

# Frequência de hemorragia peri-intraventricular e seus fatores associados em recém-nascidos prematuros

Frequency of peri-intraventricular hemorrhage and its associated factors in premature newborns

Evelyn Arrais Guzman<sup>1</sup>, José Ricardo Dias Bertagnon<sup>2</sup>, Yara Juliano<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar a frequência de hemorragia peri-intraventricular e levantar seus fatores associados em recém-nascidos prematuros.

**Métodos:** Realizou-se um estudo transversal com levantamento de prontuários de recém-nascidos prematuros que realizaram ultrassonografia transfontanelar no ano de 2007 em um hospital da periferia da zona sul da cidade de São Paulo. **Resultados:** Foram encontradas frequência de 50% entre os recém-nascidos prematuros que realizaram ultrassonografia transfontanelar e frequência de 15,35% dentre todos os recém-nascidos prematuros nesse hospital no ano de 2007. Observaram-se, como fatores associados à hemorragia intracraniana estatisticamente significativos, idade gestacional menor que 32 semanas, ausência de assistência ao pré-natal, necessidade de ventilação mecânica invasiva, infecção, infusão de derivados sanguíneos, doença de membranas hialinas, hiponatremia e hiperglicemia. **Conclusões:** A frequência de hemorragia peri-intraventricular foi de 50% nos pacientes de risco e de 15,35% entre todos os recém-nascidos prematuros e seus fatores associados foram idade gestacional menor que 32 semanas, ausência de assistência ao pré-natal, necessidade de ventilação mecânica invasiva, infecção, infusão de derivados sanguíneos, doença de membranas hialinas, hiponatremia e hiperglicemia.

**Descritores:** Hemorragias intracranianas/epidemiologia; Fatores de risco; Prematuro; Ultrassonografia; Respiração artificial

## ABSTRACT

**Objective:** To identify the frequency of intracranial hemorrhage and its associated factors in premature newborns. **Methods:** A cross-sectional study based on a survey of medical records of premature neonates submitted to transfontanelar ultrasound at a hospital located in a southern neighborhood of the city of São Paulo, in 2007. **Results:** A 50% rate of intracranial hemorrhage was found among

premature newborns submitted to transfontanelar ultrasound, and 15.35% among all premature babies born in this hospital in 2007. The statistically significant factors associated to intracranial hemorrhage were gestational age less than 32 weeks, absence of prenatal care, invasive mechanical ventilation, infection, blood transfusion, hyaline membrane disease, hyponatremia and hyperglycemia. **Conclusions:** The frequency of peri-intraventricular hemorrhage was 50% in patients at risk and 15.35% among all premature babies; the associated factors were gestational age less than 32 weeks, absence of prenatal care, need of invasive mechanical ventilation, infection, blood transfusion, hyaline membrane disease, hyponatremia and hyperglycemia.

**Keywords:** Intracranial hemorrhages/epidemiology; Risk factors; Infant, premature; Ultrasonography; Respiration, artificial

## INTRODUÇÃO

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) representa um grande problema em recém-nascidos prematuros, dada sua frequência, gravidade e prognóstico.

Estudos têm mostrado uma frequência de 13 a 29,8% em recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG) e de até 44,68% dentre todos os prematuros<sup>(1-6)</sup>.

A HPIV ocorre particularmente em recém-nascidos prematuros, pois esses pacientes possuem a matriz germinativa subependimária, um tecido imaturo composto por células germinativas, localizado na região subependimária dos cornos anteriores dos ventrículos laterais. Esse tecido é ricamente vascularizado e seus vasos são de finas paredes, estando sujeitos à lesão por alterações no fluxo sanguíneo cerebral. O sangramento pode ficar restrito a essa região, ou romper a parede ependimária.

Trabalho realizado no Hospital Geral do Grajaú da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor; Médico neonatologista do Hospital Estadual do Grajaú Professor Liberato John Alphonse Di Dio; Professor titular da Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutora; Professora Titular da Disciplina de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro – UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Evelyn Arrais Guzman – Avenida Epitácio Pessoa, 555, apto. 81 – Aparecida – CEP 11030-601 – Santos (SP), Brasil – Tel.: (13) 3238-6453 – e-mail: evelynaguzman@yahoo.com.br

Data de submissão: 24/2/2010 - Data de aceite: 9/6/2010

ria e cair no ventrículo lateral. A matriz germinativa subependimária não é encontrada em recém-nascidos a termo, pois as células germinativas que a compõem migram para regiões mais superficiais do encéfalo com a maturação do feto<sup>(1,2,7-9)</sup>.

