a aspiração traqueal são alguns dos fatores que desencadeiam hipertensão arterial no recém-nascido prematuro (FUNATO et al., 1992; ANAND et al. 1999).

A presença de complicações sistêmicas, como o pneumotórax ou convulsões e a necessidade de expansão de volume ou de exosangüíneotransfusão também relacionam-se à ocorrência de aumento da pressão arterial no prematuro (VOLPE, 1989).

A expansão rápida de volume desempenha seu papel na gênese da HPIV em função da hipertensão arterial sistêmica que pode ser desencadeada após a infusão rápida de sangue ou de outros colóides.

A infusão de soluções hiperosmolares, particularmente do bicarbonato de sódio hipertônico, foi implicada como causa de HPIV (SIMMONS, ADCOCK e BARD, 1974). O mecanismo pelo qual o bicarbonato de sódio associa-se à ocorrência de HPIV pode relacionar-se, em parte, ao aumento da pressão parcial arterial de CO_2 (PaCO_2), que ocorre após a infusão de bicarbonato em um recém-nascido cuja ventilação é pouco efetiva (VOLPE, 1995).

Além da hipertensão arterial, também a hipercapnia, que comumente acompanha a Síndrome de Desconforto Respiratório (SDR), complicações respiratórias e episódios de apnéia, estão implicados no aumento do fluxo sangüíneo cerebral. PRYDS (1991) registrou um aumento de 30% do fluxo sangüíneo cerebral para cada kilopascal (kPa) de aumento da PaCO_2 , após as primeiras 24 horas de vida.

A redução do hematócrito, resultando em aumento do fluxo sangüíneo cerebral, assume grande importância na gênese da HPIV, principalmente ao se considerar a presença de grandes perdas sangüíneas iatrogênicas (em decorrência de sucessivas coletas para exames

laboratoriais) e a frequência com que recém-nascidos prematuros com doenças graves apresentam anemia. A redução da hemoglobina em 1 mmol/L resulta em um aumento de 12% do fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos prematuros (PRYDS, 1991). Este fenômeno, provavelmente, representa uma resposta adaptativa com o objetivo de manter adequada a oferta de oxigênio cerebral; entretanto, pode predispor os frágeis leitos capilares da matriz germinal à ruptura.

PRYDS (1991) relatou que o fluxo sanguíneo cerebral aumenta 2 a 3 vezes na presença de glicemia inferior a 1,7 mmol/L. O papel da hipoglicemia na patogênese da HPIV necessita, entretanto, de esclarecimentos adicionais, considerando-se que este não é um evento incomum nas primeiras horas de vida de um recém-nascido prematuro.

3.3.2.2. Flutuações da Velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral

Em 1983, PERLMAN, MCMENAMIN e VOLPE sugeriram que as flutuações da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral apresentavam grande importância na patogênese da HPIV. Utilizando o *Doppler* pela fontanela anterior para estudar a velocidade do fluxo sanguíneo na artéria pericalosa, ramo da artéria cerebral anterior, foram avaliados 50 recém-nascidos com diagnóstico de SDR, submetidos à ventilação mecânica. Dois padrões de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral foram observados no primeiro dia de vida: um padrão estável e um padrão flutuante. O padrão estável caracterizou-se por picos e depressões regulares de velocidade de fluxo sistólico e diastólico; enquanto no padrão flutuante foram evidentes alterações frequentes das velocidades de fluxo sistólico e diastólico. A velocidade de fluxo sanguíneo cerebral correlacionou-se estreitamente aos padrões de pressão arterial, cujas medidas foram obtidas simultaneamente a partir de cateteres localizados na aorta abdominal. Uma forte associação entre o padrão flutuante de velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e a subsequente ocorrência de HPIV foi demonstrada: entre os 23 recém-nascidos que apresentaram o padrão flutuante, 21 (91%) evoluíram com HPIV, enquanto apenas 7 dos 20 pacientes (35%) com padrão estável apresentaram este diagnóstico. Para os autores, a flutuação contínua do fluxo sanguíneo levou à ruptura dos vulneráveis vasos da matriz germinal.

As causas das flutuações observadas tanto na circulação cerebral, quanto na sistêmica, foram relacionadas primariamente à mecânica ventilatória (PERLMAN e THACH, 1988). Posteriormente foi demonstrado que a hipercapnia, a agitação, a patência do canal arterial e a presença de altas concentrações inspiradas de oxigênio também estiveram implicadas nas flutuações da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (COUGHTREY, RENNIE e EVANS, 1993).

3.3.2.3. Aumento da Pressão Venosa Cerebral

O aumento da pressão venosa cerebral que pode ocorrer durante o trabalho de parto e durante o parto vaginal, ou na vigência de distúrbios cardíacos e respiratórios, tais como o pneumotórax e a insuficiência cardíaca, é um dos fatores envolvidos na patogênese da HPIV (VOLPE, 1995).

Outros fatores que determinam o aumento da pressão venosa cerebral são a ventilação com pressão positiva e a aspiração traqueal (PERLMAN e VOLPE, 1987; VOLPE, 1989).

A relação entre o aumento da pressão venosa cerebral e a ocorrência de HPIV foi demonstrada em um estudo no qual foram evidenciadas grandes alterações desta, em resposta a alterações da pressão arterial. A magnitude e a direção das alterações da pressão venosa, entretanto, não se mostraram semelhantes às observadas na pressão arterial, o que resultou em uma ampla variação da pressão de perfusão cerebral (PERLMAN e VOLPE, 1987).

3.3.2.4. Diminuição do Fluxo Sanguíneo Cerebral

A diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que ocorre no período pré-natal, intraparto ou pós-natal desempenha um papel importante na gênese da HPIV em alguns recém-nascidos. A redução da perfusão cerebral resulta em lesão dos vasos da matriz germinal que, posteriormente se rompem, quando ocorre a reperfusão (VOLPE, 1995).

No recém-nascido prematuro, a asfixia perinatal ou eventos pós-natais que desencadeiam a hipotensão sistêmica são os principais fatores que contribuem para a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral.

A importância dos eventos isquêmicos pós-natais foi demonstrada pelos estudos que evidenciaram uma associação entre a hipotensão arterial e a ocorrência subsequente de HPIV (BADA et al., 1990; KARI et al., 1994; GARLAND, BUCK e LEVITON, 1995).

A hipotensão arterial ocorre em determinadas situações clínicas, como nas apnéias graves, na insuficiência cardíaca e na sepsis. Além destas condições, o decréscimo transitório da pressão arterial foi evidenciado em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica, precedendo o aumento da mesma, durante e imediatamente após a realização de cuidados ou estímulos dolorosos (OMAR et al., 1985). Esta resposta bifásica pode estar envolvida na patogênese da HPIV.

3.3.2.5. Distúrbios das Plaquetas e da Coagulação

O papel dos distúrbios das plaquetas e do sistema de coagulação na gênese da HPIV não está ainda bem esclarecido.

ANDREW et al. (1987) observaram, em um estudo prospectivo, uma prevalência significativamente maior de HPIV em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g e com contagens de plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ (78%), quando comparado aos que não apresentavam plaquetopenia (48%). Para recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g, estas diferenças foram ainda mais significativas: as frequências de HPIV foram, respectivamente, de 90% e 36%.

Além dos distúrbios quantitativos, alguns autores sugeriram que os distúrbios qualitativos das plaquetas apresentavam-se como fatores determinantes na ocorrência de HPIV. Foi o que propuseram RAJASEKHAR et al. (1997), ao demonstrarem que a função plaquetária dos recém-nascidos de muito baixo peso encontrava-se significativamente diminuída.

Anteriormente, RENNIE, DOYLE e COOKE (1987) propuseram que os elevados níveis de prostaciclina encontrados em recém-nascidos prematuros, que provavelmente eram produzidos pelo pulmão na presença de SDR e ventilação mecânica, eram os fatores responsáveis por distúrbios da agregação plaquetária. Além de interferir na função plaquetária, a prostaciclina pode estar relacionada à ocorrência de HPIV devido à sua ação sobre o fluxo sanguíneo cerebral e sobre a produção de radicais livres.

Embora os distúrbios de coagulação não sejam incomuns no período neonatal, principalmente em vigência de condições mórbidas, como a SDR e infecção sistêmica, não foi esclarecida a sua participação na ocorrência de HPIV (VOLPE, 1995).

A interferência das drogas na coagulação do recém-nascido e sua possível associação à HPIV tem motivado investigações, principalmente quanto ao uso da heparina para manutenção dos cateteres arteriais umbilicais. Em 1986, LESKO et al. evidenciaram, mediante análise retrospectiva, que a incidência de HPIV foi 4 vezes maior no grupo de recém-nascidos que recebeu heparina, quando comparado ao que não recebeu. Contudo, estes resultados podem ter sido influenciados pelo fato da média de peso de nascimento ser significativamente menor no grupo que recebeu heparina, quando comparado ao grupo controle, e pela maior frequência de algumas complicações, tais como, pneumotórax, acidose, sepsis, SDR e necessidade de ventilação mecânica no primeiro grupo.

MALLOY e CUTTER (1995) também encontraram um risco maior de HPIV entre recém-nascidos que receberam doses maiores de heparina, quando comparados àqueles que receberam doses menores. Entretanto, as doses de heparina foram diretamente proporcionais à gravidade de doença apresentada pelos recém-nascidos estudados, o que representou, portanto, uma variável não controlada.

Em análise prospectiva recente, 113 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 31 semanas foram aleatoriamente escolhidos para receber ou não infusão contínua de heparina através do cateter arterial umbilical. Não houve diferença significativa na frequência encontrada de HPIV em ambos os grupos, que foi de 35,8% e 31,5%, respectivamente. Os autores concluíram que a infusão de heparina 1U/ml/hora através do cateter arterial umbilical não aumentou o risco de HPIV (CHANG et al., 1997).

3.3.3. FATORES VASCULARES

Além dos fatores intravasculares, fatores vasculares estão envolvidos na gênese da HPIV (VOLPE, 1989). A presença de uma rede capilar tênue na matriz germinal, e de um leito capilar em involução, e por este motivo, mais propenso à ruptura, encontram-se intimamente relacionados ao risco de hemorragia.

Os capilares da matriz germinal são formados por uma camada de células endoteliais simples, sem a presença de músculo liso ou de colágeno. Além disto, seu diâmetro é maior que os habitualmente encontrados em outros capilares. Estas características estruturais justificam a fragilidade atribuída à microvasculatura da matriz germinal.

3.3.4. FATORES EXTRAVASCULARES

Fatores extravasculares têm participação na patogênese da HPIV, entre os quais, a presença de um suporte vascular deficiente e de uma atividade fibrinolítica exacerbada (VOLPE, 1989).

3.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HPIV manifesta-se clinicamente como uma das 3 síndromes básicas denominadas síndrome catastrófica, síndrome saltatória ou síndrome silenciosa (VOLPE, 1995).

A síndrome catastrófica ocorre nos casos mais graves e é a menos freqüente das formas de apresentação clínica da HPIV. Caracteriza-se por uma evolução rápida, em horas ou minutos, com desenvolvimento de torpor, coma, irregularidade respiratória, que progride para apnéia, crises tônicas, postura em descerebração e quadriparesia flácida.

Estes sintomas acompanham-se de abaulamento da fontanela anterior, hipotensão, bradicardia e instabilidade térmica. Os exames laboratoriais podem evidenciar diminuição abrupta do hematócrito e acidose metabólica.

A síndrome saltatória apresenta-se de forma muito mais sutil, com alteração do nível de consciência, diminuição da atividade, hipotonia, alterações discretas dos movimentos oculares e da postura. Alguns pacientes podem apresentar também irregularidade respiratória. Períodos de piora clínica alternam-se com períodos de recuperação que se repetem ciclicamente até que ocorra o óbito ou a recuperação definitiva.

A presença de um ângulo poplíteo anormalmente agudo é um dos sinais clínicos sutis que podem manifestar-se na HPIV (DUBOWITZ et al., 1981).

Entretanto, em cerca de 50% dos casos, a HPIV não cursa com nenhuma manifestação clínica, caracterizando a síndrome silenciosa. Nestes casos, os sinais mais freqüentes para a

suspeita da HPIV são uma inexplicada diminuição do hematócrito ou a ausência de elevação do mesmo após transfusão sangüínea.

A dificuldade de reconhecimento clínico da HPIV fundamenta a necessidade de programas de rastreamento de HPIV entre os recém-nascidos considerados de risco.

3.5. MOMENTO DA OCORRÊNCIA

A realização de ultra-sonografias cerebrais seriadas permitiu determinar o momento em que ocorre a HPIV.

VOLPE (1995) reuniu os dados obtidos em 7 séries, nas quais foram avaliadas a ocorrência de HPIV em 105 recém-nascidos. Destes, 50% apresentaram HPIV no primeiro dia de vida, 25% no segundo dia de vida e 15% no terceiro dia de vida. Portanto, em cerca de 90% dos recém-nascidos com HPIV, o diagnóstico foi realizado até o quarto dia de vida.

PANETH et al. (1993) em uma análise prospectiva de 1105 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2000 g, dos quais 265 apresentaram HPIV na primeira semana de vida, demonstraram que 34 a 44% destas HPIV foram diagnosticadas na primeira hora de vida.

Estes autores detectaram, entretanto que, entre o 9^o e o 10^o dias de vida, ocorreu um segundo pico de incidência de HPIV. A ocorrência de HPIV tardia já havia sido descrita anteriormente por SANOCKA et al. ().

É possível que diferentes fatores estejam envolvidos na patogênese da HPIV tardia. Contudo, não foram encontrados relatos na literatura da realização rotineira de ultra-sonografia cerebral para rastreamento da HPIV após os primeiros 10 dias de vida.

3.6. DIAGNÓSTICO

3.6.1. ULTRA-SONOGRAFIA CEREBRAL.

Desde o final da década de 70 e início da década de 80, a ultra-sonografia cerebral transfontanela tem sido amplamente utilizada como método de diagnóstico da HPIV. A vasta experiência adquirida com este método de diagnóstico mostrou a sua confiabilidade e

versatilidade e, atualmente, este é o procedimento de escolha para a triagem e diagnóstico das anormalidades intracranianas do recém-nascido (VOLPE, 1995).

A fontanela anterior representa uma “janela acústica” para o cérebro neonatal, através da qual podem ser obtidas imagens de excelente resolução. Outras vantagens da ultra-sonografia cerebral sobre os demais exames de neuroimagem, principalmente a tomografia computadorizada de crânio, são: seu baixo custo, a facilidade e rapidez de sua execução, a possibilidade de realizá-la na própria unidade de internação do recém-nascido, e o fato desta técnica não necessitar de sedação e não utilizar radiação ionizante, o que permite, portanto, a repetição do exame em um mesmo paciente sem o risco de causar dano celular (GRANT, 1986).

A hemorragia da matriz germinal é detectada pelo aparecimento de um foco ecogênico situado no sulco caudotalâmico ou imediatamente anterior a este. Na hemorragia intraventricular, o material ecogênico é visualizado preenchendo parte ou a totalidade dos ventrículos laterais. O infarto hemorrágico periventricular é observado como uma lesão hiperecogênica, localizada no mesmo lado onde a hemorragia intraventricular é mais extensa, e que acomete mais frequentemente as regiões frontais e parietais (GRANT, 1986).

De acordo com PARTRIDGE et al. (1983), a idade ideal para realização da primeira ultra-sonografia cerebral para rastreamento de HPIV em recém-nascidos de risco seria entre o 4^o e o 7^o dia de vida, uma vez que houve consenso entre a maior parte dos autores de que a HPIV ocorre, em mais de 90% dos casos, na primeira semana de vida.

De acordo com estes autores, um segundo exame deveria ser realizado rotineiramente na 2^a semana de vida, a fim de detectar uma HPIV de ocorrência tardia, a progressão de uma lesão diagnosticada previamente e avaliar a ocorrência de dilatação ventricular. Caso haja evidências de dilatação ventricular, a repetição semanal da ultra-sonografia cerebral estaria indicada (GRANT, 1986).

VOLPE (1995), entretanto, preconizou que um segundo exame seja repetido após 3 a 5 dias do diagnóstico inicial de HPIV, pois em 20 a 40% dos casos ocorre a progressão da mesma neste intervalo de tempo.

Quanto à seleção da população a ser submetida ao rastreamento rotineiro de HPIV por ultra-sonografia cerebral, GRANT (1986) sugeriu que devam ser incluídos todos os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas e recém-nascidos com idades

gestacionais entre 33 e 36 semanas, na presença de determinadas condições clínicas, tais como insuficiência respiratória grave ou convulsões.

3.6.2. OUTROS EXAMES DE NEUROIMAGEM

A tomografia computadorizada de crânio revelou-se um exame capaz de determinar com precisão o local e a extensão da HPIV, e foi o método utilizado inicialmente para o diagnóstico desta condição em recém-nascidos prematuros (PAPILE et al., 1978).

Atualmente, a tomografia computadorizada de crânio tem sido indicada menos freqüentemente que a ultra-sonografia cerebral, em vista da necessidade de transporte do recém-nascido para a realização do exame e da exposição do mesmo à radiação ionizante. Entretanto, este método de diagnóstico é particularmente útil para a identificação de lesões associadas, tais como hemorragia subdural e lesões de fossa posterior (VOLPE, 1995; BLAKENBERG et al., 1996).

Foi também demonstrado que, a ressonância magnética forneceu imagens de excelente qualidade da HPIV. Entretanto, este método de diagnóstico apresentou inúmeras desvantagens em relação à ultra-sonografia, entre os quais a necessidade de transporte do recém-nascido, a duração prolongada do exame e o seu custo elevado (VOLPE, 1995; BLAKENBERG et al., 1996).

3.6.3. OUTRAS ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS

3.6.3.1. Punção Lombar

A punção lombar pode fornecer informações sugestivas de HPIV. O líquido característico da HPIV é xantocrômico, contém hemácias abundantes, níveis elevados de proteínas e níveis diminuídos de glicose. Entretanto, nem todos os recém-nascidos com HPIV têm sangue no espaço subaracnóideo no momento da punção lombar. Por este motivo, este teste não pode ser considerado definitivo, embora possa ser útil em circunstâncias nas quais não é possível a realização de uma ultra-sonografia cerebral ou de uma tomografia computadorizada de crânio (VOLPE, 1995).

3.6.3.2. Dosagem de Ácido Úrico

A hipoxantina, um metabólito da purina, acumula-se em vigência de hipóxia ou isquemia e, após a reperfusão, é catabolizada pela enzima xantina-oxidase à ácido úrico. Com base nestes dados, PERLMAN e RISSER (1998) avaliaram 58 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1250 g, nos quais realizaram a dosagem da concentração sérica de ácido úrico no primeiro dia de vida. Estes autores demonstraram que os valores de ácido úrico foram significativamente maiores nos recém-nascidos que desenvolveram HPIV ou leucomalácia periventricular (10,2 mg/dl), quando comparados aqueles com ultra-sonografia cerebral normal (7,3 mg/dl). Com estes resultados, concluíram que a detecção de concentrações séricas elevadas de ácido úrico podem ser úteis na identificação de um grupo de recém-nascidos prematuros com maior risco de lesão hemorrágica ou isquêmica cerebral subsequente.

3.7. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE

Várias classificações de HPIV foram propostas, entretanto, a mais amplamente utilizada foi elaborada por PAPILE et al., em 1978, com base em tomografias computadorizadas de crânio. Segundo esta classificação as HIV podem ser subdivididas em:

- Grau I - hemorragia subependimária;
- Grau II - hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular;
- Grau III - hemorragia intraventricular com dilatação ventricular;
- Grau IV - hemorragia intraventricular com hemorragia parenquimatosa.

Embora esta classificação tenha sido feita com base em tomografias computadorizadas de crânio, a mesma foi adaptada posteriormente para imagens obtidas por ultra-sonografia transfontanela.

LEVENE e DE CRESPIGNY (1983) sugeriram uma outra forma de classificação da HPIV que procurava, mediante o uso de letras e números, detalhar e uniformizar os dados referentes ao tamanho da área de hemorragia e às características da dilatação ventricular, conforme exposto a seguir:

Hemorragia (H):

- 0 - ausência de hemorragia;
- 1 - hemorragia localizada < 1 cm no seu maior diâmetro;
- 2 - hemorragia > 1 cm no seu maior diâmetro, que não ultrapassa o átrio;
- 3 - coágulo assume o formato do ventrículo e estende-se além do átrio;
- 4 - hemorragia parenquimatosa.

Dilatação Ventricular (V):

- 0 - ausência de dilatação;
- 1 - dilatação transitória;
- 2 - dilatação persistente, mas estável;
- 3 - dilatação progressiva que requer tratamento;
- 4 - dilatação persistente assimétrica.

Mais recentemente, VOLPE (1989) propôs outra forma de classificar a HPIV, conforme descrito a seguir:

Grau I - hemorragia da matriz germinal sem hemorragia intraventricular ou com acometimento ventricular mínimo (menos de 10% da área ventricular no exame para-sagital);

Grau II - hemorragia intraventricular que acomete 10 a 50% da área ventricular no exame para-sagital;

Grau III - hemorragia intraventricular que acomete mais de 50% da área ventricular no exame para-sagital e geralmente distende o ventrículo lateral.

A classificação de VOLPE propõe que a presença de ecodensidade periventricular seja observada e descrita quanto à localização e extensão à parte.

3.8. PREVENÇÃO

3.8.1. ASPECTOS GERAIS

A intervenção mais importante para a profilaxia da HPIV consiste na prevenção da prematuridade. Para que este objetivo seja atingido, torna-se fundamental a identificação de gestantes de alto risco para o parto prematuro, o atendimento destas pacientes por uma equipe multidisciplinar que promova ações combinadas de educação e saúde, bem como a

identificação precoce dos sinais de parto prematuro; e, possivelmente o tratamento imediato do mesmo, mediante o uso de agentes tocolíticos (VOLPE, 1995).

Nos casos em que a prevenção do parto prematuro não seja possível, preconiza-se o transporte da gestante para centros perinatais especializados em alto risco (WELLS e MENT, 1995). Há evidências de que recém-nascidos transportados *in utero* apresentam uma incidência menor de HPIV do que recém-nascidos transportados após o parto (CLARK et al., 1981; HAWGOOD, SPONG e YU, 1984; VOLPE, 1995).

Em 1997, SCHLOSSMAN et al. encontraram uma sobrevida neonatal significativamente maior em recém-nascidos transportados para um centro terciário perinatal *in utero* (94,7%), quando comparado aos transportados por uma equipe especializada, após o nascimento (79,5%). A incidência de HPIV entre os recém-nascidos transportados *in utero* também foi significativamente menor do que naqueles transportados após o nascimento. Para estes autores, a menor incidência de HPIV encontrada nos recém-nascidos transportados *in utero* esteve, provavelmente, relacionada à disponibilidade imediata de suporte respiratório adequado e à capacidade de prevenir ou tratar rapidamente a hipóxia e as flutuações da pressão arterial sistêmica.

Inúmeras ações têm sido propostas para a profilaxia da HPIV (ABDEL-RAHMAN e ROSENBERG, 1994). Entre as intervenções pré-natais podem ser citadas o manejo do parto e o uso de agentes farmacológicos como os corticosteróides, a vitamina K e o fenobarbital.

As medidas preventivas pós-natais visam diminuir os riscos de flutuações do fluxo sanguíneo cerebral, mediante adequação dos procedimentos de ressuscitação, correção dos distúrbios dos gases sanguíneos decorrentes de SDR ou da ventilação mecânica. Por outro lado, intervenções farmacológicas também têm sido alvo de estudos, incluindo agentes como a indometacina, o fenobarbital, o etamsilato e a vitamina E (RUBINO et al., 1997).

Entretanto, deve ser ressaltado que a eficácia das medidas profiláticas propostas deve ser analisada com cautela, face à incidência decrescente de HPIV que tem sido descrita na maior parte dos centros, em decorrência dos avanços nos cuidados neonatais (PHILIP et al., 1989)

3.8.2. PREVENÇÃO PRÉ-NATAL

3.8.2.1. Corticosteróides

Desde o início da década de 70, tem sido demonstrado que a administração pré-natal de corticosteróides reduz a incidência de SDR no recém-nascido prematuro, ao promover a maturação pulmonar fetal (LIGGINS e HOWIE, 1972; KWONG e EGAN, 1986; MORALES et al., 1989). Estes autores, em seus estudos clínicos controlados e randomizados, encontraram também uma redução da incidência de HPIV, com o uso desta medicação. Posteriormente, outros estudos foram conduzidos para atender especificamente ao objetivo de demonstrar a influência do uso de corticosteróides pré-natal sobre a frequência de HPIV.

Em 1993, KARI et al. realizaram um estudo placebo-controlado, randomizado e duplo-cego para verificar a hipótese de que o tratamento pré-natal com dexametasona reduziria a morbidade entre os recém-nascidos prematuros. Entre os 41 recém-nascidos cujas mães receberam dexametasona, a incidência de HPIV mostrou-se significativamente menor (13%), do que entre aqueles cujas mães receberam placebo (33%). A proteção cerebral conferida pela dexametasona foi observada nas crianças que nasceram entre 1 e 14 dias após o tratamento e, até mesmo, nos pacientes que nasceram menos de 24 horas após sua administração.

MAHER et al. (1994) evidenciaram uma redução significativa da incidência de HPIV no grupo de recém-nascidos com idade gestacional entre 29 e 31 semanas, cujas mães haviam recebido corticosteróides (3,1%), quando comparados àqueles cujas mães não receberam este tratamento (16,5%).

GARLAND, BUCK e LEVITON (1995), ao relatar os resultados da análise retrospectiva de uma coorte de 225 recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e peso de nascimento menor ou igual a 1700 g, demonstraram um maior risco de HPIV grave em recém-nascidos cujas mães não haviam recebido corticosteróides no período pré-natal (23%), do que entre aqueles cujas mães receberam corticosteróides antes do parto (10%). Este estudo revelou ainda que, mesmo o tratamento incompleto foi eficaz na prevenção da HPIV.

Em reunião realizada em 1994, nos EUA, denominada CONSENSO DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE (NIH), especialistas em obstetria, neonatologia, farmacologia,

epidemiologia, fisiologia e biologia molecular, procuraram determinar o efeito do uso de corticosteróides na maturação fetal e na evolução perinatal.

Ficou estabelecido neste Consenso que os corticosteróides administrados antes do nascimento reduzem a mortalidade, a incidência de SDR e de HPIV em recém-nascidos prematuros. De fato, mediante uma meta-análise, foi evidenciado que o tratamento pré-natal com corticosteróides reduziu o risco de HPIV em 50%.

O Consenso do NIH preconizou que a terapêutica pré-natal com corticosteróides, deva ser realizada utilizando-se a betametasona, 12 mg, por via intramuscular, em 2 doses, com um intervalo de 24 horas, ou 4 doses de dexametasona, 6 mg, por via intramuscular, a cada 12 horas. Com este regime posológico, observou-se que o feto recebe concentrações de esteróides comparáveis aos níveis de cortisol fisiológicos encontrados em recém-nascidos não submetidos a tratamento pré-natal, que terminam por desenvolver SDR.

Os benefícios da administração pré-natal de corticosteróides foram mais evidentes quando a mesma ocorre entre 24 horas e 7 dias antes do parto.

Concluiu-se que, para recém-nascidos com idade gestacional entre 29 e 34 semanas, o tratamento com corticosteróides antes do parto claramente reduziu a incidência de SDR e a mortalidade neonatal. Entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, a diminuição da incidência de SDR não se mostrou tão marcante, mas sua gravidade foi menor. Contudo, foi evidente que os corticosteróides diminuíram a incidência de HPIV em recém-nascidos nesta faixa de idade gestacional. Diante disto, o NIH passou a recomendar o uso de corticosteróides em todas as gestantes com risco de trabalho de parto prematuro e idade gestacional entre 24 e 34 semanas.

Ficou também estabelecido que a interação terapêutica entre os corticosteróides administrados no período pré-natal e outros agentes, entre os quais o surfactante exógeno, o hormônio liberador de tireotropina e as drogas beta-simpaticomiméticas, necessita de estudos adicionais para que se possa determinar seu impacto na maturação fetal e na redução da morbidade neonatal.

Contudo, dados da literatura sugeriram que a administração pré-natal de corticosteróides apresentou ação sinérgica à administração pós-natal de surfactante quanto a redução da mortalidade, da incidência de SDR e de HPIV. KARI et al. (1994), demonstraram, ao comparar um grupo de recém-nascidos que receberam dexametasona antes do nascimento com aqueles cujas mães receberam placebo, ter havido redução da freqüência de HPIV,

particularmente associada ao uso de surfactante exógeno (10% no grupo que recebeu dexametasona e surfactante, comparado a 48% no grupo que recebeu placebo e surfactante). A combinação de ambos os tratamentos mostrou-se mais eficaz na redução da incidência de HPIV, do que cada tratamento isoladamente.

A eficácia dos corticosteróides na redução da morbidade neonatal, quando estão presentes determinadas complicações obstétricas, têm sido alvo de estudos. O uso destes agentes quando ocorre a amniorrexe prematura permanece controverso.

SPINILLO et al. (1995), em um estudo prospectivo observacional, avaliaram a magnitude da redução do risco de SDR e HPIV relacionada ao uso pré-natal de corticosteróides. Foram estudados 380 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 35 semanas, dos quais 155 receberam tratamento com dexametasona ou betametasona pré-natal. Aplicando-se o modelo de regressão logística, observou-se que a redução do risco de SDR foi maior nos pacientes cujas mães apresentavam bolsa amniótica íntegra do que naqueles com amniorrexe prematura.

ELIMIAN et al. (1999) estudaram a efetividade do uso pré-natal de corticosteróides na redução da morbi-mortalidade neonatal em diferentes subgrupos de complicações obstétricas, a saber: parto prematuro com bolsa amniótica íntegra, parto prematuro com amniorrexe prematura e hipertensão associada à gestação. Os resultados obtidos a partir da análise de 1148 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1750 g, revelaram que o uso pré-natal de corticosteróides reduziu significativamente não somente a incidência de HPIV e de leucomalácia periventricular (24% no grupo tratado, comparado a 37% no grupo controle), mas também de SDR e enterocolite necrosante entre os recém-nascidos do grupo de mães com trabalho de parto prematuro e bolsa amniótica íntegra. Na presença de amniorrexe prematura, o uso pré-natal de corticosteróides mostrou-se eficaz apenas na redução da frequência de HPIV (15,7% no grupo tratado, comparado a 31% no grupo controle) e da sua gravidade.

Os resultados destes e outros estudos randomizados sugeriram que a administração pré-natal de corticosteróides reduziu o risco de SDR de forma menos importante do que nos casos em que a membrana amniótica encontrava-se íntegra. Entretanto, foram apresentadas fortes evidências da redução da incidência de HPIV com o uso pré-natal de corticosteróides, mesmo na presença de amniorrexe prematura. Por este motivo, o NIH recomendou o uso pré-natal de corticosteróides na presença de amniorrexe prematura, quando a idade gestacional for inferior

a 32 semanas, desde que não haja sinais de corioamnionite (CONSENSO DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE, 1994).

No que diz respeito ao uso de corticosteróides no período pré-natal em gestantes com outras complicações específicas, ELIMIAN et al. (1999) relataram que nos grupos com hipertensão associada a gestação e com retardo de crescimento intra-uterino, não foi observado o benefício desta terapêutica.

Entretanto, os resultados de uma recente análise prospectiva e duplo-cego, contestaram estes achados. Nesta, houve, com o uso de corticosteróides pré-natal, uma redução significativa do risco relativo de SDR, HPIV, canal arterial patente e de infecção perinatal no grupo de 200 recém-nascidos com idade gestacional entre 26 e 34 semanas, cujas mães com diagnóstico de pré-eclâmpsia foram, aleatoriamente selecionadas, para receber betametasona ou placebo (AMORIM, SANTOS e FAÚNDES, 1999).

A diminuição do risco de HPIV após a administração de corticóide pré-natal deve-se, provavelmente, a um efeito direto deste agente a nível de sistema nervoso central e não parece relacionado à redução da incidência e da gravidade de SDR.

GARLAND, BUCK e LEVITON (1995) evidenciaram a redução do risco de HPIV com o uso pré-natal de corticosteróides mesmo em recém-nascidos com SDR grave. Achados semelhantes ocorreram na análise de SPINILLO et al. (1995), que observaram uma menor incidência de HPIV entre recém-nascidos com retardo de crescimento intra-uterino e de mães com pré-eclâmpsia. Nestes grupos, entretanto, não foi possível evidenciar redução da incidência de SDR. Deste modo, tem sido sugerida uma ação direta dos corticosteróides sobre a maturação cerebral.

Considerando os mecanismos de ação direta sobre o sistema nervoso central, tem sido postulado que os glicocorticóides aceleram a diferenciação das células neuronais e, possivelmente, induzem a maturação dos vasos da matriz germinal (DE ZEGHER et al., 1992; LEVITON et al., 1993).

Além destes, outros mecanismos de proteção cerebral foram propostos. KARI et al. (1994) evidenciaram que, entre os recém-nascidos que receberam dexametasona pré-natal, a média de pressão arterial sistêmica foi maior nos 3 primeiros dias de vida, do que no grupo placebo, nos quais os valores de pressão arterial tenderam a ser mais baixos do que o normal. A razão pela qual a dexametasona elevaria os níveis pressóricos ainda não foi esclarecida.

Contudo, estes autores sugeriram que a normalização da pressão arterial após o tratamento pré-natal com dexametasona preveniu a isquemia cerebral em recém-nascidos de risco logo após o nascimento.

GARLAND, BUCK e LEVITON (1995) também relataram que a frequência de hipotensão, e de infusão de dopamina ou colóides para manter normal a pressão arterial foi menor no grupo que recebeu corticosteróides pré-natal, quando comparado ao que não recebeu este tratamento. Estes autores concluíram que a redução da incidência de HPIV obtida com o uso de esteróides pré-natal deveu-se ao menor risco de hipotensão e à menor necessidade de terapêutica com expansores de volume. A terapêutica pré-natal com esteróides também resultou em uma menor frequência de uso de dopamina neonatal. A redução da incidência de HPIV entre aqueles que não utilizaram dopamina levou estes autores a especular que os corticosteróides, ao acelerar a maturação dos vasos sanguíneos, melhoraram sua capacidade de tolerar pressões transmuralis mais elevadas.

3.8.2.2. Vitamina K

A atividade dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K está reduzida, no recém-nascido prematuro, entre 30 e 60% da encontrada nos adultos (LUCHTMAN-JONES, SCHWARTZ e WILSON, 1997). A administração pré-natal de vitamina K, na prevenção da HPIV, fundamentou-se na melhora da capacidade de coagulação fetal, antes da sua exposição ao trauma do parto (ABDEL-RAHMAN e ROSENBERG, 1994).

POMERANCE et al. (1987) relataram uma melhora significativa da atividade de protrombina e uma redução também significativa da incidência de HPIV em recém-nascidos cujas mães receberam vitamina K1, pelo menos 4 horas antes do parto, quando comparados ao grupo controle. A HPIV foi encontrada nestes grupos com uma frequência de 5% e 33%, respectivamente.

MORALES et al. (1988) também demonstraram ter havido uma diminuição significativa dos tempos de protrombina e de tromboplastina entre recém-nascidos cujas mães receberam vitamina K1 a cada 5 dias antes do parto, quando comparados a recém-nascidos do grupo controle. A prevalência de HPIV no grupo tratado foi significativamente menor (16%)

do que no grupo controle (36%); e a HPIV grave não ocorreu em nenhum recém-nascido do grupo tratado, enquanto foi detectada em 11% dos recém-nascidos do grupo controle.

Entretanto, em 1989, KAZZI et al. não evidenciaram nenhum efeito da vitamina K administrada antes do nascimento sobre os fatores de coagulação e sobre a incidência de HPIV em recém-nascidos tratados, quando comparados ao grupo controle.

Deste modo, estudos adicionais são necessários para que se possa determinar a influência da administração pré-natal da vitamina K na prevenção da HPIV.

3.8.2.3. Fenobarbital

A administração pré-natal de fenobarbital tem sido investigada como uma estratégia para a prevenção da HPIV.

O mecanismo de ação do fenobarbital na prevenção da HIV não foi ainda esclarecido. Um mecanismo possível seria a abolição dos picos hipertensivos que ocorrem durante a atividade espontânea dos recém-nascidos ou durante seu manuseio (WELLS e MENT, 1995).

O primeiro estudo que propôs o uso do fenobarbital pré-natal para a profilaxia de HPIV, utilizou-o na dose de 500 mg, intravenoso, de modo randomizado, em mulheres com idade gestacional inferior a 35 semanas, em trabalho de parto prematuro ou com amniorrexe prematura (SHANKARAN et al., 1986). Após a dose de ataque de fenobarbital, nos casos em que o parto não ocorreu, doses adicionais de 100 mg foram administradas por via oral cada 24 horas, até que o trabalho de parto cessasse ou até que ocorresse o nascimento. Uma redução significativa da frequência de HPIV ocorreu nos 24 recém-nascidos que receberam fenobarbital pré-natal (32%), quando comparado aos 22 recém-nascidos do grupo controle (56,5%). Houve ainda redução significativa da incidência de HPIV grave: a HPIV grave não ocorreu em nenhum recém-nascido do grupo tratado e afetou 5 recém-nascidos do grupo controle.

Em 1986, MORALES e KOERTEN selecionaram pacientes com idades gestacionais inferiores a 32 semanas, em risco iminente de trabalho de parto e utilizaram, de modo randomizado, o fenobarbital na dose de 390 mg, por via intravenosa, seguido de uma dose adicional de 390 mg na presença de trabalho de parto ativo ou de 720 mg, por via oral, divididos em 3 doses na ausência de trabalho de parto. A seguir, foram administradas doses de

manutenção de 60 mg por via oral, a cada 6 horas. Foi observada uma redução significativa da prevalência de HPIV no grupo tratado (21%), em relação ao grupo controle (47%) e da prevalência de HPIV grave (4% e 13%, respectivamente). Entretanto, no grupo que recebeu fenobarbital a administração pré-natal de dexametasona foi mais freqüente. Esta diferença impôs, portanto, um viés importante na análise destes resultados.

Um estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, conduzido por KAEMPF et al. (1990), selecionou gestantes com idade gestacional inferior a 31 semanas, em trabalho de parto prematuro, com amniorrexe prematura ou com complicações materno-fetais que indicavam a interrupção da gestação. Aquelas que foram incluídas no grupo tratado, receberam 10 mg/kg de fenobarbital, por via intravenosa. Foi demonstrada a redução significativa da freqüência de HPIV no grupo tratado (20,4%), quando comparado ao grupo controle (28,4%) e da freqüência de HPIV grave (3,7% e 15%, respectivamente).

Entretanto, neste estudo, a incidência de SDR e a necessidade de ventilação mecânica foi maior no grupo que recebeu fenobarbital, quando comparado ao grupo controle. Estes resultados sugeriram uma possível associação entre a administração de fenobarbital e a deficiência de surfactante. De fato, existem dados experimentais que indicam que os barbitúricos interferem na produção ou liberação de surfactante, contribuindo para a SDR (KAROTKIN et al., 1976).

Outro efeito adverso observado no grupo tratado, foi a presença de índices de Apgar menores no 1º e 5º minuto de vida, provavelmente em decorrência dos efeitos sedativos do fenobarbital.

Uma nova análise foi conduzida por SHANKARAN et al. (1996), de modo prospectivo, randomizado e controlado, para avaliar a efetividade da terapêutica com fenobarbital na prevenção da HPIV em recém-nascidos prematuros. Para esta análise foram selecionadas mulheres com idade gestacional inferior a 35 semanas, que quando incluídas no grupo tratado, receberam 10 mg/kg de fenobarbital (até o máximo de 1000 mg), por via intravenosa, seguido de 100 mg por via oral, até o momento do parto. A HPIV foi encontrada em 14 dos 62 (22%) recém-nascidos do grupo tratado, e em 26 dos 74 (35%) recém-nascidos do grupo controle. Estas diferenças não mostraram significância estatística. Entretanto, a freqüência de HPIV moderada a grave foi significativamente menor no grupo tratado, quando comparado ao controle (1,6% e 9,4%, respectivamente).

Finalmente, o estudo que, até o momento, reuniu o maior número de casos na investigação da prevenção pré-natal farmacológica da HPIV foi publicado em 1995 por THORP et al. Tratou-se de uma análise duplo-cego e controlada, na qual 353 mulheres com idade gestacional inferior a 34 semanas, em risco de parto prematuro, foram selecionadas de forma randômica para receber placebo ou vitamina K associada a fenobarbital. Todas as gestantes incluídas receberam também betametasona, 12 mg, por via intramuscular, 2 doses, com intervalo de 24 horas. Não foi observada a redução significativa da incidência de HPIV, que ocorreu em 75 dos 191(39%) recém-nascidos que constituíram o grupo tratado e em 84 dos 181 (46%) recém-nascidos do grupo controle. A prevalência de HPIV situou-se em torno de 8% para ambos os grupos. Deste modo, os autores concluíram que a terapêutica pré-natal com vitamina K e fenobarbital não reduziu a incidência e a gravidade de HPIV em recém-nascidos prematuros.

Neste estudo, foi comentado que uma interação negativa entre a vitamina K e o fenobarbital seria pouco provável, pelos indícios encontrados da capacidade do fenobarbital de induzir as enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo da vitamina K.

Os resultados conflitantes obtidos por THORP et al. (1995) em relação aos demais estudos, apresentados anteriormente, podem ser explicados pela diferença do tamanho das amostras estudadas e pelo fato de que, neste último estudo, todas as gestantes tenham recebido corticosteróides antes do parto.

Deste modo, conclui-se que novos estudos são necessários para que se possa estabelecer a eficácia e segurança do fenobarbital pré-natal na prevenção da HPIV em recém-nascidos prematuros, antes que se possa recomendar o seu uso rotineiro.

3.8.3. PREVENÇÃO PÓS-NATAL

3.8.3.1. Considerações Gerais

A prevenção pós-natal da HPIV deve se pautar principalmente no manejo adequado dos fatores de risco neonatais que, sabidamente, aumentam as possibilidades de ocorrência da HPIV (RUBINO et al., 1997).

No que diz respeito à ressuscitação neonatal, uma das medidas mais importantes para a prevenção da HPIV consiste em estabelecer prontamente uma ventilação adequada, que previna a hipoxemia e hipercapnia e evite, deste modo, alterações da auto-regulação cérebro-vascular (VOLPE, 1995).

As variações súbitas da volemia e da osmolaridade plasmática devem ser evitadas, restringindo-se a infusão rápida de expansores de volume ou de soluções hipertônicas, como o bicarbonato de sódio.

A prevenção da hipotensão sistêmica mostrou-se crucial para minimizar o risco de lesão isquêmica à matriz germinal, com subsequente hemorragia no momento da reperfusão.

As elevações abruptas da pressão arterial e, conseqüentemente, do fluxo sanguíneo cerebral, que ocorrem em decorrência do manuseio excessivo, da aspiração traqueal, de exosangüíneotransfusões, apnéias, convulsões, pneumotórax e hipercapnia devem, também, ser prevenidas (VOLPE, 1995).

Os procedimentos habituais de cuidados intensivos neonatais determinam a ocorrência de picos hipertensivos e desencadeiam, em algumas circunstâncias, episódios de hipóxia. Estes mostraram-se importantes como fatores de risco para o desenvolvimento da HPIV (ANAND, 1998).

Com base nestes preceitos, BADA et al. (1990) conduziram uma análise prospectiva e randomizada para determinar a influência da limitação do manuseio de recém-nascidos prematuros internados na Unidade de Tratamento Intensivo, sobre a incidência de HPIV. Neste estudo, 62 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g foram selecionados para serem atendidos com um protocolo de manuseio limitado, e 94 receberam cuidados e atendimentos habituais. Não houve diferença na incidência de HPIV, nos graus II a IV, entre os grupos submetidos a manuseio limitado ou ao atendimento habitual (30 e 37%, respectivamente). Esta análise apresentou limitações, entre as quais a impossibilidade de se adotar um modelo em que a equipe envolvida nos cuidados dos recém-nascidos não conhecesse o grupo para o qual os mesmos foram selecionados, o que pode ter resultado na introdução de um viés por aqueles que acreditavam nos benefícios do manuseio restrito. Além disto, o número e os tipos de intervenções às quais os recém-nascidos foram submetidos, relacionaram-se primariamente a sua condição clínica, o que pode ter influenciado a ocorrência de HPIV.