Vários fatores de risco são associados à HPIV, como baixa IG, baixo peso de nascimento, falta de administração pré-natal de corticoides, via de parto vaginal, baixo índice de Apgar de primeiro e quinto minuto, necessidade de ventilação mecânica, administração de derivados sanguíneos, presença de sépsis neonatal, hipotensão, apneia, pneumotórax, doença da membrana hialina, persistência do canal arterial, acidose, hipercapnia, uso de bicarbonato, dopamina, surfactante, cateterismo umbilical e altos números de aspiração endotraqueal<sup>(2-4,10,11)</sup>.

Na maioria dos casos, a HPIV ocorre nos primeiros dias de vida do recém-nascido, e o quadro clínico depende da gravidade da hemorragia. Papile, em 1978, classificou a HPIV em 4 graus, sendo grau I: hemorragia na matriz germinativa; grau II: hemorragia intraventricular; grau III: hemorragia intraventricular com dilatação ventricular; grau IV: hemorragia intraparenquimatosa e intraventricular. Os graus I e II, via de regra, são subclínicos, e nos graus III e IV ocorre o comprometimento abrupto do estado geral do recém-nascido, anemia aguda, abaulamento da fontanela bregmática, crises convulsivas, tendo como principal complicação a hidrocefalia<sup>(9)</sup>. Como a HPIV pode evoluir de graus menores para maiores, destaca-se a importância do diagnóstico precoce, mesmo em recém-nascidos prematuros com a doença subclínica<sup>(1,9)</sup>.

O método diagnóstico mais utilizado tem sido a ultrassonografia transfontanelar, mostrando-se efetiva para o diagnóstico e seguimento desses pacientes. Como vantagens, destacam-se a facilidade de manuseio e de avaliação, a mobilidade do aparelho e ser método não-invasivo<sup>(12-14)</sup>.

A HPIV pode levar a graves consequências, como dificuldades na aprendizagem, distúrbios mentais, visuais e auditivos, alteração no desenvolvimento da linguagem e do sistema motor, hidrocefalia (25%), paralisia cerebral (66%) e alta mortalidade (30%)<sup>(1-6)</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi identificar a frequência de HPIV e seus fatores associados em recém-nascidos prematuros.

## MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética da Instituição, teve início um estudo transversal de levantamento de dados

com base em prontuários, junto ao serviço de Arquivo Médico e Estatística, de pacientes recém-nascidos prematuros ( $n = 351/2.036$  ou 17,2%). Foram selecionados aqueles que realizaram ultrassonografia transfontanelar no período de 1º de Janeiro a 31 de Dezembro do ano de 2007, de acordo com os registros no Setor de Ultrassonografia, compondo amostra de 77 pacientes, excluindo-se 3 por falta de acesso ao prontuário, totalizando 74 pacientes que constituíram a amostra.

Considerou-se prematuro o recém-nascido que nasce antes de completar a 37ª semana de IG, ou seja, até 36 semanas e 6 dias.

Foram considerados critérios de inclusão para o estudo aqueles que, segundo rotina do Serviço, são considerados de risco para pesquisa de HPIV e indicam a realização de ultrassonografia transfontanelar: recém-nascidos com IG < 32 semanas; recém-nascidos de 32 a 34 semanas de IG, com ausência de pré-natal; uso de corticoide pré-natal; ventilação mecânica; anoxia grave; presença de infecção; presença de distúrbio metabólico; e naqueles recém-nascidos prematuros com mais de 34 semanas com anoxia grave que necessitaram de uso de ventilação.

Para a coleta de dados, utilizou-se protocolo contendo as variáveis: IG (segundo Capurro ou novo método de Ballard)<sup>(15-16)</sup>; via de parto; gênero; administração pré-natal de corticoides; assistência ao pré-natal; peso de nascimento, adotando a classificação de peso ao nascimento em  $\geq 2.500$  g, entre 1.501 e 2.500 g, entre 1.001 e 1.500 g, e  $\leq 1.000$  g; classificação de peso por IG (abaixo do percentil 10 para a idade gestacional = pequeno para a idade gestacional, PIG; entre percentil 10 e 90 = adequado para idade gestacional, AIG); boletim de Apgar de primeiro e quinto minuto; necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI); presença de distúrbio metabólico (cálcio sérico, sódio sérico e glicemia); infecção neonatal; administração de derivados sanguíneos; doença da membrana hialina; síndrome do pulmão úmido; displasia broncopulmonar; persistência do canal arterial; retinopatia da prematuridade; enterocolite necrosante; e osteopenia da prematuridade.