3.8.3.2. Suporte Ventilatório

A correção de distúrbios dos gases sanguíneos mediante técnicas adequadas de suporte ventilatório, inclusive ventilação mecânica, tem sido advogada como medida de fundamental importância na prevenção da HPIV. Entretanto, a própria ventilação mecânica mostrou-se associada a flutuações na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral no recém-nascido prematuro (PERLMAN, MCMENAMIM e VOLPE, 1983).

As flutuações na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral estiveram relacionadas à assincronia ventilatória. Com o advento dos ventiladores capazes de realizar ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV), isto é, desencadeada pela própria inspiração do recém-nascido, observou-se uma redução da variabilidade da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (GOVINDASWAMI et al., 1993). Entretanto, a incidência de HPIV foi semelhante em uma análise multicêntrica, que comparou de modo prospectivo e randomizado, 327 recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica convencional ou à SIMV (BERNSTEIN et al., 1996). O caráter multifatorial da patogênese da HPIV justificou, para os autores, os resultados encontrados.

O papel da ventilação de alta frequência em relação à prevenção da HPIV não foi, ainda, totalmente esclarecido. Em 1993, o HIFO STUDY GROUP relatou uma maior frequência de HPIV (36%) em recém-nascidos submetidos à ventilação de alta frequência oscilatória, do que naqueles submetidos à ventilação mecânica convencional (20%).

CLARK et al. (1996), em uma meta-análise recente, sugeriram que a ventilação de alta frequência pode aumentar o risco de HPIV. Entretanto, os resultados desta meta-análise foram fortemente influenciados pelos dados apresentados pelo HIFO STUDY GROUP.

Análises subsequentes não demonstraram aumento da incidência de HPIV com a ventilação de alta frequência oscilatória (CLARK, YODER e SELL, 1994). Em contrapartida, KEZLER et al. (1997) demonstraram que a prevalência de HPIV, graus III e IV, foi significativamente menor no grupo submetido à ventilação de alta frequência a jato com estratégia de volume pulmonar alto (8,8%, comparado a 33% no grupo em ventilação mecânica convencional).

Entre os mecanismos propostos para a ocorrência de HPIV em recém-nascidos submetidos à ventilação de alta frequência, foi relacionada a congestão venosa intracraniana,

decorrente do aumento da pressão venosa central, que, por sua vez, ocorreria em virtude da restrição ao retorno venoso causada pela presença praticamente constante da pressão média de vias aéreas utilizada durante a ventilação de alta frequência (CLARK e GERSTMANN, 1998).

WISWELL et al. (1996) sugeriram, ainda, que as rápidas alterações que ocorreriam na PaCO₂ ou a hipocapnia prolongada, poderiam explicar as lesões cerebrais associadas à ventilação de alta frequência, ao causar alterações no fluxo sanguíneo cerebral e desencadear isquemia.

3.8.3.3. Correção de Anormalidades da Coagulação

É possível que em alguns recém-nascidos, a presença de anormalidades da coagulação possa desempenhar um papel na patogênese da HPIV.

BEVERLEY et al. (1985) realizaram um estudo controlado, no qual um grupo de recém-nascidos prematuros recebia 10 ml/kg de plasma humano fresco congelado. A frequência de HPIV foi significativamente menor no grupo tratado (14%), quando comparada ao grupo controle (41%). Entretanto, não pôde ser demonstrada nenhuma diferença nas provas de coagulação, o que sugeriu que a infusão de plasma exerceu um papel de “estabilizador circulatório” e a prevenção da HPIV não ocorreu às custas de melhora da coagulação.

Recentemente, BRAGENBERG, BODENSON e BÜRGER (1997) realizaram um estudo no qual 103 recém-nascidos prematuros receberam 50 a 200U/kg de antitrombina III no primeiro dia de vida. Os autores fundamentaram esta análise no fato de que a atividade plasmática da antitrombina III, que depende da idade gestacional, estar, no recém-nascido prematuro, reduzida a 40% da atividade encontrada no recém-nascido a termo. A HPIV ocorreu em 13% dos recém-nascidos que receberam antitrombina III. Esta frequência mostrou-se menor que as encontradas em outros estudos epidemiológicos, o que sugeriu para estes autores a possibilidade de que a reposição deste fator possa desempenhar um papel na prevenção da HPIV.

Contudo, há necessidade de estudos adicionais para que se possa determinar se a correção das anormalidades da coagulação observadas nos recém-nascidos prematuros trazem

benefícios. Não há, por enquanto, dados de literatura que indiquem a correção rotineira destas anormalidades para a prevenção da HPIV.

3.8.3.4. Paralisia Muscular

Em 1983, PERLMAN, MCMENAMIN e VOLPE demonstraram uma forte associação entre a variação da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral no primeiro dia de vida com a subsequente ocorrência de HPIV, em recém-nascidos que apresentaram diagnóstico de SDR e foram submetidos à ventilação mecânica.

A paralisia muscular mediante o uso de um bloqueador neuromuscular, o pancurônio, mostrou-se altamente eficaz na conversão deste padrão flutuante em um padrão estável.

Diante destas evidências, um estudo prospectivo e randomizado foi conduzido, no qual o pancurônio foi administrado nas primeiras 72 horas de vida, a 14 recém-nascidos com diagnóstico de SDR submetidos à ventilação mecânica, nos quais foi evidenciada a presença de um padrão flutuante do fluxo sanguíneo cerebral no *doppler* realizado em artéria cerebral média (PERLMAN et al., 1985). Nestes recém-nascidos, a frequência de HPIV foi de 36%. Este percentual foi significativamente menor do que o encontrado no grupo controle, no qual 100% dos recém-nascidos apresentaram diagnóstico de HPIV. A HPIV grave ocorreu em 7 dos 10 recém-nascidos do grupo controle, e em nenhum recém-nascido que recebeu pancurônio. Em 4 dos 5 recém-nascidos do grupo tratado que desenvolveram HPIV, a mesma ocorreu após a interrupção da administração da droga.

Para estes autores, o pancurônio preveniu a HPIV ao abolir o esforço ventilatório excessivo do recém-nascido, em assincronia com o ventilador e, com isto, eliminar as flutuações da pressão arterial e da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral.

A paralisia muscular com pancurônio mostrou-se, também efetiva na correção das flutuações da pressão venosa cerebral durante a ventilação assincrônica e na prevenção do aumento da pressão arterial durante a aspiração traqueal (PERLMAN e VOLPE, 1987).

Um estudo recente evidenciou que o pancurônio reduziu as variações da pressão arterial sistêmica e do fluxo sanguíneo cerebral que ocorriam durante a realização de cuidados dos recém-nascidos (BADA et al., 1995). A relação destes resultados com a ocorrência de HPIV não foi analisada.

Foi evidenciado também que a administração do pancurônio reduziu a incidência de pneumotórax, um fator envolvido na patogênese da HPIV, ao prevenir a expiração ativa do recém-nascido durante a fase inspiratória do ventilador, ou ao impedir a geração de grandes pressões transpulmonares, resultantes da sincronia do esforço respiratório com o ventilador (GREENOUGH et al., 1984).

Por outro lado, SHAW et al. (1993) encontraram uma incidência semelhante de HPIV entre recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2000 g submetidos à curarização com pancurônio (10%) e aqueles submetidos à ventilação mecânica sincronizada (9%). Também não foram demonstradas diferenças significativas em ambos os grupos na incidência de pneumotórax (16 e 19%, respectivamente) e doença pulmonar crônica (47% e 49%, respectivamente). Deste modo, estes autores, não demonstraram haver benefício da paralisia muscular rotineira em recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica, e, devido à possibilidade de complicações decorrentes do uso destes agentes, sugeriram o uso da ventilação sincronizada.

Portanto, atualmente, a administração rotineira de relaxantes musculares a recém-nascidos sob ventilação mecânica não está indicada. O seu uso em recém-nascidos de extremo baixo peso foi associado a ocorrência de efeitos adversos, tais como edema generalizado e insuficiência renal. Assim, devem ser considerados cuidadosamente os riscos e benefícios da administração destes agentes (PAPILE, 1997; ALEXANDER e TODRES, 1998).

3.8.3.5. Surfactante

O surfactante tem sido amplamente utilizado desde o início da década de 90 como uma terapêutica eficaz para a SDR. Uma vez que a hipoxemia, a hipercapnia e a acidose decorrentes da SDR, ou de condições associadas, como o pneumotórax, mostraram envolvidos no maior risco de HPIV, parecia razoável esperar uma diminuição da incidência de HPIV com o uso do surfactante.

Contrariando esta expectativa, em 1990, HORBAR et al. relataram, em um estudo multicêntrico e randomizado, uma incidência significativamente maior de HPIV grave entre recém-nascidos que receberam surfactante natural bovino, quando comparados aos do grupo controle.

Entre os mecanismos sugeridos para o aumento da incidência de HPIV após a administração de surfactante, mencionou-se, a ocorrência, ainda que transitória, de episódios de bradicardia e insaturação, associados à desconexão do paciente do ventilador e/ou à administração “em bolus” do surfactante, o que, por sua vez, causaria distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral. Alterações da resistência vascular pulmonar e sistêmica, do débito cardíaco e presença de “shunt” pelo canal arterial foram também implicados como fatores que poderiam precipitar HPIV, devido a precária auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral que caracteriza os recém-nascidos prematuros.

Diante destes questionamentos, passou-se a investigar as alterações do fluxo sanguíneo cerebral que ocorriam após a administração do surfactante. Em 1991, COWAN et al. demonstraram uma diminuição significativa da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral média, 2 minutos após a administração de surfactante natural de origem suína. Entretanto, VAN DER BOR, MA e WALTHER (1991) relataram um aumento de 35% na velocidade média de fluxo na artéria pericalosa após a administração de surfactante sintético.

Estes relatos, embora contraditórios, sugeriram que a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral de recém-nascidos prematuros esteve sujeita a alterações em resposta à administração do surfactante. Contudo, não há evidências definitivas de que estas alterações encontram-se relacionadas a uma maior incidência de HPIV.

A fim de determinar a relação entre a administração de surfactante exógeno e a ocorrência de HPIV, GUNKEL e BANKS (1993) analisaram, retrospectivamente, os dados referentes a 10 estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados e randomizados, compreendendo 1700 recém-nascidos que receberam esta medicação. A incidência total de HPIV não foi diferente entre os grupos tratados e grupos controles, exceto para os recém-nascidos com peso de nascimento entre 600 a 750 g, que apresentaram um risco maior de HPIV graus I e II, quando receberam surfactante, em relação aos do grupo controle. Não foi encontrada nenhuma relação entre a terapêutica com surfactante e a ocorrência de HPIV no que diz respeito ao tipo de preparado utilizado ou ao método de administração. Para estes autores, o surfactante exógeno poderia eventualmente precipitar alterações hemodinâmicas que, por sua vez, predisporiam à HPIV; entretanto estas alterações seriam compensadas pelo manejo cuidadoso da oxigenação e da ventilação.

Soll e Mcqueen, citados por WELLS e MENT (1995), realizaram uma meta-análise que incluiu apenas estudos randomizados e controlados, entre eles 7 estudos nos quais foi administrado profilaticamente surfactante natural a 558 recém-nascidos, 3 estudos nos quais o surfactante sintético foi administrado profilaticamente a 931 recém-nascidos, 2 estudos em que o surfactante sintético foi utilizado como terapêutica de resgate em 1651 recém-nascidos e 9 estudos em que o surfactante natural foi administrado como terapêutica de resgate em 725 recém-nascidos. Estes autores concluíram que não houve efeito significativo da terapêutica com surfactante sobre a incidência de HPIV.

Embora a terapêutica com surfactante, isoladamente, não pareça reduzir a incidência de HPIV, a combinação desta à administração pré-natal de corticosteróides mostrou-se eficaz na prevenção da HPIV. Em 1993, JOBE, MITCHELL e GUNKEL conduziram uma revisão de 2 grandes estudos multicêntricos que utilizaram surfactante sintético e encontraram uma redução significativa da incidência de HPIV, sobretudo dos graus III e IV, entre os recém-nascidos que, além do surfactante, haviam recebido tratamento pré-natal com corticosteróides. KARI et al. (1994) também demonstraram uma menor incidência de HPIV entre os recém-nascidos que receberam ambos os tratamentos.

3.8.3.6. Analgésicos e Sedativos

As respostas fisiológicas aos estímulos dolorosos manifestam-se nos recém-nascidos por aumentos abruptos da frequência cardíaca, da pressão arterial, da pressão intracraniana e diminuição da saturação arterial de oxigênio. Estas alterações fisiológicas, dadas sua magnitude e subitaneidade, estão implicadas na gênese da HPIV.

A contração do diafragma associada à dor aguda e à expiração forçada, que ocorre durante o choro, causam alterações substanciais da pressão intratorácica no recém-nascido sob ventilação mecânica, que, por sua vez, resultam em alterações do fluxo sanguíneo e da perfusão cerebral.

Respostas vagais após procedimentos invasivos, tais como, aspiração traqueal, passagem de sonda gástrica e punção de calcânhar também induzem alterações do fluxo sanguíneo cerebral e da oxigenação (ANAND, 1998).

A frequência com que procedimentos invasivos e dolorosos são realizados nos primeiros 4 dias de vida, e o fato de que em mais de 95% dos recém-nascidos prematuros a HPIV ocorre até o 5º dia de vida, sugeriu que os efeitos fisiológicos agudos da dor e do estresse estejam associados aos múltiplos fatores que levam ao surgimento ou extensão da HPIV de início precoce.

A administração de opióides a recém-nascidos tem se mostrado útil na diminuição do estresse, na estabilização da pressão arterial, na eliminação da assincronia ventilatória e na melhora da oxigenação (ANAND et al., 1999).

Com base nestes preceitos, tem sido investigada a relação entre a analgesia e sedação rotineira de recém-nascidos prematuros e a redução da incidência de HPIV.

Em 1996, ORSINI et al. demonstraram uma redução nos marcadores de estresse (cortisol e deoxicortisol) em 10 recém-nascidos com diagnóstico de SDR submetidos à ventilação mecânica que receberam infusões contínuas de fentanil, quando comparados ao grupo que recebeu placebo. Entretanto, estes autores não detectaram diferenças na frequência de HPIV entre os grupos.

ANAND et al. (1999), em um estudo piloto que objetivou determinar o impacto da analgesia e sedação rotineira em recém-nascidos com idades gestacionais entre 24 e 32 semanas submetidos à ventilação mecânica, demonstraram que a infusão contínua de morfina em doses baixas esteve associada a uma frequência significativamente menor de HPIV graus III ou IV ou leucomalácia periventricular, do que as observadas quando estes recém-nascidos recebiam infusões contínuas de midazolam ou placebo (4%, 32% e 24%, respectivamente).

Entretanto, são necessários estudos adicionais para que se possa estabelecer o papel dos analgésicos e sedativos na prevenção da HPIV.

3.8.3.7. Prevenção Farmacológica

3.8.3.7.1. Indometacina

Em 1985, MENT et al. relataram uma incidência significativamente menor de HPIV em recém-nascidos que receberam indometacina (25%), em comparação aos que receberam

placebo (58%). Entretanto, foi observada uma diminuição da diurese entre os recém-nascidos tratados, como efeito adverso.

Uma análise subsequente não conseguiu demonstrar uma redução na frequência de HPIV (RENNIE, DOYLE e COOKE, 1987).

A eficácia da indometacina na prevenção da HPIV e na redução da sua progressão foi evidenciada em uma análise de 141 recém-nascidos, que revelou uma frequência de 23% de HPIV, graus II a IV, no grupo tratado com indometacina e de 39% no grupo controle, e uma frequência de HPIV grave de 14% e 22%, respectivamente (BADA et al., 1989).

O estudo mais recente a respeito do papel da indometacina na prevenção da HPIV também foi o que reuniu o maior número de pacientes. MENT et al. (1994) selecionaram, em uma análise multicêntrica randomizada, 431 recém-nascidos com peso de nascimento entre 600 e 1250 g, aos quais administraram indometacina ou placebo. A frequência encontrada de HPIV no grupo tratado foi de 12%, e mostrou-se significativamente menor que a encontrada no grupo controle, que foi de 18%. A HPIV grau IV ocorreu em apenas 1 recém-nascido do grupo tratado e em 10 recém-nascidos do grupo controle. Não foi observada a diminuição do débito urinário, nem a presença de outros efeitos colaterais. Com estes resultados, os autores concluíram que a administração de indometacina em baixas doses constituiu-se em uma estratégia eficaz e segura para redução a incidência e da progressão da HPIV em recém-nascidos de muito baixo peso.

Foi demonstrado em estudos com animais e com seres humanos, que a indometacina reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a hiperemia cerebral induzida pela asfíxia e a vasodilatação cerebral em resposta ao aumento da tensão arterial de CO₂ (MENT et al., 1983; VAN BEL et al., 1989, EDWARDS et al., 1990; SALIBA et al., 1991; MCCORMICK et al., 1993). Acredita-se que os efeitos circulatórios da indometacina sejam mediados pela inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, resultando assim, em vasoconstrição cerebral.

Um segundo mecanismo mediante o qual a indometacina propiciaria a prevenção da HPIV, seria através da inibição da formação de radicais livres gerados pela ciclo-oxigenase. Diante de uma situação em que ocorre isquemia, a ativação da fosfolipase levaria à formação do ácido araquidônico e de radicais livres que poderiam lesar as células endoteliais da matriz germinal, desencadeando a HPIV (POURCYROUS et al., 1993).

Um terceiro efeito potencialmente benéfico da indometacina consistiria na aceleração da maturação da microvasculatura da matriz germinal (MENT et al., 1992).

A indometacina mostrou-se, ainda, efetiva no fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros. MENT et al. (1994) demonstraram que a frequência de fechamento do canal arterial foi significativamente maior no grupo que recebeu indometacina (90%), quando comparado ao que recebeu placebo (66%). Uma vez que o canal arterial patente foi implicado na gênese da HPIV, estes autores acreditam haver um benefício adicional da administração profilática da indometacina.

Entretanto, alguns aspectos devem ser considerados antes que se possa recomendar o uso rotineiro da indometacina em recém-nascidos de muito baixo peso nas primeiras 6 a 12 horas de vida. O efeito vasoconstritor cerebral mediado pela indometacina parece útil na prevenção da HPIV. Contudo, sob condições adversas como hipoxemia, hipercapnia ou hipotensão, os efeitos compensatórios normais, mediados em parte pelos prostanóides, estariam bloqueados, o que poderia comprometer a oxigenação cerebral. Diante destas circunstâncias, a utilização da indometacina pode representar, na realidade, um risco de lesão cerebral isquêmica (VOLPE, 1994).

3.8.3.7.2. Fenobarbital

O fenobarbital mostrou-se eficaz na prevenção do aumento súbito do fluxo sanguíneo cerebral, causado pelo aumento da pressão arterial associado à atividade motora, ao manuseio e à aspiração traqueal no recém-nascido. Foi também demonstrado que o fenobarbital impede a vasodilatação cerebral associada à hipóxia (GODDARD-FINNEGOLD e MICHAEL, 1992).

Estudos experimentais evidenciaram que os barbitúricos inibem a formação de radicais livres que ocorrem em situações de isquemia e reperfusão (WELLS e MENT, 1995).

Desde o início da década de 80, tem sido investigado o benefício da administração do fenobarbital a recém-nascidos, nas primeiras horas de vida. A maior parte destes estudos demonstraram não haver redução significativa da HPIV (WELLS e MENT, 1995).

KUBAN et al. (1986), em uma análise multicêntrica, duplo-cego, randomizada, de 280 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1750 g, submetidos a intubação traqueal nas primeiras 12 horas de vida, relataram uma incidência significativamente maior de HPIV

no grupo que recebeu fenobarbital (35,2%), quando comparado ao que recebeu placebo (19,3%).

Diante destas evidências e, principalmente, face aos efeitos deletérios do uso do fenobarbital no que diz respeito às habilidades cognitivas, o seu uso para prevenção da HPIV em recém-nascidos prematuros não tem sido recomendado (WELLS e MENT, 1995; VOLPE, 1995).

3.8.3.7.3. Etamsilato

O etamsilato é uma droga hidrossolúvel, utilizada na Europa para reduzir o sangramento capilar em cirurgias.

A análise mais recente e que selecionou o maior número de pacientes, a fim de verificar a eficácia deste agente na prevenção da HPIV, foi conduzida por BENSON et al. (1986). Trata-se de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, que envolveu 330 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g. Estes autores demonstraram haver uma redução significativa da frequência de HPIV no grupo que recebeu o etamsilato (24%), quando comparado ao grupo controle (36%), além de uma redução de 50% da frequência de HPIV grave, que ocorreu em 5% dos recém-nascidos tratados, e em 10% dos controles.

O etamsilato mostrou-se capaz de inibir a síntese de prostaglandinas, particularmente da prostaciclina, cuja importância na gênese da HPIV encontra-se relacionada a seus efeitos vasodilatadores e desagregadores plaquetário. O efeito benéfico do etamsilato não pareceu associado a alterações da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos prematuros avaliados por *Doppler* (RENNIE e LAM, 1989).

Um outro mecanismo possivelmente envolvido na prevenção da HPIV, refere-se à ação do etamsilato a nível capilar, aonde o mesmo promove a polimerização do ácido hialurônico da membrana basal e a agregação plaquetária (BENSON et al., 1986).

Estudos adicionais são necessários para estabelecer a eficácia e a segurança desta terapêutica. Um aspecto a ser esclarecido seria o eventual benefício da administração pré-natal do etamsilato, uma vez que este agente atravessa a circulação placentária e atinge níveis plasmáticos adequados para proteção fetal (BENSON et al., 1986).

3.8.3.7.4. Vitamina E

A utilização da vitamina E foi inicialmente proposta para a prevenção da retinopatia da prematuridade. A vitamina E possui potente ação antioxidante, mecanismo pelo qual teria efeito benéfico na prevenção da HPIV. Ao quelar os radicais livres, a vitamina E protegeria as células endoteliais da matriz germinal de insultos hipóxico-isquêmicos (POLLAND, 1990).

Uma meta-análise conduzida por LAW, WIJEWARDENE e WALD em 1990, reuniu os dados de 4 estudos publicados relativos aos efeitos da vitamina E sobre a incidência de HPIV. Analisados individualmente, em apenas um destes estudos foi relatada a diminuição significativa da frequência de HPIV no grupo tratado. Nos demais estudos não houve diferença na frequência de HPIV, mas houve redução da frequência de HPIV grave; ou não houve diferença da frequência de HPIV entre o grupo tratado e o grupo controle, ou, ainda, em um deles foi detectada uma maior frequência de HPIV grave entre os recém-nascidos que receberam vitamina E. Ao analisar a totalidade dos pacientes estudados, os autores demonstraram que a suplementação profilática de vitamina E reduziu significativamente (em 49%) a incidência de hemorragia intraventricular, mas não houve evidência de que esta abordagem tenha reduzido a incidência de hemorragia parenquimatosa ou de hemorragia confinada à matriz germinal. Assim, tendo em vista a incidência de seqüelas neurológicas associadas à HPIV, que encontram-se diretamente relacionadas a presença de lesão parenquimatosa, estes autores demonstraram que apenas 1,5 a 4% da população de recém-nascidos de muito baixo peso seriam beneficiados pela suplementação rotineira de vitamina E. Considerando este fato e, também o risco de toxicidade associado a esta terapêutica, LAW, WIJEWARDENE e WALD, consideraram não haver evidências que justifiquem sua indicação rotineira.

3.9. MANEJO TERAPÊUTICO

3.9.1. ASPECTOS GERAIS

Uma vez que a prevenção da HPIV não tenha sido possível, algumas medidas devem ser tomadas para minimizar os riscos de agravamento da lesão já instalada. Neste sentido, é de

fundamental importância a manutenção da perfusão cerebral e de uma ventilação adequada (PAPILE, 1997).

A pressão arterial deve ser avaliada continuamente e mantida em níveis normais. O uso de expansores de volume e a transfusão de hemoderivados devem ser criteriosos. A infusão de soluções hiperosmolares deve ser evitada.

A monitorização freqüente dos níveis arteriais de O₂ e CO₂ está indicada a fim de prevenir as variações do fluxos sanguíneo cerebral, decorrentes da presença de hipóxia e/ou hipercapnia.

As variações do fluxo sanguíneo cerebral devem ser evitadas, mediante a prevenção ou correção imediata de complicações clínicas, como a apnéia e o pneumotórax, e a limitação do manuseio e da realização de estímulos dolorosos.

3.9.2. MANEJO DA HIDROCEFALIA PÓS-HEMORRÁGICA

A Hidrocefalia Pós-Hemorragica (HPH) ocorre quando distúrbios da absorção ou do fluxo liquórico resultam em dilatação ventricular progressiva. Existe uma relação direta entre a gravidade da HPIV e o desenvolvimento de HPH na maior parte dos casos (ROLLAND e HILL, 1997).

A HPH acomete cerca de 35% dos recém-nascidos de muito baixo peso. Em 65% destes, a dilatação ventricular tem resolução espontânea, em geral no período de 4 semanas que sucede a instalação do quadro. Entre os demais 35% com diagnóstico de HPH, 30% evoluem com dilatação ventricular lentamente progressiva, enquanto 5% evoluem com hidrocefalia rapidamente progressiva (VOLPE, 1995).

O manejo terapêutico e a prevenção da HPH são ainda sujeitos a controvérsias (MANZUR et al., 1994). A realização de punções lombares seriadas para remoção de sangue e de proteína do líquido e prevenção da hidrocefalia foi proposta inicialmente por MANTOVANI et al. (1980). Neste estudo, 38 recém-nascidos foram escolhidos randomicamente para serem submetidos ou não a punções lombares seriadas a partir do momento em que foi diagnosticada a HPIV. Não foram observadas diferenças na ocorrência de dilatação ventricular subsequente entre os grupos.

Estudos posteriores, incluindo uma análise randomizada e controlada de 157 recém-nascidos, não conseguiram detectar a redução da necessidade de derivação ventrículo-peritoneal mediante punções lombares repetidas em recém-nascidos nos quais o diagnóstico de dilatação ventricular havia sido estabelecido (ANWAR et al., 1985; (VENTRICULOMEGALY TRIAL GROUP, 1990).

O uso de drogas que diminuem a produção líquórica foi sugerido como uma alternativa ou uma medida terapêutica adjuvante às punções lombares. Entre as drogas utilizadas, podem ser citadas a acetazolamida (um inibidor da anidrase carbônica), a furosemida, e agentes osmóticos, como a isossorbida e o glicerol. A ausência de estudos controlados e randomizados que tenham demonstrado a eficácia desta abordagem, associada aos efeitos adversos decorrentes do uso destas drogas, precluem a sua indicação rotineira (VOLPE, 1995).

A administração de agentes fibrinolíticos, após o diagnóstico de hemorragia intraventricular, parece uma estratégia promissora para reduzir a necessidade de derivação líquórica. WHITELAW et al. (1992) relataram que apenas 1 entre 9 recém-nascidos tratados com estreptoquinase intraventricular necessitou de derivação ventrículo-peritoneal, comparados a 60% de um grupo controle histórico. HUDGINS et al. (1997) relataram resultados semelhantes após o uso da uroquinase intratecal.

Em alguns casos, há necessidade de derivação ventrículo-peritoneal para tratar definitivamente a HPH. Esta, entretanto, consiste em uma medida terapêutica que infelizmente, oferece riscos importantes para o recém-nascido. A presença de coágulos e restos celulares nos ventrículos cerebrais freqüentemente resultam em obstrução da válvula, além de infecção da mesma, com os riscos subsequentes de meningite, ventriculite e sepsis (ROLLAND e HILL, 1997).

3.10. PROGNÓSTICO

Os dois fatores determinantes na evolução neurológica de recém-nascidos com HPIV são a presença de lesão parenquimatosa e a ocorrência de HPH (VOLPE, 1989; PAPILE, 1997; ROLLAND e HILL, 1997).

O desenvolvimento neurológico de recém-nascidos com HPIV, graus I e II, é comparável ao de recém-nascidos prematuros sem HPIV (PAPILE, 1983). Cerca de 10% das

crianças em ambos os grupos apresentam alguma disfunção neurológica, sendo a mais comum a diplegia espástica (PAPILE, 1997).

Aproximadamente 40% dos recém-nascidos com HPIV moderada manifestarão atraso de desenvolvimento psicomotor na infância (PAPILE, 1983). Estas crianças apresentam freqüentemente alterações cognitivas, e além da diplegia espástica, a quadriplegia não é um evento raro (PAPILE, 1997).

Cerca de 80% dos recém-nascidos com HPIV grau IV apresentam seqüelas neurológicas. A presença do infarto hemorrágico periventricular correlaciona-se à presença de déficit cognitivo e motores, entre os quais a hemiparesia espástica ou a quadriparesia assimétrica (VOLPE, 1997).

Os recém-nascidos que evoluem com HPH tem um prognóstico particularmente reservado. Em uma análise multicêntrica, randomizada e controlada, dos 157 recém-nascidos com HPH, 20% evoluíram para óbito e 76% apresentaram seqüelas neurológicas importantes (VENTRICULOMEGALY TRIAL GROUP, 1994). O mau prognóstico associado a HPH pode relacionar-se, em parte, às complicações decorrentes da necessidade de derivação liquórica.

4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Foram estudados 146 recém-nascidos, admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal ou de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), no período compreendido entre agosto de 1998 e abril de 1999.

Os critérios de inclusão para seleção da população de estudo foram:

- peso de nascimento inferior a 2.200g;
- idade gestacional inferior a 37 semanas;
- admissão na unidade de internação nas primeiras 8 horas de vida.

Consistiu critério de exclusão:

- presença de malformações de sistema nervoso central.

Antes da inclusão do paciente no estudo, um de seus pais recebeu uma “Ficha de Informação” (ANEXO 1), na qual encontravam-se esclarecimentos sobre a HPIV, suas repercussões nos recém-nascidos prematuros, os métodos diagnósticos disponíveis, bem como os objetivos, justificativas e métodos do presente trabalho. Foram ainda prestadas informações verbais para assegurar a compreensão do conteúdo da “Ficha de Informação”. Cumpridas estas etapas, foi então solicitado a um dos pais o consentimento livre e informado para participação do paciente no estudo, mediante autorização por escrito (ANEXO 2). Não houve nenhum caso de recusa.

4.2. LOCAL

O Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR é credenciado pelo gestor do Sistema Único de Saúde (SUS) como um centro terciário para tratamento de recém-nascidos prematuros e de risco. Conta com 8 (oito) leitos de Terapia Intensiva e 18 (dezoito) leitos de Risco Intermediário. A taxa de ocupação destes leitos durante o período de estudo foi superior a 90%.

Estas unidades atendem predominantemente às crianças nascidas na Maternidade do Hospital de Clínicas - UFPR, que é um dos centros de referência para gestações de alto risco para a região metropolitana de Curitiba. O atendimento de crianças nascidas em outros locais corresponde a um percentual médio de 8,1% do número total de internações do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR.

4.3. EQUIPAMENTOS

Para o exame ultra-sonográfico transfontanela foi utilizado o equipamento de ultrasonografia semiportátil, modo B, dinâmico, tempo real, com escala cinza, setorial, da marca *Aloka Echo Camera SSD-630* (Japan), com transdutor de 5MHz. Para fins de documentação fotográfica, utilizou-se a impressão das imagens selecionadas durante o exame em uma impressora videográfica (*Sony, Videographic Printer UP 890 MD*).

4.4. TÉCNICA DE EXAME

Os exames ultra-sonográficos foram realizados nas unidades de internação dos pacientes selecionados, mantendo-se os recém-nascidos em suas respectivas incubadoras ou berços.

As imagens foram obtidas através da fontanela anterior, analisadas durante o exame dinâmico nos planos coronal, sagital médio, sagital direito e sagital esquerdo e, a seguir, impressas em filme videográfico.

No plano coronal o transdutor foi colocado sobre a fontanela anterior realizando-se a varredura completa ântero-posterior das estruturas encefálicas. Nos planos sagitais os feixes de ultra-som foram aplicados perpendicularmente ao eixo coronal e paralelo ao eixo sagital, realizando-se a varredura completa da linha média à lateral.

4.5. MÉTODO DE TRABALHO

O desenho proposto para o estudo caracterizou-o como longitudinal, observacional e prospectivo.

A população de estudo foi submetida a ultra-sonografias cerebrais, de modo seriado, nas primeiras 8 horas de vida, entre 8 e 24 horas de vida, e depois a cada 24 horas até que o paciente completasse 10 dias de vida ou enquanto permanecesse internado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ou Unidade de Risco Intermediário. A partir do décimo dia de vida as ultra-sonografias cerebrais foram realizadas semanalmente até a alta hospitalar.

No grupo de recém-nascidos em que foi constatada a presença de HPIV, esta foi graduada de acordo com a classificação proposta por PAPILE et al. (1978):

- Grau I - hemorragia subependimária;
- Grau II - hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular;
- Grau III - hemorragia intraventricular com dilatação ventricular;
- Grau IV - hemorragia intraventricular com hemorragia parenquimatosa.

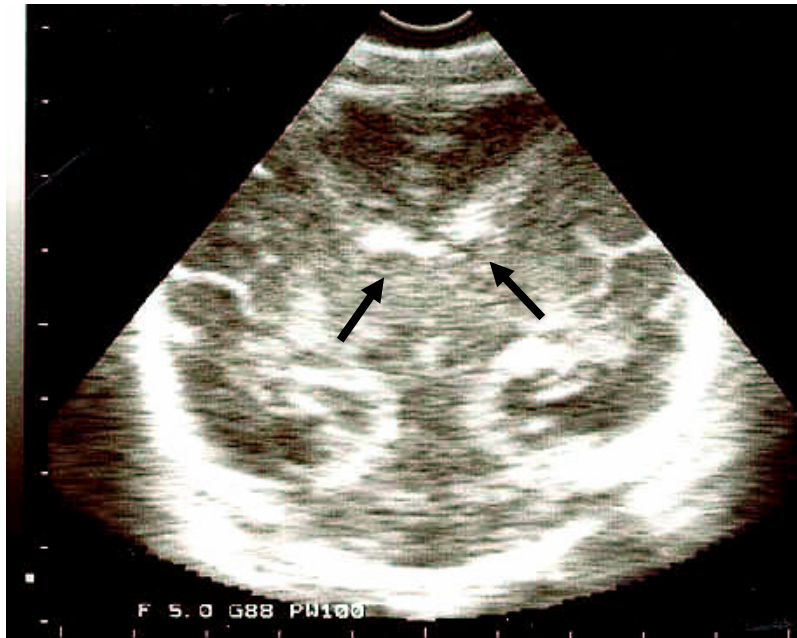
A gradação da gravidade da HPIV, segundo estes critérios ocorreu de acordo com o grau máximo observado na ultra-sonografia cerebral. As Figuras 2 a 5 ilustram exemplos das imagens obtidas quando foi realizado o diagnóstico de HPIV, de acordo com a sua classificação.

A partir de registros em prontuários médicos do recém-nascido e de sua mãe, foram obtidos os dados referentes a fatores pré-natais, perinatais e neonatais, conforme descrito a seguir:

- Antecedentes maternos:
 - idade e raça;
 - antecedentes mórbidos pessoais e antecedentes obstétricos.
- Gestação atual:
 - complicações obstétricas e anormalidades observadas no decorrer da gestação: doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) leve, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão arterial sistêmica crônica, *diabete mellitus*, amniorrexe prematura, hemorragia, infecção do tracto urinário, outras infecções (incluindo corioamnionite que se caracterizou clinicamente pela presença de febre materna não justificada por outro foco infeccioso ou de líquido amniótico fétido; broncopneumonia, conforme diagnóstico clínico e radiológico), incompetência istmo-cervical, isoimunização Rh e sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV);

FIGURA 2: ULTRA-SONOGRAFIA CEREBRAL NOS PLANOS CORONAL (A) E SAGITAL (B) DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO DE HPIV GRAU I (HEMORRAGIA SUBPENDIMÁRIA - INDICADA PELA SETA).

A – PLANO CORONAL



B – PLANO SAGITAL

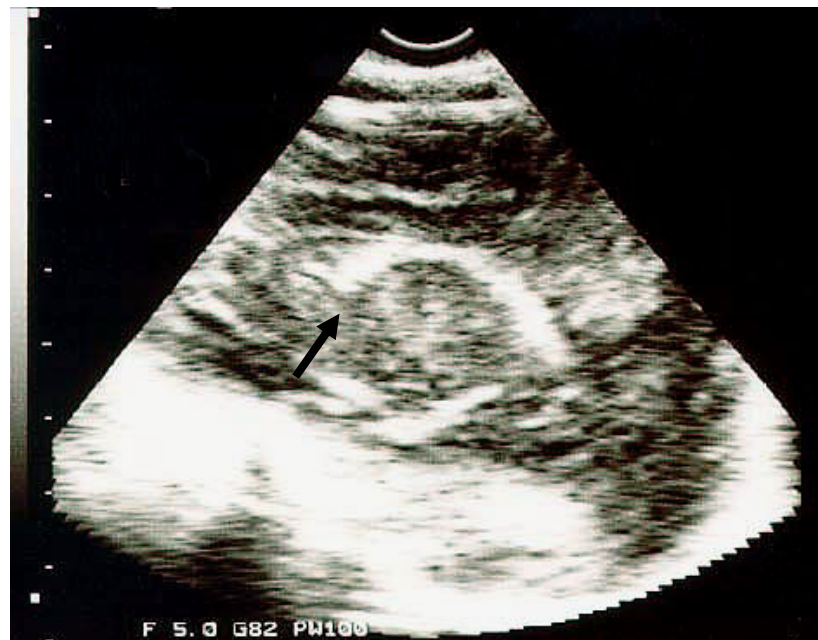
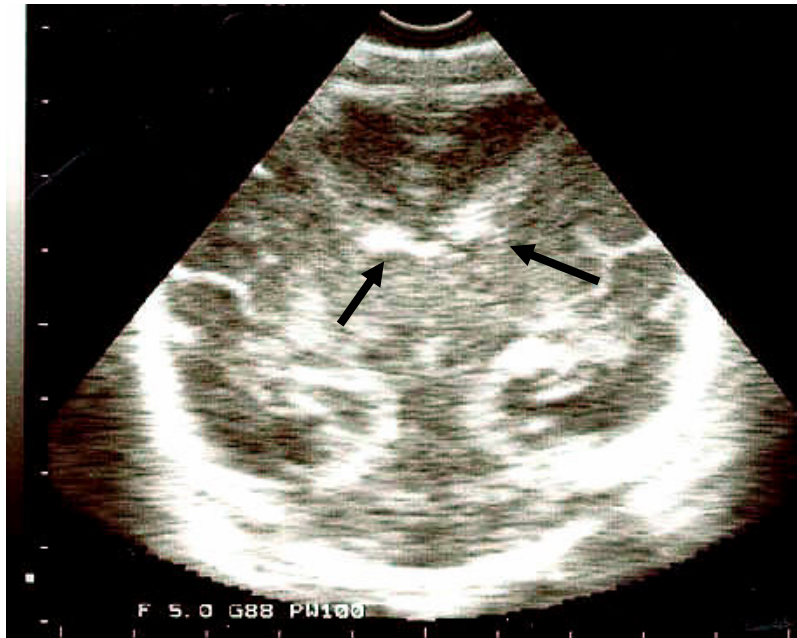


FIGURA 3: ULTRA-SONOGRAFIA CEREBRAL NOS PLANOS CORONAL (A) E SAGITAL (B) DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO DE HPIV GRAU II (HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR SEM DILATAÇÃO VENTRICULAR - INDICADA PELA SETA).

A – PLANO CORONAL

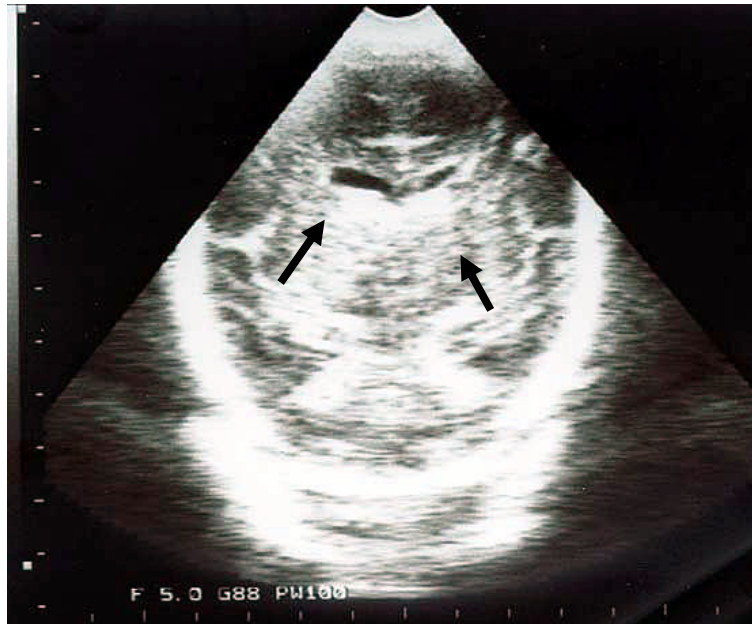


B – PLANO SAGITAL



FIGURA 4: ULTRA-SONOGRAFIA CEREBRAL NOS PLANOS CORONAL (A) E SAGITAL (B) DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO DE HPIV GRAU III (HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR COM DILATAÇÃO VENTRICULAR - INDICADA PELA SETA).

A – PLANO CORONAL



B – PLANO SAGITAL



FIGURA 5: ULTRA-SONOGRAFIA CEREBRAL NOS PLANOS CORONAL (A) E SAGITAL (B) DE UM CASO COM DIAGNÓSTICO DE HPIV GRAU IV (HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR COM HEMORRAGIA PARENQUIMATOSA - INDICADA PELA SETA).

A – PLANO CORONAL



B – PLANO SAGITAL



- tabagismo, uso de álcool ou substâncias ilícitas (maconha e cocaína);
 - uso materno pré-natal de agonistas beta-simpaticomiméticos (terbutalina) ou indometacina; para inibição do trabalho de parto;
 - uso materno de anti-hipertensivos: alfa-metil-dopa e outros (nifedipina e hidralazina);
 - uso materno de sulfato de magnésio para prevenção de convulsões na pré-eclâmpsia e para tratamento da hipertensão arterial associada; ou para inibição do trabalho de parto prematuro;
 - uso de corticosteróides: caracterizado pela administração pré-natal de betametasona, 12 mg, por via intramuscular. O esquema terapêutico completo foi definido pela administração de 2 doses, no mínimo 24 horas e no máximo 168 horas antes do parto. O tratamento foi considerado incompleto, quando foram administradas menos de 2 doses, ou quando as doses foram administradas há menos de 24 ou mais de 168 horas do parto.
- Condições do Parto:
 - tempo de ruptura da bolsa amniótica;
 - duração do trabalho de parto;
 - uso de drogas para indução do trabalho de parto;
 - tipo de parto;
 - uso de fórceps no parto;
 - tipo de anestesia;
 - apresentação fetal.
 - Dados do recém-nascido:
 - peso de nascimento - conforme determinação por balança digital *Filizola*, no momento da admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ou Unidade de Risco Intermediário;
 - avaliação da idade gestacional;
 - sexo;
 - escore de APGAR de 1º, 5º e 10º minutos de vida;

– necessidade de manobras de reanimação na sala de parto de acordo com o protocolo preconizado pela Academia Americana de Pediatria e Associação Americana de Cardiologia (BLOOM, CROPLEY e cols., 1994);

– evolução clínica do recém-nascido com avaliação seriada da pressão arterial sistêmica durante o período de internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, da fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e suporte ventilatório necessários para manter a saturação de oxigênio da hemoglobina em nível normal, da presença de doenças ou complicações relacionada à prematuridade;

– avaliação laboratorial, a critério da equipe médica responsável pelo atendimento ao recém-nascido, nos casos indicados pela presença concomitante de doenças ou complicações associadas à prematuridade (pH, gases sanguíneos e bicarbonato sérico, hematócrito, contagem de plaquetas, glicemia, sódio, potássio e cálcio séricos, bilirrubina sérica total).