Para análise dos dados, utilizou-se o programa Epi Info 6.0, cálculo do  $\chi^2$  e teste de Fisher, com nível de significância  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foi estudada amostra de 74 pacientes, o que representou 96,10% dos recém-nascidos prematuros de risco. Destes, 41,9% eram do gênero masculino; 58,1% tinham peso de nascimento entre 1.501 e 2.500 g; 27,0% tinham peso de nascimento entre 1.001 e 1.500 g; 10,8% tinham menos que 1.000 g; 32,4% apresentavam IG menor que 32 semanas; 85,1% menor que 35

semanas; 27,0% tinham ausência de pré-natal; 12,2% foram a óbito durante a permanência hospitalar; 31,1% apresentaram-se pequenos para a IG; 60,8% nasceram por parto vaginal; 66,2% ficaram em VMI e 9,5% receberam corticoide no pré-natal.

Quatro pacientes tiveram nascimento domiciliar e não receberam nota de Apgar. Dentre os 70 restantes, 6,7% apresentaram Apgar de primeiro minuto menor que 3; e 2,8% Apgar de quinto minuto menor que 5. Dos 74 pacientes, 13,5% apresentaram hipoglicemia; 14,9% hiponatremia; 12,2% hiperglicemia; 8,1% hipocalcemia; 63,5% infecção neonatal; 86,5% doença da membrana hialina; 12,2% displasia broncopulmonar; 20,3% síndrome do pulmão úmido; 16,2% persistência do canal arterial; 2,7% osteopenia da prematuridade; 6,7% enterocolite necrosante. Dos 42 recém-nascidos prematuros em que foi realizado exame de fundo de olho, 38,1% apresentaram retinopatia da prematuridade (Tabela 1).

**Tabela 1.** Frequência de afecções na população estudada (n = 74)

Afecções	n	F (%)
Apgar < 3 no primeiro minuto	5	6,7
Apgar < 5 no quinto minuto	2	2,8
Hipoglicemia	10	13,5
Hiponatremia	11	14,9
Hiperglicemia	9	12,2
Hipocalcemia	6	8,1
Infecção neonatal	47	64,5
DMH	64	86,5
DBP	9	12,2
SPU	15	20,3
PCA	12	16,2
OPP	2	2,7
ECN	5	6,7
ROP	16	38,1
VMI	49	66,2

DMH: doença da membrana hialina, DBP: displasia broncopulmonar, SPU: síndrome do pulmão úmido, PCA: persistência do canal arterial, OPP: osteopenia da prematuridade, ECN: enterocolite necrosante, ROP: retinopatia da prematuridade, VMI: ventilação mecânica invasiva.

Dentre os 74 pacientes estudados, 37 apresentaram HPIV (50%). Encontrou-se associação significativa com HIPV em recém-nascidos prematuros que tiveram necessidade de VMI, ausência de pré-natal, presença de infecção, infusão de derivados sanguíneos, presença de doença da membrana hialina, presença de hipona-

tremia pelo teste do  $\chi^2$  (Tabela 2) e hiperglicemia pelo teste exato de Fischer = 0,1405.

**Tabela 2.** Fatores associados à HPIV

Fatores associados à HPIV	$\chi^2$	Valor p
Necessidade de VMI	17,458	0,001
Ausência de pré-natal	6,852	0,01
Presença de infecção	13,121	0,005
Infusão de derivados sanguíneos	32,291	0,0005
Presença de DMH	11,563	0,001
Presença de hiponatremia	5,232	0,005

HPIV: hemorragia peri-intraventricular, VMI: ventilação mecânica invasiva, DMH: doença da membrana hialina

Não se observou associação da HPIV com o gênero, o óbito durante a permanência hospitalar, o fato de ser PIG, a via de parto, o uso de corticoide pré-natal, o boletim de Apgar de primeiro ou quinto minuto, a displasia broncopulmonar, a síndrome do pulmão úmido, a persistência do canal arterial, a osteopenia da prematuridade, a retinopatia da prematuridade, a presença de hipocalcemia e hipoglicemia.