- Avaliação de procedimentos diagnósticos e terapêuticos utilizados:
 - tipo de suporte ventilatório: pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) ou ventilação mecânica;
 - intubação e aspiração traqueal;
 - aspiração de vias aéreas superiores;
 - cateterismo venoso e arterial umbilical;
 - venopunção;
 - flebotomia;
 - punção arterial;
 - punção arterial repetida (quando houve necessidade de 3 ou mais punções para a coleta de um único exame).
 - punção de calcânhar;
 - drenagem torácica;
 - exosangüíneotransfusão total ou parcial;
 - punção lombar;
 - cateterismo vesical;
 - passagem de sonda naso ou orogástrica.

- Avaliação de drogas utilizadas:
 - bicarbonato;
 - surfactante exógeno;
 - analgésicos;
 - sedativos;
 - bloqueadores neuromusculares;
 - corticosteróides;
 - heparina;
 - indometacina;
 - inotrópicos (dopamina e dobutamina);
 - nutrição parenteral total (NPT);
 - hemoderivados.

Os dados obtidos foram registrados em protocolos individuais para cada paciente (ANEXO 3).

4.6. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICOS REFERENTES À AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS RECÉM-NASCIDOS

A idade gestacional foi avaliada pela cronologia da gestação (de acordo com a data da última menstruação), pela biometria fetal (quando realizada ultra-sonografia pré-natal), pelos aspectos morfológicos do recém-nascido conforme estabelecido pelo método de avaliação pós-natal da idade gestacional de BALLARD, NOVAK e DRIVER (1979). Foram considerados prematuros os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas de acordo com a avaliação por este método.

A idade gestacional corrigida foi obtida mediante a soma do número de semanas de vida pós-natal à idade gestacional estimada pelo método de BALLARD, NOVAK e DRIVER (1979).

Os recém-nascidos foram classificados quanto ao peso de nascimento para a idade gestacional como adequados para idade gestacional (AIG), pequenos para idade gestacional (PIG) ou grandes para idade gestacional (GIG), de acordo com a curva proposta por BABSON e BENDA (1976);

A ocorrência de doenças e complicações dos pacientes foram relacionadas atendendo aos seguintes critérios:

- **Asfixia perinatal:** presença de escore de Apgar abaixo de 3 no 5º minuto, de acidose metabólica ou mista detectada pela determinação de pH e gases sanguíneos nas primeiras horas de vida, associadas ou não a alterações neurológicas (convulsões, coma, hipotonia) e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, entre os quais os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, pulmonar ou renal (COMMITTEE ON THE FETUS AND NEWBORN OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1986).

- **Síndrome de desconforto respiratório (SDR):** caracterizou-se clinicamente pela presença de taquipnéia, retrações intercostais, subcostais e subesternais, respiração gemente e cianose em ar ambiente, com início logo após o nascimento ou nas primeiras horas de vida e piora progressiva nas primeiras 48 a 72 horas. O diagnóstico clínico foi confirmado mediante exames radiográficos que revelaram diminuição da aeração pulmonar, com redução do seu volume e opacidade dos campos pulmonares, variando do padrão retículo-granular difuso à opacidade total, na qual o pulmão tornava-se indistinguível das vísceras adjacentes, podendo estar presentes, ainda, broncogramas aéreos (WHITSETT et al., 1994). A SDR foi considerada leve quando houve necessidade apenas de oxigenioterapia sob campânula, moderada quando foi indicado o uso de CPAP e grave quando foi necessária ventilação mecânica e administração de surfactante exógeno.

- **Desconforto respiratório de adaptação:** definido pela presença de esforço respiratório leve, com início após o nascimento, com necessidade de oxigênio suplementar em baixa concentração, por um período inferior a 12 horas e radiografia de tórax sem anormalidades.

- **Taquipnéia transitória do recém-nascido:** foi caracterizada por desconforto respiratório em um recém-nascido prematuro com idade gestacional próxima ao termo, que apresentou taquipnéia, cianose leve, respiração gemente, batimento de aletas nasais e esforço respiratório moderado a leve. Outros aspectos que caracterizaram esta condição foram seu caráter transitório, com duração de 12

a 72 horas e exames radiográficos demonstrando um infiltrado perihilar proeminente, podendo haver condensações que desapareceram em até 48h (MILLER, FANAROFF, MARTIN, 1997).

- Canal arterial patente: foi definido clinicamente pela presença de impulsão sistólica do ventrículo esquerdo, pulsos periféricos amplos, acompanhados ou não de sopro contínuo, ou, mais comumente nos recém-nascidos prematuros, sopro sistólico auscultado em região superior do bordo esternal esquerdo. A radiografia de tórax evidenciava o aumento da área cardíaca. Estes achados foram confirmados mediante ecocardiograma (ZAHKA e PATEL, 1997).

- Hipertensão pulmonar persistente: caracterizou-se clinicamente pela presença de cianose persistente ou crises de insaturação durante o manuseio, que esteve em alguns casos acompanhada de diferença da saturação de oxigênio da hemoglobina detectada por oximetria de pulso entre o membro superior direito e o membro superior esquerdo. A confirmação deste diagnóstico deu-se mediante evidência de “shunt” direita-esquerda através do canal arterial e/ou foramen oval durante estudo ecocardiográfico (ZAHKA e PATEL, 1997).

- Hemorragia pulmonar maciça: foi definida pela apresentação clínica de súbita deterioração do estado geral, com surgimento de sangue vivo proveniente da traquéia, acompanhada de palidez ou choque e cianose (MILLER, FANAROFF, MARTIN, 1997).

- Pneumotórax: foi caracterizado pela presença eventual de sinais clínicos tais como cianose, taquipnéia, respiração gemente, abaulamento do tórax no lado afetado com concomitante diminuição do murmúrio vesicular e deslocamento do precórdio para o lado oposto. A confirmação deste diagnóstico ocorreu mediante a radiografia de tórax, ao ser evidenciada a presença de ar na cavidade pleural, separando a pleura visceral da parietal, colapsando os lobos pulmonares ipsilaterais e, em alguns casos desvio do mediastino para o lado contralateral, conforme laudo emitido por radiologista (MILLER, FANAROFF, MARTIN, 1997).

- Enfisema intersticial pulmonar: detectado pela radiografia de tórax que evidenciou presença de ar no espaço intersticial pulmonar, conforme laudo emitido por radiologista.

- Atelectasia: detectada em exame radiográfico que evidenciou colapso pulmonar e desvio do mediastino em direção ao lado colapsado (MORRISON e FLETCHER, 1997), conforme laudo emitido por radiologista.

- Sepsis: foi definida pela presença variável de sinais clínicos como instabilidade térmica, letargia, apnéia e sucção débil (FREIJ e MCCRACKEN, 1994), associados a alterações da contagem de leucócitos e/ou plaquetas, proporção elevada de neutrófilos imaturos em relação aos neutrófilos totais que resultem em um escore hematológico para triagem de sepsis neonatal superior a 3 (RODWELL e TUDEHOPE, 1988). A sepsis foi considerada também na presença de sinais clínicos de choque séptico, entre os quais hipotensão sistêmica, má perfusão periférica, ainda que o escore hematológico não tenha se mostrado superior a 3. O isolamento de um microorganismo na hemocultura constituiu-se em alguns casos como confirmação deste diagnóstico.

- Meningite: foi caracterizada pela presença variável de sinais clínicos tais como, letargia ou irritabilidade, vômitos, instabilidade térmica, fontanela anterior tensa e convulsões. O diagnóstico ocorreu quando houve também evidência de alterações líquóricas compatíveis com infecção bacteriana (HICKEY e MCCRACKEN, 1997).

- Convulsões: foram caracterizadas pela identificação de alterações neurológicas paroxísticas, motoras, comportamentais e/ou autonômicas, associadas ou não a alterações no eletrencefalograma (VOLPE, 1995).

- Pneumonia: foi considerada na presença de fatores de risco perinatais (febre intraparto, ruptura de membrana amniótica por um período maior que 18 horas ou parto prematuro com ruptura prévia de membranas amnióticas), acompanhados de sinais clínicos tais como apnéia ou taquipnéia, esforço respiratório, cianose, diminuição de murmúrio vesicular e estertores crepitantes na ausculta pulmonar. A pneumonia pode ter se manifestado clinicamente em um período mais tardio da internação do paciente, caracterizando uma infecção de

caráter nosocomial. A confirmação deste diagnóstico ocorreu mediante radiografia de tórax, que revelou consolidações homogêneas ou difusas, de acordo com laudo emitido por radiologista (HICKEY e MCCRACKEN, 1997).

- Enterocolite necrosante: foi definida pela presença de sinais clínicos que variaram da intolerância alimentar, letargia e distensão abdominal nas formas leves, a sinais clínicos mais específicos como vômito bilioso, eritema da parede abdominal, massa abdominal palpável, melena ou enterorragia, ou até mesmo sinais francos de choque, sepsis, peritonite e apnéia encontrados nas formas graves. A avaliação laboratorial pode ter confirmado o caráter sistêmico da infecção em alguns casos ao evidenciar leucocitose, trombocitopenia, acidose metabólica. A radiografia de abdomen, conforme avaliação da médica radiologista, apontou a presença de alterações como distensão de alças, pneumatose intestinal ou pneumoperitônio (CRISSINGER, 1997).

- Apnéia da prematuridade: a apnéia foi definida pela parada respiratória superior a 15 segundos, ou, durante um intervalo de tempo menor se acompanhada de bradicardia, cianose ou palidez. O diagnóstico de apnéia da prematuridade foi considerado quando as demais doenças ou distúrbios que podem cursar com esta manifestação foram excluídos, atribuindo-a primariamente à imaturidade do centro respiratório e do controle químico da respiração (MILLER, FANAROFF e MARTIN, 1997).

- Outras apnéias: foram incluídas as apnéias que ocorreram como manifestações secundárias de doenças, distúrbios ou como efeitos colaterais de medicações, tais como as apnéias decorrentes de SDR, infecção neonatal, sepsis, enterocolite necrosante, anemia, refluxo gastroesofágico, hipoglicemia, canal arterial patente, anemia, hemorragia intracraniana, ambiente térmico inadequado ou uso de narcóticos.

- Doença pulmonar crônica: foi definida em um recém-nascido submetido à oxigenioterapia com pressão positiva e que apresentasse dependência de oxigênio após o 28^o dia de vida ou a 36^a semana de idade pós-conceptual. As alterações radiológicas encontradas incluíram: opacificação pulmonar, edema pulmonar e formação de cistos no parênquima pulmonar (BANCALARI, 1997).

- Anemia: foi definida pela presença de um hematócrito menor que 40% na 1ª semana de vida ou menor que 2 desvios-padrão que a média esperada para a idade (LUCHTMAN-JONES, SCHWARTZ e WILSON, 1997).
- Policitemia: definida pela presença de um hematócrito superior a 65% ou hemoglobina superior a 22 mg/dl em sangue venoso, na primeira semana de vida (BLANCHETTE, DOYLE, SCHMIDT et al., 1994).
- Hiperbilirrubinemia: foi definida pela presença de dosagens de bilirrubina total em sangue periférico acima de 0,5% do peso do recém-nascido, em gramas.
- Insuficiência renal: foi definida pela presença de oligúria ou anúria, associados ao aumento dos níveis plasmáticos de uréia e creatinina (GOMELLA et al., 1994).
- Sífilis congênita: sugerida pela sorologia (VDRL) materna ou de sangue de cordão umbilical positiva, na ausência de tratamento materno ou tratamento inadequado, confirmada pela sorologia positiva IgM (teste FTA-ABS) do recém-nascido (GOMELLA et al., 1994).
- Hipoglicemia: definida pela dosagem da glicose plasmática inferior a 35mg/dl (KALHAN e SAKER, 1997).
- Hiperglicemia: definida pela presença de níveis plasmáticos de glicose superiores a 180 a 200 mg/dl (KALHAN e SAKER, 1997).
- Hiponatremia: definida pela presença de níveis séricos de sódio inferiores a 130 mEq/l (GOMELLA et al., 1994).
- Hipernatremia: definida pela presença de níveis séricos de sódio superiores a 150 mEq/l (GOMELLA et al., 1994).

4.7. OUTROS EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

O suporte ventilatório empregado no manejo terapêutico dos recém-nascidos estudados nos casos indicados consistiu de aparelhos de ventilação mecânica e os circuitos de CPAP.

Os ventiladores utilizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas - UFPR, durante o período de estudo, foram o modelo *IV – 2000 da Sechrist SAVI™*

System (Califórnia, USA), que caracterizam-se por serem ventiladores neonatais convencionais, limitados por pressão e ciclados por tempo.

O dispositivo de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) de *Hudson RCI (Temecula, USA)*, utilizou prongas nasais de tamanho apropriado para a faixa de peso do recém-nascido, conforme recomendação do fabricante, conectado a uma fonte gasosa previamente umidificada e aquecida pelo *Umificador e Aquecedor MR410 (Fisher e Paykel, Auckland, New Zeland)*. A pressão positiva foi administrada mediante a conexão do circuito a uma coluna de água.

A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida por oscilometria, de modo intermitente nos recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Para estas medidas foi utilizado o equipamento *Patient Care Management System, PC Scout™ (SpaceLabs, USA)*.

Oxímetros de pulso (*Ohmeda Biox 3700 Pulse Oximeter, BOC Health Care, Louisville, USA*), foram utilizados para avaliar a saturação de oxigênio da hemoglobina em recém-nascidos com necessidade de suporte ventilatório ou oxigenioterapia.

4.8. ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.8.1 CRITÉRIOS PARA ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados foram analisados quanto às características gerais da população estudada, frequência e características da HPIV, fatores de risco pré-natais, perinatais e pós-natais para a HPIV, fatores de risco para HPIV leve a moderada e HPIV grave e fatores de risco para progressão da HPIV.

A análise dos fatores de risco neonatais para a HPIV excluiu os recém-nascidos que evoluíram para óbito precocemente, isto é nas primeiras 48 horas de vida, a fim de que fossem avaliados somente os recém-nascidos que apresentaram a oportunidade de exposição aos referidos fatores.

Foram considerados como casos de HPIV leve a moderada, os pacientes com HPIV grau I ou II e, os casos graves os recém-nascidos com HPIV grau III ou IV, segundo a classificação de PAPILE et al. (1978).

Definiu-se como casos de HPIV progressiva, aqueles em que foi detectada a extensão da HPIV, resultando em uma classificação do diagnóstico de maior gravidade em relação à de exames anteriores. Os casos de HPIV definidos como estáveis foram aqueles em que não foi observada progressão da HPIV, permanecendo a mesma gradação de gravidade da HPIV no decorrer do estudo.

4.8.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi realizada mediante utilização do programa *Statistica*, versão 5.0 (registro n.º. 6065421321 C51 – UFPR). As variáveis contínuas foram analisadas conforme sua distribuição normal ou assimétrica para escolha dos testes. Foram aplicados os testes t de Student e de Mann-Whitney para comparações de médias e medianas entre os grupos. A descrição de médias nos resultados obtidos será sucedida pelos valores de 1 (um) desvio-padrão (média \pm desvio-padrão).

Para análise das diferenças de proporções de variáveis categóricas binárias e nominais foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson (se necessário com a correção de Yates) e teste exato de Fisher. Para algumas variáveis contínuas selecionadas foi aplicado o modelo de regressão logística. Considerou-se como nível de significância estatística os valores de $p < 0,05$.

Foram calculados, ainda, o risco relativo e os respectivos intervalos de confiança para os fatores de risco detectados pela análise univariada.

Foi realizada a análise dos fatores de risco por grupo de recém-nascidos selecionados de acordo com o peso de nascimento (menor ou igual a 1000 g, entre 1000 e 1500 g e acima de 1500 g) e os resultados mostraram-se semelhantes aos encontrados na população total de recém-nascidos estudados, embora com limitações do tratamento estatístico decorrentes da fragmentação do grupo estudado. Optou-se por apresentar os resultados do grupo total e apenas relatar as diferenças encontradas entre estes grupos e alguns resultados relevantes referentes ao grupo de recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1001 g nos Anexos 4 a 11.

5.RESULTADOS

Durante o período de estudo, compreendido entre agosto de 1998 e abril de 1999, 382 recém-nascidos foram admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR. Destes, 146 preencheram os critérios de inclusão. Apenas 1 recém-nascido foi excluído por apresentar o diagnóstico de agenesia de corpo caloso.

5.1. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

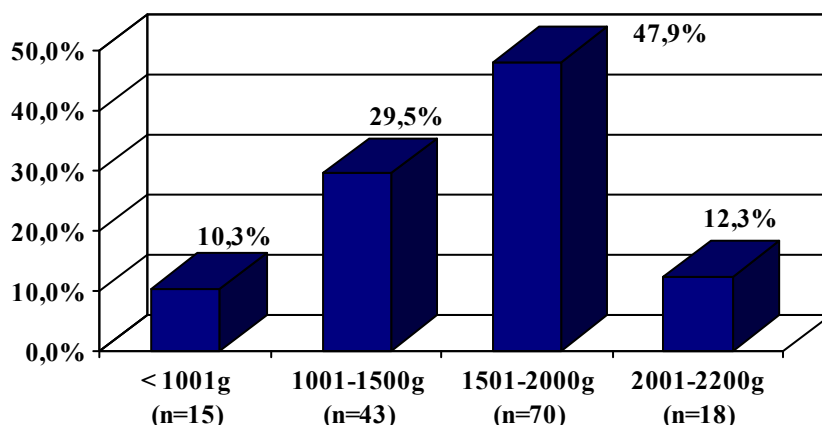
5.1.1. PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL

A média e o desvio padrão do peso de nascimento da população estudada foi de $1572,2 \pm 403,7$ g (n=146). A distribuição dos casos por categorias de peso de nascimento, expressa em percentuais, encontra-se representada na Figura 6. Observou-se o predomínio de recém-nascidos com peso de nascimento entre 1501 e 2000 g (47,9%), seguido daqueles com peso de 1001 a 1500 g (29,5%), 2001 a 2200 g (12,3%) e abaixo de 1000 g (10,3%).

Quanto ao peso de nascimento, foram considerados AIG 118 recém-nascidos (80,8%), enquanto os demais 28 (19,2%), foram considerados PIG.

A idade gestacional média dos recém-nascidos estudados variou de $31,5 \pm 2,6$ semanas, quando estimada por ultra-sonografia pré-natal, a $32,9 \pm 2,6$ quando estimada pelo método de BALLARD et al.

FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS POR CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=146).



As médias e os desvios-padrão da idade gestacional determinadas pela data da última menstruação, por estudo ultra-sonográfico fetal e pelo método de BALLARD et al. (1979) encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1: IDADE GESTACIONAL MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS, DE ACORDO COM A DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO (CRONOLOGIA), COM A DETERMINAÇÃO POR ULTRA-SONOGRAFIA OBSTÉTRICA PRÉ-NATAL, E COM O MÉTODO DE BALLARD ET AL.

IDADE GESTACIONAL (SEMANAS)	N ^o DE CASOS	MÉDIA + DESVIO-PADRÃO
Cronologia	120	32,1 ± 3,6
Ultra-sonografia pré-natal	123	31,5 ± 2,6
Método de Ballard et al.	146	32,9 ± 2,6

5.1.2. GEMELARIDADE

Entre os 146 recém-nascidos incluídos na população de estudo observou-se 14 pares de gêmeos e 1 caso de trigêmeos.

5.1.3. SEXO

Quanto ao sexo, a população estudada constituiu-se em 64 recém-nascidos do sexo masculino (43,8%) e 82 do sexo feminino (56,2%).

5.1.4. LOCAL DE NASCIMENTO

Dos 146 pacientes estudados, 141 (96,6%) nasceram na Maternidade do Hospital de Clínicas - UFPR. Duas (2) crianças nasceram em Postos de Saúde, nos quais as mães foram admitidas em período expulsivo. Três (3) crianças nasceram em domicílio, sem assistência médica. Estes cinco (5) recém-nascidos foram admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR nas primeiras 2 horas de vida.

5.1.5. ANTECEDENTES MATERNOS

Fizeram parte do estudo 130 mães. A média da idade materna foi de $25,9 \pm 7,7$ anos, com variação de 14 a 46 anos.

Na população de mães dos recém-nascidos estudados foi observado o predomínio da raça branca em 79,2% dos casos. A maior parte das gestantes (77,7%) apresentou idade entre 16 e 34 anos. As características populacionais maternas encontram-se na Tabela 2.

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS MATERNAS DO GRUPO ESTUDADO - RAÇA E DISTRIBUIÇÃO POR IDADE (n=130).

CARACTERÍSTICAS MATERNAS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Raça branca	103	79,2
Raça negra	27	20,8
Idade \leq 15 anos	7	5,4
Idade \geq 35 anos	22	16,9

5.1.6. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS E DA GESTAÇÃO ATUAL

Os dados maternos, quanto ao número de gestações e abortos anteriores encontram-se na Tabela 3. Entre as 130 mães dos recém-nascidos estudados, quase 40% eram primigestas e em torno de 30% eram multigestas. Pouco mais de $\frac{1}{4}$ das mães apresentavam antecedente de abortamento anterior.

TABELA 3: ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS MATERNOS - NÚMERO DE GESTAÇÕES E ABORTOS ANTERIORES (n=130).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Primigestas	49	37,7
Multigestas	41	31,5
Aborto anterior	35	26,9

Entre as 130 mães que fizeram parte do grupo de estudo, 117 (90,0%) realizaram pelo menos 1 consulta para acompanhamento pré-natal. Destas, 94 (80,3%) compareceram a 3 ou mais consultas. A média encontrada do número de consultas no grupo de estudo foi de $4,2 \pm 2,0$.

Das 117 mães que realizaram acompanhamento pré-natal, 38 (32,5%) o fizeram no Ambulatório de Pré-natal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas - UFPR.

O registro de pelo menos uma complicação obstétrica, ou condição anormal durante a gestação, ocorreu em 92 mães (70,8%). A freqüência de complicações obstétricas ou de anormalidades observadas durante a gestação, expressa em números absolutos e percentuais encontra-se na Tabela 4.

TABELA 4: FREQUÊNCIA DE COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS OU DE ANORMALIDADES OBSERVADAS DURANTE A GESTAÇÃO NAS MÃES ESTUDADAS, EM NÚMEROS ABSOLUTOS E PERCENTUAIS (n=130).

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Trabalho de parto prematuro	35	26,9
Amniorrexe prematura	26	20,0
Pré-eclâmpsia	21	16,1
Infecção do trato urinário	18	13,8
Hipertensão arterial crônica	10	7,7
Hemorragia	8	6,1
DHEG leve	6	4,6
Outras infecções	6	4,6
Oligodrâmnio	6	4,6
Eclâmpsia	4	3,1
RCIU	4	3,1
<i>Diabetes mellitus</i>	3	2,3
Sorologia positiva para HIV	2	1,5
Isoimunização Rh	2	1,5
Incompetência istmo-cervical	1	0,8

DHEG = Doença Hipertensiva Específica da Gestação; RCIU = Retardo de Crescimento Intra-Útero; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana

As complicações obstétricas mais frequentes foram presença de trabalho de parto prematuro (26,9%), amniorrexe prematura (20,0%), pré-eclâmpsia (16,1%) e infecção do tracto urinário (13,8%).

A ocorrência de tabagismo e de uso de substâncias ilícitas (maconha e cocaína) durante a gestação estão apresentadas na Tabela 5.

TABELA 5: FREQUÊNCIA DE TABAGISMO, USO DE MACONHA E COCAÍNA DURANTE A GESTAÇÃO NAS MÃES ESTUDADAS (n=130)

	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Tabagismo	49	37,7
Uso de maconha	4	3,1
Uso de cocaína	3	2,3

Foi observada uma frequência de 37,7% para o tabagismo, com uma mediana do número de cigarros consumidos ao dia de 10,0, com valores mínimos e máximo de 2 a 40. A frequência de consumo de maconha e cocaína foi inferior a 5,0%.

A frequência do uso de medicamentos durante a gestação encontra-se na Tabela 6. Pouco mais da metade das mães receberam betametasona antes do parto. O tratamento pré-natal com corticosteróides completo foi observado em 21 gestantes (16,1% do grupo total de gestantes estudadas; 31,3% das que receberam corticosteróides).

TABELA 6: FREQUÊNCIA DE USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO NAS MÃES ESTUDADAS (n=130).

MEDICAMENTOS UTILIZADOS	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Betametasona	67	51,5
Terbutalina	35	26,9
Anti-hipertensivos	35	26,9
Sulfato de magnésio	16	12,3
Indometacina	5	3,8

5.1.7. CONDIÇÕES DO PARTO

A presença de sinais clínicos de trabalho de parto ativo foi observada na maior parte dos casos (65,1%). A amniorrexe antes do parto ocorreu em 43 dos 146 casos (29,4%). O tempo decorrido entre a rotura da bolsa amniótica e o parto propriamente dito foi maior que 18 horas em 30 dos 43 casos (69,8%) e superior a 24 horas em 26 destes 43 (29,5%).

Dos 146 recém-nascidos estudados, 84 (57,5%) nasceram de parto cesáreo e 62 nasceram de parto vaginal (42,5%). O fórceps foi utilizado em 17 casos (11,6%).

Entre os casos nascidos de parto cesáreo, 76 (90,5%), foram sob anestesia peridural ou raquidiana, enquanto 8 (9,5%) foram sob anestesia geral (Tabela 7).

TABELA 7: FREQUÊNCIA DOS TIPOS DE ANESTESIA ADMINISTRADAS NOS PARTOS CESÁREOS ENTRE OS CASOS ESTUDADOS (n=84).

TIPOS DE ANESTESIA	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Raquidiana ou peridural	76	90,5
Geral	8	9,5
TOTAL	84	100,0

As principais indicações de interrupção da gestação por parto cesáreo estão relacionadas na Tabela 8. Em mais de 20% dos casos a gestação foi interrompida por indicação materna (pré-eclâmpsia). A segunda principal causa de interrupção da gestação foi o diagnóstico de sofrimento fetal agudo (16,7%).

TABELA 8 : PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE PARTO CESÁREO NAS MÃES ESTUDADAS (n=84).

INDICAÇÕES DE PARTO CESÁREO	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Pré-eclâmpsia	18	21,4
Sufrimento fetal agudo	14	16,7
Apresentação pélvica	11	13,1
Gemelaridade	10	11,9
Oligodrâmnio e RCIU	8	9,5
Amniorrexe prematura	6	7,1
DPP	5	6,0
Iteratividade	4	4,8
Eclâmpsia	3	3,6
RCIU	2	2,4
Outros	3	3,6
TOTAL	84	100,0

RCIU = Retardo de Crescimento Intra-Útero; DPP = Descolamento Prematuro de Placenta; Outros = Rotura de Seio Marginal, Hematoma de parede após amniocentese, Carcinoma de colo de útero.

A apresentação fetal predominante foi a cefálica em mais de 70% dos casos, seguida da pélvica (22,6%) e córmica (4,8%), conforme apresentado na Tabela 9.

TABELA 9: FREQUÊNCIA DAS DIFERENTES APRESENTAÇÕES FETAIS DOS CASOS ESTUDADOS (n=146).

APRESENTAÇÃO FETAL	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Cefálica	106	72,6
Pélvica	33	22,6
Córmica	7	4,8
TOTAL	146	100,0

5.1.8. CAUSA DA PREMATURIDADE

Na Tabela 10 encontram-se listadas as principais causas da prematuridade atribuídas ao grupo de recém-nascidos estudados.

Na maior parte dos casos, isto é em 23,3% dos recém-nascidos estudados, não foi identificada uma complicação que tenha desencadeado o trabalho de parto prematuro. Nestes pacientes a prematuridade foi considerada idiopática.

As principais causas conhecidas de prematuridade entre os recém-nascidos estudados foram a amniorrexe prematura (21,9%), a pré-eclâmpsia (14,4%) e a gemelaridade (11,6%).

TABELA 10: FREQUÊNCIA DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE PREMATURIDADE DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=146).

CAUSAS DE PREMATURIDADE	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
idiopática	34	23,3
Amniorrexe prematura	32	21,9
Pré-eclâmpsia	21	14,4
Gemelaridade	17	11,6
Sufrimento fetal agudo	10	6,8
Infecção materna	9	6,2
Oligodrâmnio e RCIU	8	5,5
DPP	5	3,4
Outras	5	3,4
Eclâmpsia	4	2,7
Placenta prévia	1	0,7
TOTAL	146	100,0

RCIU = Retardo de Crescimento Intra-Útero; DPP = Descolamento Prematuro de Placenta; Outros = Isoimunização Rh; Incompetência Istmo-Cervical, Rotura de Seio Marginal, Hematoma de parede após amniocentese.

5.1.9. CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

Todos os pacientes que nasceram no Hospital de Clínicas - UFPR receberam Escores de Apgar no 1º, 5º e 10º minuto de vida. Em 5 pacientes que nasceram em domicílio ou Posto de Saúde, as pontuações não foram conhecidas.

A distribuição dos recém-nascidos estudados de acordo com os escores de Apgar de 1º e 5º minuto de vida está representada nas Tabelas 11 e 12.

Tanto no 1º quanto no 5º minuto de vida, a maior parte dos recém-nascidos recebeu escores de Apgar acima de 7. Em quase 20% dos casos, foi atribuído um escore de Apgar inferior a 3 no 1º minuto de vida. Este percentual foi de apenas 1,4% no que diz respeito aos escores de Apgar de 5º minuto.

TABELA 11: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS DE ACORDO COM O ESCORE DE APGAR DE 1º MINUTO DE VIDA (n=141).

ESCORE DE APGAR	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Apgar 0 a 3	25	17,7
Apgar 4 a 7	44	31,2
Apgar > 7	72	51,1
TOTAL	141	100,0%

TABELA 12: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS DE ACORDO COM O ESCORE DE APGAR DE 5º MINUTO DE VIDA (n=141).

ESCORE DE APGAR	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Apgar 0 a 3	2	1,4
Apgar 4 a 7	21	14,9
Apgar > 7	118	83,7
TOTAL	141	100,0%

Cerca de 70% dos recém-nascidos estudados não necessitaram de nenhum tipo de manobra de reanimação na sala de parto, ou apenas receberam oxigênio por via inalatória. Os demais necessitaram de ventilação com pressão positiva sob máscara ou intubação traqueal na sala de parto, conforme apresentado na Tabela 13.

TABELA 13: DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS DE ACORDO COM A NECESSIDADE DE MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO (n=146).

MANOBRAS DE REANIMAÇÃO	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Nenhuma ou O₂ inalatório	100	68,5
Ventilação sob máscara	37	25,3
Intubação traqueal	9	6,2
TOTAL	146	100,0%

5.1.10. DIAGNÓSTICOS DOS RECÉM-NASCIDOS

A freqüência dos principais diagnósticos atribuídos aos recém-nascidos durante o período de sua internação hospitalar encontra-se na Tabela 14.

TABELA 14: FREQÜÊNCIA DOS PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=146).

DIAGNÓSTICOS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Hiperbilirrubinemia	103	70,5
Hipoglicemia	39	26,7
Síndrome de desconforto respiratório	35	24,0
D. R. A.	23	15,8
Sepsis	23	15,8
Anemia	20	13,7
Asfixia perinatal	17	11,6
Pneumonia	11	7,5
Hiponatremia	11	7,5
Canal arterial patente	10	6,9
Outras apnéias	9	6,2
Enterocolite necrosante	8	5,5
Apnéia da prematuridade	8	5,5
Obstrução CET	4	2,7
Hemorragia pulmonar	3	2,1
Enfisema intersticial pulmonar	3	2,1
Pneumotórax	3	2,1
Atelectasia	3	2,1
Meningite	3	2,1
Poliglobulia	3	2,1
Hipopotassemia	3	2,1
Sífilis congênita	3	2,1
TTRN	2	1,4
Hiperglicemia	2	1,4
Insuficiência renal	2	1,4
HPP	1	0,7
Convulsões	1	0,7

D.R.A. = Desconforto Respiratório de Adaptação; Obstrução CET = Obstrução de cânula endotraqueal; TTRN = Taquipnéia Transitória do Recém-nascido; HPP = Hipertensão Pulmonar Persistente.

A hiperbilirrubinemia foi o diagnóstico que ocorreu com maior frequência nos recém-nascidos estudados (70,5% dos casos), seguido da hipoglicemia, que ocorreu em 26,7% dos casos.

A Síndrome de desconforto respiratório foi diagnosticada em 24,0% dos recém-nascidos. Em 2 casos (5,7%) foi considerada leve; em 19 (54,3%) foi considerada moderada e em 14 casos (40,0%) apresentou-se na forma grave, nos quais foram necessários ventilação mecânica e reposição de surfactante exógeno.

A sepsis apresentou-se como complicação em mais de 15% dos pacientes.

Dois casos excepcionais foram observados na população estudada e não encontram-se descritos na Tabela 14. Um deles tratou-se de um recém-nascido com diagnóstico de Síndrome de Down, confirmado mediante cariótipo, que apresentou ainda, como complicação, uma cardiopatia congênita complexa. O segundo caso, foi um recém-nascido com diagnóstico de trombose de artéria femoral esquerda secundária à compressão prolongada do membro inferior esquerdo no canal de parto.

5.1.11. SUPORTE VENTILATÓRIO E OXIGENIOTERAPIA SUPLEMENTAR

Dos 146 pacientes estudados, 52 (35,6%) necessitaram de oxigenioterapia sob campânula; em 49 (33,6%) foi indicada a CPAP e 28 (19,2%) foram submetidos à ventilação mecânica.

Entre os pacientes que necessitaram de CPAP, a média do valor de pressão positiva utilizada na primeira semana de vida variou de $3,1 \pm 0,7$ a $4,5 \pm 0,9$ cmH₂O, comparado a variação de $3,5 \pm 0,7$ a $4,5 \pm 1,0$ cmH₂O, nos pacientes submetidos à ventilação mecânica ($p > 0,05$). Para a FiO₂ os valores médios obtidos foram , respectivamente, nos recém-nascidos em CPAP e em ventilação mecânica, de $0,28 \pm 0,13$ a $0,48 \pm 0,21$ e de $0,22 \pm 0,02$ a $0,28 \pm 0,16$. As diferenças nos valores médios de pressão positiva e FiO₂ entre os grupos em CPAP e sob ventilação mecânica não se mostraram estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Entre os 28 pacientes submetidos à ventilação mecânica, 12 (42,9%) iniciaram-na nas primeiras 8 horas de vida e 16 (57,1%) nas primeiras 24 horas de vida. A mediana do tempo de duração da ventilação mecânica foi de 48,5 horas, com o valor mínimo de 1 hora e máximo de 426 horas.

Quanto à oxigenioterapia, entre os 76 pacientes que necessitaram de oxigênio suplementar em algum momento da internação, a mediana do tempo de utilização do mesmo foi de 138 horas, com variação de 1 a 2232 horas. Destes pacientes, 26 (34,2%) receberam uma FiO_2 igual ou superior a 60% durante um período que variou de 1 a 98 horas, com mediana de 16,5 horas.

5.1.12. PROCEDIMENTOS REALIZADOS

Os principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos aos quais foram submetidos os recém-nascidos estudados encontram-se listados na Tabela 15.

TABELA 15: FREQUÊNCIAS DOS PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS REALIZADOS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=146).

PROCEDIMENTOS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Punção arterial	110	75,3
Fototerapia	110	75,3
Punção venosa periférica	109	74,7
Cateterismo da veia umbilical	35	24,0
Intubação traqueal	30	20,6
Cateterismo da artéria umbilical	27	18,5
Punção lombar	16	11,0
Exosangüíneotransfusão	4	2,7
Exosangüíneotransfusão parcial	3	2,1
Drenagem torácica	2	1,4

A punção arterial para obtenção de amostras de sangue para análise de gases sangüíneos ou para realização de outros exames foi o procedimento realizado com maior freqüência, juntamente com a punção venosa para administração de fluidos e/ou medicamentos por via parenteral, e a fototerapia.

Cerca de 1/4 a 1/5 do recém-nascidos estudados, foram submetidos a cateterismo umbilical arterial e venoso.

O percentual de intubação traqueal na população estudada foi próximo de 20%.

5.1.13. DROGAS E HEMODERIVADOS UTILIZADOS

As principais drogas e hemoderivados utilizados nos recém-nascidos estudados encontram-se listadas na Tabela 16.

TABELA 16: FREQUÊNCIAS DAS PRINCIPAIS DROGAS E HEMODERIVADOS UTILIZADOS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=146).

DROGAS E HEMODERIVADOS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA (%)
Bicarbonato de sódio¹	31	21,2
NPT²	30	20,6
Heparina para manter cateter³	27	18,5
Midazolan	23	15,8
Concentrado de hemácias	23	15,8
Morfina	21	14,4
Dipirona	20	13,7
Dopamina	15	10,3
Surfactante exógeno	13	8,9
Dobutamina	11	7,5
Soro fisiológico⁴	10	6,8
Plaquetas	8	5,4
Bicarbonato de sódio em “bolus”⁵	6	4,1
Glicose 10% em “bolus”	5	3,4
Pancurônio	2	1,4
Indometacina	2	1,4
Heparina⁶	1	0,7

1 = bicarbonato de sódio infusão em 6 horas; 2 =NPT: nutrição parenteral total; 3 = heparina 0,5 a 1 U/h para manter patente cateter arterial, 4 =soro fisiológico 10 ml/kg, infusão em 1 hora; 5 = bicarbonato de sódio 1 a 3 mEq/kg, infusão em 1 hora; 6 = heparina com dose de ataque 50 unidades/kg em “bolus” e manutenção 10U/kg/h em infusão contínua.

O bicarbonato de sódio para correção de acidose metabólica, de acordo com o déficit de base, em um período de 6 horas foi a droga mais freqüentemente utilizada (21,2%). Seu uso “em bolus” para correção rápida de acidose metabólica grave ocorreu em um percentual menor de pacientes (4,1%).

O uso de analgésicos (morfina e dipirona) e sedativos (midazolan) não ultrapassou 16,0% da população estudada.

Cumprе ressaltar que, o surfactante exógeno foi indicado como terapêutica de reposição e não como uso profilático.

A indometacina, indicada para fechamento medicamentoso do canal arterial, foi utilizada por via oral, em 2 recém-nascidos. Em relação ao uso das demais drogas e dos

hemoderivados, a indicação e dose dos mesmos ocorreu conforme o protocolo de atendimento dos recém-nascidos proposto na Rotina do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR.

5.1.14. ALTA HOSPITALAR

Dos 146 recém-nascidos estudados, 133 (91,1%) tiveram alta hospitalar. A mediana do tempo e internação foi de 21 dias, com valores mínimo e máximo de 3 e 103 dias, respectivamente.

5.1.15. ÓBITOS

No grupo estudado ocorreram 13 óbitos, perfazendo uma taxa de mortalidade de 8,9%. Observou-se que a taxa de mortalidade foi inversamente proporcional ao peso de nascimento, com variação de 0,0%(zero) para os recém-nascidos com peso superior a 2000g a 33,3% para aqueles com peso inferior a 1000 g (Tabela 17).

TABELA 17: DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE ÓBITOS E TAXA DE MORTALIDADE POR CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=13).

PESO DE NASCIMENTO	NÚMERO DE CASOS	MORTALIDADE (%)
≤ 1000 g	5/15	33,3
1001 - 1500 g	5/43	11,6
1501 - 2000 g	3/70	4,3
> 2000 g	0/18	-
TOTAL	13/146	8,9%

A Sepsis e a SDR ou suas complicações (enfisema intersticial pulmonar, pneumotórax) foram responsáveis por mais de 80% dos casos de óbitos. Nenhum óbito foi atribuído primariamente à HPIV (Tabela 18).

TABELA 18: CAUSAS DE ÓBITO: FREQUÊNCIA NO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=13).

	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA (%)
Sepsis	7	53,9
SDR	4	30,8
Enterocolite necrosante	1	7,7
Pneumonia	1	7,7
TOTAL	13	100,0%

A média e o desvio padrão do peso de nascimento no grupo que evoluiu para óbito foi de $1162,7 \pm 509,0$ g, com variação de 495 a 1975 g. A idade gestacional determinada pelo método de Ballard, foi de $30,4 \pm 2,9$ semanas, variando de 26 a 36 semanas.

5.1.16. ULTRA-SONOGRAFIAS CEREBRAIS

Foram realizadas 1799 ultra-sonografias cerebrais, perfazendo uma média de $12,3 \pm 4,5$ exames por paciente, com mínimo de 1 e máximo de 24 exames por recém-nascido durante a internação hospitalar.

O primeiro exame foi realizado em média com $4,1 \pm 2,4$ horas de vida. Os demais exames foram realizados em média com $17,9 \pm 4,0$ horas, $39,4 \pm 6,3$ horas, $62,6 \pm 6,8$ horas, $86,7 \pm 6,8$ horas, $110,6 \pm 7,0$ horas, $134,5 \pm 6,9$ horas e $158,2 \pm 7,1$ horas.

5.2. CARACTERÍSTICAS DOS CASOS COM DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR

5.2.1. FREQUÊNCIA GERAL

A HPIV foi diagnosticada em 40 dos 146 recém-nascidos estudados, resultando em uma frequência de 27,4%.

5.2.2. FREQUÊNCIA POR FAIXA DE PESO DE NASCIMENTO

A frequência de HPIV mostrou-se inversamente proporcional ao peso de nascimento: 40,0% no grupo de recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g, 34,9% nos

recém-nascidos com peso entre 1001 e 1500 g, 22,9% naqueles com peso entre 1501 a 2000 g e 16,7% no grupo com peso de nascimento entre 2000 e 2200 g (Tabela 19).

TABELA 19: DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS COM DIAGNÓSTICO DE HPIV E SUA RESPECTIVA FREQUÊNCIA POR CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=40).

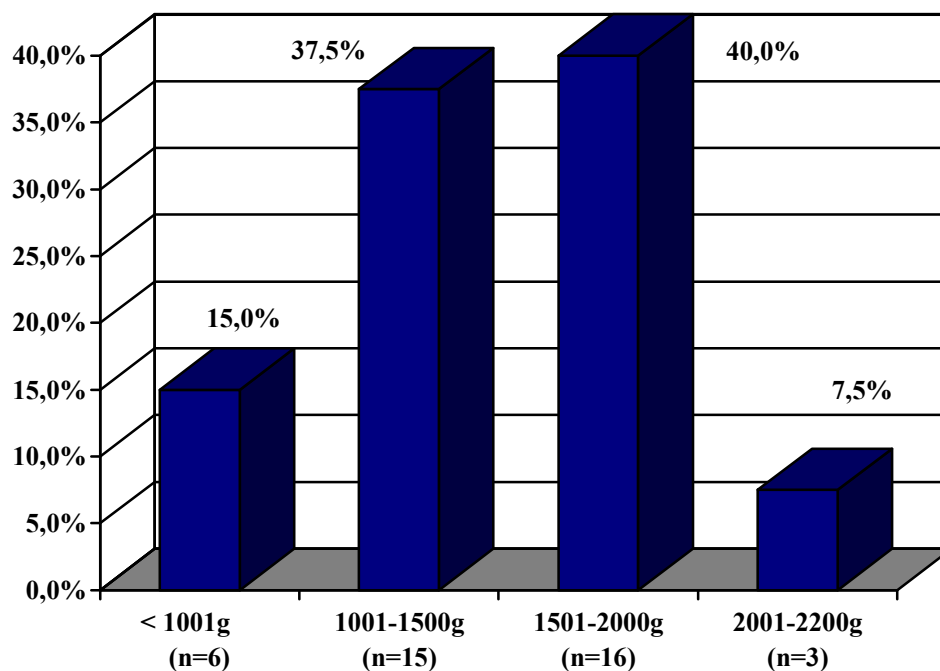
PESO DE NASCIMENTO	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIA
≤ 1000 g	6/15	40,0%
1001 - 1500 g	15/43	34,9%
1501 - 2000 g	16/70	22,9%
> 2000 g	3/18	16,7%
TOTAL	40/146	27,4%

A distribuição dos casos de HPIV, conforme o peso de nascimento, encontra-se representada na Figura 7.

Considerando-se apenas os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, a frequência observada de HPIV foi 36,2% (21 dos 58 pacientes).

Em mais da metade dos casos em que foi feito o diagnóstico de HPIV, o peso de nascimento foi inferior a 1500 g, e, em mais de 90% destes, o peso de nascimento mostrou-se inferior a 2000 g.

FIGURA 7: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HPIV DE ACORDO COM A FAIXA DE PESO DE NASCIMENTO (n=40).



5.2.3. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE

A distribuição dos recém-nascidos quanto à gravidade da HPIV, pode ser observada na Tabela 20. Setenta e cinco por cento dos casos com diagnóstico de HPIV foram classificados como graus I e II, de acordo com PAPILE et al. (1978).

TABELA 20: DISTRIBUIÇÃO DAS HPIV QUANTO À SUA GRAVIDADE, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DE PAPILE ET AL., EM NÚMEROS ABSOLUTOS DE CASOS E EM PERCENTUAIS (n=40).

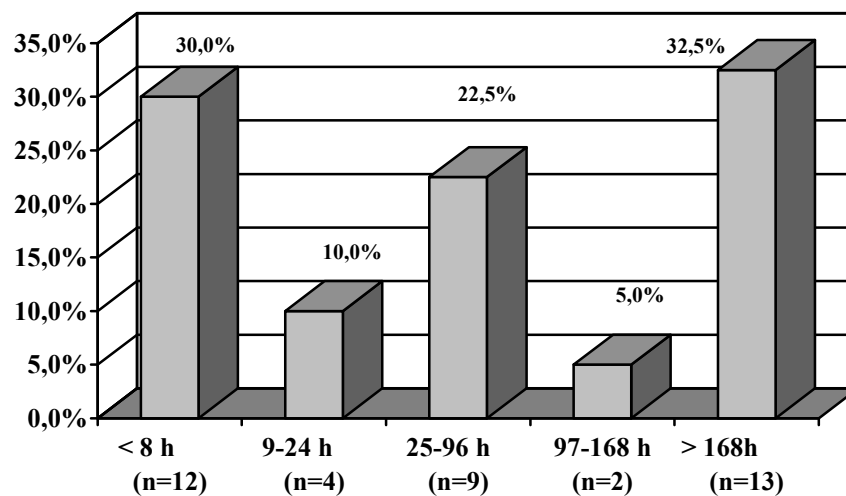
GRAU HPIV	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA
Grau I	28	70%
Grau II	2	5%
Grau III	5	12,5%
Grau IV	5	12,5%
TOTAL	40	100,0%

5.2.4. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

A mediana do horário de detecção da HPIV foi de 71,5 horas de vida, variando de 1 a 1272 horas de vida (53 dias).

A distribuição dos casos de HPIV, em percentuais, de acordo com o momento do seu diagnóstico encontra-se representada na Figura 8.

FIGURA 8: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HPIV DE ACORDO COM O HORÁRIO DO SEU DIAGNÓSTICO (n=40).

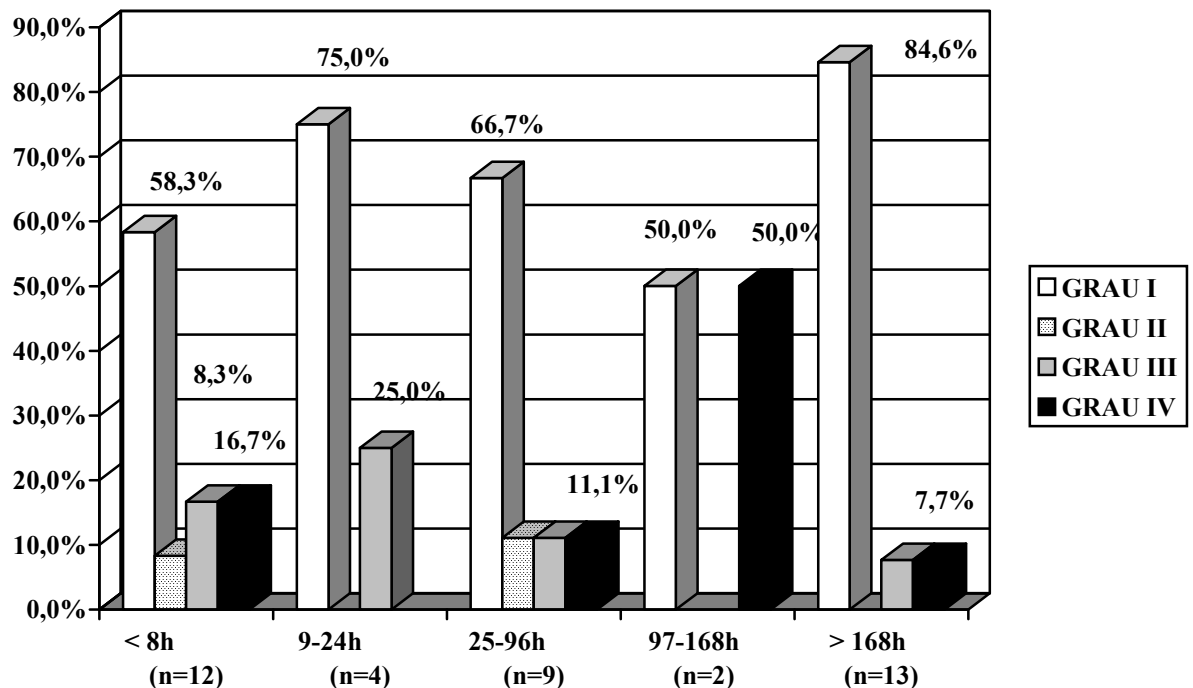


O momento em que ocorreu o diagnóstico da HPIV foi subdividido em 5 grupos, a saber: nas primeiras 8 h de vida (primeiro exame); entre 8 e 24 horas de vida, entre 25 e 96 horas de vida, entre 97 h e 1 semana de vida (168 horas) e acima de 1 semana de vida. Em 12 casos, o diagnóstico de HPIV foi realizado no primeiro exame; em 4 casos o diagnóstico foi feito entre 8 e 24 horas de vida; em 9 casos entre 25 e 96 horas de vida; em 2 casos entre 97 e 168 horas e em 13 casos após a primeira semana de vida.

Entre os 13 recém-nascidos que apresentaram diagnóstico de HPIV após a primeira semana de vida, a média da idade em que ocorreu o diagnóstico foi de $596,3 \pm 355,0$ horas, e a mediana de 504 horas. As médias de peso e idade gestacional destes recém-nascidos foram de $1182,3 \pm 339,8$ g e $31,5 \pm 2,7$ semanas, respectivamente.

A distribuição dos casos de HPIV de acordo com sua gravidade nos diferentes horários em que foi realizado o diagnóstico encontra-se ilustrado na Figura 9. Com exceção do período entre 97 e 168 horas de vida, observou-se o predomínio das HPIV grau I, com frequências variando de 58,3% a 84,6%. A frequência de HPIV graus III e IV variou de 7,7% a 50,0% nos diferentes intervalos de tempo.

FIGURA 9: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE HPIV DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE, POR GRUPO DE HORÁRIOS EM QUE FOI REALIZADO O DIAGNÓSTICO (n=40).



5.2.5. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO LADO ACOMETIDO

Entre os 40 casos de HPIV, o diagnóstico foi de HPIV bilateral em 31 (77,5%) e dos 9 casos com acometimento unilateral, 8 foram à esquerda e apenas 1 à direita. A distribuição quanto ao lado acometido nos diferentes graus de HPIV está apresentada na Tabela 21.

TABELA 21: DISTRIBUIÇÃO DAS HPIV EM RELAÇÃO AO ACOMETIMENTO UNILATERAL OU BILATERAL PARA OS DIFERENTES GRAUS DE GRAVIDADE (n=40).

LOCALIZAÇÃO HPIV		NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIAS (%)
Grau I	U	8	28,57
	B	20	71,43
Grau II	U	-	-
	B	2	100,00
Grau III	U	-	-
	B	5	100,00
Grau IV	U	1	20,00
	B	4	80,00
Total	U	9	22,5
	B	31	77,5

U = UNILATERAL; B = BILATERAL

5.2.6. RECÉM-NASCIDOS GEMELARES

Um resumo do resultado final das ultra-sonografias realizadas nos gemelares pode ser obtido no Anexo 12.

Dos 40 casos em que foram diagnosticados a HPIV, 10 (25%) eram recém-nascidos gemelares. A análise individualizada dos 10 recém-nascidos gemelares com HPIV evidenciou que em 6 casos foram acometidos o primeiro gêmeo, e em 4 o segundo gêmeo. A frequência de HPIV entre os recém-nascidos gemelares (14 pares de gêmeos e 1 caso de trigêmeos) foi de 32,3%. A ultra-sonografia cerebral foi normal em 6 pares de gêmeos e nos trigêmeos; anormal em 1 dos gêmeos em 6 pares, e anormal em ambos os gêmeos em 2 pares.

5.3. FATORES DE RISCO PRÉ, PERI E PÓS-NATAIS: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR

5.3.1. FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS

5.3.1.1. Antecedentes Maternos

As médias e desvios-padrão da idade materna no grupo com e sem HPIV foram, respectivamente, $25,4 \pm 6,6$ e $26,2 \pm 7,9$ anos. Estas diferenças não mostraram significância estatística ($p > 0,05$).

Quanto à raça materna, em ambos os grupos houve predomínio da raça branca que constituiu 72,5% da amostra de mães do grupo com HPIV e 80,2% do grupo sem HPIV.

A ocorrência de tabagismo em ambos os grupos apresentou uma frequência entre 30 e 40%. A mediana do consumo de cigarros foi de 10 e 8 cigarros/dia, respectivamente, no grupo com e sem HPIV. O uso de maconha e cocaína foi encontrado em frequência igual ou inferior a 5% dos casos em ambos os grupos. As diferenças encontradas não foram significativas ($p > 0,05$), como pode ser observado na Tabela 22.

TABELA 22: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE TABAGISMO, USO DE MACONHA E COCAÍNA DURANTE A GESTAÇÃO ENTRE AS MÃES DOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

TABAGISMO E USO DE DROGAS	COM HPIV	SEM HPIV
Tabagistas	30,0%	38,7%
	(12)	(41)
Uso de maconha	5,0%	2,8%
	(2)	(3)
Uso de cocaína	5,0%	1,9%
	(2)	(2)
TOTAL	40	106

$p > 0,05$ (qui-quadrado de Pearson)

5.3.1.2. Antecedentes Obstétricos e da Gestação Atual

Não foi encontrada diferença significativa na frequência de mães primigestas ou multigestas e de abortos anteriores na comparação entre os grupos de recém-nascidos com e sem HPIV, conforme apresentado na Tabela 23 ($p>0,05$).

TABELA 23: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS MATERNS - NÚMERO DE GESTAÇÕES E ABORTOS ANTERIORES NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	COM HPIV (n=40)	SEM HPIV (n=106)
Primigestas	37,5% (15)	32,1% (34)
Multigestas	32,5% (13)	31,1% (33)
Abortos anteriores	27,5% (11)	27,4% (29)

$p>0,05$ (qui-quadrado de Pearson)

Quanto ao acompanhamento pré-natal, 87,5% das mães do grupo de recém-nascidos com HPIV e 91,5% das mães do grupo sem HPIV o fizeram. A média do número de consultas também não diferiu entre os grupos, situando-se em torno de 4 ($p>0,05$).

A frequência das principais complicações obstétricas ou anormalidades observadas durante a gestação, nos grupos de mães de recém-nascidos com e sem HPIV está expressa em números absolutos e percentuais encontra-se na Tabela 24.

As complicações obstétricas mais comuns em ambos os grupos foram o trabalho de parto prematuro, a amniorrexe prematura e a pré-eclâmpsia ($p>0,05$).

A comparação entre os grupos revelou diferença estatisticamente significativa somente na frequência de sorologia positiva para o HIV, que foi maior entre as mães de recém-nascidos com HPIV.

TABELA 24: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS OU DE ANORMALIDADES OBSERVADAS DURANTE A GESTAÇÃO ENTRE AS MÃES ESTUDADAS (n=130).

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS	COM HPIV (n=40)	SEM HPIV (n=106)
Trabalho de parto prematuro	30,0% (12)	27,4% (29)
Amniorrexe prematura	17,5% (7)	18,9% (20)
Pré-eclâmpsia	17,5% (7)	15,1% (16)
Infecção do tracto urinário	7,5% (3)	15,1% (16)
Sorologia positiva para HIV	7,50%* (3)	-* (0)
Hipertensão arterial crônica	5,0% (2)	8,5% (9)
Outras infecções	5,0% (2)	4,7% (5)
Eclâmpsia	2,5% (1)	2,8% (3)
Hemorragia	2,5% (1)	7,5% (8)

* p = 0,03 (qui-quadrado de Pearson com correção Yates)

5.3.1.3. Uso de Medicamentos

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas da frequência de uso de corticosteróides pré-natal entre os grupos com e sem HPIV (52,5% e 50,9%, respectivamente, $p > 0,05$). O tratamento completo ocorreu em 40,0% e 25,5% das gestantes ($p > 0,05$).

O percentual de gestantes que receberam corticosteróides foi semelhante em ambos os grupos, mesmo após a exclusão das pacientes com diagnóstico de amniorrexe prematura ocorrida há mais de 24 horas do parto (45,4% no grupo com HPIV e 45,6% no grupo sem HPIV, $p > 0,05$).

Quanto às frequências de uso dos demais medicamentos durante a gestação, também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com e sem HPIV (Tabela 25).

TABELA 25: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO NAS MÃES DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

MEDICAMENTOS UTILIZADOS	COM HPIV	SEM HPIV
Betametasona	52,5% (21)	50,9% (54)
Terbutalina	30,0% (12)	28,3% (30)
Sulfato de magnésio	12,5% (5)	13,2% (14)
Alfa-metil-dopa	10,0% (4)	16,0% (17)
Outros anti-hipertensivos	7,5% (3)	12,3% (13)
Indometacina	7,5% (3)	3,8% (4)
TOTAL	40	106

Outros anti-hipertensivos = nifedipina e hidralazina
 $p > 0,05$ (qui-quadrado de Pearson)

5.3.2. FATORES DE RISCO PERINATAIS

5.3.2.1. Condições do Parto

As variáveis estudadas em relação ao tipo de parto, uso de fórceps, apresentação fetal e amniorrexe prematura encontram-se na Tabela 26.

Cerca de 65% das gestantes em ambos os grupos apresentaram trabalho de parto ativo.

Os grupos de recém-nascidos com e sem HPIV não apresentaram diferenças significativas quanto à frequência de parto vaginal ou cesáreo, mesmo quando ocorreu o parto cesáreo não precedido de trabalho de parto ativo, nem quanto à frequência de uso de fórceps ($p > 0,05$).

A amniorrexe antes do parto ocorreu em cerca de 30% dos casos, em ambos os grupos. A mediana do tempo de rotura de membranas foi de 44 horas no grupo de recém-nascidos com HPIV e de 24 horas no grupo sem HPIV, diferença que não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Quanto à apresentação fetal, em ambos os grupos predominou a apresentação cefálica em mais de 70% dos casos.

TABELA 26: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE PARTO VAGINAL, PARTO CESÁREO, USO DE FÓRCEPS, AMNIORREXE HÁ MAIS DE 24 HORAS DO PARTO, DE APRESENTAÇÃO FETAL CEFÁLICA E PÉLVICA ENTRE OS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

CONDIÇÕES DO PARTO	COM HPIV	SEM HPIV
Trabalho de parto ativo	65,0% (26)	65,1% (69)
Parto vaginal	47,5% (19)	40,6% (43)
Parto cesáreo	52,5% (21)	59,4% (63)
Parto cesáreo não precedido por trabalho de parto	35,0% (14)	34,9% (37)
Uso de fórceps	17,5% (7)	9,4% (10)
Amniorrexe > 24 h	17,5% (7)	13,2% (14)
Apresentação cefálica	72,5% (29)	72,6% (77)
Apresentação pélvica ou córmica	27,5% (11)	27,4% (29)
TOTAL	40	106

p>0,05 (qui-quadrado de Pearson)

5.3.2.2. Anestesia para o Parto Cesáreo

Em relação aos tipos de anestesia às quais as mães foram submetidas para realização do parto cesáreo, observou-se que a frequência de anestesia geral foi significativamente maior no grupo de recém-nascidos com HPIV (23,8%), do que no grupo sem HPIV (4,8%), como pode ser observado na Tabela 27.

TABELA 27: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DO TIPO DE ANESTESIA ADMINISTRADA NO PARTO CESÁREO NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=84)

TIPO DE ANESTESIA	COM HPIV	SEM HPIV
Raquidiana ou peridural	76,2% (16)	95,2% (60)
Geral	23,8% * (5)	4,8% * (3)
TOTAL	21	63

* p = 0,01 (qui-quadrado de Pearson)

5.3.2.3. Causa da Prematuridade

Na Tabela 28 encontram-se listadas as causas de prematuridade mais frequentemente detectadas nos grupos de recém-nascidos com e sem HPIV. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0,05$).

TABELA 28: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DA CAUSA DE PREMATURIDADE NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

CAUSAS DA PREMATURIDADE	COM HPIV	SEM HPIV
Idiopática	20,0% (8)	24,5% (26)
Amniorrexe prematura	22,5% (9)	21,7% (23)
Pré-eclâmpsia	17,5% (7)	13,2% (14)
Gemelaridade	12,5% (5)	11,3% (12)
TOTAL	40	106

$p>0,05$ (qui-quadrado de Pearson)

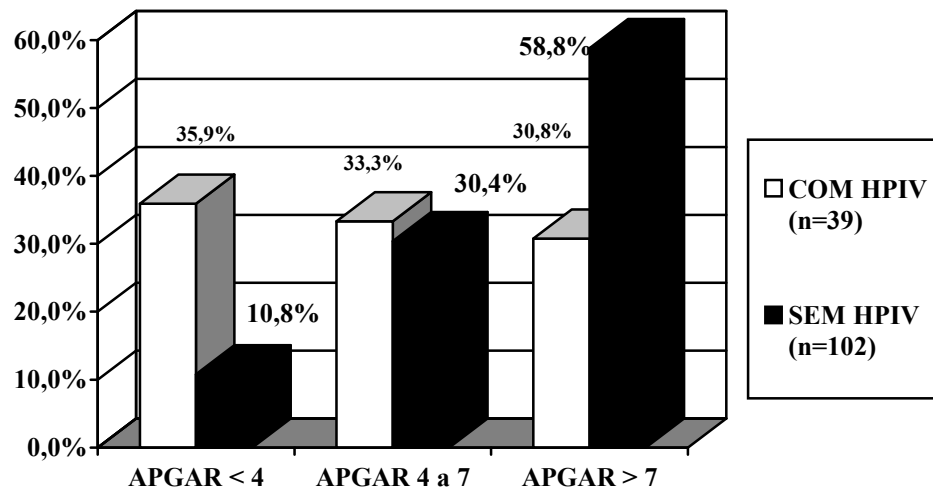
5.3.2.4. Condições de Nascimento

A representação gráfica dos grupos de recém-nascidos com e sem HPIV, de acordo com a faixa de escore de Apgar no 1º e 5º minutos de vida, encontram-se respectivamente nas Figuras 10 e 11.

Enquanto apenas 10,8% dos recém-nascidos do grupo sem HPIV receberam um escore de Apgar entre 1 e 3 no 1º minuto de vida, este percentual foi de 35,9% no grupo com HPIV. Inversamente, 30,8% dos recém-nascidos com HPIV receberam um índice de Apgar superior a 7 no 1º minuto, enquanto 58,8% dos recém-nascidos sem HPIV receberam esta pontuação. Estas diferenças mostraram-se estatisticamente significativas ($p<0,05$).

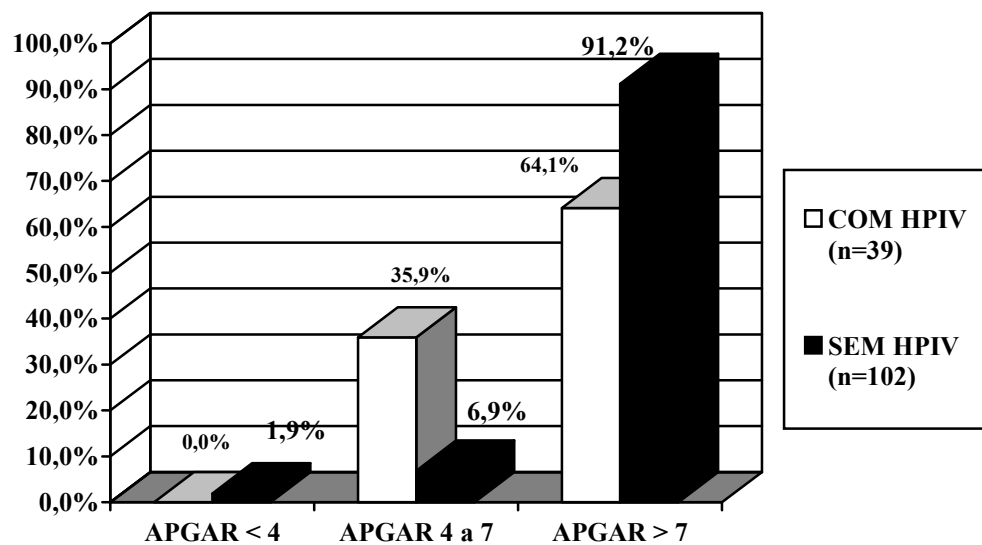
Em relação ao escore de Apgar no 5º minuto de vida, tanto no grupo com HPIV, quanto no sem HPIV, houve predomínio de casos em que o valor atribuído foi superior a 7 (64,1% e 91,2%, respectivamente). Entretanto, enquanto apenas 6,9% dos recém-nascidos sem HPIV receberam um escore de Apgar entre 4 e 7 no 5º minuto de vida, esta pontuação foi atribuída a 35,9% dos recém-nascidos com HPIV. Estas diferenças mostraram significância estatística ($p<0,05$).

FIGURA 10: DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV, DE ACORDO COM O ESCORE DE APGAR NO 1º MINUTO DE VIDA (n=141).



* p = 0,0007 (qui-quadrado de Pearson)

FIGURA 11: DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV, DE ACORDO COM O ESCORE DE APGAR NO 5º MINUTO DE VIDA (n=141).



*p=0,00007 (qui-quadrado de Pearson)

Quanto à reanimação na sala de parto, mais de metade dos recém-nascidos em ambos os grupos não necessitaram de nenhum tipo de manobra de reanimação, ou apenas receberam oxigênio por via inalatória. Os demais necessitaram de ventilação com pressão positiva sob

máscara ou intubação traqueal na sala de parto (Tabela 29). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$).

TABELA 29: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS DE CASOS (ENTRE PARÊNTESES) DAS MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO, NOS RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO	COM HPIV	SEM HPIV
Nenhuma ou O₂ inalatório	57,5% (23)	72,6% (77)
Ventilação sob máscara	37,5% (15)	20,8% (22)
Intubação traqueal	5,0% (2)	6,6% (7)
TOTAL	40	106

$p>0,05$ (qui-quadrado de Pearson)

5.3.3. FATORES DE RISCO PÓS-NATAIS

5.3.3.1. Características Gerais dos Recém-nascidos

O grupo de recém-nascidos com HPIV apresentou as médias de peso de nascimento e idade gestacional menores que as do grupo sem HPIV. A média de peso de nascimento do grupo com HPIV foi de $1426,7 \pm 377,2$ g, enquanto a do grupo sem HPIV foi de $1627,0 \pm 401,4$ g. As diferenças mostraram-se estatisticamente significativas, quanto ao peso e idade gestacional determinadas por ultra-sonografia pré-natal e pelo método de BALLARD (Tabela 30).

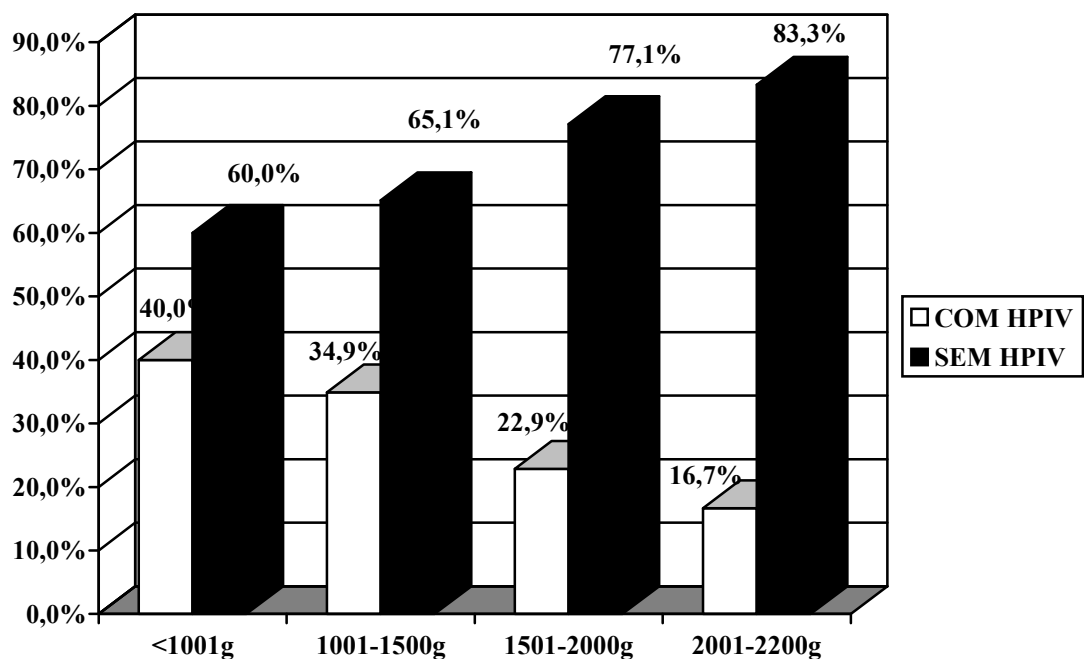
A distribuição dos casos com e sem HPIV por categorias de peso de nascimento pode ser observada na Figura 12. A HPIV ocorreu em 40,0% dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g, 34,9% daqueles com peso de nascimento entre 1001 e 1500 g, 22,9% das crianças com peso de nascimento entre 1501 e 2000 g e 16,7% daquelas com peso de nascimento entre 2000 e 2200 g. Contudo, estas diferenças não mostraram significado estatístico ($p>0,05$).

TABELA 30: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV.

PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL	COM HPIV	SEM HPIV
Peso de nascimento (g)	1426,7 ± 377,2*	1627,0 ± 401,4*
Número de casos	40	106
Idade gestacional cronológica (semanas)	31,2 ± 3,3	32,3 ± 3,7
Número de casos	30	90
Idade gestacional ecográfica (semanas)	30,2 ± 2,4**	32,0 ± 2,5**
Número de casos	34	89
Idade gestacional – Ballard (semanas)	32,1 ± 2,4***	33,2 ± 2,6***
Número de casos	40	106

* p=0,007 (teste t de Student); **p=0,0005 (teste t de Student); ***p=0,02 (teste t de Student)

FIGURA 12: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS POR CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=146).



p>0,05 (qui-quadrado de Pearson)

A proporção de recém-nascidos considerados AIG em relação aos considerados FIG, não mostrou diferenças significativas entre os grupos com e sem HPIV, como pode ser observado na Tabela 31 (p>0,05).

TABELA 31: PROPORÇÕES DE RECÉM-NASCIDOS CONSIDERADOS AIG E PIG NOS GRUPOS COM E SEM HPIV (n=146).

	COM HPIV	SEM HPIV
AIG	31	87
PIG	9	19
AIG:PIG	3,4 : 1	4,6 : 1
TOTAL DE CASOS	40	106

p>0,05 (qui-quadrado de Pearson)

Embora a proporção de recém-nascidos do sexo masculino no grupo com HPIV (1,1:1), tenha se mostrado maior do que no grupo sem HPIV (0,7:1), esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 32).

TABELA 32: PROPORÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS DO SEXO MASCULINO E FEMININO NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=146).

SEXO	COM HPIV	SEM HPIV)
Masculino	21	43
Feminino	19	63
Masculino : Feminino	1,1 : 1	0,7 : 1
TOTAL	40	106

p>0,05 (qui-quadrado de Pearson)

5.3.3.2. Diagnósticos dos Recém-nascidos

A frequência dos principais diagnósticos atribuídos aos 140 recém-nascidos com e sem HPIV, que sobreviveram por mais de 48 horas, durante o período de sua internação hospitalar, encontram-se listados na Tabela 33.

O diagnóstico de asfixia perinatal ocorreu com uma frequência 3 vezes maior no grupo de recém-nascidos com HPIV, quando comparado ao grupo sem HPIV. Esta diferença mostrou-se limítrofe do ponto de vista de significância estatística (p=0,05).

No grupo de recém-nascidos com HPIV, a frequência de SDR foi significativamente maior do que no grupo sem HPIV (30,0% e 14,0%, respectivamente, p<0,05).

A patência do canal arterial ocorreu com uma frequência 4 vezes maior no grupo com HPIV, quando comparado ao sem HPIV, diferença esta que mostrou-se significativa (p<0,05).

A frequência de apnéias decorrentes de distúrbios ou doenças subjacentes foram maiores no grupo que posteriormente evoluiu com HPIV (p<0,05).

TABELA 33: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DOS PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS ATRIBUÍDOS AOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=140).

DIAGNÓSTICOS	COM HPIV (n=40)	SEM HPIV (n=100)
Asfixia perinatal	15,0%* (6)	5,0%* (5)
SDR	30,0%** (12)	14,0%** (14)
Canal arterial patente	12,5% *** (5)	2,0%*** (2)
Pneumotórax	- (0)	2,0% (2)
Sepsis	15,0% (6)	9,0% (9)
Enterocolite necrosante	7,5% (3)	2,0% (2)
Pneumonia	2,5% (1)	6,0% (6)
Apnéia da prematuridade	2,5% (1)	6,0% (6)
Outras apnéias	10,0%**** (4)	1,0%**** (1)
Doença pulmonar crônica	- (0)	1,0% (1)
Anemia	17,5%***** (7)	6,0%***** (6)
Hiperglicemia	- (0)	1,0% (1)
Hiponatremia	10,0% (4)	6,0% (6)
Hipernatremia	2,5% (1)	- (0)

* p=0,05 (qui-quadrado de Pearson); ** p=0,03 (qui-quadrado de Pearson); *** p=0,01 (qui-quadrado de Pearson); **** p=0,009 (qui-quadrado de Pearson); *****p=0,03 (qui-quadrado de Pearson). demais p>0,05 (qui-quadrado de Pearson)

5.3.3.3. Pressão Arterial nos Recém-nascidos

A média de pressão arterial sistólica entre 9 e 24 horas de vida mostrou-se significativamente menor no grupo com HPIV, quando comparado ao sem HPIV. Os valores encontrados foram de $53,2 \pm 7,9$ mmHg e $58,9 \pm 10,5$ mmHg, respectivamente (Tabela 34).

TABELA 34: VALORES MÉDIOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA, NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV .

MÉDIA DA PRESSÃO SISTÓLICA (mmHg)	COM HPIV	SEM HPIV
Até 8 h de vida	53,7 ± 11,8	54,5 ± 10,5
Número de casos	18	36
9-24 horas de vida	53,2 ± 7,9*	58,9 ± 10,5*
Número de casos	27	61
25-48 horas de vida	57,2 ± 7,8	59,7 ± 7,8
Número de casos	35	62
49-72 horas de vida	61,6 ± 10,1	61,4 ± 9,7
Número de casos	33	60
73-96 horas de vida	62,1 ± 8,1	63,8 ± 8,5
Número de casos	34	58
97-120 horas de vida	61,0 ± 8,8	63,8 ± 7,1
Número de casos	32	51
121-144 horas de vida	62,9 ± 8,1	62,6 ± 7,0
Número de casos	32	47
145-168 horas de vida	62,3 ± 8,8	64,4 ± 8,9
Número de casos	29	47

*p=0,01 (teste t de Student)

A análise de regressão logística confirmou este achado. Como é possível observar na Figura 13, a probabilidade de HPIV aumentou de 20% para 50%, à medida que a média da pressão arterial sistêmica diminuiu de 70 mmHg para 40 mmHg, nas primeiras 24 horas de vida (p=0,03).

A média de pressão arterial diastólica entre 9 e 24 horas de vida foi menor no grupo com HPIV, quando comparado ao sem HPIV (30,5 ± 5,4 mmHg e 34,9 ± 10,2 mmHg). Nos demais horários não foram observados diferenças estatisticamente significativas (Tabela 35).

A análise de regressão logística mostrou que, quando a média de pressão arterial diastólica foi maior que 50 mmHg, a probabilidade de HPIV foi menor que 10%; quando esta situou-se em torno de 20 mmHg, a probabilidade de HPIV foi próximo a 50% (p=0,05) (Figura 14).

FIGURA 13: PROBABILIDADE DE HPIV DE ACORDO COM A MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA AFERIDA ENTRE 9 E 24 HORAS DE VIDA (n=88).

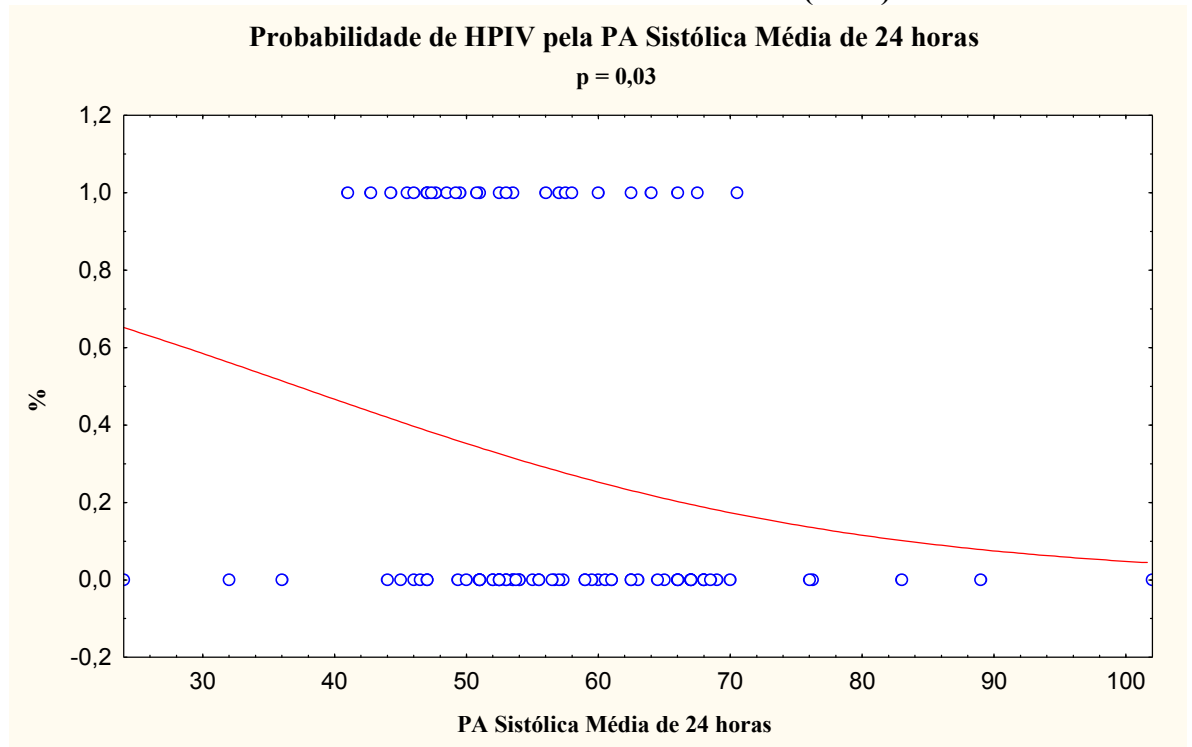
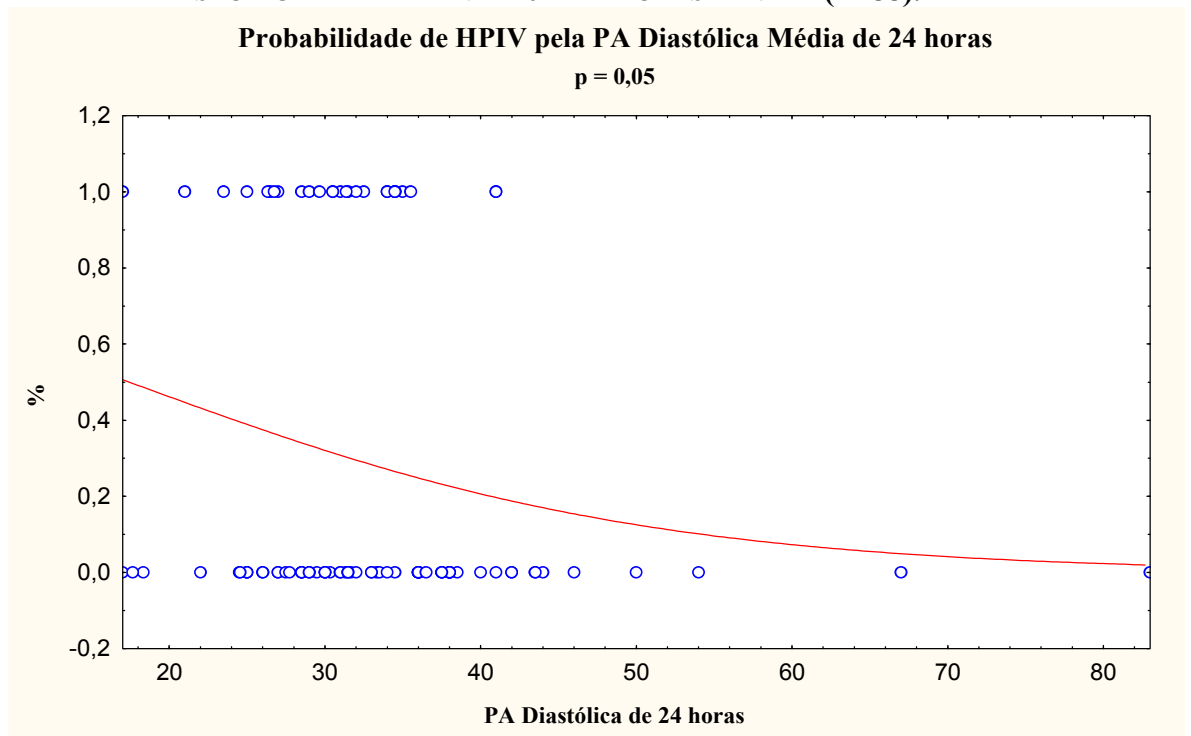


TABELA 35: VALORES MÉDIOS DE PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA, NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV .

MÉDIA DA PRESSÃO DIASTÓLICA (mmHg)	COM HPIV	SEM HPIV
Até 8 h de vida	30,4 ± 12,0	29,6 ± 8,1
Número de casos	18	36
9-24 horas de vida	30,5 ± 5,4*	34,9 ± 10,2*
Número de casos	27	61
25-48 horas de vida	34,6 ± 7,4	35,8 ± 7,4
Número de casos	35	62
49-72 horas de vida	36,1 ± 6,5	36,1 ± 7,4
Número de casos	33	60
73-96 horas de vida	36,4 ± 6,8	37,3 ± 6,9
Número de casos	34	58
97-120 horas de vida	35,1 ± 6,2	37,9 ± 6,7
Número de casos	32	51
121-144 horas de vida	36,3 ± 8,0	37,5 ± 5,5
Número de casos	32	47
145-168 horas de vida	36,5 ± 8,3	38,7 ± 7,8
Número de casos	29	47

*p=0,04 (teste t de Student)

FIGURA 14: PROBABILIDADE DE HPIV DE ACORDO COM A MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA AFERIDA ENTRE 9 E 24 HORAS DE VIDA (n=88).



5.3.3.4. Exames Laboratoriais

5.3.3.4.1. pH e gases sanguíneos

Em 36 dos 40 casos com diagnóstico de HPIV, e em 65 dos 106 casos sem HPIV, foi colhido sangue arterial para determinação do pH e dos gases sanguíneos nas primeiras 8 horas de vida.

A média de pH nas primeiras 8 horas de vida no grupo com HPIV mostrou-se significativamente menor do que no grupo sem HPIV ($7,28 \pm 0,08$ e $7,32 \pm 0,10$, respectivamente; $p=0,04$). Nos demais horários não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 36).

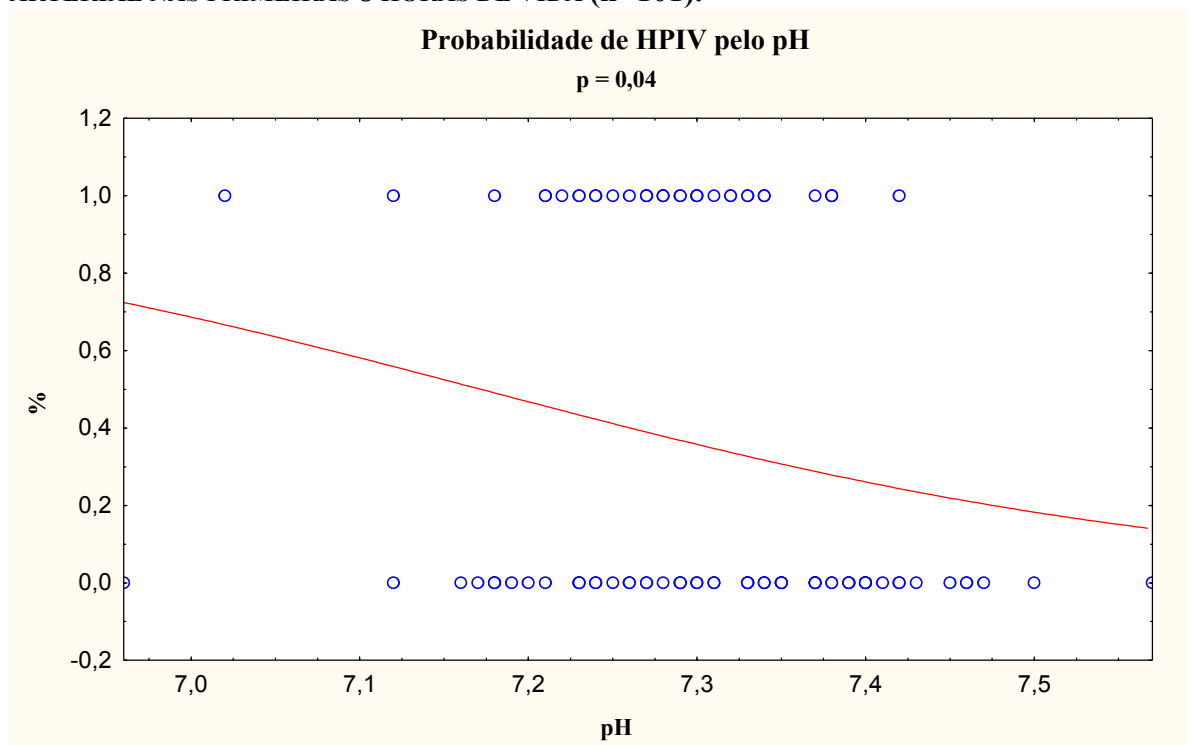
TABELA 36: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DE pH DE SANGUE ARTERIAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV, NAS PRIMEIRAS 72 HORAS DE VIDA.