De acordo com o peso de nascimento, nenhum recém-nascido prematuro com peso > 2.500 g (n = 3) apresentou HIPV. Apresentaram HPIV: 32,5% dos recém-nascidos prematuros entre 1.501 e 2.500 g; 75,0% entre 1.001 e 1.500 g; e 100% abaixo de 1.000 g. Comparando a amostra à população de recém-nascidos prematuros vivos no hospital (n = 351), a presença de HPIV em recém-nascidos com peso de 1.501 a 2.500 g ocorreu em 4,8%; entre 1.001 e 1.500 g em 27,0%; e abaixo de 1.000 g em 100,0% dos casos. Considerando-se os menores que 1.500 g, em relação ao total de prematuros, foi de 7,9% ou 28/351 (Tabela 3).

Em relação à IG, 87,5% dos recém-nascidos menores que 32 semanas deste estudo apresentaram HPIV, frequência essa que apresentou diferença estatisticamente significativa (p < 0,0005) em relação aos prematuros com IG entre 32 e 37 semanas. Quando comparados à população de todos os recém-nascidos menores de 32 semanas nascidos no ano de 2007 no Hospital Geral do Grajaú (n= 43), a frequência foi de 48,8%. Entre recém-nascidos com 32 a 37 semanas de IG, 32% apresentaram HPIV, totalizando uma frequência, dentre a população de prematuros, de 15,3% (Tabela 4).

**Tabela 3.** Presença de HPIV segundo classificação de peso

Peso (g)	HPIV		Total de casos	Frequência relativa de HPIV específica/grupo (%)	População total segundo faixas de peso	Frequência relativa (%) entre os prematuros (n = 351)
	Sim	Não				
> 2.500	0	3	3	0	1.685	0
1.501 a 2.500	14	29	43	32,5	289	4,8
1.001 a 1.500	15	5	20	75	54	27
< 1.000	8	0	8	100	8	100
Total	37	37	74		2.036	1,8

HPIV: hemorragia peri-intraventricular

**Tabela 4.** HPIV por idade gestacional

IG	HPIV		Total	Frequência relativa de HPIV específica/grupo (%)	População de recém-nascidos prematuros	Frequência (%)
	Sim	Não				
< 32 semanas	21	3	24	87,5	43	48,83
32 -37semanas	16	34	50	32	198	8
Total	37	37	74	50	241	15,35

$\chi^2 = 19,980$ ,  $p = 0,0005$

IG: idade gestacional, HPIV: hemorragia peri-intraventricular

## DISCUSSÃO

A HPIV tem maior frequência quanto menor for a IG, devido à imaturidade do sistema nervoso central, e quanto menor for o peso. A população de recém-nascidos prematuros foi elevada no hospital, no ano de 2007, sendo de se prever que o número de HPIV nessa população também fosse alto, o que efetivamente se verificou. Os estudos mostram uma frequência de 13,5 a 44,7% em menores que 37 semanas, 13,0 a 29,8% em menores que 32 semanas e 13,5 a 43,0% em menores que 1.500 g<sup>(2,4,9,13,17)</sup>, dados semelhantes aos observados no presente estudo.

A ausência de pré-natal se associou à HPIV, fato que pode ser explicado por acarretar risco de parto prematuro, infecção perinatal e asfixia neonatal – afecções já correlacionadas à HPIV na literatura<sup>(3,11)</sup>.

Ventilação mecânica, presença de doença da membrana hialina, infecção e distúrbios metabólicos, que se mostraram associados à HPIV neste estudo, interferem diretamente na gênese da HPIV, pois determinam vasodilatação e constrição repentinas levando à lesão das paredes vasculares da matriz subependimária, dando origem à HPIV<sup>(11)</sup>.

O uso de derivados sanguíneos, por sua vez, traduz a gravidade do caso, e a anemia e a desidratação se associam à doença, corroborando os dados encontrados no presente estudo<sup>(1,4)</sup>.

Alguns achados, contudo, merecem considerações especiais. Assim, o parto vaginal é tido como fator de risco na literatura<sup>(18,19)</sup>, mas no presente estudo não se manifestou como tal. O parto cirúrgico provavelmente pode diminuir o agravo ao pré-termo e, em sendo este hospital maternidade-escola de referência de risco, esse fator provavelmente foi levado em conta na hora da decisão do tipo de parto, o que implicou que a maioria dos casos fosse submetida à cesariana e que o parto vaginal, por ocorrer em pequeno número de casos, não tivesse mostrado associação. Por outro lado, o recém-nascido sem pré-natal cuja mãe chega em período expulsivo (parto vaginal) sendo de extremo baixo peso (menores que 1.000 g) vai a óbito muito precocemente, não havendo tempo para diagnóstico da enfermidade<sup>(3,5)</sup>.

Não foi encontrada associação com boletim Apgar baixo e nem proteção com administração de corticoide pré-natal. Esses fatos diferem dos descritos na literatura,

mas o grande número de mães sem pré-natal e o óbito precoce pelo extremo baixo peso em gestantes em período expulsivo, associados à asfixia de parto e/ou infecção, podem ter mascarado a associação<sup>(11,20)</sup>.

Esperava-se que a enterocolite necrosante e a displasia broncopulmonar se associassem à HPIV. A enterocolite necrosante, como qualquer outra infecção, é produtora de desidratação e pela ação tóxica, causadora de vasodilatação, no entanto não foi encontrada essa associação no presente estudo. Mas como essa afecção atinge recém-nascidos de qualquer peso, estudos com maior número de casos são sugeridos, com discriminação do peso, para se verificar a ocorrência de uma real associação. A displasia broncopulmonar é doença de prematuros sobreviventes de doença da membrana hialina e tem manifestação tardia, podendo ocorrer quando já houvesse regressão da HPIV, o que explicaria a falta de associação, pois neste trabalho foi considerada a HPIV no momento em que apareceu<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSÃO

A HPIV em recém-nascidos prematuros deste estudo foi encontrada em metade dos pacientes que realizaram ultrassonografia transfontanelar segundo critérios de risco. Observaram-se como fatores associados à HPIV estatisticamente significativos: IG menor que 32 semanas, ausência de assistência ao pré-natal, necessidade de VMI, presença de infecção, infusão de derivados sanguíneos, presença de doença da membrana hialina, presença de hiponatremia e hiperglicemia.

O rastreamento da HPIV mostrou-se mandatório em população de risco.

## AGRADECIMENTOS

À doutora Patrícia Colombo Compri e ao doutor Neil Ferreira Novo por sua colaboração nas análises estatísticas.

## REFERÊNCIAS

- Segre CA, Costa HP, Lippi UG. Perinatologia: fundamentos e prática. São Paulo: Sarvier; 2009.

2. Vural M, Yilmaz I, Ilikkan B, Erginoz E, Perk Y. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns: risk factors and results from a University Hospital in Istanbul, 8 years after. *Pediatr Int.* 2007;49(3):341-4.
3. Redondo F, Falcó O, Rodriguez A, Vicente C, Carande M. Hemorragia intracraniana del prematuro, frecuencia de presentación y factores de riesgo. *Arch Arg Pediatr.* 2003;101(4):256-60.
4. Morales OL, Latorre JF, Hernandez JR, Vera LAP. Hemorragia intraventricular em niños pretérmino, incidência y factores de riesgo. Um estudio de corte transversal. *Med UNAB.* 2003;6(17):57-62.
5. Mendonza AM, Kalil LF, Moog JC, Hernández AG, Ochoa JW, Hidalgo YS. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la unidade neonatal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en el período comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2004. *IATREIA.* 2007;20(4):341-53.
6. Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG, ter Horst HJ, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics.* 2008;122(1):e46-52.
7. Ohlweiler L, da Silva AR, Barros SV, Riesgo R, Rotta NT. Influence of intracranial hemorrhage and neonatal seizures on the neurological and psychomotor development of premature infants at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(4):902-5.
8. Nazar Herrera N. Hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro. *Rev Méd Hondur.* 2004;72(4):205-8.
9. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34.
10. Badiee Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* 2007;28(9):1362-6.
11. Khodapanahandeh F, Khosravi N, Larijani T. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *Turk J Pediatr.* 2008;50(3):247-52.
12. Farage L, Assis MC. Achados ultra-sonográficos da hemorragia intracraniana em recém-nascidos prematuros. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(3B):814-6.
13. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinalmatrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(9):1086-90.
14. Kopelman BI. Ultra-som de crânio para a detecção de lesões cerebrais após procedimentos de reanimação neonatal em sala de parto [Editorial]. *Rev Paul Pediatría.* 2005;23(3):114-5.
15. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93(1):120-2.
16. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119(3):417-23.
17. Tavares EC, Viana MB, Machado MA, Fonseca R, Bragança CA. Alterações cerebrais em recém-nascidos pré-termos detectadas por ultra-sonografia. *Rev Paul Pediatría.* 2005;23(3):117-23.
18. Ahmeti F, Azizi I, Hoxha S, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. Mode of delivery and mortality among preterm newborns. *Ginekol Pol.* 2010;81(3):203-7.
19. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Tommaso MD, Scarselli G, et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]
20. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):e590-5.