MÉDIA DO pH ARTERIAL	COM HPIV	SEM HPIV
Até 8 h de vida	7,28 ± 0,08*	7,32 ± 0,10*
Número de casos	36	65
9-24 horas de vida	7,34 ± 0,07	7,35 ± 0,10
Número de casos	28	36
25-48 horas de vida	7,31 ± 0,06	7,30 ± 0,06
Número de casos	24	19
49-72 horas de vida	7,33 ± 0,08	7,33 ± 0,04
Número de casos	16	16

p=0,04 (teste t de Student)

Como ilustrado na Figura 15, recém-nascidos que apresentaram, nas primeiras 8 horas de vida, gasometria arterial com pH sanguíneo acima de 7,30 desenvolveram HPIV em menos de 40% dos casos, enquanto aqueles com pH inferior a 7,10 desenvolveram-na em até 60% dos casos (p<0,05).

FIGURA 15: PROBABILIDADE DE HPIV DE ACORDO COM A MÉDIA DE pH DE SANGUE ARTERIAL NAS PRIMEIRAS 8 HORAS DE VIDA (n=101).



As médias da PaCO₂ e da PaO₂ não diferiram significativamente ($p>0,05$) entre os grupos (Tabelas 37 e 38).

TABELA 37: MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DA PaCO₂ NO SANGUE ARTERIAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV, NAS PRIMEIRAS 72 H DE VIDA.

PaCO₂ ARTERIAL	COM HPIV	SEM HPIV
Até 8 h de vida	42,4 ± 9,0	39,0 ± 11,7
Número de casos	36	65
9-24 horas de vida	38,2 ± 8,4	36,1 ± 8,9
Número de casos	28	36
25-48 horas de vida	42,2 ± 9,6	43,7 ± 7,0
Número de casos	24	19
49-72 horas de vida	44,2 ± 10,2	44,8 ± 7,5
Número de casos	16	16

$p>0,05$ (teste t de Student)

TABELA 38: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DA PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV, NAS PRIMEIRAS 72 HORAS DE VIDA.

PaO₂ ARTERIAL	COM HPIV	SEM HPIV
Até 8 h de vida	78,9 ± 36,4	77,0 ± 21,7
Número de casos	36	65
9-24 horas de vida	69,7 ± 29,1	60,1 ± 16,9
Número de casos	28	36
25-48 horas de vida	65,3 ± 17,1	56,6 ± 19,3
Número de casos	24	19
49-72 horas de vida	70,1 ± 35,6	70,8 ± 24,2
Número de casos	16	16

$p>0,05$ (teste t de Student)

5.3.3.4.2. Hematócrito

O hematócrito médio no grupo com HPIV mostrou-se significativamente menor do que no grupo sem HPIV com 8, 24, 48, 96, 120 e 168 horas de vida. Estas diferenças estão representadas na Tabela 39.

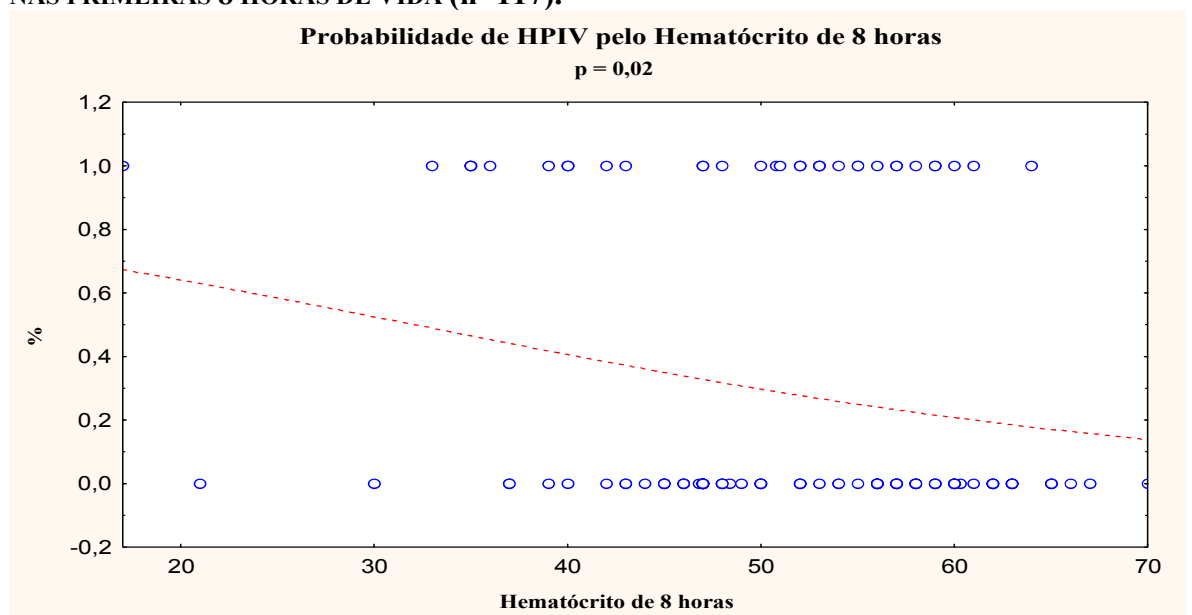
Após a exclusão dos recém-nascidos com diagnóstico de HPIV nas primeiras 24 horas de vida, o valor médio do hematócrito obtido com 24 horas de vida permaneceu significativamente menor no grupo de recém-nascidos que futuramente desenvolveu HPIV ($44,7 \pm 8,6\%$), quando comparado aos recém-nascidos que não desenvolveram-na ($52,2 \pm 8,3\%$).

TABELA 39: MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO DOS HEMATÓCRITOS NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV NOS DIFERENTES INTERVALOS DE TEMPO .

HEMATÓCRITO	COM HPIV	SEM HPIV	p
8 h de vida	48,44 ± 10,30	52,69 ± 8,76	0,02
Número de casos	34	83	
24 horas de vida	43,47 ± 8,78	52,21 ± 8,36	0,003
Número de casos	15	24	
48 horas de vida	47,04 ± 9,45	52,76 ± 8,42	0,01
Número de casos	28	37	
72 horas de vida	48,06 ± 7,59	49,97 ± 8,02	0,26
Número de casos	33	59	
96 horas de vida	46,97 ± 9,78	51,74 ± 7,48	0,009
Número de casos	33	62	
120 horas de vida	45,86 ± 8,14	49,48 ± 6,97	0,02
Número de casos	35	58	
144 horas de vida	46,34 ± 8,26	48,91 ± 7,29	0,15
Número de casos	29	55	
168 horas de vida	44,76 ± 8,28	50,44 ± 7,04	0,002
Número de casos	29	52	

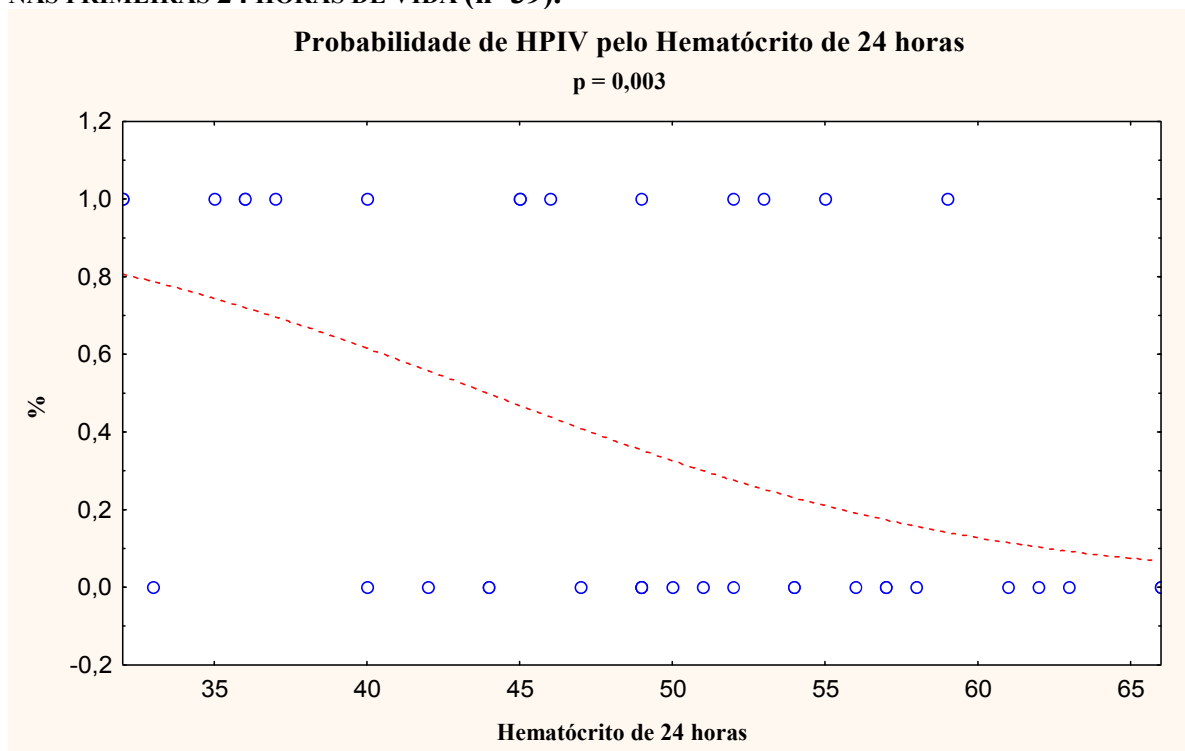
Conforme a análise de regressão (Figura 16), nas primeiras 8 horas de vida, um hematócrito inferior a 30% representou uma probabilidade de HPIV de mais de 50%, e quando o hematócrito foi maior que 50%, a probabilidade de HPIV foi em torno de 30% ($p < 0,05$).

FIGURA 16: PROBABILIDADE DE HPIV DE ACORDO COM A MÉDIA DE HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 8 HORAS DE VIDA (n=117).



Entre 8 e 24 horas de vida, esta diferença foi ainda mais expressiva, de acordo com a regressão logística ($p < 0,05$). A probabilidade de HPIV foi de 80% em recém-nascidos com hematócrito igual ou inferior a 35%, e menor que 30% entre aqueles com hematócrito superior a 50% (Figura 17).

FIGURA 17: PROBABILIDADE DE HPIV DE ACORDO COM A MÉDIA DE HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA (n=39).



5.3.3.5. Suporte Ventilatório e Oxigenioterapia Suplementar

Na Tabela 40 está relacionada a frequência dos tipos de suporte ventilatórios em recém-nascidos com e sem diagnóstico de HPIV. Todos os pacientes que evoluíram com HPIV necessitaram de algum tipo de suporte ventilatório antes do seu diagnóstico. A frequência de utilização de CPAP foi significativamente maior no grupo com HPIV (50,0%), quando comparado ao grupo sem HPIV (20,0%) ($p < 0,05$). Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em relação à frequência de ventilação mecânica em ambos os grupos.

TABELA 40: FREQUÊNCIAS E NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS (ENTRE PARÊNTESES) DOS TIPOS DE SUPORTE VENTILATÓRIO NO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=140).

SUPORTE VENTILATÓRIO	COM HPIV	SEM HPIV
Nenhum	- (0)	38,0% (38)
Campânula de oxigênio	35,0% (14)	30,0% (30)
CPAP	50,0% * (20)	20,0% * (20)
Ventilação mecânica	15,0% (6)	10,0% (10)
TOTAL DE CASOS	40	106

* p = 0,0004 (qui-quadrado de Pearson)

As médias de FiO₂ máximo e pressão positiva máxima nos recém-nascidos que necessitaram de CPAP na primeira semana de vida foram semelhantes nos recém-nascidos com e sem HPIV. A média de pressão positiva na primeira semana de vida variou de 3,4 ± 0,7 a 4,5 ± 0,9 cmH₂O entre os recém-nascidos com HPIV e de 2,5 ± 0,7 a 4,5 ± 0,8 cmH₂O, nos recém-nascidos sem HPIV (p>0,05). Para estes grupos, a FiO₂ variou de 0,28 ± 0,11 a 0,37 ± 0,22 e 0,21 ± 0,02 a 0,28 ± 0,16 (p>0,05).

Como pode ser observado na Tabela 41, as medianas dos tempos de duração da ventilação mecânica, e de utilização de FiO₂ superior a 60% não apresentaram diferenças significativas entre os grupos com e sem HPIV (p>0,05). O tempo total de oxigenioterapia foi significativamente maior no grupo com HPIV, quando comparado ao sem HPIV (medianas de 216 e 99 horas, respectivamente, p<0,05).

TABELA 41: MEDIANAS DOS TEMPOS DE DURAÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA, OXIGENIOTERAPIA E OFERTA DE FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO SUPERIOR A 60% NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV .

MEDIANAS	COM HPIV	SEM HPIV
Tempo de ventilação mecânica	74 horas	60 horas
Número de casos	12	10
Tempo de oxigenioterapia	216 horas *	99 horas *
Número de casos	40	41
Tempo de FiO₂ > 60%	10 horas	4 horas
Número de casos	12	8

* p = 0,003 (teste de Mann-Whitney)

5.3.3.6. Procedimentos Realizados

Os principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos aos quais foram submetidos os recém-nascidos com e sem HPIV encontram-se na Tabela 42.

TABELA 42: FREQUÊNCIAS E NÚMERO ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DOS PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM HPIV (n=140).

PROCEDIMENTOS	COM HPIV	SEM HPIV
Punção arterial	52,5% * (21)	71,0% * (71)
Punção arterial repetida	40,0% ** (16)	22,0% ** (22)
Punção venosa periférica	62,5% (25)	69,0% (69)
Cateterismo de artéria umbilical	32,5% *** (13)	8,0% *** (8)
Cateterismo de veia umbilical	32,5% **** (13)	14,0% **** (14)
Intubação traqueal de emergência	5,0% (2)	7,0% (7)
Intubação traqueal eletiva	10,0% (4)	4,0% (4)
Punção lombar	12,5% (5)	5,0% (5)
Exosangüíneotransusão	- (0)	3,0% (3)
TOTAL DE CASOS	40	100

* p = 0,04 (qui-quadrado de Pearson); ** p = 0,03 (qui-quadrado de Pearson); *** p = 0,0002 (qui-quadrado de Pearson); **** p=0,01 (qui-quadrado de Pearson).

A comparação das frequências de procedimentos realizados antes do diagnóstico de HPIV no grupo em que a mesma ocorreu com o grupo que não apresentou HPIV, mostrou-se estatisticamente significativa para punção arterial, punção arterial repetida, cateterismo de artéria umbilical e cateterismo de veia umbilical ($p < 0,05$).

A frequência de punção arterial mostrou-se menor no grupo com HPIV ($p < 0,05$) e, por outro lado, as punções arteriais repetidas apresentaram-se com uma frequência quase duas vezes maior no grupo com HPIV, quando comparado ao grupo sem HPIV ($p < 0,05$). A

freqüência de cateterismo arterial umbilical também foi cerca de 4 vezes maior no grupo com HPIV, em comparação ao grupo sem HPIV ($p < 0,05$).

5.3.3.7. Drogas e Hemoderivados Utilizados

As principais drogas e hemoderivados utilizados no grupo de recém-nascidos com e sem HPIV encontram-se listadas na Tabela 43.

TABELA 43 : FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DAS PRINCIPAIS DROGAS E HEMODERIVADOS UTILIZADOS NOS GRUPOS COM E SEM HPIV (n=140).

DROGAS E HEMODERIVADOS	COM HPIV	SEM HPIV
Surfactante exógeno	10,0% (4)	6,0% (6)
Bicarbonato de sódio¹	25,0%* (10)	11,0%* (11)
Bicarbonato de sódio em “bolus”²	2,5% (1)	1,0% (1)
Glicose 10% em “bolus”	2,5% (1)	3,0% (3)
Soro fisiológico³	2,5% (1)	3,0% (3)
Dopamina	- (0)	5,0% (5)
Dobutamina	- (0)	3,0% (3)
Heparina para manter cateter⁴	32,5% ** (13)	8,0% ** (8)
Dipirona	10,0% (4)	11,0% (11)
Morfina	12,5% (5)	7,0% (7)
Midazolam	17,5% (7)	7,0% (7)
Pancurônio	- (0)	1,0% (1)
Concentrado de hemácias	15,0% (6)	7,0% (7)
Indometacina	5,0% (2)	- (0)
NPT⁵	17,5% (7)	13,0% (13)
TOTAL DE CASOS	40	100

1 = bicarbonato de sódio infusão em 6 horas; 2 = bicarbonato de sódio 1 a 3 mEq/kg, infusão em 1 hora; 3 = soro fisiológico 10 ml/kg, infusão em 1 hora; 4 = heparina 0,5 a 1 U/h para manter patente cateter arterial, 5 = NPT = nutrição parenteral total.

* $p=0,04$ (qui-quadrado de Pearson)* $p=0,0002$ (qui-quadrado de Pearson)

As diferenças com significância estatística, em relação à frequência com que as drogas foram utilizadas pelos recém-nascidos que posteriormente evoluíram com HPIV e pelos que não a apresentaram, foram observadas apenas quanto ao uso de bicarbonato (infusão em 6 horas para correção de acidose pela fórmula do déficit de base) e de heparina para manutenção do cateter arterial umbilical.

5.4. FATORES DE RISCO PRÉ-, PERI- E PÓS-NATAIS PARA HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR GRAVE: ANÁLISE COMPARATIVA DOS RECÉM-NASCIDOS COM HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR LEVE A MODERADA E COM HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR GRAVE

5.4.1. FREQUÊNCIA DE HPIV LEVE A MODERADA E HPIV GRAVE

Entre os 40 pacientes que apresentaram HPIV na ultra-sonografia cerebral, 31 (77,5%) foram classificados como casos de HPIV leve a moderada (grau I ou II, conforme a classificação de PAPILE et al., 1978) e 9 (22,5%), como portadores de HPIV grave (grau III ou IV, conforme a classificação de PAPILE et al., 1978).

5.4.2. FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS

5.4.2.1. Antecedentes Maternos

A frequência de tabagismo foi semelhante em ambos os grupos (29,0% e 33,3%, respectivamente, $p>0,05$). Entretanto a mediana do consumo de cigarros foi significativamente maior no grupo de mães de recém-nascidos com HPIV leve ou moderada, do que no grupo de mães dos casos graves (4 cigarros/dia, e 20 cigarros/dia, respectivamente, $p=0,03$).

A frequência de acompanhamento pré-natal foi maior no grupo de mães de recém-nascidos com HPIV leve ou moderada (93,5%) do que no grupo de mães dos recém-nascidos com HPIV grave (66,7%), como pode ser observado na Tabela 44 ($p < 0,05$).

TABELA 44: FREQUÊNCIAS E NÚMERO ABSOLUTO (ENTRE PARÊNTESES) DE MÃES QUE REALIZARAM ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE A MODERADA E HPIV GRAVE (n=40).

PRÉ-NATAL	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Sim	93,5% (29)	66,7% (6)
Não	6,5% (2)	33,3% (3)
TOTAL	31	9

P=0,03 (teste exato de Fisher)

5.4.2.2. Antecedentes Obstétricos da Gestação Atual e Uso de Medicamentos

A frequência das principais complicações obstétricas ou anormalidades observadas durante a gestação, foi semelhante às observadas no grupo com diagnóstico de HPIV como um todo. Não houve diferenças quanto a estas frequências entre os grupos com HPIV leve a moderada ou grave ($p > 0,05$).

No que diz respeito à frequência de uso de corticosteróides, não foi encontrada diferença entre os grupos de gravidade de HPIV. Entre os casos leves e moderados, 54,8% das mães receberam corticosteróides; e entre os casos graves este percentual foi de 44,4% ($p > 0,05$).

A utilização de tocolíticos não foi significativamente diferente em ambos os grupos (35,5% e 11,1%, $p > 0,05$).

5.4.3. FATORES DE RISCO PERINATAIS

5.4.3.1. Condições do Parto

As frequências de parto vaginal, do uso de fórceps e de amniorrexe antecedendo ao parto por um período superior a 24 horas, não mostraram significado estatístico na comparação entre os grupos de gravidade de HPIV (Tabela 45).

TABELA 45: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE PARTO VAGINAL, USO DE FÓRCEPS E AMNIORREXE HÁ MAIS DE 24 HORAS DO PARTO ENTRE OS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E COM HPIV GRAVE (n=40).

CONDIÇÕES DO PARTO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Parto vaginal	51,6% (16)	33,3% (3)
Uso de fórceps	19,4% (6)	11,1% (1)
Amniorrexe > 24 h	32,3% (10)	22,2% (2)
TOTAL DE CASOS	31	9

p>0,05 (teste exato de Fisher)

Quanto à apresentação fetal, em quase 70% dos casos ocorreu a apresentação cefálica. Observou-se que os 2 únicos casos em que a apresentação era córmica, evoluíram com HPIV grave (Tabela 46).

TABELA 46: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DAS APRESENTAÇÕES FETAIS NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E COM HPIV GRAVE (n=40).

APRESENTAÇÃO FETAL	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Cefálico	74,2% (23)	66,7% (6)
Pélvico	25,8% (8)	11,1% (1)
Córmico	- (0)	22,2% (2)
TOTAL DE CASOS	31	9

P = 0,02 (qui-quadrado de Pearson)

5.4.3.2. Anestesia para o Parto Cesáreo

O percentual de mães de recém-nascidos que posteriormente evoluíram com HPIV grave submetidas à anestesia geral foi de 33,3%, comparadas ao percentual de 20,0% entre aquelas cujos filhos apresentaram HPIV leve a moderada. Estas diferenças não se mostraram estatisticamente significativas (Tabela 47).

TABELA 47: FREQUÊNCIAS E NÚMERO ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DO TIPO DE ANESTESIA ADMINISTRADA NO PARTO CESÁRIO DOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E COM HPIV GRAVE .

TIPO DE ANESTESIA	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Raquidiana ou peridural	80,0% (12)	66,7% (4)
Geral	20,0% (3)	33,3% (2)
TOTAL DE CASOS	15	6

p>0,05

5.4.3.3. Condições de Nascimento

A distribuição dos casos de HPIV leve a moderada e HPIV grave de acordo com os escores de Apgar atribuídos no 1º e 5º minutos de vida estão relacionados nas Tabelas 48 e 49.

TABELA 48: DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DE APGAR NO 1º MINUTO DE VIDA, EM FREQUÊNCIA E NÚMERO ABSOLUTO (ENTRE PARÊNTESES), EM RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E COM HPIV GRAVE (n=39).

ESCORE DE APGAR DE 1º MINUTO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Apgar ≤ 3	32,3% (10)	50,0% (4)
Apgar 4 a 7	29,0% (9)	50,0% (4)
Apgar > 7	38,7% (12)	- (0)
TOTAL DE CASOS	31	8

p>0,05

TABELA 49: DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DE APGAR NO 5º MINUTO DE VIDA, EM FREQUÊNCIA E NÚMERO ABSOLUTO (ENTRE PARÊNTESES), EM RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E COM HPIV GRAVE (n=39).

ESCORE DE APGAR DE 5º MINUTO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Apgar ≤ 3	- (0)	- (0)
Apgar 4 a 7	25,8% (8)	75,0% (6)
Apgar > 7	74,2% (23)	25,0% (2)
TOTAL DE CASOS	31	8

p=0,009 pelo teste do qui-quadrado

Considerando-se a frequência de escores de Apgar no 1º minuto de vida, observou-se que todos (100,0%) os recém-nascidos com HPIV grave apresentaram escores iguais ou inferiores a 7, quando comparados a 61,3% dos recém-nascidos com HPIV leve a moderada ($p=0,04$, teste exato de Fisher).

No que diz respeito aos escores de Apgar menores ou iguais a 7 atribuídos no 5º minuto de vida, 25,8% dos recém-nascidos com HPIV leve ou moderada apresentaram estas pontuações, enquanto estes valores foram observados em 75,0% dos recém-nascidos com HPIV grave ($p=0,02$ pelo teste exato de Fisher).

Quanto à reanimação na sala de parto, mais de metade dos recém-nascidos em ambos os grupos não necessitaram de nenhum tipo de manobra de reanimação, ou apenas receberam oxigênio por via inalatória. Os 2 únicos casos em que foi necessário intubação traqueal de emergência foram recém-nascidos que apresentaram posteriormente HPIV grave, como pode ser observado na Tabela 50.

TABELA 50: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS DE CASOS (ENTRE PARÊNTESES) DAS MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO, NO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E HPIV GRAVE (n=40).

REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Nenhuma ou O₂ inalatório	58,1% (18)	55,6% (5)
Ventilação sob máscara	41,9% (13)	22,2% (2)
Intubação traqueal	- (0)	22,2% (2)
TOTAL DE CASOS	31	8

$p = 0,02$ (qui-quadrado de Pearson)

5.4.4. FATORES DE RISCO PÓS-NATAIS

5.4.4.1. Características Gerais dos Recém-nascidos

O grupo de recém-nascidos com HPIV grave apresentou médias de peso de nascimento e idade gestacional, avaliada por ultra-sonografia pré-natal, significativamente menores que as apresentadas pelo grupo com HPIV leve a moderada (Tabela 51).

TABELA 51: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL DETERMINADA PELA CRONOLOGIA DA GESTAÇÃO, PELA ULTRASONOGRAFIA PRÉ-NATAL E PELO MÉTODO DE BALLARD ET AL. NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE A MODERADA E COM HPIV GRAVE .

	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Peso de nascimento (g)	1497,7 ± 377,9*	1182,2 ± 267,1*
Número de casos	31	9
Cronologia (semanas)	31,5 ± 3,1	30,0 ± 4,0
Número de casos	24	6
Ultra-sonografia pré-natal (semanas)	30,6 ± 2,3**	28,6 ± 2,3**
Número de casos	27	7
Método de BALLARD (semanas)	32,4 ± 2,5	31,0 ± 2,0
Número de casos	31	9

*p=0,02; **p=0,04 (teste t de Student)

Entre os 31 recém-nascidos com HPIV leve a moderada, 22 (71,0%) foram considerados AIG e 9 (29,0%) foram considerados FIG. Todos os recém-nascidos com diagnóstico de HPIV grave foram considerados AIG.

A proporção de recém-nascidos do sexo masculino, embora tenha sido maior no grupo com HPIV grave, não foi significativamente diferente, quando comparada a do grupo com HPIV leve a moderada (Tabela 52).

TABELA 52: PROPORÇÕES DE RECÉM-NASCIDOS DO SEXO MASCULINO E FEMININO NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV LEVE A MODERADA E HPIV GRAVE (n=40).

SEXO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Masculino	14	7
Feminino	17	2
Masculino: Feminino	0,8 : 1	3,5 : 1
TOTAL DE CASOS	31	9

p>0,05

5.4.4.2. Diagnósticos dos Recém-nascidos

Não foi observada diferença quanto à frequência dos principais diagnósticos atribuídos aos grupos de recém-nascidos com HPIV leve ou moderada em relação aos com HPIV grave, exceto pelo diagnóstico de anemia que foi significativamente mais frequente no grupo com

HPIV grave (44,4%), quando comparado aos casos leves a moderados (9,7%, $p=0,03$ pelo teste exato de Fisher) .

5.4.4.3. Suporte Ventilatório e Oxigenioterapia Suplementar

Os tipos de suporte ventilatório utilizados nos recém-nascidos com HPIV leve ou moderada e grave encontram-se na Tabela 53.

TABELA 53: TIPO DE SUPORTE VENTILATÓRIO UTILIZADO PELOS RECÉM-NASCIDOS DOS GRUPOS COM HPIV LEVE OU MODERADA E HPIV GRAVE - FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) (n=40).

SUPORTE VENTILATÓRIO	HPIV LEVE A MODERADA	HPIV GRAVE
Campânula de oxigênio	41,9% (13)	22,2% (2)
CPAP	48,4% (15)	55,5% (5)
Ventilação mecânica	9,7% (3)	33,3% (3)
NÚMERO DE CASOS	31	9

$p>0,05$

As medianas do tempo de duração da ventilação mecânica foram de 86 e 62 horas, respectivamente nos grupos com HPIV leve a moderada e com HPIV grave.

As medianas do tempo de oxigenioterapia suplementar foram de 158 e 408 horas para estes mesmos grupos. O grupo com HPIV grave apresentou a mediana do tempo de utilização de oxigênio, em uma fração inspirada acima de 60%, de 32 horas, que foi significativamente maior que a apresentada pelo grupo com HPIV leve ou moderada, que foi de 3 horas ($p<0,05$).

5.4.4.4. Procedimentos Realizados e Drogas Utilizadas

Não houve diferenças quanto às frequências dos principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos aos quais foram submetidos os recém-nascidos nos grupos com HPIV leve ou moderada e com HPIV grave. O mesmo fenômeno foi observado em relação às drogas utilizadas ($p>0,05$).

5.4.5. ALTAS E ÓBITOS

Entre os 31 recém-nascidos com diagnóstico de HPIV graus I e II, 1 caso evoluiu para óbito (3,22%). Entre os recém-nascidos com HPIV grave, 2 evoluíram para óbito.

A mediana do tempo de internação dos recém-nascidos com HPIV leve ou moderada foi de 26 dias, e mostrou-se significativamente menor do que para aqueles com HPIV grave, cuja mediana do tempo de internação foi de 63 dias ($p < 0,05$).

5.5. FATORES DE RISCO PRÉ-, PERI- E PÓS-NATAIS PARA HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR PROGRESSIVA: ANÁLISE COMPARATIVA DOS RECÉM-NASCIDOS COM HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR PROGRESSIVA E COM HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR ESTÁVEL

5.5.1. PROGRESSÃO DA HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR

Em 10 dos 40 casos (25,0%) em que foi realizado o diagnóstico de HPIV, houve progressão da mesma após o diagnóstico inicial.

Na Tabela 54 encontram-se os casos em que houve progressão da HPIV, e o tempo decorrido entre o primeiro diagnóstico e o diagnóstico final.

TABELA 54: PROGRESSÃO DA HPIV NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n=10).

CASOS	GRAU INICIAL	IDADE	GRAU FINAL	TEMPO DE PROGRESSÃO
1. RN E.L.	I BI	56 h	III D; II E	39 dias
2. RN L.P.	I BI	6 h	III D; I E	7 dias
3. RN M.A.S.R.	I BI	2,5 h	II D; III E	5 dias
4. RN Z.B.	I E	8 h	IV E	42 dias
5. RN L.A.S.	I BI	50 h	IV BI	6 dias
6. RN S.M.V.S.	I D	105 h	IV BI	16 dias
7. RN G.R.	I D	17 h	II D; III E	13 dias
8. RN S.M.O	I BI	2 h	II D; I E	54 dias
9. RN R.S.P.	III D; IV E	6 h	IV BI	3 dias
10. RN C.A.Z.	I BI	75 h	II D; I E	1 dia

BI = bilateral; D = direita; E = esquerda

Entre os 10 casos em que houve progressão da HPIV, 9 tiveram o diagnóstico inicial de HPIV grau I e em 1 caso o diagnóstico inicial foi de HPIV grau III à direita e grau IV à esquerda. Em metade dos casos, o diagnóstico inicial foi realizado no primeiro exame, com mediana da idade de 12,5 horas, variando de 2 a 105 horas. Esta mediana mostrou-se significativamente menor do que a mediana da idade do diagnóstico da HPIV estável que foi de 85 horas ($p < 0,05$).

Entre os 9 casos cujo diagnóstico inicial foi de HPIV grau I, 2 evoluíram para grau II, 4 evoluíram para grau III, e 3 evoluíram para grau IV. O caso em que o diagnóstico inicial era de HPIV grau III à direita e grau IV à esquerda evoluiu em 72 horas para grau IV bilateral.

A média e o desvio-padrão do peso de nascimento nos casos em que houve progressão da HPIV foi de $1265,5 \pm 298,4$ g. A média e o desvio-padrão da idade gestacional determinada pelo método de BALLARD dos casos com progressão da HPIV foi de $31,1 \pm 1,8$ semanas.

Entre os casos de HPIV estudados, os 3 pacientes evoluíram com hidrocefalia pós-hemorragica tiveram diagnóstico de HPIV grau IV. Destes, 2 necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal, e em 1 manteve-se a conduta expectante.

5.5.2. FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as frequências de tabagismo, de acompanhamento pré-natal, de diagnóstico de complicações obstétricas e de uso pré-natal de corticosteróides ou agentes tocolíticos nos recém-nascidos com HPIV progressiva ou estável.

5.5.3. FATORES DE RISCO PERINATAIS

5.5.3.1. Condições do Parto

As frequências de parto vaginal, do uso de fórceps e de amniorrexe antecedendo ao parto por um período superior a 24 horas, não mostraram diferenças significativas na comparação entre os grupos com e sem progressão da HPIV (Tabela 55).

Quanto à apresentação fetal, não houve diferença entre os grupos em que a HPIV progrediu ou permaneceu estável. A apresentação cefálica predominou em 80% dos casos progressivos e 70% dos casos estáveis.

TABELA 55: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DE PARTO VAGINAL, USO DE FÓRCEPS E AMNIORREXE HÁ MAIS DE 24 HORAS DO PARTO NOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E COM HPIV ESTÁVEL (n=40).

CONDIÇÕES DO PARTO	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Parto vaginal	40,0% (4)	50,0% (15)
Uso de fórceps	10,0% (1)	30,0% (6)
Amniorrexe > 24 h	30,0% (3)	13,3% (4)
TOTAL DE CASOS	10	30

p>0,05

5.5.3.2. Condições de Nascimento

A distribuição da frequência de escores de Apgar de 1º e 5º minuto nos recém-nascidos com HPIV progressiva e estável encontram-se nas Tabelas 56 e 57.

TABELA 56: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DOS ESCORES DE APGAR NO 1º MINUTO DE VIDA NOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E COM HPIV ESTÁVEL (n=39).

ESCORE DE APGAR DE 1º MINUTO	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Apgar ≤ 3	44,4% (4)	33,3% (10)
Apgar 4 a 7	55,6% (5)	26,7% (8)
Apgar > 7	- (0)	40,0% (12)
TOTAL DE CASOS	9	30

p>0,05 pelo teste do qui-quadrado

Considerando o escore de Apgar atribuído no 1º minuto de vida, enquanto 40,0% dos recém-nascidos com HPIV estável apresentaram pontuações superiores a 7, nenhum dos recém-nascidos com HPIV progressiva receberam estas pontuações (p=0,02 pelo teste exato de Fisher).

Em relação ao índice de Apgar atribuído no 5º minuto de vida, 77,8% dos recém-nascidos que apresentaram HPIV progressiva receberam pontuações entre 4 e 7, enquanto este percentual foi de 23,3% no grupo com HPIV estável. Esta diferença mostrou-se estatisticamente significativa (Tabela 57).

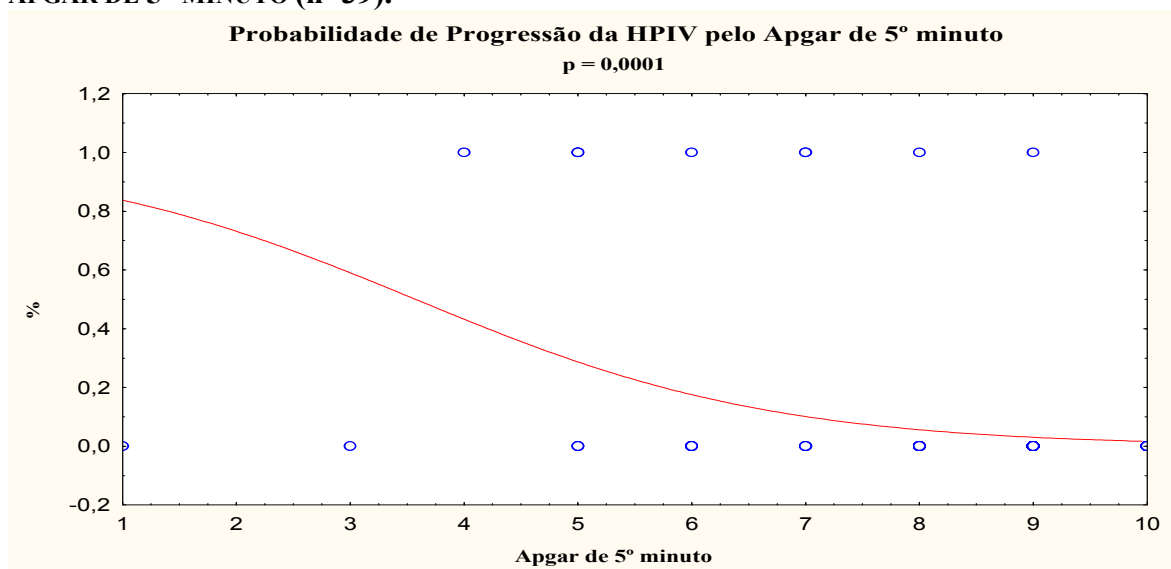
TABELA 57: FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) DOS ESCORES DE APGAR NO 5º MINUTO DE VIDA NOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E COM HPIV ESTÁVEL (n=39).

ESCORE DE APGAR DE 5º MINUTO	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Apgar \leq 3	- (0)	(0)
Apgar 4 a 7	77,8% (7)	23,3% (7)
Apgar $>$ 7	22,2% (2)	76,7% (23)
TOTAL DE CASOS	9	30

p=0,009 (teste exato de Fisher)

De acordo com a análise de regressão (Figura 18), mais de 60% dos recém-nascidos com índice de Apgar igual ou inferior a 3 no 5º minuto de vida apresentaram HPIV progressiva; esta probabilidade foi próxima de zero quando o índice de Apgar de 5º minuto foi igual ou superior a 7 (p=0,0001).

FIGURA 18: PROBABILIDADE DE PROGRESSÃO DA HPIV EM RELAÇÃO AO ESCORE DE APGAR DE 5º MINUTO (n=39).



Quanto à reanimação na sala de parto, pelo menos metade dos recém-nascidos em ambos os grupos não necessitaram de nenhum tipo de manobra de reanimação, ou apenas receberam oxigênio por via inalatória. Os 2 únicos casos em que foi necessária intubação traqueal de emergência foram recém-nascidos que apresentaram posteriormente HPIV progressiva (Tabela 58).

TABELA 58: NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS E FREQUÊNCIA (ENTRE PARÊNTESES) DAS MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO, NO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E HPIV ESTÁVEL (n=40).

REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Nenhuma ou O₂ inalatório	5 (50,00%)	18 (60,00%)
Ventilação sob máscara	3 (30,00%)	12 (40,00%)
Intubação traqueal	2 (20,00)	0 (-)
TOTAL DE CASOS	10	30

P = 0,04 pelo qui-quadrado

5.5.4. FATORES DE RISCO PÓS-NATAIS

5.5.4.1. Peso de Nascimento e Idade Gestacional

Embora a média de peso de nascimento apresentada pelo grupo de recém-nascidos com HPIV progressiva tenha sido menor que a do grupo em que a HPIV estável, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Entre os recém-nascidos com HPIV progressiva, a média de idade gestacional determinada pela ultra-sonografia pré-natal foi significativamente menor do que aquela obtida para os casos estáveis (Tabela 59).

TABELA 59: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL DETERMINADA PELA CRONOLOGIA DA GESTAÇÃO, PELA ULTRASONOGRAFIA PRÉ-NATAL E PELO MÉTODO DE BALLARD NOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E ESTÁVEL.

	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Peso de nascimento (g)	1256,0 ± 312,5	1480,5 ± 389,5
Número de casos	31	9
Cronologia (semanas)	30,4 ± 2,9	31,5 ± 3,4
Número de casos	7	23
Ultra-sonografia pré-natal (semanas)	28,6 ± 2,3*	30,7 ± 2,3*
Número de casos	8	26
Método de BALLARD (semanas)	31,1 ± 1,8	32,4 ± 2,5
Número de casos	10	30

*p=0,03 (teste t de Student)

5.5.4.2. Diagnósticos dos Recém-nascidos

Não houve diferença quanto à frequência dos principais diagnósticos atribuídos aos recém-nascidos com HPIV progressiva em relação aos com HPIV estável.

No que diz respeito à hipotensão arterial sistêmica, a análise de regressão revelou que quando a média da pressão arterial sistólica nas primeiras 24 horas de vida foi superior a 60mmHg, a probabilidade de HPIV progressiva foi praticamente zero. Entretanto, quando a média da pressão arterial sistólica foi igual ou inferior a 30 mmHg, esta probabilidade foi próxima de 50% (p=0,01) (Figura 19).

Para a média de pressão arterial diastólica, observou-se mediante a análise de regressão, fenômeno semelhante: a probabilidade de HPIV progressiva foi de praticamente zero quando a média de pressão diastólica foi igual ou superior a 40 mmHg, e maior que 30%, quando a média foi inferior a 20 mmHg (p=0,007) (Figura 20).

5.5.4.3. Suporte Ventilatório e Oxigenioterapia Suplementar

O tipo de suporte ventilatório utilizado nos recém-nascidos com HPIV progressiva ou estável estão apresentados na Tabela 60.

FIGURA 19: PROBABILIDADE DE PROGRESSÃO DA HPIV EM RELAÇÃO À MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA (n=27).

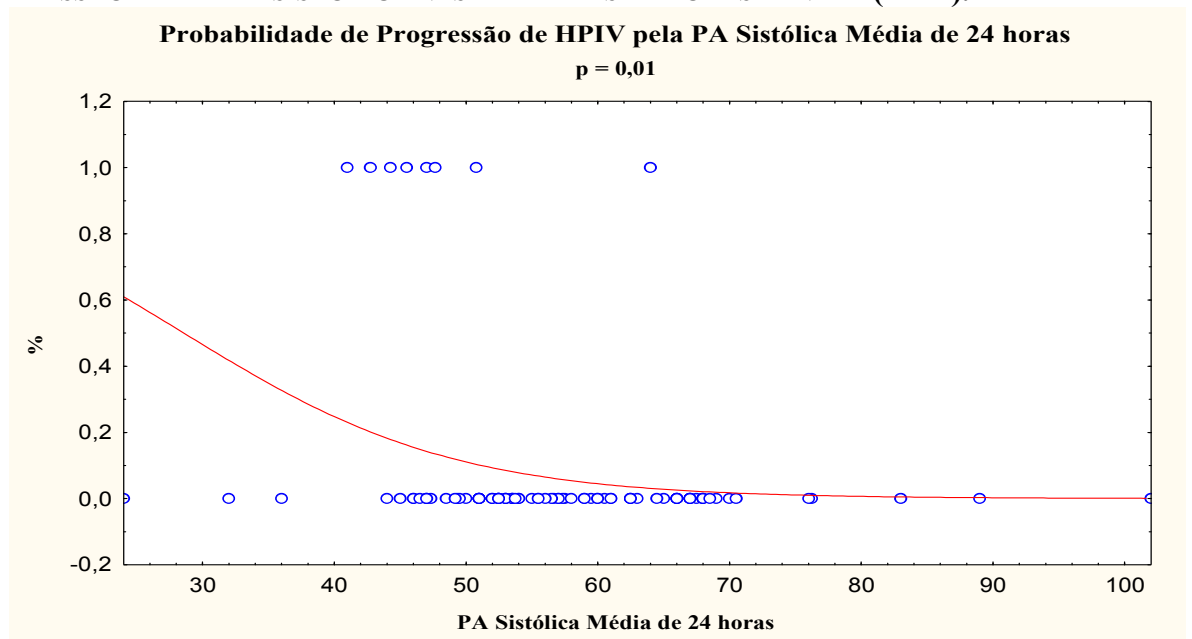


FIGURA 20: PROBABILIDADE DE PROGRESSÃO DA HPIV EM RELAÇÃO À MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA (n=27).

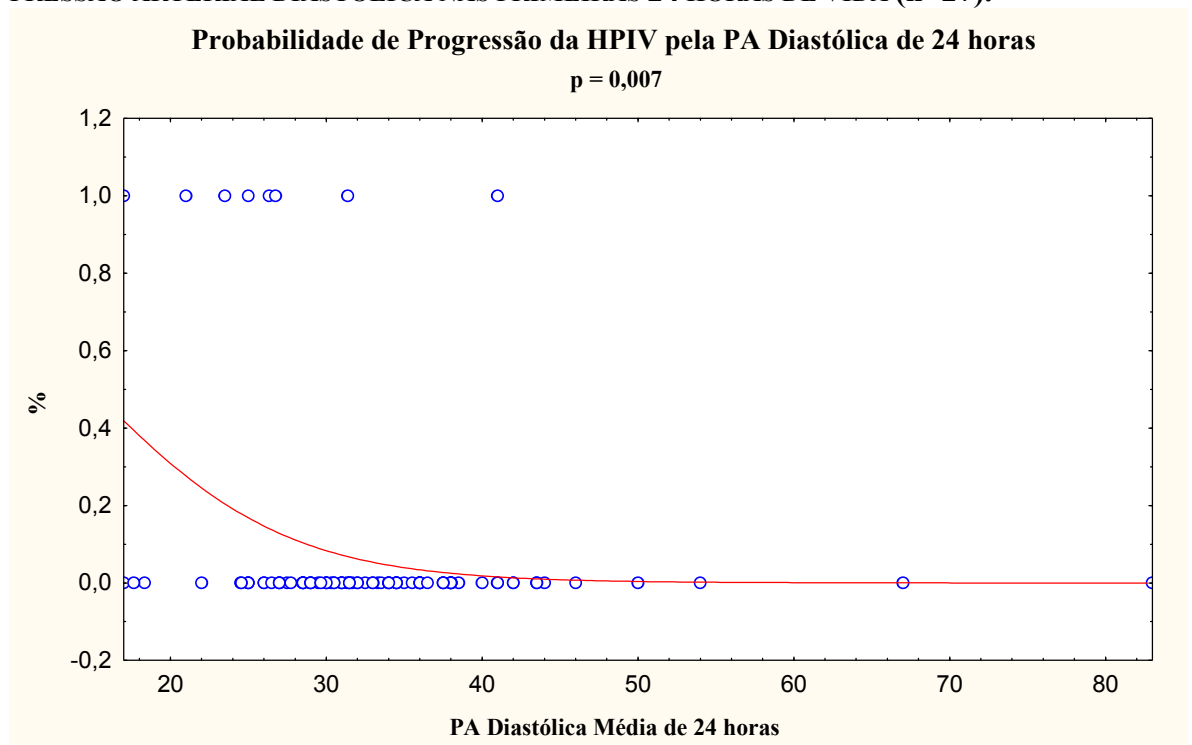


TABELA 60: TIPO DE SUPORTE VENTILATÓRIO UTILIZADO PELOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E HPIV ESTÁVEL - FREQUÊNCIAS E NÚMEROS ABSOLUTOS (ENTRE PARÊNTESES) (n=40).

SUPORTE VENTILATÓRIO	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Campânula de oxigênio	10,0% (1)	43,3% (13)
CPAP	50,0% (5)	50,0% (15)
Ventilação mecânica	40,0%* (4)	6,7%* (2)
TOTAL DE CASOS	10	30

* p=0,02 (teste exato de Fisher)

A frequência e a mediana de duração da ventilação mecânica foram significativamente maiores no grupo com HPIV progressiva, quando comparado ao grupo em que a mesma manteve-se estável (p<0,05).

Quanto às medianas do tempo total de oxigenioterapia e de oxigenioterapia em uma fração inspirada superior a 60%, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com HPIV progressiva e estável (Tabela 61).

TABELA 61: MEDIANAS DOS TEMPOS DE DURAÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA, OXIGENIOTERAPIA E OFERTA DE FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO SUPERIOR A 60% NOS RECÉM-NASCIDOS COM HPIV PROGRESSIVA E ESTÁVEL (n=40).

MEDIANAS	HPIV PROGRESSIVA	HPIV ESTÁVEL
Tempo de ventilação mecânica	132 horas*	35,5 horas*
Número de casos	8	4
Tempo de oxigenioterapia	480 horas	148 horas
Número de casos	10	30
Tempo de FiO₂ > 60%	22 horas	4 horas
Número de casos	8	4

*p = 0,04 pelo teste de Mann-Whitney

5.5.4.4. Procedimentos Realizados e Drogas Utilizadas

Não se observou diferenças quanto à frequência dos principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos aos quais foram submetidos os recém-nascidos com HPIV progressiva e com HPIV estável. O mesmo achado foi observado em relação às drogas utilizadas (p>0,05).

5.5.5. ALTAS E ÓBITOS

Entre os 10 recém-nascidos em que HPIV progrediu, 2 evoluíram para óbito (20,00%).
Entre os recém-nascidos com HPIV estável, 1 evoluiu para óbito.

5.6. RISCO RELATIVO DE HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR

O risco relativo de HPIV foi maior nos recém-nascidos com escores de Apgar de 4 a 7 no 5º minuto de vida, para aqueles com diagnóstico de anemia e de SDR que necessitaram de CPAP. Os valores destes riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança encontram-se na Tabela 62.

TABELA 62: RISCO RELATIVO E RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA HPIV (n=146).

	RISCO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANÇA
Apgar 4 a 7 no 5º minuto	5,35	(1,24 - 23,07)
Anemia	3,77	(1,34 - 10,57)
SDR em CPAP	2,03	(1,14 - 3,60)

O risco relativo de HPIV grave foi maior para os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g e entre 1001 e 1500 g, para aqueles com escores de Apgar iguais ou inferiores a 3 no 1º minuto de vida, para aqueles com escores de Apgar entre 4 e 7 no 5º minuto e para aqueles com diagnóstico de anemia. Os valores destes riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança encontram-se na Tabela 63.

TABELA 63: RISCO RELATIVO E RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA HPIV GRAVE (n=146).

	RISCO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANÇA
Peso de nascimento \leq 1000g	4,67	(1,31 - 16,68)
Peso de nascimento entre 1001 e 1500 g	5,40	(1,16 - 25,09)
Apgar \leq 3 no 1º minuto	4,64	(1,24 - 17,31)
Apgar 4 a 7 no 5º minuto	15,39	(3,31 - 71,55)
Anemia	6,93	(2,08 - 23,04)

6. DISCUSSÃO

6.1. FREQUÊNCIA DA HPIV

A HPIV foi diagnosticada em 40 dos 146 recém-nascidos (27,4%), com peso de nascimento inferior a 2200 g, admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva e de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR.

A frequência encontrada de HPIV neste estudo, mostrou-se semelhante à relatada por PANETH et al. (1993), que incluíram em sua análise recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2000 g, entre os quais esta complicação ocorreu em 24,6% dos casos.

Considerando-se apenas os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, o diagnóstico de HPIV foi observado em 21 dos 58 pacientes que constituíram este grupo, perfazendo uma prevalência de 36,2%.

Observou-se, assim, que a frequência de HPIV entre recém-nascidos de muito baixo peso, admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, foi menor do que as relatadas recentemente no México (CORZO-PINEDA, HERNANDEZ e ACOSTA-ROSALES (1997) e em Porto Rico (ÁLVAREZ, VILLAMIL e REYES, 1994), que foram, respectivamente de 52,7% e 43%.

Entretanto, apesar deste resultado ter se mostrado próximo aos valores relatados nos EUA no início da década de 90, como por exemplo, à prevalência de 35% entre recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g encontrada por FANAROFF et al. (1995), os resultados mais recentes de estudos americanos evidenciaram prevalências até 6 vezes menores (SHETH, 1998).

É possível que diferenças quanto ao nível sócio-econômico das gestantes tenham interferido na qualidade do acompanhamento pré-natal, assim como na frequência e gravidade das complicações obstétricas, e que isto, somado às limitações de recursos humanos e tecnológicos, tenha modificado os fatores de risco pré-natais, perinatais e pós-natais, resultando em uma maior prevalência de HPIV entre os recém-nascidos nos países em desenvolvimento, quando comparados aos países desenvolvidos.

No que diz respeito à tendência à redução da prevalência de HPIV observada ao longo das últimas décadas (PHILIP et al., 1989; SHETH, 1998), não foi possível obter dados conclusivos mediante o presente estudo.

ZANCHET et al., em análise retrospectiva, conduzida anteriormente no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, relataram uma prevalência de HPIV de 38%, entre 63 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, que foram submetidos à ultra-sonografia cerebral, no período compreendido entre agosto de 1996 e agosto de 1997.

Embora, a frequência de HPIV tenha se mostrado semelhante à encontrada no presente estudo, diferenças metodológicas podem comprometer a avaliação destes resultados. Durante o período estudado por ZANCHET et al., um número total de 114 recém-nascidos de muito baixo peso foram admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e de Risco Intermediário. Entretanto, a ultra-sonografia cerebral foi realizada em somente 63 destes recém-nascidos. Em virtude do caráter retrospectivo desta análise, não foi possível determinar a presença de HPIV em 51 recém-nascidos, que representaram quase metade da população estudada. Portanto, é possível, que esta limitação metodológica tenha levado os autores a subestimar a prevalência de HPIV.

Quanto à gravidade da HPIV, foi observado uma predominância de hemorragias classificadas como Grau I, que perfizeram 70% do total de casos diagnosticados. A HPIV grave (graus III e IV) ocorreu em 25% dos casos. Estes resultados mostraram-se semelhantes aos relatados na literatura (VOLPE, 1989; FANAROFF et al., 1995; PAPILE, 1997; ILIKKAN et al., 1998).

6.2. MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DA HPIV

A maior parte das HPIV ocorreu na primeira semana de vida, durante a qual 27 dos 40 casos (67,5%) foram diagnosticados. Destes, 25 (92,6%) foram detectados nos primeiros 4 dias de vida.

Estas frequências mostraram-se menores do que as relatadas por PANETH et al. (1993) e VOLPE (1995), que referiram que o diagnóstico de HPIV ocorreu em 88% e 90% dos casos, respectivamente, na primeira semana de vida.

PANETH et al. (1993) observaram ainda que, em 34 a 44% das HPIV, o diagnóstico foi obtido por ocasião do primeiro exame, que em 45,7% dos recém-nascidos estudados foi realizado nas primeiras 5 horas de vida, enquanto nos demais foi realizado até a 12^a hora. De modo semelhante, 30% dos recém-nascidos no presente estudo apresentaram HPIV já no primeiro exame, que foi realizado, em média, com 4 horas de vida.

Estes resultados refletiram a importância dos fatores pré-natais e perinatais na patogênese da HPIV, como será discutido em seções subsequentes.

Evidenciou-se, entretanto, que em 13 pacientes (32,5% dos casos) a HPIV ocorreu após a primeira semana de vida. A mediana da idade do diagnóstico de HPIV neste grupo foi de 504 horas, ou seja em pelo menos 7 (17,5%) dos pacientes estudados, a HPIV ocorreu após o 20^o dia de vida. Resultados comparáveis não foram obtidos na literatura, pela dificuldade em encontrar estudos nos quais a ultra-sonografia cerebral foi realizada de forma sistemática após os 10 primeiros dias de vida.

Estes achados mostraram-se ainda mais relevantes, ao considerar-se que a maior parte dos protocolos de rastreamento de HPIV em recém-nascidos prematuros preconiza que, após a obtenção de 2 exames normais nas primeiras 2 semanas de vida, não há necessidade da realização de exames subsequentes (GRANT, 1986; VOLPE, 1995; RENNIE, 1997).

Caso este protocolo de rastreamento fosse aplicado na população estudada, em 13 recém-nascidos a HPIV, provavelmente, não seria diagnosticada. Além disto, é importante salientar que, embora mais de 80% dos casos de HPIV após a primeira semana de vida, tenham sido considerados casos leves (grau I), aos quais está associado um bom prognóstico neurológico (PAPILE, 1997), em 2 pacientes foram detectadas HPIV grau III e IV, nas quais as seqüelas neurológicas podem manifestar-se em até 80% dos casos (VOLPE, 1997). Estes 2 pacientes foram recém-nascidos prematuros extremos que apresentaram ultra-sonografias cerebrais normais até o 21^o dia de vida.

Evidenciou-se, deste modo, a necessidade de reavaliar os protocolos que propõem a realização de ultra-sonografias cerebrais para rastreamento de HPIV somente até a segunda semana de vida, quando os resultados obtidos inicialmente forem normais. A crescente sobrevivência de recém-nascidos de extremo baixo peso, possivelmente resultou em um tempo maior de exposição a fatores de risco, e, conseqüentemente, em maiores chances de desenvolver HPIV tardiamente.

6.3. FATORES DE RISCO PARA HPIV

6.3.1. FATORES DE RISCO PRÉ-NATAIS

6.3.1.1. Tabagismo

O tabagismo materno durante a gestação associa-se a inúmeros efeitos adversos. Não há dúvidas de que, o tabagismo aumenta o risco de retardo do crescimento intra-uterino e de baixo peso ao nascer. O tabagismo também parece relacionado ao descolamento de placenta, à placenta prévia, à amniorrexe prematura e à prematuridade (ARANDA, HALES e RIEDER, 1997).

A influência do tabagismo materno sobre o risco de HPIV no recém-nascido ainda não foi estabelecida. Em 1995, SPINILLO et al. conduziram um estudo prospectivo e controlado, no qual demonstraram que o consumo materno de 10 ou mais cigarros ao dia na última metade da gestação, esteve associado a um risco 3 vezes maior de HPIV grau I e II entre os recém-nascidos prematuros.

No presente estudo não foram evidenciadas diferenças no que diz respeito à frequência de tabagismo materno e à média de consumo diário de cigarros, nos grupos com e sem HPIV (30,0% e 38,7%, respectivamente). Entretanto, apesar da frequência de tabagismo nos grupos com HPIV leve a moderada e com HPIV grave, ter sido semelhante (aproximadamente 30% em ambos os grupos), observou-se que a mediana de consumo diário de cigarros foi 5 vezes maior entre as mães de recém-nascidos com HPIV grave, quando comparadas àquelas cujos filhos apresentaram HPIV leve a moderada (medianas de 20,0 e 4,0 cigarros/dia, respectivamente). Conforme foi relatado por SPINILLO et al. (1995), o resultado encontrado sugere uma relação entre o consumo materno de cigarros e a ocorrência de HPIV.

De acordo com estes autores, o tabagismo pode predispor o recém-nascido prematuro a HPIV ao afetar suas respostas a insultos como a acidose, a SDR, a ventilação mecânica e a apnéia da prematuridade.

A maior parte dos efeitos adversos do tabagismo devem-se à hipóxia fetal crônica, em decorrência da perfusão útero-placentária diminuída e dos níveis aumentados de carboxiemoglobina fetal, que resultam da ação da nicotina e do monóxido de carbono presente

na fumaça do cigarro. Assim, a hipoxemia fetal crônica e a hipercapnia associadas ao tabagismo materno, afetariam a susceptibilidade dos vasos da matriz germinal às flutuações do fluxo sanguíneo cerebral.

Além destes mecanismos, foi proposto que a nicotina, ao exercer um efeito hipertensivo na circulação fetal, poderia representar um risco adicional de desenvolvimento de HPIV.

6.3.1.2. Consumo de cocaína

No presente estudo, não foi observada diferença significativa no que diz respeito à frequência de consumo materno de cocaína em recém-nascidos com e sem HPIV, que foram de 5,0% e 1,9%, respectivamente.

Estes resultados mostraram-se semelhantes aos relatados por DUSICK et al. (1993), que em uma análise de 323 recém-nascidos de muito baixo peso não demonstraram diferença na prevalência de HPIV entre recém-nascidos expostos e não expostos à cocaína intra-útero.

Entretanto, em um estudo longitudinal, SINGER et al. (1994) relataram que a incidência de HPIV graus I e II foi significativamente maior no grupo de recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, expostos à cocaína intra-útero (54%), quando comparados aos não expostos (29%).

Estes autores sugeriram que a cocaína, ao atravessar a barreira placentária, provocaria um aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina, com conseqüente vasoconstrição, taquicardia e hipertensão fetal, aumentando, deste modo, o risco de HPIV.

Algumas questões metodológicas podem ter interferido nas diferenças entre estes resultados. O diagnóstico de exposição fetal à cocaína, no estudo de SINGER et al. (1994), foi realizado mediante dosagem de seus metabólitos na urina materna e/ou fetal. DUSICK et al. (1993) rastrearam os metabólitos da cocaína também no mecônio do recém-nascido. Na presente análise, o diagnóstico de consumo de cocaína foi obtido a partir da anamnese materna. Os diferentes métodos utilizados para o diagnóstico de exposição fetal a cocaína podem ter contribuído para selecionar populações com riscos diferentes no que diz respeito ao tempo e à intensidade desta exposição.

Pela metodologia do diagnóstico do consumo de cocaína do presente trabalho, não foi possível assegurar com exatidão que todas as gestantes que negaram seu uso de fato não a

utilizaram. Além disto, o pequeno número de mães identificadas como consumidoras de cocaína (4 em 130), dificultou a interpretação destes resultados.

Deste modo, conclui-se, portanto, que novas análises devem ser realizadas para que se possa determinar o papel da cocaína sobre o risco de HPIV em recém-nascidos prematuros.

6.3.1.3. Acompanhamento Pré-natal

A frequência de acompanhamento pré-natal não foi diferente entre as mães dos recém-nascidos com e sem HPIV; em ambos os grupos, cerca de 90% das gestantes o fizeram. Entretanto, foi observado uma frequência significativamente menor de mães de recém-nascidos com diagnóstico subsequente de HPIV grave, que realizaram acompanhamento pré-natal (33,3%), quando comparadas às mães de recém-nascidos com HPIV leve a moderada (93,5%).

Este dado sugere que a ausência de acompanhamento pré-natal aumenta o risco de ocorrência de HPIV grave. Anteriormente, SHANKARAN et al. (1996), também evidenciaram uma frequência significativamente menor de acompanhamento pré-natal, entre as mães de recém-nascidos de muito baixo peso que evoluíram com HPIV graus III e IV.

A falta de acompanhamento pré-natal pode resultar na ausência de detecção de complicações obstétricas e dificultar, assim, a prevenção do parto prematuro e de outros fatores de risco para a ocorrência de HPIV.

6.3.1.4. Amniorrexe Prematura

Existem relatos na literatura, de que a presença de amniorrexe prematura associa-se a um risco aumentado de HPIV entre os recém-nascidos de muito baixo peso (VERMA et al., 1997; CORZO-PINEDA, JURADO-HERNÁNDEZ e ACOSTA-ROSALES, 1997).

A amniorrexe prematura ocorreu com frequência semelhante entre as mães de recém-nascidos que evoluíram com e sem HPIV (17,5% e 18,9%, respectivamente) não se caracterizando, portanto, como fator de risco no presente estudo.

É possível que a amniorrexe prematura propriamente dita não represente risco direto de HPIV, mas que o mesmo esteja associado às suas conseqüências. Estas, subdividem-se em 3

categorias: a morbidade associada à prematuridade, as complicações próprias do trabalho de parto e o risco de infecção. Estes fatores serão discutidos em seções subsequentes.

6.3.1.5. Infecção Materna

Estudos recentes sugeriram uma relação entre a presença de infecção materna e a ocorrência de paralisia cerebral, principalmente quando ocorre o nascimento prematuro (LEVITON, 1993; GREYER e NELSON, 1997).

Uma vez que a paralisia cerebral pode representar o resultado final de danos neurológicos decorrentes de HPIV e leucomalácia periventricular, alguns autores procuraram demonstrar a associação entre a presença de infecção materna e a ocorrência destas complicações em recém-nascidos prematuros.

VERMA et al. (1997) estudaram prospectivamente 745 recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1750 g, e observaram que aqueles cujas mães tiveram diagnóstico clínico de corioamnionite, apresentaram um risco significativamente maior de HPIV e leucomalácia periventricular.

Em 1998, os resultados de um estudo envolvendo 1367 recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1500 g, dos quais 95 (7%) eram filhos de gestantes com diagnóstico clínico de corioamnionite, revelaram uma frequência significativamente maior de HPIV entre os recém-nascidos expostos à infecção intra-uterina (24%), quando comparado aos não expostos (11%) (ALEXANDER et al.). Os riscos de SDR, sepsis, leucomalácia periventricular e convulsões nas primeiras 24 horas de vida também mostraram-se significativamente maiores no primeiro grupo.

Além das evidências obtidas em estudos clínicos, uma análise sobre a correlação anatomopatológica da placenta e a ocorrência de HPIV em recém-nascidos prematuros foi conduzida recentemente (THE DEVELOPMENTAL EPIDEMIOLOGY NETWORK INVESTIGATORS, 1998). Neste estudo, foi evidenciado que a presença de indicadores anatomopatológicos de infecção da placenta, principalmente vasculite coriônica e umbilical, correlacionou-se a um risco até 3 vezes maior de HPIV em recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1500 g.

Na presente análise, a infecção materna, seja do trato urinário ou de outros sítios, incluindo a corioamnionite, ocorreu em 5 a 15% das gestantes estudadas no grupo de mães de recém-nascidos com e sem HPIV, não havendo diferenças estatisticamente significativas.

A associação entre a presença de infecção materna e a ocorrência de HPIV pode, pelo menos em parte, ser explicada pelos efeitos das citocinas. A corioamnionite é uma resposta inflamatória que resulta na liberação de substâncias vasoativas, entre as quais o fator de necrose tumoral, interleucina-1, interleucina-6, fator ativador de plaquetas, leucotrienos e prostaglandinas. Estas substâncias ao atingirem a circulação fetal podem produzir flutuações do fluxo sanguíneo cerebral, o que propicia a instalação da HPIV e da leucomalácia periventricular (VERMA et al., 1997; WEEKS et al., 1997).

As citocinas produzidas em resposta à infecção intra-uterina são ainda capazes de alterar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica fetal e induzir a vasoconstrição, a adesão plaquetária intravascular, com subsequente trombose, que podem, por sua vez, ocasionar danos ao endotélio capilar da matriz germinal e resultar, assim, em HPIV (DAMMANN e LEVITON, 1997).

Em síntese, foram encontradas na literatura evidências clínicas e laboratoriais da associação entre a presença de infecção materna e o risco de HPIV no recém-nascidos prematuro. Entretanto, no presente estudo não foi demonstrada esta associação. A análise destes dados foi, provavelmente, comprometida pelo pequeno número de pacientes que apresentaram a referida complicação na população estudada.

6.3.1.6. Sorologia Positiva para o HIV

Uma complicação materna que mostrou-se relacionada ao risco de HPIV, foi a presença de sorologia materna positiva para o HIV. Entre as mães estudadas, foram incluídas 2 gestantes com sorologia positiva para o HIV, 1 delas com gestação gemelar. Os 3 filhos destas pacientes evoluíram com o diagnóstico de HPIV, enquanto em nenhum recém-nascido sem HPIV foi evidenciado o antecedente materno de sorologia positiva para o HIV. O número de casos diagnosticados, entretanto, foi muito reduzido, o que restringiu o tratamento estatístico.

Contudo, alguns aspectos foram observados e merecem ser comentados. Ambas as mães receberam zidovudina durante a gestação e, em nenhuma delas esta droga foi administrada

intraparto. A mãe dos recém-nascidos gemelares apresentou como complicações clínicas durante a gestação, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e diarreia crônica. Curiosamente, em ambas as pacientes foi evidenciado o diagnóstico anatomopatológico de placentite, na mãe dos gemelares, por *Candida albicans* e, na outra gestante por *Treponema pallidum*.

Não foram encontrados na literatura relatos da associação entre a sorologia materna positiva para HIV e a ocorrência de HPIV em recém-nascidos prematuros. O número de casos diagnosticados no presente estudo mostrou-se reduzido para estabelecer uma conclusão definitiva. O uso materno e neonatal de zidovudina, uma droga que tem como efeito adverso a plaquetopenia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1994) e a freqüente ocorrência simultânea de outros processos infecciosos são fatores que, além da presença do HIV propriamente dito, poderiam estar teoricamente associados a um risco maior de HPIV nos recém-nascidos prematuros de mães soropositivas. Entretanto, enquanto não forem obtidos os resultados de estudos com amostras de tamanho adequado, estas questões têm caráter meramente especulativo.

6.3.1.7. Tocólise

A prevenção do trabalho de parto prematuro, advogada como importante medida para profilaxia da HPIV e de outras condições mórbidas neonatais, requer o uso de tocolíticos. A relação entre o uso destes agentes e a ocorrência de HPIV tem sido investigada.

GROOME et al. (1992), em um estudo multicêntrico para prevenção do parto prematuro, selecionaram um grupo de 2827 recém-nascidos, com idades gestacionais entre 25 e 36 semanas e analisaram retrospectivamente o uso de agentes beta-simpaticomiméticos. Os resultados encontrados, revelaram um aumento significativo da incidência de HPIV, bem como da incidência de HPIV graus III e IV, entre os recém-nascidos cujas mães haviam recebido beta-simpaticomiméticos. Segundo os autores, estes achados poderiam estar relacionados às ações destes fármacos sobre o sistema cardiovascular fetal.

A associação do uso de agonistas beta-adrenérgicos à HPIV não havia sido demonstrada em estudos anteriores (LEVENE et al., 1982; VAN DER BOR et al., 1986, LAROS et al., 1991; HIGBY, XENAKIS e PAUERSTEIN, 1993).

Contradizendo os resultados encontrados por GROOME et al. (1992), no relato apresentado por MENT et al. (1992), foi evidenciado que as mães de recém-nascidos que cursaram com o diagnóstico de HPIV nas primeiras 11 horas de vida, haviam recebido agentes beta-simpaticomiméticos com uma frequência significativamente menor (42%) do que aquelas cujos filhos não desenvolveram HPIV (60%).

Os resultados obtidos no presente estudo não permitiram concluir que o uso de agentes beta-simpaticomiméticos para inibição do trabalho de parto prematuro associou-se a um maior risco de HPIV, uma vez que, a frequência de utilização dos mesmos foi semelhante nos grupos com e sem o diagnóstico de HPIV (52,5% e 50,9%, respectivamente, $p > 0,05$).

A indometacina, uma inibidora da síntese de prostaglandinas, também tem sido utilizada como uma potente droga tocolítica, desde o início da década de 70. Sua eficácia na inibição do trabalho de parto prematuro e a segurança que proporciona quanto aos efeitos colaterais maternos, foram bem estabelecidos (HIGBY, XENAKIS e PAUERSTEIN, 1993). Contudo, efeitos adversos fetais desta droga foram relatados.

Em estudo retrospectivo e controlado conduzido por NORTON et al. (1993), 57 recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas, expostos à indometacina durante o período pré-natal, apresentaram maior risco de Enterocolite necrosante, de Canal arterial patente e de HPIV (28% no grupo tratado, comparado a 9% no grupo não tratado).

Posteriormente, em uma análise prospectiva e randomizada, ERONEN et al. (1994) não confirmaram o aumento da incidência de HPIV, mas demonstraram um aumento no risco de SDR, de Displasia broncopulmonar e de Enterocolite necrosante entre os recém expostos a indometacina no período pré-natal. O aumento da incidência de HPIV entre recém-nascidos de mães que receberam indometacina para inibição do trabalho de parto prematuro, também não foi encontrado por GARDNER et al., em um estudo retrospectivo controlado (1995).

A controvérsia persistiu quando, IANUCCI et al. (1996) detectaram, retrospectivamente, uma frequência 2 vezes maior de HPIV de graus III e IV entre 56 recém-nascidos com pesos de nascimento de 500 a 800 g, cujas mães receberam indometacina associada a sulfato de magnésio para inibição do trabalho de parto prematuro, quando comparados aqueles cujas mães receberam somente sulfato de magnésio.

No presente estudo, evidenciou-se que a utilização de indometacina ocorreu com uma frequência 2 vezes maior no grupo de mães cujos recém-nascidos evoluíram com HPIV

(7,5%), quando comparadas àquelas cujos filhos não apresentaram este diagnóstico (3,8%). Estas diferenças não apresentaram significância estatística, possivelmente pelo pequeno número de gestantes que utilizaram esta droga (apenas 7 das 130 gestantes estudadas).

A diminuição da adesividade e da agregação plaquetárias mediadas por esta droga seriam os mecanismos pelos quais a exposição pré-natal à indometacina aumentaria o risco de HPIV.

Os resultados apresentados devem ser avaliados com cautela, por se tratarem de estudos retrospectivos, ou realizados com amostragens relativamente pequenas. Contudo, reforçam a necessidade de estudos prospectivos e controlados para esclarecer o papel da indometacina pré-natal na gênese da HPIV.

Assim, permanece controverso se o uso de agentes beta simpaticomiméticos e da indometacina para inibição do trabalho de parto prematuro representam fatores de risco para a HPIV.

6.3.2. FATORES DE RISCO PERINATAIS

6.3.2.1. Trabalho de Parto e Tipo de Parto

Inúmeros autores têm investigado a influência do tipo de parto sobre a incidência de HPIV.

Há evidências de que a compressão da cabeça fetal durante a contração uterina aumenta a pressão venosa cerebral, particularmente no recém-nascido prematuro, que se caracteriza por um crânio mais complacente (SVENNINGSEN, LINDEMAN e EIDAL, 1988). A relação entre o aumento da pressão venosa cerebral durante o trabalho de parto e a ocorrência de HPIV permanece ainda obscura.

TEJANI et al. (1987), em uma análise retrospectiva de 126 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2000 g, encontraram uma associação entre trabalho de parto e a ocorrência de HPIV nas primeiras 24 horas de vida. Nos casos em que o trabalho de parto foi desencadeado, a indicação de parto cesáreo não reduziu a incidência de HPIV.

Um estudo prospectivo, no qual foram selecionados 89 recém-nascidos prematuros com peso de nascimento inferior a 1750 g, evidenciou uma incidência de HPIV na 1ª hora de vida

significativamente maior entre os recém-nascidos de mães que desencadearam trabalho de parto, independentemente da via pela qual deu-se o parto propriamente dito (ANDERSON et al., 1988). A frequência de HPIV encontrada naqueles que nasceram de parto cesáreo, sem que o trabalho de parto tenha sido desencadeado foi de 7,7%, comparada a 42,9% naqueles em quem o trabalho de parto esteve presente. A frequência de HPIV grau III e IV também foi maior neste último grupo.

Em uma análise prospectiva, que reuniu 3 centros terciários de cuidados neonatais, 229 recém-nascidos com peso de nascimento entre 600 a 1250 g foram avaliados quanto ao diagnóstico de HPIV, por ultra-sonografia cerebral realizada nas primeiras 11 horas de vida. A presença de HPIV precoce correlacionou-se, entre outros fatores, ao nascimento de parto vaginal que ocorreu em 67% do grupo com HPIV e 44% do grupo sem HPIV (MENT et al., 1992).

Estes resultados foram confirmados após a análise de 505 recém-nascidos, entre os quais a frequência de parto vaginal mostrou-se significativamente maior no grupo com diagnóstico de HPIV (71%), do que naqueles em que este diagnóstico não ocorreu (45%) (MENT et al., 1995).

Recentemente, VERMA et al. (1997), relataram uma incidência significativamente maior de HPIV em recém-nascidos com pesos de nascimento entre 500 e 1750 g, cujas mães entraram em trabalho de parto prematuro (63,8%), do que entre aqueles que nasceram após intervenção obstétrica, na ausência de trabalho de parto (21,5%). O mesmo foi observado no que diz respeito à incidência de HPIV graus III e IV que ocorreu em 23 dos 174 (13,22%) dos recém-nascidos do 1º grupo e em apenas 1 dos 149 recém-nascidos do 2º grupo.

Na presente análise, a maior parte das gestantes apresentaram sinais clínico de trabalho de parto ativo (65% em ambos os grupos). Entre os recém-nascidos que não evoluíram com HPIV, a frequência de parto cesáreo foi discretamente maior do que à frequência de parto vaginal (59,4 e 40,6%, respectivamente). Entretanto, nos recém-nascidos que apresentaram o diagnóstico de HPIV, a frequência de parto cesáreo também foi maior que a de parto vaginal (52,5% e 47,5%, respectivamente). Estas diferenças não se mostraram estatisticamente significativas. Não foi possível, portanto, estabelecer uma associação entre a presença de trabalho de parto ativo e de parto vaginal e o risco de HPIV, conforme observado nos estudos relatados previamente.

Admitindo que diferentes fatores estariam envolvidos na patogênese da HPIV precoce e tardia, e a fim de esclarecer a influência do tipo de parto sobre a incidência de HPIV, SHAVER et al. (1992), avaliaram prospectivamente 230 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1750 g. Destes recém-nascidos, 47 (20%) apresentaram o diagnóstico de HPIV na 1ª hora de vida, e foram denominados como casos “precoce”; 49 (21%) apresentaram este diagnóstico após a 1ª hora de vida, sendo rotulados como casos “tardios”. A incidência total de HPIV foi semelhante para as crianças nascidas de parto vaginal (41%) e de parto cesáreo (44%). A menor incidência de HPIV (17%) ocorreu no grupo que nasceu de parto vaginal, com fórceps de alívio, comparado às maiores incidências encontradas no grupo que nasceu de parto cesáreo precedido de trabalho de parto (52%), e que nasceu de parto vaginal sem uso do fórceps (51%). A HPIV “precoce” ocorreu com maior frequência no grupo em que o parto foi vaginal (28%), do que no submetido a parto cesáreo (11%). As HPIV “tardias” foram mais comuns no grupo submetido a parto cesáreo, independentemente da presença e da duração do trabalho de parto. O risco de HPIV “precoce” entre os recém-nascidos, de acordo com o tipo de parto, aumentou na seguinte ordem: parto cesáreo sem trabalho de parto, parto cesáreo com trabalho de parto latente, parto vaginal com fórceps de alívio, parto cesáreo com trabalho de parto ativo e parto vaginal sem uso de fórceps. Para as HPIV “tardias”, o risco aumentou na seguinte ordem: parto vaginal com fórceps, parto vaginal sem fórceps, parto cesáreo sem trabalho de parto, parto cesáreo com trabalho de parto latente, parto cesáreo com trabalho de parto ativo.

Estes resultados sugeriram que a presença do trabalho de parto ativo aumentou o risco de HPIV “precoce”. Esta influência pareceu agravar-se com o parto vaginal e atenuar-se com o uso do fórceps ou com a realização do parto cesáreo. A alteração do fluxo sanguíneo placentário e o comprometimento da oxigenação fetal em um paciente possivelmente mais susceptível a hipóxia, em decorrência dos próprios fatores que desencadearam o trabalho de parto prematuro, seriam os mecanismos envolvidos na ocorrência de HPIV neste grupo de recém-nascidos.

Neste estudo ficou também demonstrado que o parto cesáreo não protegeu contra a HPIV “tardia”. Já o efeito protetor do fórceps foi evidente tanto nas HPIV “precoce”, quanto nas “tardias”. Este efeito protetor, segundo os autores, poderia ser explicado pela minimização

da pressão sobre o crânio fetal no canal vaginal e da descompressão brusca do pólo cefálico após a saída do canal de parto.

Deste modo, SHAVER et al. (1992), sugeriram não haver benefício da indicação de parto cesáreo para a prevenção da HPIV. O parto vaginal bem conduzido, com utilização do fórceps de alívio, a menos que haja uma contra-indicação específica que indique o parto cesáreo, mostrou-se mais benéfico na prevenção da HPIV.

As diferenças envolvidas na gênese da HPIV precoce e da HPIV tardia provavelmente influenciaram os resultados obtidos na presente análise. Contudo, o pequeno número de casos em que a HPIV ocorreu nas primeiras horas de vida, não permitiu a análise dos fatores pré-natais e perinatais sobre este grupo isoladamente. Uma análise subsequente com uma amostra maior poderia auxiliar a esclarecer estes aspectos.

Embora os resultados sejam contraditórios, a maior parte dos autores sugerem a possibilidade de que o trabalho de parto represente um fator de risco para o desenvolvimento da HPIV de início precoce, e que o parto cesáreo possa desempenhar um papel protetor. A dificuldade em interpretar estes resultados reside no fato de que os estudos apresentados até o momento não serem randomizados em relação ao tipo de parto.

6.3.2.2 .Apresentação Fetal

A apresentação pélvica representou maior risco de HPIV nos resultados relatados por MENT et al. (1992), SHANKARAN et al. (1996) e CORZO-PINEDA, JURADO-HERNÁNDEZ e ACOSTA-ROSALES (1997).

Na presente análise, a apresentação fetal cefálica foi a predominante, enquanto a apresentação pélvica e córmica ocorreram com menor frequência, porém em percentuais semelhantes em ambos os grupos (27,5% nos recém-nascidos com HPIV e 27,4%, nos recém-nascidos sem HPIV). Portanto, não foram evidenciados dados que sugerissem que a apresentação pélvica representasse fator de risco para HPIV, em contraste aos resultados apresentados anteriormente.

A comparação da frequência das diferentes apresentações fetais nos recém-nascidos com HPIV leve a moderada e com HPIV grave, revelou que os 2 (dois) casos nos quais a

apresentação fetal córmica foi detectada, evoluíram com HPIV grave. Entretanto o pequeno número de casos não permite valorizar o resultado estatístico encontrado.

As alterações da pressão venosa cerebral podem estar relacionadas a este maior risco (VOLPE, 1995). Entretanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel da apresentação fetal na gênese da HPIV.

6.3.2.3. Anestesia para o Parto Cesáreo

No grupo de mães de recém-nascidos que posteriormente evoluíram com HPIV, a frequência de gestantes que receberam anestesia geral por ocasião do parto cesáreo foi maior, quando comparado às mães de recém-nascidos sem HPIV (23,8% e 4,8%, respectivamente).

É provável que as parturientes que foram submetidas à anestesia geral, tenham apresentado complicações obstétricas de maior gravidade, que interferiram nas condições de vitalidade fetal e resultaram em asfixia perinatal com maior frequência, aumentando, deste modo, o risco de HPIV.

Entretanto, outros fatores podem estar envolvidos na associação encontrada entre a anestesia geral administrada à mãe e o risco de HPIV em recém-nascidos prematuros. ROLBIN et al. (1994), em um estudo prospectivo que envolveu 509 recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, cujas mães foram submetidas a parto cesáreo, relataram que os filhos daquelas que receberam anestesia geral apresentaram uma frequência significativamente maior de escore de Apgar menor ou igual a 3 no 1º minuto, quando comparados aos recém-nascidos de mães submetidas à anestesia peridural (46,4% e 22,0%, respectivamente). No primeiro grupo, as necessidades de manobras de reanimação foram mais frequentes e mais vigorosas. Embora um percentual significativo de recuperação tenha sido observado, no 5º minuto de vida, os recém-nascidos cujas mães receberam anestesia geral continuavam apresentando maior frequência de índice de Apgar igual ou inferior a 3, quando comparados àqueles cujas mães receberam anestesia peridural (10,1% e 3,8%, respectivamente). Os autores concluíram que a anestesia geral constituiu um fator de risco independente para o recém-nascido prematuro receber um escore de Apgar igual ou inferior a 3, quando comparada a anestesia peridural.

A maior frequência de HPIV observada no presente estudo, entre os recém-nascidos cujas mães receberam anestesia geral, também esteve relacionada à maior frequência de escores de Apgar igual ou inferior a 3 e à maior necessidade de manobras de reanimação e intubação traqueal na sala de parto. É possível que a presença de depressão neonatal pós-anestésica, dificulte o estabelecimento de uma ventilação adequada e exija manobras de reanimação mais frequentes e mais vigorosas. Os distúrbios dos gases sanguíneos e as variações do fluxo sanguíneo cerebral provavelmente associados a esta condição, podem estar implicados na ocorrência de HPIV.

6.3.2.4. Condições de Nascimento

A asfixia perinatal aumenta o risco de HPIV, e frequentemente, esta ocorre com maior gravidade nos recém-nascidos nos quais foi detectada esta complicação.

Os mecanismos pelos quais a asfixia perinatal aumenta o risco de HPIV são complexos e incluem o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, o distúrbio da auto-regulação cerebrovascular, o aumento da pressão venosa cerebral e a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral associado à hipotensão, que resulta em lesão dos capilares da matriz germinal (VOLPE, 1995).

Eventos hipóxico-isquêmicos perinatais explicam, pelo menos em parte, a associação de índices de Apgar baixos e o diagnóstico de HPIV demonstrados por alguns estudos (TEJANI e VERMA, 1987; CORZO-PINEDA, JURADO-HERNADEZ e ACOSTA-ROSALES, 1997).

Outros fatores que podem estar associados ao maior risco de HPIV entre recém-nascidos com diagnóstico de asfixia perinatal são a presença de acidose precoce, com necessidade de infusão de bicarbonato e a ocorrência de miocardiopatia isquêmica, resultando em aumento da pressão venosa sistêmica e cerebral (VOLPE, 1989).

O escore de Apgar de 1º minuto menor ou igual a 3 pode ter correlação com o diagnóstico de asfixia perinatal, assim como pode estar associado a outros fatores como a própria prematuridade ou a presença de depressão anestésica (GATLIN, 1986).

No que diz respeito ao escore de Apgar de 5º minuto, seu valor inferior ou igual a 3 constitui um dos critérios diagnósticos de asfixia perinatal, preconizados pela ACADEMIA

AMERICANA DE PEDIATRIA E COLÉGIO AMERICANO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA.

Na presente análise, cerca de 35% dos recém-nascidos que posteriormente evoluíram com HPIV, receberam escores de Apgar menores ou iguais a 3 no 1º minuto de vida, enquanto pouco mais de 10% dos recém-nascidos sem HPIV receberam pontuações entre 0 (zero) e 3.

Quanto ao escore de Apgar de 5º minuto, observou-se que 35,9% dos recém-nascidos com HPIV, receberam pontuações entre 4 e 7, em comparação a 6,9% dos recém-nascidos sem HPIV, que em mais de 90% dos casos receberam pontuações superiores a 7. A frequência de escores de Apgar menores ou iguais a 3 no 5º minuto de vida foi inferior a 2,0% em ambos os grupos.

Os recém-nascidos com HPIV grave apresentaram escores de Apgar no 5º minuto de vida entre 4 e 7, com frequência significativamente maior que os recém-nascidos com HPIV leve a moderada (75,0% e 25,8%, respectivamente).

No que diz respeito às condições de nascimento, os recém-nascidos com HPIV progressiva obtiveram escores de Apgar de 1º minuto inferiores a 7 em 100,0% dos casos (em 44,4% iguais ou inferiores a 3), enquanto os recém-nascidos com HPIV estável obtiveram escores de Apgar de 1º minuto inferiores a 7 em apenas 33,3% dos casos.

Quase 80% dos recém-nascidos com HPIV progressiva apresentaram escores de Apgar de 5º minuto entre 4 e 7, enquanto apenas 23,3% dos recém-nascidos com HPIV estável receberam estas pontuações no 5º minuto de vida.

A análise de regressão evidenciou ainda que, para os recém-nascidos com Apgar igual ou inferior a 3 no 5º minuto de vida, o risco de HPIV progressiva foi 6 vezes maior, do que para aqueles com Apgar de 5º minuto superior a 7.

À primeira vista, a maior frequência de escores de Apgar inferiores ou iguais a 3 no 1º minuto de vida, observada entre os recém-nascidos com diagnóstico de HPIV, poderia sugerir a associação entre a presença de asfíxia perinatal e o risco de HPIV, HPIV grave e HPIV progressiva.

As diferenças, estatisticamente significativas, observadas entre os grupo de recém-nascidos com e sem HPIV, em relação às médias de pH de sangue arterial colhido nas primeiras 8 horas de vida ($7,28 \pm 0,08$ e $7,32 \pm 0,10$, respectivamente), assim como a maior probabilidade de HPIV associada à presença de pH arterial menor que 7,10 na primeira

gasometria arterial, reforçam a possibilidade de que a asfixia perinatal tenha representado um fator de risco para HPIV.

Entretanto, no 5º minuto de vida, a frequência de escores de Apgar inferiores a 3 foi semelhante nos grupos estudados. A diferença encontrada referiu-se à menor frequência de escores superiores a 7 nos grupos com HPIV e com HPIV grave.

Observou-se ainda que, no que diz respeito à reanimação na sala de parto, a maior parte dos recém-nascidos com e sem HPIV, não necessitou de nenhuma manobra de reanimação ou recebeu apenas oxigênio inalatório (57,5% e 72,6%, respectivamente). Não houve diferença quanto à frequência de intubação na sala de parto, que foi de 5,0% e 6,6%, nos respectivos grupos.

Portanto, não foi possível concluir neste estudo, diante dos resultados obtidos, que a asfixia perinatal tenha representado um fator de risco para a HPIV. As dificuldades em estabelecer esta relação encontram-se provavelmente associadas às limitações da utilização do escore de Apgar para o diagnóstico de asfixia perinatal.

Embora, as diferenças encontradas quanto ao pH arterial nas primeiras 8 horas de vida, tenham sugerido esta associação, a impossibilidade de se obter, durante o período de estudo, gasometrias arteriais de cordão umbilical de modo rotineiro, dificultou a avaliação deste fator de risco.

Por outro lado, a baixa frequência de intubação na sala de parto e a baixa frequência de escores de Apgar inferiores ou iguais a 3 no 5º minuto de vida, sugerem que a associação entre os escores de Apgar baixos e a HPIV poderiam ser explicados pela prematuridade.

A importância dos escores de Apgar quanto ao risco de HPIV é ressaltada pelo fato de que a presença de escores de Apgar entre 4 e 7 no 5º minuto de vida e de escores menores ou inferiores a 3 no 1º minuto aumentaram o risco de HPIV em 5,3 vezes e de HPIV grave em 15,4 e 4,6 vezes respectivamente.

6.3.3. FATORES DE RISCO PÓS-NATAIS

6.3.3.1. Prematuridade

A prematuridade representa o maior fator de risco para a ocorrência de HPIV. Existe uma relação inversa entre a idade gestacional e a frequência desta complicação. A presença da matriz germinal é o fator determinante que torna a prematuridade o principal fator de risco para a HPIV.

Foi demonstrado anteriormente, que recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas apresentam o diagnóstico de HPIV 3 vezes mais do que aqueles com idade gestacional entre 28 e 31 semanas (PAPILE, 1997).

CLARIS et al. (1996) observaram que a incidência e a gravidade da HPIV aumentam à medida que diminui a idade gestacional. As frequências encontradas de HPIV grave foram de 50% em recém-nascidos com 25 semanas de idade gestacional, de 38% naqueles cuja idade gestacional era de 26 semanas, 29% e 20% naqueles com idades gestacionais de 27 e 28 semanas, respectivamente.

Além da idade gestacional, a frequência de HPIV correlacionou-se inversamente ao peso de nascimento. Este foi o parâmetro avaliado na maior parte dos estudos, em vista da dificuldade de se determinar precisamente a idade gestacional.

SHETH (1998) observou um declínio progressivo da incidência de HPIV com o aumento do peso de nascimento. Em sua análise, 30,4% dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g apresentaram HPIV, enquanto 11,4% daqueles com peso de nascimento entre 1001 e 1500 g, e apenas 1,4% dos recém-nascidos com peso de nascimento acima de 1500 g apresentaram este diagnóstico.

Inúmeros outros estudos confirmaram estes achados (LEVENE, FAWER e LAMONT, 1982; HAWGOOD, SPONG e YU, 1984; COOKE, 1991; MENT et al., 1992; ÁLVAREZ, VILAMIL e REYES, 1994; SHANKARAN et al., 1996; CORZO-PINEDA, JURADO-HERNÁNDEZ e ACOSTA-ROSALES, 1997; ILIKKAN et al., 1998).

Os recém-nascidos com diagnóstico de HPIV apresentaram, no presente estudo, médias de idade gestacional determinadas por ultra-sonografia pré-natal e pelo método de BALLARD, significativamente menores, quando comparados aos recém-nascidos em que este diagnóstico não ocorreu.

Portanto, a idade gestacional representou um fator de risco para HPIV, como foi demonstrado previamente por outros estudos (CLARIS et al., 1996; PAPILE, 1997).

Também as médias de peso de nascimento mostraram-se significativamente menores entre os recém-nascidos com HPIV, quando comparados aos sem HPIV ($1426,7 \pm 377,2$ g e $1627,0 \pm 401,4$ g).

O mesmo foi observado no que diz respeito a recém-nascidos com HPIV grave, que apresentaram média de peso de $1182,2 \pm 267,1$ g, em comparação à média de peso dos recém-nascidos com HPIV leve a moderada, que foi de $1497,7 \pm 377,8$ g.

Deste modo, observou-se que o baixo peso de nascimento relacionou-se à ocorrência e à gravidade da HPIV. Estes resultados encontram-se de acordo com os relatados anteriormente na literatura.

Embora a frequência de HPIV tenha sido inversamente proporcional ao peso de nascimento (40,0% entre os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1001 g, 34,9% entre os com peso de nascimento de 1001 a 1500 g, 22,9% entre os com peso de nascimento entre 1501 e 2000 g e de 16,7% entre os recém-nascidos com peso entre 2001 e 2200 g), estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Mesmo assim, o peso de nascimento mostrou-se importante no que diz respeito ao risco de HPIV grave, uma vez que recém-nascidos com peso de nascimento menor ou inferior a 1000 g apresentaram um risco de HPIV grave 4,7 vezes maior, e para os recém-nascidos com peso de nascimento entre 1001 e 1500 g o risco foi 5,4 vezes maior.

Chamou a atenção ainda que a prevalência de HPIV entre recém-nascidos com peso de nascimento maior que 1500 g foi superior a 15%. De fato, 47,5% (19/40) dos recém-nascidos com diagnóstico de HPIV no presente estudo apresentaram peso de nascimento superior a 1500 g.

A maior proporção de óbitos precoces entre os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, foi, provavelmente, o fator decisivo para que se tenha observado um percentual elevado de recém-nascidos com peso de nascimento superior a 1500 g, entre os casos com diagnóstico de HPIV.

Ainda assim, a frequência de HPIV em recém-nascidos com peso de nascimento entre 1501 e 2200g, na presente análise, mostrou-se bastante superior à relatada por SHETH (1998), que referiu uma frequência de 1,4% de HPIV em recém-nascidos nesta faixa de peso. Entretanto, foi cerca de metade da frequência de HPIV em recém-nascidos com peso de

nascimento entre 1500 e 2500 g, relatada por ILLIKAN et al. (1998). Diferenças nos cuidados neonatais são, provavelmente, as principais razões destes resultados diversos.

Foram encontrados poucos relatos que incluíram recém-nascidos com peso de nascimento superior a 1500 g. Entretanto, embora a frequência de HPIV seja menor entre estes pacientes, os mesmos podem constituir uma fração importante dos pacientes acometidos por esta complicação, em virtude de sua maior sobrevivência.

6.3.3.2. Síndrome de Desconforto Respiratório

A presença do diagnóstico de SDR e a necessidade de suporte ventilatório tem forte associação com a ocorrência de HPIV em recém-nascidos prematuros.

LEVENE, FAWLER e LAMONT (1982), ao estudar os fatores de risco relacionados à ocorrência de HPIV em recém-nascidos com menos de 34 semanas de idade gestacional, relataram que os fatores que mais correlacionaram-se à HPIV foram a presença de complicações respiratórias, principalmente de SDR, e a necessidade de ventilação com pressão positiva ou de CPAP. Além destes, a hipercapnia mostrou-se mais freqüente no grupo com diagnóstico de HPIV.

Outros autores encontraram associação entre o diagnóstico de SDR e a ocorrência de HPIV (PROCIANOY et al., 1980; GARCIA-PRATS et al., 1984; VAN DER BOR et al., 1986; SZMONOWICZ, 1989).

LEVITON, VAN MARTEN e KUBAN (1989) formularam 3 hipóteses para explicar a associação entre a SDR e a HPIV.

A primeira hipótese sugeriu que a SDR tenha aumentado diretamente o risco de HPIV, mediante alterações no fluxo sanguíneo cerebral induzidas pela hipóxia ou hipercapnia ou, ainda, lesões hipóxico-isquêmicas do endotélio capilar da matriz germinal.

Na segunda hipótese aventada, o tratamento da SDR seria o fator responsável pelo aumento do risco de HPIV. Recém-nascidos com diagnóstico de SDR freqüentemente necessitam de suporte ventilatório com pressão positiva. Os efeitos desta terapêutica sobre o risco de HPIV poderiam estar relacionados ao aumento da pressão intratorácica e conseqüente aumento da pressão venosa cerebral. Além disto, a infusão de bicarbonato e o uso de heparina para manutenção de cateteres arteriais umbilicais, freqüentes em recém-nascidos prematuros

com SDR, foram implicados, embora sem evidências definitivas, como fatores de risco para HPIV.

A terceira hipótese referida sugeriu que a SDR não tenha influência direta ou indireta sobre o risco de HPIV, mas funcionaria como um “marcador de maturidade”, ou seja, em um recém-nascido que desenvolveu SDR, a imaturidade não estaria restrita aos pneumócitos que produzem surfactante, mas poderia também acometer os vasos da matriz germinal.

A SDR moderada a grave, foi observada, no presente estudo, com uma frequência significativamente maior entre os recém-nascidos com HPIV, quando comparados aos sem HPIV (30,0% e 14,0%, respectivamente). De fato, o risco relativo de HPIV foi 2 vezes maior para os recém-nascidos com diagnóstico de SDR que necessitaram de CPAP.

As semelhanças evidenciadas em relação às médias de PaO₂ e PaCO₂, nas primeiras 72 horas de vida, às medianas de tempo de duração de ventilação mecânica, e em relação às frequências de necessidade de ventilação mecânica e de administração de surfactante exógeno, sugerem que não houve diferença quanto à gravidade da SDR no grupo com e sem HPIV. Deste modo, não foi possível associar a presença ou gravidade dos distúrbios dos gases arteriais e, possivelmente, de seus efeitos deletérios sobre o fluxo sanguíneo cerebral, ao risco de HPIV.

Por outro lado, a frequência de utilização de CPAP foi significativamente maior no grupo com HPIV (50,0%), quando comparado ao grupo sem HPIV (20,0%) (p=0,0004).

O fato de que as médias de FiO₂ e PEEP máximos, não terem se mostrado diferentes na comparação dos grupos de recém-nascidos com e sem HPIV, sugerem que o risco maior para esta complicação, observado nos recém-nascidos em CPAP, não pode ser explicado pela presença de maiores necessidades de oxigênio (representando uma hipóxia mais grave, com conseqüente dano aos vasos da matriz germinal) nem pela presença de pressões intratorácicas mais elevadas (interferindo no retorno venoso e no fluxo sanguíneo cerebral).

Neste contexto, observou-se que a frequência de punções arteriais repetidas foi significativamente maior em recém-nascidos em CPAP, quando comparado aos recém-nascidos que não necessitaram de CPAP (69,2% e 17,5%), assim como a frequência de cateterismo arterial umbilical (42,3% e 8,8%).

De modo semelhante, verificou-se que, entre os recém-nascidos do grupo com e sem HPIV, as frequências de punções arteriais repetidas foram de 40,0% e 22,0%, e as frequências de cateterismo arterial umbilical foram de 32,5% e 8,8%, respectivamente.

Estes resultados podem sugerir que, a associação entre o diagnóstico de SDR e o risco de HPIV, encontra-se, na realidade, relacionada à frequência com que recém-nascidos que apresentaram esta complicação e necessitaram de CPAP, foram submetidos a determinados procedimentos, como as punções arteriais repetidas e o cateterismo arterial umbilical.

Os mecanismos pelos quais as punções arteriais repetidas, poderiam estar relacionadas ao risco de HPIV, incluiriam a ocorrência de hipertensão arterial e de alterações do ritmo cardíaco e da saturação arterial de oxigênio, como respostas fisiológicas à dor e ao estresse no recém-nascido prematuro (ANAND, 1995).

Por outro lado, a coleta de sangue pelo cateter arterial umbilical foi relacionada a variações da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (MILLIGAN, 1980) e poderia estar implicada no maior risco de HPIV. A infusão de heparina também poderia estar, teoricamente, associada ao maior risco de HPIV nestes recém-nascidos (LESKO et al., 1986; MALLOY e CUTTER, 1995), pois a mesma foi utilizada rotineiramente durante o período de estudo, para manter pérvio o cateter arterial.

Finalmente, estes resultados mostraram-se importantes, ao sugerir uma estratégia prática para a diminuição da prevalência de HPIV nos recém-nascidos prematuros internados no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, mediante avaliação mais criteriosa da necessidade de coleta de exames laboratoriais, observação estreita das técnicas de coleta e utilização de sedação e analgesia apropriadas.

6.3.3.3. Pneumotórax

LIPSCOMB et al. (1981) relataram que a frequência de HPIV em recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram pneumotórax (86%), quando comparados aos que não apresentaram esta complicação (42%).

Estes autores demonstraram que os recém-nascidos com pneumotórax desenvolveram hipóxia e hipercapnia importantes antes da sua drenagem, e sugeriram que estas alterações,

juntamente com o aumento da pressão venosa sistêmica por diminuição do retorno venoso, representaram a base fisiopatológica da HPIV.

Na presente análise, a frequência de pneumotórax foi muito baixa (apenas 2 recém-nascidos que sobreviveram por mais de 48 horas), o que dificultou a avaliação desta variável como fator de risco para HPIV.

6.3.3.4. Canal Arterial Patente

A frequência de canal arterial patente foi significativamente maior no grupo de recém-nascidos com HPIV (12,5%), quando comparados aos sem HPIV (2,0%).

A associação entre a patência do canal arterial e o risco de HPIV foi relatada anteriormente e atribuída a variações do fluxo sanguíneo cerebral e ao fenômeno de “roubo diastólico” (MARTIN, SNIDER e KATZ, 1982; ELLISON et al., 1988; KURTIS, 1995).

6.3.3.5. Hipotensão Arterial Sistêmica

As médias de pressão sistólica nas primeiras 24 horas de vida, mostraram-se significativamente menores no grupo de recém-nascidos com HPIV, quando comparados aos sem HPIV ($53,2 \pm 7,9$ mmHg e $58,9 \pm 10,5$ mmHg, respectivamente).

A média de pressão arterial diastólica entre 9 e 24 horas de vida também foi menor no grupo com HPIV, quando comparado ao sem HPIV ($30,5 \pm 5,4$ mmHg e $34,9 \pm 10,2$ mmHg, respectivamente)

A análise de regressão logística, também evidenciou que o risco de HPIV aumentou de 20% para 50% quando os valores de pressão sistólica na primeiras 24 horas de vida diminuíram de 70 mmHg para 40 mmHg.

A hipotensão arterial associou-se também ao risco de progressão da HPIV. A análise de regressão revelou que o risco de HPIV progressiva aumentou à medida que os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica, nas primeiras 24 horas de vida, diminuíram.

Estes dados do presente estudo, sugerem que a hipotensão arterial sistêmica nas primeiras 24 horas de vida apresentou associação com um maior risco de HPIV, conforme foi evidenciado anteriormente por KARI et al. (1994) e GARLAND, BUCK e LEVITON (1995).

6.3.3.6. Anemia

Os valores médios dos hematócritos obtidos nas primeiras 8, 24, 48, 96, 120 e 168 horas de vida foram significativamente menores no grupo com HPIV, quando comparado aos recém-nascidos sem HPIV.

Em princípio, estes resultados podem sugerir que a presença de valores reduzidos de hematócrito relacionou-se ao risco de HPIV como consequência direta da perda sangüínea representada pela hemorragia no sistema nervoso central.

Entretanto, as médias de hematócrito nas primeiras 24 horas de vida foram significativamente menores nos recém-nascidos que evoluíram com HPIV, quando comparados aos sem HPIV, após a exclusão dos recém-nascidos que apresentaram este diagnóstico nas primeiras 24 horas de vida ($44,7 \pm 8,6\%$ e $52,2 \pm 8,3\%$, respectivamente). Nestes pacientes a presença de uma média de hematócrito menor, já com 24 horas de vida, não pôde ser justificada pela ocorrência de HPIV.

Somando-se a isto, a análise por regressão logística indicou que, em recém-nascidos com hematócrito inferior a 35% nas primeiras 24 horas de vida, o risco de HPIV foi cerca de 2,5 vezes maior do que entre aqueles com hematócrito igual ou superior a 50%. Por sua vez, o risco relativo de HPIV entre os recém-nascidos com diagnóstico prévio de anemia foi 3,8 vezes maior do que para aqueles com hematócritos normais, e de HPIV grave foi 6,9 vezes maior.

É possível portanto, que a relação entre estes fatores não signifique que a redução do hematócrito seja mera consequência da HPIV. Os resultados encontrados sugerem que valores mais baixos de hematócrito nas primeiras 24 horas de vida representam risco de HPIV em recém-nascidos prematuros, possivelmente, ao induzir o aumento do fluxo sangüíneo cerebral, como foi proposto previamente por YOUNKIN et al.(1987) e PRYDS (1991).

6.3.3.7. Outras Apnéias

A freqüência com que foram observadas apnéias decorrentes de distúrbios ou doenças subjacentes, como por exemplo a Sepsis ou a Enterocolite necrosante, em recém-nascidos que

posteriormente evoluíram com diagnóstico de HPIV foi 10 vezes maior do que naqueles em que as apnéias não ocorreram (10,0% e 1,0%, respectivamente).

A hipóxia e a hipercapnia decorrentes dos episódios de apnéia, e seus efeitos deletérios sobre o fluxo sanguíneo cerebral, devem estar implicados no maior risco de HPIV em recém-nascidos prematuros.

6.3.3.8. Procedimentos

O papel das punções arteriais repetidas e do cateterismo arterial umbilical, sobre o risco de HPIV foi discutido anteriormente. Além dos mecanismos sugeridos de variações do fluxo sanguíneo cerebral, é possível que as perdas sanguíneas iatrogênicas neste grupo tenham sido maiores, contribuindo para uma frequência maior de diagnóstico de anemia, e representando deste modo, mais um fator envolvido na gênese da HPIV.

A menor frequência observada de punção arterial nos recém-nascidos com HPIV, em comparação aos sem HPIV deve-se, provavelmente, ao percentual significativamente maior com que os exames foram colhidos através de punções arteriais repetidas e de cateter de artéria umbilical.

Um fator que mostrou-se associado ao maior risco de progressão da HPIV foi a necessidade de ventilação mecânica: 40,0% dos recém-nascidos com HPIV progressiva necessitaram deste tipo de suporte ventilatório, comparados à apenas 6,7% dos recém-nascidos com HPIV estável. É possível que este achado esteja relacionado à ocorrência de distúrbios mais graves dos gases sanguíneos, e, conseqüentemente de danos mais importantes ou por períodos mais prolongados, aos capilares da matriz germinal.

A baixa frequência com que outros procedimentos foram realizados dificultou a análise destes como fatores de risco para HPIV em recém-nascidos prematuros.

6.3.3.9. Drogas

A infusão de bicarbonato de sódio em 6 horas foi cerca de 4 vezes mais freqüente nos recém-nascidos com HPIV, quando comparados aos sem HPIV. Este resultado pode estar relacionado à presença de escores de Apgar mais baixos no grupo com HPIV, conforme

discutido anteriormente, e sugerir que a asfixia perinatal possa ter representado um fator de risco para HPIV. A infusão de bicarbonato de sódio “em bolus” foi muito pouco freqüente em ambos os grupos.

A freqüência com que as demais drogas foram utilizadas dificultaram a análise de seu papel sobre o risco de HPIV.

6.4. FATORES DE PROTEÇÃO PARA HPIV

6.4.1. CARACTERÍSTICAS MATERNAS E DOS RECÉM-NASCIDOS

A detecção de fatores de proteção para a HPIV possibilita a melhor compreensão de sua patogênese e a programação de intervenções que propiciem sua prevenção.

Em 1996, SHANKARAN et al., buscaram, mediante a análise de 4795 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, identificar fatores de proteção para a ocorrência de HPIV graus III e IV.

Recém-nascidos do sexo feminino, apresentaram freqüências de HPIV significativamente menores que recém-nascidos do sexo masculino (15% e 19%, respectivamente). Em um estudo realizado anteriormente (COOKE, 1991), recém-nascidos do sexo masculino também foram considerados de maior risco para HPIV.

Na presente análise, a proporção de recém-nascidos do sexo masculino em relação aos de sexo feminino entre os pacientes com diagnóstico de HPIV foi quase 2 vezes maior, que nos recém-nascidos sem HPIV.

Esta proporção foi 4 vezes maior, entre os recém-nascidos com HPIV grave, quando comparados ao grupo com HPIV leve a moderada.

Apesar destas diferenças não terem se mostrado estatisticamente significativas, as mesmas sugeriram a tendência à menor prevalência de HPIV e de HPIV grave entre recém-nascidos do sexo feminino, como relataram SHANKARAN et al. (1996). O tamanho da amostra pode ter dificultado a avaliação desta variável.

Na análise destes autores, os recém-nascidos de mães de raça negra, quando comparados aos de mães de raça branca apresentaram menor freqüência de HPIV.(16% e 19%, respectivamente).

A idade materna acima de 20 anos relacionou-se a uma frequência menor de HPIV, tanto para as que não realizaram acompanhamento pré-natal (18%), quanto para aquelas que o fizeram (16%), comparadas à 24% e 18%, para mães com idade inferior a 20 anos, respectivamente, sem e com acompanhamento pré-natal.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas quanto à raça e idade materna nos grupos de recém-nascidos com e sem HPIV.

6.4.2. HIPERTENSÃO MATERNA E PRÉ-ECLÂMPسيا

Alguns autores sugeriram uma menor incidência de HPIV em recém-nascidos de gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpسيا.

Em um dos primeiros estudos em que foi proposto um papel protetor da pré-eclâmpسيا, LEVITON et al. (1988) relataram uma frequência significativamente menor de hemorragia da matriz germinal em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1751 g, cujas mães apresentavam o diagnóstico de toxemia gravídica (3,1%), quando comparada à encontrada em recém-nascidos cujas mães não apresentaram este diagnóstico (23%).

A frequência de recém-nascidos com retardo de crescimento foi semelhante em ambos os grupos (18,2% e 17,2%), o que torna improvável que esta variável tenha influenciado os resultados encontrados, pela comparação de recém-nascidos “mais maduros” no grupo de gestantes toxêmicas com recém-nascidos de peso de nascimento semelhante, porém menor idade gestacional, no grupo de gestantes em que esta complicação não ocorreu. O parto cesáreo e a administração materna de sulfato de magnésio também não interferiram no papel protetor atribuído à pré-eclâmpسيا. Concomitante à redução da incidência de HPIV, foi constatado um menor risco de SDR entre os recém-nascidos de mães toxêmicas.

Recentemente, PERLMAN, RISSER e GEE (1997) relataram os resultados de uma análise retrospectiva de 254 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, cujas mães apresentavam o diagnóstico de hipertensão induzida pela gestação, comparando-os a 1083 recém-nascidos controles, cujas mães eram normotensas. A frequência de HPIV foi significativamente menor no grupo em que as mães apresentaram hipertensão (16%), quando comparado ao grupo controle (30%), assim como a frequência de HPIV grave (8,2% e 14,5%, respectivamente). Entretanto outras diferenças importantes foram encontradas entre os grupos

estudados. Os recém-nascidos de mães hipertensas apresentavam médias de peso e idade gestacional significativamente maiores do que as dos recém-nascidos do grupo controle; as freqüências da presença de trabalho de parto, de parto vaginal, de necessidade de intubação traqueal foram maiores no grupo controle.

Diversos mecanismos pelos quais a pré-eclâmpsia exerceria um papel protetor em relação à ocorrência de HPIV foram sugeridos. Inicialmente, propôs-se que a hipertensão materna aceleraria a maturação pulmonar fetal (GLUCK e KULOVICH, 1973), o que resultaria em uma melhor oxigenação, menor necessidade de suporte ventilatório agressivo, menor freqüência de complicações associadas (como o pneumotórax) e, portanto, em um fluxo sanguíneo cerebral potencialmente mais estável (LEVITON et al., 1988).

Entretanto, além destes efeitos sobre o sistema respiratório, evidenciou-se que a hipertensão materna pareceu acelerar diretamente a maturação cerebral fetal, com conseqüente involução da matriz germinal (HADI, 1984).

As prostaglandinas poderiam também estar envolvidas na proteção para a HPIV conferida pela pré-eclâmpsia. Na gestação normal, altos níveis circulantes de prostaciclina, uma prostaglandina que tem função vasodilatadora, foram detectadas, provavelmente, responsáveis pelas alterações hemodinâmicas fisiológicas próprias da gravidez. Na pré-eclâmpsia, ao contrário da gestação normal, foi observada a elevação dos níveis circulantes de tromboxano A₂, um vasoconstritor potente (FRIEDMAN, 1988).

Finalmente, fatores comumente associados à pré-eclâmpsia, tais como as maiores freqüências de parto cesáreo e de uso materno de sulfato de magnésio, podem estar implicados no efeito protetor atribuído à esta condição (PERLMAN, RISSER e GEE, 1997).

Ao sulfato de magnésio foi atribuído um papel neuroprotetor, após evidências de que a sua utilização antes do parto foi associada a um menor risco de paralisia cerebral em recém-nascidos de muito baixo peso (NELSON, 1996). Entretanto, outros autores (KIMBERLIN et al., 1998; CANTERINO et al., 1999) não conseguiram demonstrar a redução da incidência de HPIV após a administração materna de sulfato de magnésio.

Outros estudos não foram capazes de evidenciar o efeito protetor da pré-eclâmpsia sobre a ocorrência de HPIV em recém-nascidos prematuros. Em 1995, FRIEDMAN et al. relataram os resultados de uma análise realizada com 223 recém-nascidos, cujas mães apresentaram diagnóstico de pré-eclâmpsia, que foram comparados a um grupo controle de 223 recém-

nascidos de mães normotensas, pareados de acordo com a idade gestacional, raça e tipo de parto. A incidência de HPIV graus III e IV foi de 2,2% em ambos os grupos. Também não foram demonstradas diferenças nas incidências de SDR, enterocolite necrosante e sepsis.

Uma análise prospectiva de 96 recém-nascidos prematuros, cujas mães apresentavam diagnóstico de DHEG e foram submetidas a partos eletivos (isto é, não condicionados à situações de emergência, tais como eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta), também não detectou redução da frequência de HPIV graus III e IV, nem da mortalidade neonatal, quando comparado a um grupo controle (SPINILLO et al., 1995).

Em 1996, KIM, VOHR e OH, estudaram os efeitos da hipertensão materna sobre os recém-nascidos de muito baixo peso e não encontraram diferença na frequência de HPIV entre os filhos de mães com hipertensão leve, hipertensão grave ou normotensas.

Mais recentemente, uma análise retrospectiva de 356 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, cujas mães, em 52 casos, apresentaram o diagnóstico de pré-eclâmpsia, não demonstrou a diminuição do risco de HPIV na presença desta complicação obstétrica (PAUL et al., 1998).

Na presente análise, a hipertensão arterial materna, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia foram diagnosticadas com frequências semelhantes para os grupos de mães cujos filhos evoluíram ou não com HPIV (5,0% e 8,5%; 17,5% e 15,1%; 2,5% e 2,8%, respectivamente). Deste modo, não foi possível evidenciar o efeito protetor da hipertensão materna, na diminuição do risco neonatal de HPIV, conforme foi proposto por LEVITON et al. (1988), SHANKARAN et al. (1996) e PERLMAN, RISSER e GEE (1997).

Entretanto, estes resultados mostraram-se de acordo com os relatos por FRIEDMAN et al., 1995; SPINILLO et al., 1995; KIM, VOHR E OH, 1996; PAUL, 1998.

As controvérsias observadas nestes resultados podem ser decorrentes de diferenças metodológicas e de falhas no que diz respeito à seleção da população estudada e dos grupos controles. São necessários estudos prospectivos, com amostragens maiores, para esclarecer a relação entre a presença de pré-eclâmpsia materna e o diagnóstico de HPIV no recém-nascido.

6.4.3. CORTICOSTERÓIDES PRÉ-NATAL

A frequência de utilização pré-natal de corticosteróides no grupo de mães cujos recém-nascidos apresentaram HPIV foi semelhante à encontrada entre as mães de recém-nascidos sem HPIV. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos após a exclusão das gestantes com amniorrexe superior a 24 horas, quando os grupos foram avaliados separadamente para cada faixa de peso de nascimento (recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1001 g, entre 1001 e 1500 g, entre 1501 e 2000 g), nem quando foi avaliada a frequência de tratamento completo ou incompleto.

Ao contrário do que foi extensamente documentado na literatura (CROWLEY, CHALMERS e KEIRSE, 1990; KARI et al., 1994; MAHER et al., 1994; CONSENSO DOS INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE, 1994; GARLAND, BUCK e LEVITON, 1995; SPINILLO et al., 1995; SILVER et al., 1996; ELIMIAN et al., 1999; AMORIM, SANTOS e FAÚNDES, 1999), na presente análise não foi evidenciado o efeito protetor do uso pré-natal dos corticosteróides sobre a ocorrência de HPIV.

É possível que estes resultados sejam explicados por diferenças no que diz respeito ao nível sócio-econômico ou à frequência e gravidade das complicações obstétricas existentes entre as gestantes envolvidas neste estudo e as gestantes dos países desenvolvidos, nos quais a literatura referiu o papel protetor dos corticosteróides.

7. CONCLUSÕES

- A frequência de hemorragia peri-intraventricular entre recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor ou igual a 2200g, internados nas Unidades de Terapia Intensiva e de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, no período compreendido entre agosto de 1998 e abril de 1999 foi de 27,4%.
- A frequência de hemorragia peri-intraventricular entre os recém-nascidos com peso de nascimento igual ou inferior a 1500 g, internados nas Unidades de Terapia Intensiva e de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, no período compreendido entre agosto de 1998 e abril de 1999 foi de 36,2%.
- Em 67,5% dos casos, a hemorragia peri-intraventricular foi diagnosticada na primeira semana de vida. Entretanto, em 32,5% dos recém-nascidos estudados o diagnóstico ocorreu após a primeira semana de vida, entre os quais a mediana do horário do diagnóstico foi de 504 horas. Estes resultados sugerem que os protocolos de rastreamento ultra-sonográfico de hemorragia peri-intraventricular, que preconizam a realização de exames somente até a 2ª semana de vida devem ser reavaliados.
- Foram relacionados a um maior risco de HPIV nos recém-nascidos prematuros: a anestesia geral administrada à mãe para realização de parto cesáreo, a presença de escores de Apgar menores ou inferiores a 3 no 1º minuto de vida e entre 4 e 7 no 5º minuto de vida; o baixo peso de nascimento, a menor idade gestacional, o diagnóstico de patência do canal arterial, a presença de hipotensão arterial sistêmica nas primeiras 24 horas de vida, o diagnóstico de anemia, a realização de punções arteriais repetidas e de cateterismo arterial umbilical.
- Um maior risco de HPIV grave foi relacionado ao consumo materno de mais de 20 cigarros/dia, à ausência de acompanhamento pré-natal, à presença de escores de Apgar inferiores a 4 no 1º minuto de vida e entre 4 e 7 no 5º minuto de vida e ao diagnóstico de anemia.
- O risco de HPIV progressiva foi maior quando o diagnóstico de HPIV ocorreu nas primeiras 12,5 horas de vida e na presença de escores de Apgar de 5º minuto de vida

entre 4 e 7, de hipotensão arterial nas primeiras 24 horas de vida e de necessidade de ventilação mecânica.

- Não foi possível relacionar o risco de HPIV ao uso pré-natal de corticosteróides, nem à presença de trabalho de parto ativo ou o parto vaginal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDEL-RAHMAN, Aladdin e ROSENBERG, Adam. Prevention of intraventricular hemorrhage in the premature infant. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 505-521, 1994.
2. ALEXANDER, James M.; GILSTRAP, Larry C.; COX, Susan M. et al. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 91, n. 5, p. 725-729, 1998.
3. ALEXANDER, Steven e TODRES, David. The use of sedation and muscle relaxation in the ventilated infant. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 63-78, 1998.
4. ÁLVAREZ, Maria Del M.; VILLAMIL, Mayra e REYES, Gloria. Predictive factors in the genesis of intraventricular hemorrhage in premature infants. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v. 13, n. 4, p. 251-254, 1994.
5. AMORIM, Melania M. R.; SANTOS, Luiz Carlos e FAÚNDES, Anibal. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 180, n. 5, p. 1283-1288, 1999.
6. ANAND, K. J. S. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. **Biology of the Neonate**, Basel, v. 73, n. 1, p. 1-9, 1998.
7. ANAND, K. J. S.; MCINTOSH, Neil; LAGERCRANTZ, Hugo et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 153, n. 4, p. 331-338, 1999.
8. ANDERSON, Garland D.; BADA, Henrietta S.; SIBAI, Baha M. et al. The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 158, n. 6, p. 1382-1390, 1988.
9. ANDERSON, Garland D.; Bada, Henrietta S.; Shaver, David C. et al. The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 166, n. 4, p.1091-1101, 1992.
10. ANDREW, Maureen; CASTLE, Valerie; SAIGAL, Saroj et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 110, n. 3, p. 457-464, 1987.
11. ANWAR, M.; KADAM, S.; HIATT, I. M. et al. Serial lumbar punctures in prevention of post-hemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 107, n. 3, p. 446-450, 1985.
12. APGAR, Virginia. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v.32, p.260-267, 1953.
13. ARANDA, Jacob V.; HALES, Barbara F.; RIEDER, Michael J. Developmental pharmacology. In: In : FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St.Louis : Mosby, 1997. p. 131-156.
14. BABSON e BENDA. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.89, n. 5, p. 815, 1976.

15. BADA, Henrietta S.; GREEN, Robert S.; POURCYROUS, Massrooor et al. Indomethacin reduces the risk of severe intraventricular hemorrhage. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 115, n. 4, p. 631-637, 1989.
16. BADA, H. S.; KORONES, S. B., PERRY, E. H. et al. Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 1, p. 126-131, 1990.
17. BADA, Henrietta S.; KORONES, Sheldon B.; PERRY, Edward H. et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants at risk for intraventricular hemorrhage. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 4, p. 607-614, 1990.
18. BADA, Henrietta S.; BURNETTE, Tara M.; ARHEART, Kristopher L. et al. Pancuronium attenuates associated hemodynamic and transcutaneous oxygen tension changes during nursery procedures. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 119-123, 1995.
19. BALLARD, Jeanne; NOVAK, Kathy Kazmaier; DRIVER, Marshall. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.95, n. 5, p. 769-774, 1979.
20. BANCALARI, Eduardo. Neonatal Chronic Lung Disease. In : FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St.Louis : Mosby, 1997. p.1074-1089.
21. BATTON, Daniel G.; HOLTROP, Paul; DEWITTE, David et al. Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 125, n. 4, p.623-625, 1994).
22. BENSON John W.T.; HAYWARD, Christine; OSBORNE, John P. et al. Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. **The Lancet**, London, v. 2, n. 8519, p. 1297-1300, 1986.
23. BERNSTEIN, Graham; MANNINO, Frank L.; HEIDT, Gregory P. et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.128, n. 4, p. 453-463, 1996.
24. BEVERLEY, D. W.; PITTS-TUCKER, T. J.; CONGDON, P. J. et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by fresh frozen plasma. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 60, n. 8, p. 710-713, 1985.
25. BLANCHETTE, Victor; DOYLE, John; SCHMIDT, Barbara. Hematology. In : AVERY, Gordon B.; FLETCHER, Mary Ellen; MACDONALD, Mhairi G. **Neonatology : Pathology and Management of the Newborn**. Philadelphia : Lippincott, 1994. p.952-999.
26. BLANKENBERG, Francis G.; NORBASH, Alexander M.; LANE, Barton et al. Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: diagnosis with US, CT and MR imaging. **Radiology**, Oak Brook, v. 199, n. 1, p. 253-259, 1996.
27. BLOOM, Ronald, CROPLEY, Catherine. **American Heart Association, American Academy of Pediatrics : Textbook of Neonatal Resuscitation**; American Heart Association, 1994.
28. BRANGENBERG, R.; BODENSOHN, M. e BÜRGER, U. Antithrombin-III substitution in preterm infants – effect on intracranial hemorrhage and

- coagulation parameters. **Biology of the Neonate**, Basel, v. 72, n. 1, p. 76-83, 1997.
29. CANTERINO, Joseph C.; VERMA, Uma; VISINTAINER, Paul F. et al. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 93, n. 3, p. 396-402, 1999.
 30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations of the Public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce transmission of human immunodeficiency virus. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v.43, n. RR-11, p.1-21, 1994.
 31. CHANG, Gordon Y.; LUEDER, Frederick L.; DIMICHELE, Donna M. et al. Heparin and the risk of intraventricular hemorrhage in premature infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 131, n. 3, p. 362-366, 1997.
 32. CLARIS, O.; BESNIER, S.; LAPILLONNE, A. et al. Incidence of ischemic-hemorrhagic cerebral lesions in premature infants of gestational age ≤ 28 weeks: a prospective ultrasound study. **Biology of the Neonate**, Basel, v. 70, n. 1, p. 29-34, 1996.
 33. CLARK, Christine E.; CLYMAN, Ronald I.; ROTH, Robert S. et al. Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 99, n. 4, p. 625-628, 1981.
 34. CLARK, Reese; YODER, Bradley e SELL, Matthew S. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 124, n. 3, p. 447-454, 1994.
 35. CLARK, Reese H.; DYKES, Francine D.; BACHMAN, Thomas E. et al. Intraventricular hemorrhage and high-frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. **Pediatrics**, Springfield, v. 98, n. 6, p. 1058-1061, 1996.
 36. CLARK, Reese H. e GERSTMANN, Dale R. Controversies in high-frequency ventilation. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 113-122, 1998.
 37. COMMITTEE ON THE FETUS AND NEWBORN OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Use and abuse of the Apgar score, **Pediatrics**, Springfield, v.78, n. 6, p.1148, 1986.
 38. COOKE, R. W. I. Trends in preterm survival and incidence of cerebral haemorrhage 1980-9. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 66, n. 4, p. 403-407, 1991.
 39. CORZO-PINEDA, Jorge; JURADO-HERNÁNDEZ, Victor e ACOSTA-ROSALES, Angélica. Factores de riesgo perinatal y correlación com la incidencia de hemorragia peri-intraventricular temprana en neonatos com peso menor de 1500 g. **Ginecología y Obstetría de México**, v. 65, n. , p. 465-469, Nov. 1997.
 40. COUGHTREY, Heather; RENNIE, Janet M., EVANS, David H. Factors associated with respiration induced variability in cerebral blood flow velocity. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 68, n. 3, p. 312-316, 1993.
 41. COWAN, F.; WHITELAW, A.; WERTHEIM, D. et al. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 66, n. 10, p. 1105-1109, 1991.

42. CRISSINGER, Karen. Necrotizing Enterocolitis. IN : In : FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St.Louis : Mosby, 1997. p. 1333-1337.
43. CROWLEY, Patricia; CHALMERS, Iain e KEIRSE, Marc J. N. C. The effects of corticosteroids administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 97, n. 1, p. 11-25; 1990.
44. CURITIBA. Divisão de Epidemiologia. Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba. **Relatório anual de morbi-mortalidade infantil no município de Curitiba**, 1996.
45. DAMMANN, Olaf e LEVITON, Alan. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 42, n. 1, p. 1-8, 1997.
46. DE ZEGHER, Francis; DE VRIES, Linda; PIERRAT, Veronique et al. Effect of prenatal betamethasone/thyrotropin releasing hormone treatment on somatosensory evoked potentials in preterm newborns. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 32, n. 2, p. :212-214, 1992.
47. DUBOWITZ, Lilly M.; LEVENE, Malcolm I.; MORANTE A. et al. Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage: a correlation with real time ultrasound. **The Journal of Pediatrics** , St. Louis, v. 127, n. 1, p. 133, 1981
48. DUSICK, Anna; COVERT, Robert F.; SCHREIBER, Michael et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 122, n. 3, p. 438-445, 1993.
49. ELIMIAN, Andrew; VERMA, Uma; CANTERINO, Joseph et al. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 93, n. 2, p. 174-179, 1999.
50. EDWARDS, A. D.; WYATT, J. S.; RICHARDSON, C. et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. **The Lancet**, London, v. 335, n. 8704, p. 1491-1495, 1990.
51. ELLISON, Patricia; EICHORST, Delphine, ROUSE, Mary et al. Changes in cerebral hemodynamics in preterm infants with and without patent ductus arteriosus. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Stockholm, v. 311, p.23-27, 1983.
52. ERONEN, Marianne; PESONEN, Erkki; KURKI, Tapio et al. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 124, n. 5, p. 782-788, 1994.
53. FANNAROFF, Avroy; WRIGHT, Linda; STEVENSON, David et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 4, p. 1423-1431, 1995.
54. FREIJ, Bishara; MCCracken, George. Acute Infections. In : AVERY, Gordon B.; FLETCHER, Mary Ellen; MACDONALD, Mhairi G. **Neonatology : Pathology and Management of the Newborn**. Philadelphia : Lippincott, 1994. p.1082-1116.

55. FRIEDMAN, Steven A. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 71, n. 1, p. 122-137, 1988.
57. FRIEDMAN, Steven A.; SCHIFF, Eyal; KAO, Lu et al. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 172, n. 6, p. 1785-1792, 1995.
58. FUNATO, Masahisa; TAMAI, Hiroshi; NOMA, Kazuko et al. Clinical events in association with timing of intraventricular hemorrhage in preterm infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 121, n. 4, p. 614-619, 1992.
59. GARCIA-PRATS, Joseph A.; PROCIANOY, Renato S.; ADAMS, James M. The hyaline membrane disease-intraventricular hemorrhage relationship in the very low birth weight infant: perinatal aspects. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Stockholm, v. 71, n. 1, p. 79-84, 1982.
60. GARDNER, Michael O.; OWEN, John; SKELLY, Stephanie et al. Preterm delivery after indomethacin : a risk factor for neonatal complications? **Journal of Reproductive Medicine**, Palatine, v. 41, n. 12, p. 903-906, 1996.
61. GARLAND, Jeffery; BUCK, Rosanne e LEVITON, Alan. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 126, n. 2, p. 272-279, 1995.
62. GATLIN, E.; CARPENTER, M. W.; BRAM, B. S. et al. The Apgar score revisited: influence of gestational age. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 108, n. 9, p. 865-868, 1986.
63. GHERPELLI, J. L. D.; SANTOS FILHO, A. S.; SILVEIRA, J. D. et al. Incidência de hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascimento inferior a 1500g. Avaliação dos estudos ultra-sonográficos de crânio e necropsia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.50, n.3, p.284-288, 1992.
64. GLUCK, Louis e KULOVICH, Marie V. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 115, n. 4, p. 539-546, 1973.
65. GODDARD-FINEGOLD, Jan. Periventricular, intraventricular hemorrhages in the preterm newborn: update on the pathologic features, pathogenesis, and possible means of prevention. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 41, n. 7, p. 766-771, 1984.
66. GOMELLA, Tricia Lacy; CUNNINGHAM, M. Douglas e EYAL, Fabian G. **Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs**. Connecticut : Appleton & Lange, 1994.
67. GOVINDASWAMI, Balaji; HELDT, Gregory P.; BERNSTEIN, Graham et al. Reduction in cerebral blood flow velocity variability in infants < 1500 g during synchronized ventilation (SIMV). **Pediatric Research**, Baltimore, v. 33, 1258A, p.213A, 1993.
68. GRANT, Edward. **Neurosonography of the pre-term neonate**, New York : Springer-Verlag, 1986.
69. GREENOUGH, Anne; MORLEY, C. J.; WOOD, Sue et al. Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated premature babies. **The Lancet**, London, v. i, n. 8367, p. 1-3, 1984.

70. GREENOUGH, A. e MILNER, A. D. Respiratory support using triggered ventilation in the neonatal period. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 67, n. 1, p. 69-71, 1992.
71. GREETHER, Judith K. e NELSON, Karin B. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 278, n. 3, p. 207-211, 1997.
72. GROOME, Lynn; GOLDENBERG, Robert; CLIVER, Suzanne P. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal β -sympathomimetic tocolysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 167, n. 4, p. 873-879, 1992.
73. GRUPO COLABORATIVO DE ESTUDOS PERINATAIS. Fatores perinatais relacionados com a morbidade e a mortalidade de recém-nascidos pertencentes a nove unidades neonatais do município de São Paulo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.72, n.6, p.379-387, 1996.
74. GUNKEL, Harry e BANKS, Phillip L. C. Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analyses. **Pediatrics**, Springfield, v. 92, n. 6, p. 775-786, 1993.
75. HACK, Maureen; HORBAR, Jeffrey D.; MALLOY, Michael H et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. **Pediatrics**, Springfield, v.87, n.5, p.587-597, 1991.
76. HACK, Maureen; WRIGHT, Linda; SHANKARAN, Seetha et al. Very low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 172, n. 2, p. 457-464, 1995.
77. HADI, Hamid. Fetal cerebral maturation in hypertensive disorders of pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 63, n. 2, p. 214-219, 1984.
78. HAWGOOD, Sam; SPONG, Joan e YU, Victor. Intraventricular hemorrhage. Incidence and outcome in a population of very-low-birth-weight infants. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 138, n. 2, p.136-139, 1984.
79. HICKEY, Sheila; MCCRACKEN, George. Postnatal bacterial infections. In: FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St. Louis : Mosby, 1997. p.717-758.
80. HIFO STUDY GROUP. Randomized study of oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 122, n. 4, p. 609-619, 1993.
81. HIGBY, Kenneth; XENAKIS, Ellye PAUERSTEIN, Carl J. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 168, n. 4, p. 1247-1259, 1993.
82. HOLT, Philip; ALLAN, Walter C . The natural history of ventricular dilatation in neonatal intraventricular hemorrhage and its therapeutic implication. **Annals of Neurology**, Boston, v. 10, n. 3, p.293, 1981.
83. HORBAR, J. D.; SOLL, R. R.; SCHANCHINGE, H et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic

- respiratory distress syndrome. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 149, n. 6, p. 416-420, 1990.
84. HUDGINS, Roger; BOYDSTON, William R.; HUDGINS, Patricia et al. Intrathecal urokinase as a treatment for intraventricular hemorrhage in the preterm infant. **Pediatric Neurosurgery**. Basel, v. 26, n. 6, p. 281-287, 1997.
 85. IANNUCCI, Thomas A.; BESINGER, Richard E.; FISHER, Susan G. et al. Effect of dual tocolysis on the incidence of severe intraventricular hemorrhage among extremely low-birth-weight infants. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 175, n. 4, p. 1043-1046, 1996.
 86. ILIKKAN, Barbaros; VURAL, Mehmet; YARDIMCI, Demet et al. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 40, n. 2, p. 195-200, 1998.
 87. JOBE, Alan H.; MITCHELL, Brian R. e GUNKEL, J. Harry. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 168, n. 2, p. 508-513, 1993.
 88. KAEMPF, Joseph W.; PORRECO, Richard; MOLINA, Richard et al. Antenatal phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multihospital trial. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 6, p. :933-938, 1990.
 89. KALHAN, Satish; SAKER, Firas. Disorders of the carbohydrate metabolism. In: FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St. Louis : Mosby, 1997. p.1439.
 90. KARI, M. Anelli; HALLMAN, Mikko; ERONEN, Marianne et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. **Pediatrics**, Springfield, v. 93, n. 5, p.730-736, 1994.
 91. KAROTKIN E. H.; KIDO M.; REDDING R. et al. The inhibition of pulmonary maturation in the fetal rabbit by maternal treatment with phenobarbital. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 124, n. 5, p. 529-531, 1976.
 92. KAZZI, Nadya J.; IIAGAN, Nestor B.; LIANG, Keh-Chyang C. et al. Maternal administration of vitamin K does not improve coagulation profile of preterm infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 84, n. 6, p.1045-1050, 1989.
 93. KEZLER, Martin; MONDANIOU, Houchang; BRUDNO, Spencer et al. Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. **Pediatrics**, Springfield, v. 100, n. 4, p. 593-599, 1997.
 94. KIELY, John; SUSSER, Mervyn. Preterm birth, intrauterine growth retardation and perinatal mortality. **American Journal of Public Health**, Washington, v.82, n. 3, p.343-344, 1992.
 95. KIM, Chang-Ryul; VOHR, Betty E OH, William. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 150, n. 7, p. 686-691, 1996.
 96. KIMBERLIN, Debora; HAUTH, John C.; GOLDENBERG, Robert L. et al. The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in < 1000-

- gram infants. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 15, n. 11, p. 635-640, 1998.
97. KUBAN, Karl C., LEVITON, Alan; KRISHNAMOORTHY, Kalpathy S. et al. Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. **Pediatrics**, v. 77, n. 4, p. 443-450, 1986.
 98. KURTIS, Peter; ROSENKRANTZ, Ted e ZALNERAITIS, Edwin. Cerebral blood flow and EEG changes in preterm infants with patent ductus arteriosus. **Pediatric Neurology**, Minneapolis, v. 12, n. 2, p. 114-119, 1995.
 99. KWONG, Melinda S. e EGAN, Edmund A. Reduced incidence of hyaline membrane disease in extremely premature infants following delay of delivery in mother with preterm labor: use of ritodrine and betamethasone. **Pediatrics**, Springfield, v. 78, n. 5, p. 767-774, 1986.
 100. LAROS, Russell K.; KITTERMAN, Joseph A.; HEILBRON, David C. et al. Outcome of very-low-birth-weight infants exposed to β -sympathomimetics in utero. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 164, n. 6, p. 1657-1665, 1991.
 101. LAW, M. R.; WIJEWARDENE, K.; WALD, N. J. Is routine vitamin E administration justified in very-low-birth-weight infants? **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 32, n. 5, p. 442-450, 1990.
 102. LESKO, Samuel M.; MITCHELL, Allen A.; EPSTEIN, Michael F. et al. Heparin use as a risk factor for intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 314, n. 18, p. 1156-1160, 1986.
 103. LEVENE, Malcolm I.; WIGGLESWORTH, Jonathan S.; DUBOWITZ, Victor. Cerebral structure and intraventricular hemorrhage in the neonate: a real-time ultrasound study. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.56, n. 6, p.416-424, 1981.
 104. LEVENE, M. I.; FAWER, C. L.; LAMONT, R. F. Risk factors in the development of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 57, n. 6, p. 410-417, 1982.
 105. LEVENE, Malcolm I. e DECRESPIGNY, L. Classification of intraventricular haemorrhage. **The Lancet**, London, v.1, n. 8325, p. 643, 1983.
 106. LEVITON, Alan; KUBAN, Karl C. K.; PAGANO, Marcello et al. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751 g. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 72, n. 4, p. 571-576, 1988.
 107. LEVITON, Alan; VANMARTER, Linda e KUBAN, Karl C. K. Respiratory Distress Syndrome and intracranial hemorrhage: cause or association? Inferences from surfactant clinical trials. **Pediatrics**, Springfield, v. 84, n. 5, p.915-922, 1989.
 108. LEVITON, Alan. Preterm birth and cerebral palsy: is Tumor Necrosis Factor the missing link? **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 35, n. 6, p. 553-558, 1993.
 109. LEVITON, Alan; KUBAN, Karl C.; PAGANO, Marcello et al. Pre-natal corticosteroid appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birthweight newborn. **Pediatrics**, Springfield, v. 81, n. 9, p. 1083-1088, 1993.

110. LIGGINS, G. C. e ROWIE, R. N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 50, n. 4, p. 515-525, 1972.
111. LIPSCOMB, A. P.; THORNBURN, R. J., REYNOLDS, E. O. R. et al. Pneumothorax and cerebral hemorrhage in preterm infants. **The Lancet**, London v.1, n. 8217,p. 414-416, 1981.
112. LUCHTMAN-JONES, Lori; SCHWARTZ, Alan L; WILSON, David B. Hematologic Problems in the Fetus and Neonate. In: FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St. Louis: Mosby, 1997. p. 1207-1208.
- 113 .MAHER, James E.; CLIVER, Suzzanne P.; GOLDENBERG, Robert L. et al. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 170, n. 3, p. 869-873, 1994.
114. MALLOY, Michael H. e CUTTER, Gary R. The association of heparin exposure with intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 15, n. 3 , p. 185-191, 1995.
115. MANTOVANI, J. F., PASERNAK, J. F., MATHEW O.P. et al. Failure of daily lumbar punctures to prevent the development of hydrocephalus following intraventricular hemorrhage. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 97, n. 3, p. 278-281, 1980.
116. MANZUR, Adnan Y.; LUPTON, Brian, ROLAND, Elke et al. Incidence and management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature newborns. **Annals of Neurology**, Boston, v. 36, n. 3, p. 489, 1994.
117. MARTIN, Christopher G.; SNIDER, Rebecca; KATZ, Steven M. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 101, n. 4, p. 587-593, 1982.
118. MCCORMICK, D. C.; EDWARDS, A. D.; BROWN, G. C. et al. Effect of indomethacin on cerebral oxydized cytochrome oxidase in preterm infants. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 33, n. 6, p. 603-608, 1993.
119. MCMENAMIN, Joseph B.; SHACKELFORD, Gary D.; VOLPE, Joseph J. Outcome of neonatal intraventricular hemorrhage with periventricular echodense lesions. **Annals of Neurology**, Boston, v.15, n. 3, p.285-290, 1984.
120. MENT, L. R.; STEWART, W. B.; SCOTT, D. T. et al. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: randomized indomethacin prevention trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 33, n. 2, p. 179-184, 1983.
121. MENT, Laura R. Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 312, n. 21, p. 1385-1386, 1985.
122. MENT, Laura R.; DUNCAN, Charles C.; EHRENKRANZ Richard A. et al. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 107; n. 6, p. 937-943, 1985.
123. MENT, Laura R.; OH, William, PHILIP, Alistair G. S. et al. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 121, n. 5, p. 776-783, 1992.
124. MENT, Laura R.; OH, William; EHRENKRANZ, Richard A. et al. Risk period for intraventricular hemorrhage of the preterm neonate is independent of gestational age. **Seminars in Perinatology**, v.17, n. 5, p. 338-341, 1993.

125. MENT, Laura R.; OH, William; EHRENKRANZ, Richard A. et al. Low-dose indomethacin therapy and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. **Pediatrics**, Springfield, v. 93, n. 4, p. 543-550, 1994.
126. MENT, Laura R.; OH, William; EHRENKRANZ, Richard A. et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 124, n. 6, p. 951-955, 1994.
127. MENT, Laura R.; STEWART, William B.; ARDITO, Thomas A. et al. Germinal matrix microvascular maturation correlates inversely with the risk period for neonatal intraventricular hemorrhage. **Developmental Brain Research**, v. 84, n. 1, p. 142-149, 1995.
128. MENT, Laura R.; OH, William; EHRENKRANZ, Richard A. et al. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 172, n. 3, p. 795-800, 1995.
129. MILLER, Martha; FANAROFF, Avroy ; MARTIN, Richard. Respiratory Diseases in Preterm and Term Infants. In : FANAROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**. St. Louis : Mosby, 1997. p. 1040-1065.
130. MILLIGAN, D. W. A. Failure of autoregulation and intraventricular hemorrhage in preterm infants. **The Lancet**, London, v. 1, n. 8174, p. 896-898, 1980
131. MORALES, W. J.; KOERTEN J. Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. **Obstetrics and Gynecology** , Chicago, v.68, n. 3, p.295, 1986.
132. MORALES ,W. J.; ANGEL, J. L.; O'BRIEN W. F. et al. The use of antenatal vitamin K in the prevention of early neonatal intraventricular hemorrhage. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 159, n. 3, p. 774, 1988.
133. MORALES, W. J.; ANGEL, J. L.; O'BRIEN, W. F . Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. **Obstetrics and Gynecology** , Chicago, v. 73, n. 5, p. 721-726; 1989.
134. MORRISON, Stuart; FLETCHER, Barry. Diagnostic Imaging. In : FANAROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant**, St. Louis : Mosby, 1997, p. 643.
135. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NIH CONSENSUS STATEMENT, Feb 28-March2, 1994. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. v. 12, n. 2, p. 1-19.
136. NELSON, Karin B. e GREY, Judith. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? **Pediatrics**, Springfield, v. 95, n. 2, p. 263-269, 1995.
137. NELSON, Karin B. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low-birth-weight infants. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 276, n. 22, p. 1843-1844, 1996.
138. NORTON, Mary E.; MERRILL, Jeffrey, COOPER, Bruce A. et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 329, n. 22, p.1602-1607, 1993.

139. OMAR, S. Y.; GREISEN, G.; IBRHAIM M. M. et al. Blood pressure response to care procedures in ventilated preterm infants. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Stockholm, v. 74, n. 6, p. 920-924, 1985.
140. ORSINI, Anthony J.; LEEF, Kathleen H.; COSTARINO, Andrew et al. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 129, n. 1, p. 140-145, 1996.
141. PANETH, Nigel; PINTO-MARTIN, Jennifer; GARDINER, Joseph et al. Incidence and timing of germinal matrix/ intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.137, n. 11, p.1167-1176, 1993.
142. PAPILE, Lu Ann; BURSTEIN, Jerome; BURSTEIN, Rochelle et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a study of infants with birth weight less than 1500grams. **The Journal of Pediatrics**, St Louis, v.92, n.4, p.529-534, 1978.
143. PAPILE, Lu Ann. The relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood handicaps. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 103, n. 2,p. 273, 1983.
144. PAPILE, Lu Ann. Intracranial hemorrhage. In: : FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant.**, St. Louis : Mosby, 1997. p. 891-898.
145. PARTRIDGE, J. Colin; BABCOCK, Diane S.; STEICHEN, Jean J. et al. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 102, n. 2, p. 281-287, 1983.
146. PAUL, David A.; KEPLER, June; LEEF, Kathleen et al. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth- weight infants. **American Journal of Perinatology**, New York, v.15, n. 6, p. 381-386, 1998.
147. PERLMAN, Jeffrey M.; MCMENAMIM, Joseph B.; VOLPE, Joseph J. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome: relation to the development of intraventricular hemorrhage. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 309, n. 4, p. 204-209, 1983.
148. PERLMAN, Jeffrey M.; GOODMAN, Steven; KREUSSER, Katherine L. et al. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 312, n. 21, p. 1353-1357, 1985.
149. PERLMAN, Jeffrey M. e VOLPE, Joseph J. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 140, n. 11, p. 1122-1124, 1986.
150. PERLMAN, Jeffrey M. e VOLPE, Joseph J. Are venous circulatory abnormalities important in the pathogenesis of hemorrhagic and or ischemic cerebral injury? **Pediatrics**, Springfield, v. 80, n. 5, p. 705-711, 1987.
151. PERLMAN, Jeffrey e THACH, Bradley. Respiratory origin of fluctuation in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. **Pediatrics**, Springfield, v. 81, n. 3, p. 399-403, 1988.

152. PERLMAN, Jeffrey M.; RISSER, Richard C. e GEE, Jerry. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. **Pediatric Neurology**, Minneapolis, v. 17, n. 1, p. 29-33, 1997.
153. PERLMAN, Jeffrey M. e RISSER, Richard. Relationship of uric acid concentrations and severe intraventricular hemorrhage/leukomalacia in the premature infant. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 132, n. 3, p. 436-439, 1998.
154. PHILIP, Alistair G. S.; ALLAN, Walter C; TITO, Alison M. et al. Intraventricular hemorrhage in preterm infants : declining incidence in the 1980s. **Pediatrics**, Springfield, v.84, n.5 , p.797-801, 1989.
155. POLLAND, Roland L. Vitamin E for prevention of perinatal intracranial hemorrhage. **Pediatrics**, Springfield, v. 85, n. 5, p. 865-867, 1990.
156. POMERANCE, Jeffrey J.; TEAL, Jeffrey G.; GOGOŁOK, Jacek F. et al. Maternally administered antenatal vitamin K: effect on neonatal prothrombin activity, partial thromboplastin time and intraventricular hemorrhage. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 70, n. 2, p. 235-241, 1987.
157. POURCYROUS, Massroor; LEFFLER, Charles W.; BADA, Henrietta S. et al. Brain superoxide anion generation in asphyxiated piglets and the effect of indomethacin at therapeutic dose. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 34, n. 3, p. 366-369, 1993.
158. PROCIANOY, Renato S.; GARCIA-PRATS Joseph A., ADAMS, James M. et al. Hyaline membrane disease and intraventricular hemorrhage in small for gestational age infants. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 55, n. 7, p. 502-505, 1980.
159. PRYDS, O. e GREISEN, G. Effect of PaCO₂ and hemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. **Acta Paediatrica Scandinavica Suppl.** Stockholm, v. 360, n. 1, p. 33-36, 1989.
160. PRYDS, O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. **Annals of Neurology**, Boston, v. 30, n. 3, p. 321-329, 1991.
161. RAJASEKHAR, Damodara; BARNARD, Marc; BEDNAREK, Francis J. Platelet hiporeactivity in very low birth weight neonates. **Thrombosis and Hemostasis**, Stuttgart-New York, v. 7, n. 5, p. 1002-1007, 1997.
162. RENNIE, J. M.; DOYLE, J. e COOKE, R. W. I. Elevated levels of immunoreactive prostacyclin metabolite in babies who develop intraventricular hemorrhage. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Stockholm, v. 76, n. 1, p. 19-23, 1987.
163. RENNIE, J. M. Cerebral blood flow velocity variability after cardiovascular support in premature babies. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 64, n. 7, p. 897-901, 1989.
164. RENNIE, J. M. e LAM, P. K. L. Effects of ethamsylate on cerebral blood flow velocity in premature babies. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 64, n. 1, p. 46-47, 1989.
165. RENNIE, Janet M. **Neonatal cerebral ultrasound**. Cambridge : Cambridge University Press, 1997.
166. RODWELL, R. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.112, n.5, p.761-767, 1988.

167. ROLAND, Elke H. e HILL, Alan. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus: current and potential future interventions. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 589-605, 1997.
168. ROLBIN, Stephen H.; COHEN, Marsha M.; LEVINTON, Carey M. et al. The premature infant: anesthesia for cesarean delivery. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 78, n. 5, p. 912-917, 1994.
169. ROTH, Jeffrey; RESNICK, Michael B.; ARIET, Mario et al. Changes in survival patterns of very-low-birth-weight infants from 1980 to 1993. **Archives of Pediatric and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 149, n. 12, p.1311-1317, 1995.
170. RUBINO, Cristopher M.; RANSOM, J. Laurence; SHAFFER, Cristopher L. et al. Postnatal pharmacologic prevention of intraventricular hemorrhage: meta-analysis of phenobarbital and indomethacin. **Pediatric Nursing**, v. 23, n. 2, p. 196-204, 1997.
171. SALAFIA, Carolyn M.; MINIOR, Victoria K.; ROSENKRANTZ, Ted S. et al. Maternal, placental and neonatal associations wit early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks' gestation. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 12, n. 6, p. 429-436, 1995.
172. SALIBA, E.; CHANTEPIE, A.; AUTRET, E et al. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics at rest and tracheal suctioning in preterm neonates. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Stockholm, v. 80, n. 6-7, p. 611:-615, 1991.
173. SANOCKA, Ulana; ZAOUK, Adel; DRISCOLL, John et al. Incidence and severity of intracranial hemorrhage in extremely small premature infants. **Pediatric Research**, Baltimore, v, 21, p. 497A, 1987.
174. SHANKARAN, Seetha; BAUER, Charles R.; BAIN, Raymond et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 150, n.5, p. 491-497, 1996.
175. SHANKARAN, Seetha; CEPEDA, Eugene; MURAN, Geraldine et al. Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome I : effect on intracranial hemorrhage. **Pediatrics**, Springfield, v. 97, n. 5, p. 644-648, 1996.
176. SHAVER, David C.; BADA, Henrieta S.; KORONES, Sheldon et al. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 80, n. 5, p. 831-837, 1992.
177. SHAWN N. J., COOKE, R. W. I., GILL, A. B. et al. Randomized trial of routine versus selective paralysis during ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 69; n. 4, p. 479-482, 1993.
178. SHETH, Raj D. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. **Journal of Child Neurology**, v.13, n.6 , p.261-264, 1998.
179. SHLOSSMAN, Philip A.; MANLEY, James S.; SCISCIONE, Anthony et al. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 14, n. 8, p. 449-456, 1997.
180. SILVER, Richard K.; VYSKOCIL, Christine; SOLOMON, Shari L. et al. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants

- delivered before 30 weeks' gestation. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 87, n. 5, p. 683-691, 1996.
181. SINGER, Lynn T.; YAMASHITA, Toyoko S.; HAWKINS, Suzanne et al. Increased incidence of intraventricular hemorrhage and development delay in cocaine-exposed, very low birth weight infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 124, n. 5, p. 765-771, 1994.
 182. SPINILLO, Arsenio; CAPUZZO, Ezio; STRONATI, Mauro et al. Early neonatal complications after elective preterm delivery in hypertensive pregnancies. **Journal of Perinatal Medicine**, New York, v. 23, n. .3, p. 175-181, 1995.
 183. SPINILLO, Arsenio; CAPUZZO, Ezio; OMETTO, Alessnadra et al. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. **Early Human Development**, Limerick, v. 42, n. 1, p. 37-47, 1995.
 184. SPINILLO, Arsenio; OMETTO, Alessandra; BOTTINO, Roberto et al. Antenatal risk factors for germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage in preterm infants. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 60 , n. 1 , p. 13-19, 1995.
 185. SPINILLO, Arsenio; OMETTO, Alessandra, STRONATI, Mauro et al. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 127, n. 3, p. 472-478, 1995.
 186. SVENNINGSSEN, Leif; LINDEMAN, Rolf; e EIDAL, Kristin. Measurements of fetal head compression pressure during bearing down and their relationship to the condition of the newborn. **Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica.**, Stockholm, v. 67, n. 1, p. 129-133, 1988.
 187. SZYMONOWICZ et al Reduction in peri-intraventricular hemorrhage in preterm infants. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 61, n. 5, p.661-665, 1986.
 188. TAVARES, Eduardo Carlos; CORRÊA, Flávia Figueiredo; VIANA, Marcos Borato et al. Hemorragias peri-intraventriculares no pprematuro - fatores predisponentes. CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA (XV : 1996 : Belo Horizonte). **Anais**. Belo Horizonte, 1996.
 189. TEJANI, Nergesh; VERMA, Uma, HAMEED, Chaudhry et al. Method and route of delivery in the low birth weight vertex presentation correlated with early periventricular/intraventricular hemorrhage. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 69, n. 1, p. 1-4, 1987.
 190. THE DEVELOPMENTAL EPIDEMIOLOGY NETWORK INVESTIGATORS. The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 43, n. 1, p. 15-19, 1998.
 191. THE INVESTIGATORS OF THE VERMONT OXFORD TRIALS NETWORK DATABASE PROJECT: Very low birthweight outcomes for 1990. **Pediatrics**, Springfield, v. 91, n. 3, p. 540-545, 1993.
 192. THORP, James A.; FERRETE-SMITH, Denise; GASTON, Laura et al. Combined antenatal vitamin K and phenobarbital therapy for preventing intracranial hemorrhage in newborns less than 34 weeks' gestation. **Obstetrics and Gynecology**, Chicago, v. 86, n. 1, p. 1-8, 1995.

193. VAN BEL, Frank; VAN DER BOR, Margot; STIJNEN, Theo et al. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. **Pediatrics**, Springfield, v. 84; n. 5, p. 802-807, 1989.
194. VAN DER BOR, Margot; VAN BEL, Frank; LINEMAN, Ria et al. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 140, n. , p. 1125-1130, 1986.
195. VAN DER BOR, Margot; MA, Ellen J.; WALTHER, Frans J. Cerebral blood flow velocity after surfactant instillation in preterm infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 118, n. 2, p. 285-287, 1991.
196. VENTRICULOMEGALY TRIAL GROUP. Randomized trial of early tapping in neonatal post hemorrhagic ventricular dilatation. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 65, n. 1, p. 3, 1990.
197. VENTRICULOMEGALY TRIAL GROUP. Randomized trial of early tapping in neonatal post-hemorrhagic ventricular dilatation: results at 30 months. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 70, p. 129, 1994.
198. VERMA, Uma; TEJANI, Nergesh; KLEIN, Susan et al. Obstetrics antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 176, n. 2, p. 275-281, 1997.
199. VOHR, B. e MENT, L. R. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. **Early Human Development**, Limerick, v. 44, n. 1, p. 1-16, 1996.
200. VOLPE, Joseph J. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant: neuropathology and pathogenesis. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 361-385, 1989.
201. VOLPE, Joseph J. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant: diagnosis, prognosis and prevention. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 387-411, 1989.
202. VOLPE, Joseph J. Brain injury caused by intraventricular hemorrhage: is indomethacin the silver bullet for prevention? **Pediatrics**, Springfield, v.93, n. 4 , p. 673-676, 1994.
203. VOLPE, Joseph. Intracranial hemorrhage : germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: _____, **Neurology of the newborn**. Philadelphia : W. B. Saunders, 1995, p.403-463.
204. VOLPE, Joseph J. Brain injury in the premature infant: neuropathology, clinical aspects, pathogenesis and prevention. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 567-587, 1997.
205. WEEKS, JONATHAN W.; MAILHES, John B. e LEWIS, David F. Antenatal indomethacin exposure and neonatal intraventricular hemorrhage: a side effect or an association? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 176, n. 5, p. 1122-1123, 1997.
206. WELLS, John T. e MENT, LAURA R. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. **Early Human Development**, Limerick, v.42, n. 3, p. 209-233, 1995.
207. WHITELAW, A.; RIVERS, R. P.; CREIGHTON, L. et al. Low dose intraventricular fibrinolytic treatment to prevent post-hemorrhagic

- hydrocephalus. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 67, n. 1, p. 12, 1992.
208. WHITSETT, Jeffrey A.; PRYHUBER, Gloria S.; RICE, Ward R. et al. Acute Respiratory Disorders. In : AVERY, Gordon B.; FLETCHER, Mary Ellen; MACDONALD, Mhairi G. **Neonatology : Pathology and Management of the Newborn**. Philadelphia : Lippincott, 1994, p.429-452.
209. WILCOX, Allen; SKJOERVEN, Rolv. Birth weight and perinatal mortality - the effect of gestational age. **American Journal of Public Health**, Washington, v.82, n.3 , p.378-382, 1992.
210. WISWELL, Thomas E.; GRAZIANI, Leonard J.; KORNHAUSER, Michael S. et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. **Pediatrics**, Springfield, v. 98, n. 6, p. 1035-1043, 1996.
211. YOUNKIN, D. P.; REIVICH M.; JAGGI, J. L . The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism** v. 7 , n. 3, p. 295-299, 1987.
212. ZAHKA, Kenneth; PATEL, Chandrakant. Congenital Defects. IN : FANARROFF, Avroy; MARTIN, Richard. **Neonatal-Perinatal Medicine**. Diseases of the Fetus and Infant. St. Louis : Mosby, 1997. p.1137-1157.
213. ZANCHET, Cecília Margarida; ANTONIUK, Sérgio, BRUCK, Isac et al. Ultrasonografia e hemorragia intraventricular em Neonatologia. CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA (XVI : Salvador). **Anais**. Salvador, 1998.

ANEXO 1 - PREVALÊNCIA DE HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E AVALIAÇÃO DE SEUS FATORES DE RISCO - TERMO DE INFORMAÇÃO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

Os recém-nascidos que nascem antes da data esperada, isto é, aqueles que nascem antes que se completem 37 semanas de gravidez, são chamados recém-nascidos prematuros.

Os bebês prematuros são muito frágeis e têm poucas defesas. Por este motivo, estes bebês têm alto risco de desenvolver infecções e doenças que podem afetar o funcionamento dos pulmões, do coração, dos intestinos, dos rins e do cérebro. Isto ocorre porque o organismo destes recém-nascidos é imaturo e não está “preparado” para funcionar normalmente.

Uma das complicações que ocorrem em alguns recém-nascidos prematuros chama-se **“hemorragia intraventricular”**. Quando um bebê sofre uma “hemorragia intraventricular”, significa que ele apresenta um sangramento em uma região do cérebro chamada ventrículo, ou em uma região próxima a ele.

Este sangramento ocorre porque as veias e artérias dos recém-nascido prematuros são bastante finas e delicadas e podem se romper facilmente, provocando nestes bebês uma espécie de “derrame cerebral”.

O sangramento cerebral pode ser pequeno ou pode afetar uma parte grande do cérebro dos recém-nascidos prematuros. Quanto maior o sangramento, mais sérias serão as conseqüências para o bebê, pois ele pode correr risco de vida e de sofrer lesão cerebral que afete o seu desenvolvimento futuro.

Entretanto, só é possível saber com certeza se um recém-nascido tem “hemorragia intraventricular” através de exames que mostrem a imagem do cérebro. O melhor exame que pode ser feito para fazer esta avaliação no recém-nascido é chamado “ecografia cerebral” (também chamado “ultra-sonografia cerebral”). Este exame é feito através da “moleira” do recém-nascido e não traz para ele nenhum risco, dor, nem prejudica a sua saúde. Este exame também é importante para definir o tamanho do sangramento.

No Berçário do Hospital de Clínicas a ecografia cerebral é feita normalmente em todos os prematuros, pelo menos uma vez por semana, como parte da rotina de seu atendimento.

Os médicos em todo o mundo estão estudando em que momento a “hemorragia intraventricular” acontece e quais fatores aumentam a chance da mesma ocorrer. Quando se conseguir responder a estas perguntas, será possível tomar atitudes ou até descobrir remédios

que diminuam o risco de ocorrer uma “hemorragia intraventricular”. Isto trará grande benefício aos recém-nascidos prematuros que atualmente têm risco de falecer ou ficar com problemas neurológicos quando são vítimas de “hemorragia intraventricular”.

No Hospital de Clínicas está sendo desenvolvido um estudo para avaliar a ocorrência de hemorragia intraventricular em recém-nascidos prematuros e também procurar descobrir o que a provocou.

Os bebês que participam deste estudo fazem o exame de “ecografia cerebral” 1 vez ao dia na primeira semana de vida, no 10º e 14º dias de vida depois 1 vez por semana até ele ter alta do berçário.

O tratamento dos bebês que tomam parte deste estudo é exatamente igual a de qualquer recém-nascido prematuro internado no berçário.

O acompanhamento médico dos bebês que participarem deste estudo, tendo apresentado ou não hemorragia intraventricular, está garantido. Serão marcadas consultas, e, se necessário novos exames para continuar avaliando o bebê após alta hospitalar.

Havendo qualquer dúvida ou dificuldade, em qualquer momento do estudo podem ser prestados novos esclarecimentos aos responsáveis, pela Dra. Regina Guimarães na UTI Neonatal (3º andar do prédio da maternidade do Hospital de Clínicas, telefone 3601825)

As informações obtidas durante o estudo têm caráter confidencial, isto é, só serão de conhecimento da equipe médica que estiver envolvida nos cuidados diretos do bebê, estando assegurado que nem os pais, nem a criança serão identificados.

**ANEXO 2 - AUTORIZAÇÃO PARA INCLUSÃO DE PACIENTE NO ESTUDO
“PREVALÊNCIA DE HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS E AVALIAÇÃO DE SEUS FATORES DE RISCO”**

Eu, _____, portador do documento _____, de número _____, responsável pelo paciente _____, cujo registro no Hospital de Clínicas é _____, declaro ter sido devidamente esclarecido por escrito e verbalmente, a respeito do estudo “*PREVALÊNCIA DE HEMORRAGIA PERI E INTRAVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E AVALIAÇÃO DE SEUS FATORES DE RISCO*” que está sendo realizado pelos médicos Regina Cavalcante da Silva e Sérgio Antoniuk, e dou o meu livre consentimento para que o paciente acima citado faça parte do referido estudo.

Fui informado também do caráter confidencial das informações prestadas e de que terei acesso a novos esclarecimentos sempre que se fizer necessário.

Curitiba, __ de _____ de _____

Assinatura: _____

DADOS MATERNOS :

NOME: _____ RG : _____ IDADE: ____

ENDEREÇO : _____ TEL: _____

RAÇA : (1) BRANCA (2) NEGRA (3) PARDA (4) AMAR. (5) NE

GESTA: _____ PARA: _____ CST: _____ ABORTOS: _____ NM: ____

DOENÇAS: _____

GESTAÇÃO

PRÉ-NATAL: (1) SIM (2) NÃO

(1) HC (2) OUTROS AONDE ? _____ Nº CONS. ____

COMPLICAÇÕES DA GESTAÇÃO:

(1) DHEG LEVE (2) DHEG GRAVE (3) ECLÂMPSIA (4) HAC

(5) DM – GRAU (6) AMNIOREXIS PT (7) HEMORRAGIA (8) ITU SUSPEITA

(9) ITU CONFIRMADA (12) INFECÇÃO SUSPEITA (11) INFECÇÃO (12) _____

LOCAL _____ CONFIRM. _____

(13) INCOMP. ISTMOCERV (14) ISOIMUNIZAÇÃO RH (15) RCIU (16) OLIGODRÂM. _____

AMEAÇA ANTERIOR DE TP PREMATURO ?

(1) SIM (2) NÃO INÍCIO TP PREMATURO : SEMANAS DE IG

DROGAS PARA INIBIÇÃO: _____ DOSE _____ TEMPO _____

SUCESSO NA INIBIÇÃO : (1) SIM (2) NÃO

USO DE DROGAS

TABAGISMO (1) S (2) N (3) D DOSE (CIGARROS/DIA) _____ TEMPO: ____

ETILISMO (1) S (2) N (3) D COPOS/DIA _____ TIPO: _____ TEMPO: ____

MACONHA (1) S (2) N (3) D DOSE (CIGARROS/DIA) _____ TEMPO: ____

COCAÍNA (1) S (2) N (3) D FREQ.: _____ VIA: _____ TEMPO: ____

CORTICÓIDE (1) S (2) N (3) D DOSE: _____ Nº DOSE: _____ TEMPO: ____

FENOBARBITAL	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____
ANTICONV.	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____
ANTICOAGUL.	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____
OUTRO 1	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____
OUTRO 2	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____
OUTRO 3	(1) S	(2) N	(3) D	DOSE (MG/DIA): _____	TEMPO: _____

CAUSA DA PREMATURIDADE :

- | | | |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------|
| (1) DHEG GRAVE | (2) ECLÂMPSIA | (3) DPP |
| (4) PP | (5) AMNIORREXIS PREMATURA | (6) GEMELARIDADE |
| (7) SFA | (8) INFECÇÃO SUSPEITA | (9) INFECÇÃO
CONFIRMADA |
| (10) INDETERMINADA | (11) OLIGODRÂMIO | (12) RCIU |
| (13) ISO RH | (14) INCOMP. ISTMO CERVICAL | (15) |

CONDIÇÕES DO PARTO

BOLSA ROTA ? (1) SIM (2) NÃO DURAÇÃO (HORAS):

TRABALHO DE PARTO ? (1) SIM (2) NÃO DURAÇÃO (HORAS):

INDUÇÃO DO TP ? (1) SIM (2) NÃO DURAÇÃO (HORAS):

DROGA : _____ DOSE : _____

INDICAÇÃO _____

PARTO : (1) VAGINAL (2) VAG ± (3) CST (4) CST ± (5) NE

FCP

FCP

APRESENTAÇÃO (1) (2) PÉLVICO (3) CÓRMICO (4) NE

CEFÁLICO

ANESTESIA : (1) LOCAL (2) PERI (3) RAQUI (4) GERAL (5) NE

INDICAÇÃO CST (1) DHEG (2) (3) DPP (4) PP (5)

GRAVE

ECLAMPSIA.

GEMELAR

(6) SFA (7) NÃO (8) PÉLVICO (9) (10) OLIGOD.

INDUZIU

ITERATIVA

± RCIU

(11) AMN. PT (12) ISO RH (13) (14) (15)

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

RN : _____ RG : _____

DN : _____ HORA : _____ LOCAL : (1) HC (2) _____ ADM: _____
(H/D VIDA)

SEXO : (1) MASCULINO (2) FEMININO

(1) AIG (2) PIG (3) GIG

:

(1) NÃO GEMELAR (2) GÊMEO 1 (3) GÊMEO 2 (4) GÊMEO 3 (5) GÊMEO 4

PESO : _____ G IG CRONO _____ IG ECO _____ PARKIN: _____ BALLARD: _____

APGAR 1' _____ APGAR 5' _____ APGAR 10' _____ APGAR 15' _____

REANIMAÇÃO : (1) NENHUMA (2) O2 INALATÓRIO (3) VM
(4) VM ± MC (5) IT (6) IT ± MC
(7) IT ± MC ± DROGAS (8) IGNORADA (9) _____

DIAGNÓSTICOS		COD.
PRINCIPAL		
SECUNDÁRIOS		

PRIMEIRAS 8 HORAS DE VIDA

RN :

DE:	(H)	DIA	ÀS	DIA
-----	-----	-----	----	-----

PLQ								
-----	--	--	--	--	--	--	--	--

PROCEDIMENTOS							
DROGAS							
DIAGNÓSTICOS							
ENTRE 8 E 24 HORAS DE VIDA							

RN :							
DE:		(H)	DIA		ÀS		(H) DIA

EXAME	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22	23-24
PC								
FC								
PAS								
PAD								
SAT								
APNEIA								
INSAT.								
FR								
SUPPORT								
FIO2								
PIP								
PEEP								
PAM								

EXAME								
PH								
PCO2								
PO2								
BIC								
BE								
NA								
K								
CALCIO								
GLICOS								
AC LAT								
VG								
LEUCO								
PLQ								

PROCEDIMENTOS							
DROGAS							
DIAGNÓSTICOS							

AC LAT												
VG												
LEUCO												
PLQ												

PROCEDIMENTOS							
DROGAS							
DIAGNÓSTICOS							

OUTROS EXAMES

FUNDO DE OLHO

IDADE _____ GRAU : _____

EEG

IDADE _____ RESULTADO : _____

IDADE _____ RESULTADO : _____

TAC

IDADE _____ RES: _____

EVOLUÇÃO FINAL

TEMPO DE VM _____ **NÚMERO DE VM** _____

TEMPO DE O2 _____ **TEMPO DE O2 > 60%** _____

TEMPO DE INTERN. _____

(1) ALTA

IDADE : _____ PESO : _____

(2) ÓBITO

IDADE : _____

CAUSA:

(1) SEPSIS

(2) HIC

(3) HEMO PULM

(4) SDR

(5) ECN

(6)

(7)

(8)

ANEXO 4: FREQUÊNCIA E NÚMERO DE CASOS EM QUE HOUE ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL POR PARTE DAS MÃES, SEGUNDO AS DFERENTES FAIXAS DE PESO DOS SEUS RECÉM-NASCIDOS (n=146).

CARACTERÍSTICAS MATERNAS	NÚMERO DE CASOS	FREQUÊNCIAS (%)
< 1000 g	10/15	66,7
1001 – 1500 g	38/43	88,4
1501-2000 g	66/70	94,3
> 2000 g	18/18	100,0
TOTAL	132/146	90,4

p = 0,004 pelo teste do qui-quadrado

ANEXO 5: NÚMEROS ABSOLUTOS E PERCENTUAIS (ENTRE PARÊNTESES) DOS ESCORES DE APGAR DE 1^o MINUTO DE VIDA NAS DIFERENTES CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=141).

ESCORE DE APGAR	< 1000 G	1001-1500 G	1501-2000 G	> 2000 G
Apgar ≤ 3	10/14 (71,4%)	8/40 (20,0%)	7/69 (10,1%)	0/18 (-)
Apgar 4 a 7	4/14 (28,6%)	10/40 (25,0%)	23/69 (33,3%)	7/18 (38,9%)
Apgar > 7	0/14 (-)	22/40 (55,0%)	39/69 (56,5%)	11/18 (61,1%)
TOTAL DE CASOS	14	40	69	18

P = 0,00000

ANEXO 6: NÚMEROS ABSOLUTOS E PERCENTUAIS (ENTRE PARÊNTESES) DOS ESCORES DE APGAR DE 5^o MINUTO DE VIDA NAS DIFERENTES CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=141).

ESCORE DE APGAR	< 1000 G	1001-1500 G	1501-2000 G	> 2000 G
Apgar \leq 3	2/14 (14,3%)	0/40 (-)	0/69 (-)	0/18 (-)
Apgar 4 a 7	9/14 (64,3%)	8/40 (20,0%)	4/69 (5,8%)	0/18 (-)
Apgar > 7	3/14 (21,4%)	32/40 (80,0%)	65/69 (94,2%)	18/18 (100,0%)
TOTAL DE CASOS	14	40	69	18

P = 0,00000

ANEXO 7: NÚMEROS ABSOLUTOS E PERCENTUAIS DE CASOS EM QUE FORAM NECESSÁRIAS MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO PARA AS DIFERENTES CATEGORIAS DE PESO DE NASCIMENTO (n=146).

MANOBRAS DE REANIMAÇÃO	< 1000 G	1001-1500 G	1501-2000 G	> 2000 G
Nenhuma ou O₂ inalatório	2/15 (13,3%)	34/43 (79,1%)	48/70 (68,6%)	16/18 (88,9%)
Ventilação sob máscara	8/15 (53,3%)	8/43 (18,6%)	19/70 (27,1%)	2/18 (11,1%)
Intubação traqueal	5/15 (33,3%)	1/43 (2,3%)	3/70 (4,3%)	0/18 (-)
TOTAL	15	43	70	18

P = 0,00000

ANEXO 8: PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL (MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO) DOS RECÉM-NASCIDOS COM PESO DE NASCIMENTO INFERIOR A 1000 G.

	N^o DE CASOS	MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO
Peso de Nascimento (g)	15	795,7 ± 173,2
Cronológica (semanas)	11	27,4 ± 3,5
Ultra-sonografia pré-natal (semanas)	8	26,7 ± 2,0
Método de Ballard (semanas)	15	28,3 ± 1,6

ANEXO 9: DIAGNÓSTICOS MAIS FREQUENTES ATRIBUÍDOS AOS RECÉM-NASCIDOS COM PESO E NASCIMENTO INFERIOR A 1000 g (n=146).

DIAGNÓSTICOS	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIAS (%)
Asfixia	6/15	40,0
Síndrome de desconforto respiratório	6/15	40,0
Canal arterial patente	5/15	33,3
Sepsis	4/15	26,67

ANEXO 10: VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL NOS GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EXTREMOS COM E SEM HPIV.

PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL	COM HPIV	SEM HPIV
Peso de nascimento (g)	841,7 ± 149,8	765,0 ± 189,2
Idade gestacional cronológica (semanas)	28,6 ± 4,5	26,3 ± 2,3
Idade gestacional - Ballard (semanas)	29,5 * ± 1,2	27,6 * ± 1,4
TOTAL DE CASOS	6	9

* p = 0,02 pelo teste t de Student

ANEXO 11: DISTRIBUIÇÃO DAS HPIV QUANTO A SUA GRAVIDADE, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DE PAPILE ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS COM PESO DE NASCIMENTO INFERIOR A 1000 g.

GRAU HPIV	NÚMERO DE CASOS
Grau I	2
Grau II	1
Grau III	2
Grau IV	1
TOTAL	6

ANEXO 12: RESULTADO FINAL DAS ULTRA-SONOGRAFIAS CEREBRAIS TRANSFONTANELA REALIZADAS NOS RECÉM-NASCIDOS GEMELARES DO GRUPO DE ESTUDO (n=31).

CASOS	GÊMEO 1	GÊMEO 2	GÊMEO 3
1. RN 1 E 2 C.G	GRAU I	NORMAL	-
2. RN 1 E 2 J.S.	NORMAL	NORMAL	-
3. RN 1 E 2 M.R.G	NORMAL	GRAU I	-
4. RN 1 E 2 I.P.F	GRAU I	NORMAL	-
5. RN 1 E 2 M.G.J.	GRAU I	NORMAL	-
6. RN 1,2 E 3 R.S.J.	NORMAL	NORMAL	NORMAL
7. RN 1 E 2 N.M.	NORMAL	NORMAL	-
8. RN 1 E 2 F.V.	GRAU I	GRAU I	-
9. RN 1 E 2 E.F.L.	GRAU I	NORMAL	-
10. RN 1 E 2 M.H.P.	NORMAL	NORMAL	-
11. RN 1 E 2 E.P.	NORMAL	NORMAL	-
12. RN 1 E 2 L.A.G.	GRAU I	GRAU I	-
13. RN 1 E 2 N.A.N.	NORMAL	NORMAL	-
14. RN 1 E 2 L.F.S.	NORMAL	GRAU I	-
15. RN M.G.	ÓBITO FETAL*	NORMAL	-

* ÓBITO FETAL = não foi admitido no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas - UFPR.