



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE

TENDÊNCIA TEMPORAL E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO PARA
HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
DE MUITO BAIXO PESO: ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

CAMPINAS

2022

LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE

TENDÊNCIA TEMPORAL E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO PARA
HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
DE MUITO BAIXO PESO: ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor
em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS
COORIENTADOR: PROF. DR. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patricia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

V73t Vinagre, Luis Eduardo de Figueiredo, 1966-
Tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso : estudo multicêntrico brasileiro / Luis Eduardo de Figueiredo Vinagre. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Jamil Pedro de Siqueira Caldas.
Coorientador: Sérgio Tadeu Martins Marba.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia cerebral. 2. Recém-nascido prematuro. 3. Qualidade da assistência à saúde. 4. Fatores de risco. 5. Estudo multicêntrico. 6. Benchmarking. I. Caldas, Jamil Pedro de Siqueira, 1965-. II. Marba, Sérgio Tadeu Martins, 1958-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Temporal trend and risk score development for intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants : a Brazilian multicenter study

Palavras-chave em inglês:

Cerebral hemorrhage
Preterm infant
Quality of health care
Risk factor
Multicenter study
Benchmarking

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Jamil Pedro de Siqueira Caldas [Orientador]
Marina Carvalho de Moraes Barros
João César Lyra
Mônica Aparecida Pessoto
Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa

Data de defesa: 26-05-2022

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1044-4759>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7850225085187644>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

LUÍS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE

Orientador: Prof. Dr. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

Coorientador: Prof. Dr. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

MEMBROS:

1. Prof. Dr. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

2. Prof. Dr. JOÃO CÉSAR LYRA

3. Prof^a. Dr^a. MARINA CARVALHO DE MORAES BARROS

4. Prof^a. Dr^a. MARIA APARECIDA MARQUES DOS SANTOS MEZZACAPPA

5. Prof^a. Dr^a. MÔNICA APARECIDA PESSOTO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 26/05/2022

À Marluce, companheira nesta jornada

À Ana Clara, Pedro e Luisa, por alegrar a vida

Aos meus pais Maria Alice e William, de fé inabalável, pela dedicação
incondicional à família.

Mudar é difícil, mas é possível.

Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jamil Pedro de Siqueira Caldas, meu grande agradecimento pelo incentivo ao estudo, pelo contínuo ensinamento e orientação atenta, pela desmedida disponibilidade e amizade de todas as horas. Ao mestre com carinho.

Ao Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba, pela coorientação do estudo e por me ensinar a arte da ultrassonografia cerebral e me incumbir e confiar para essa importante missão.

Às Prof^{as}. Dra. Ruth Guinsburg e Dra. Maria Fernanda Branco de Almeida, pela Coordenação da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, e aos representantes dos centros participantes pela concessão do banco de dados para a nossa análise.

Ao Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy e à Prof^a. Dra. Rita de Cássia Silveira pela contribuição na idealização do projeto e na confiança em mim depositada para realizá-lo.

Aos meus irmãos João Benedito, William Filho, Amélia Luisa e Antônio Luis pelo sentido de família, união e apoio.

Aos Prof^s. Dr. Abimael Aranha Neto, Dr. Francisco Mezzacappa Filho, Dr^a. Gladys Bicalho Gripp, Dr^a. Izilda Rodrigues Machado Rosa, Dr^a. Maria Aparecida Brenelli Vitali, Dr^a. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa e Dr^a. Mônica Aparecido Pessoto, pelos ensinamentos recebidos.

Às colegas médicas assistentes da Divisão de Neonatologia Adriana Sayuri Iha, Amanda de Sousa Lima Strafacci, Ana Paula da Silveira Macedo Moura, Andrea Eliana Lovato Cassone, Elizangela Aparecida Ramos Arduino, Fernanda de Castro Millen, Juliana Fernandes de Camargo Scaff, Jussara de Lima e Souza, Kathyuscia Dantas Araújo, Larissa Fernandes de Oliveira, Lucia Helena Leite Bueno, Patrícia Palermo Brenelli, Roseli Calil, Silvia Maria Monteiro da Costa, Stefânia Lucizani Pacífico e Tarita de Losso da Silveira Bueno.

À toda equipe de Enfermagem, Fisioterapia e Fonoaudiologia da Neonatologia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM pelo cuidado e reabilitação dos recém-nascidos.

Aos colegas do Hospital Municipal de Paulínia: Andrea Fogli Maldonado Marques, Carla Steffani, Francisco Lima de Azeredo, Lelia Mara Pereira, Louandre Fralete Ayres Vallarelli, Maraju Francisco Chagas DePina, Mônica Beraldo de Campos, e Shinji Ishido pela amizade e apoio.

À Lílian Pavarin Gass, Marcella Garcia e Leopoldo de Mattos pela amizade a apoio.

A Helymar da Costa Machado pela análise estatística deste estudo.

RESUMO

Objetivo: avaliar a tendência temporal de incidência da hemorragia periventricular (HPIV) e desenvolver um escore de risco para a doença em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso nos centros integrantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN). **Métodos:** estudo de coorte observacional multicêntrico prospectivo nacional. Foram elegíveis todos os recém-nascidos pré-termo (RNPT) de muito baixo peso com idade gestacional entre 23 e 33 semanas ao nascer, admitidos nos 19 centros entre 2013 e 2018. Foram excluídos aqueles que morreram em sala de parto, nascidos fora do centro, portadores de infecção congênita, portadores de malformações congênitas maiores e os que não realizaram a ultrassonografia cerebral. Análise uni- e multivariada por regressão logística foram usadas para avaliação dos fatores associados à HPIV. O ajuste por centro foi feito por um modelo composto de variáveis maternas e de parto, e outro com inclusão de doenças neonatais, resultante da análise de regressão, e comparados com o centro de incidência média. O escore de risco foi expresso em valores numéricos (pontos), e desenvolvido a partir da identificação dos fatores associados à doença, obtidos por análise multivariada por regressão logística e baseado nos valores obtidos de *odds ratio*. Utilizou-se a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para determinação do limite de corte do escore e para estabelecer os índices diagnósticos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva (AUC). **Resultados:** A partir da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados 6.420 recém-nascidos, com medianas de peso de 1085 g e de idade gestacional de 29 semanas. A taxa média de incidência da HPIV foi de 30,4% (variação anual de 27,1 a 33,8%), com tendência significativa de aumento geral ($p=0.003$), especialmente em três centros. A forma grave da doença ocorreu em 9,8% da coorte, o que corresponde a 32,2% daqueles acometidos por HPIV (variação anual de 29,2 a 34,5%), com incidência estável no período. Após ajustes para variáveis maternas, perinatais e neonatais, as diferenças entre os centros persistiram: para HPIV global, seis deles apresentaram taxas significativamente menores (variação de OR ajustado - 0.36 a 0.60), e três deles com taxas maiores (variação de OR ajustado - 1.72 a 11.78) para HPIV grave. O melhor ponto de corte para o escore de risco para a HPIV global foi $\geq 10,5$, o que resultou em uma AUC de 0.728, com sensibilidade de 61,6%, especificidade de 73,9%, VPP de 50,8%, VPN

de 81,5% e acurácia de 70,2%. Para a HPIV grave, o melhor ponto de corte no escore de risco foi $\geq 29,5$ e uma AUC de 0.731, com sensibilidade de 63,1%, especificidade de 74,5%, VPP de 54,2%, VPN de 80,8% e acurácia de 70,8%.

Conclusões: houve tendência de aumento da incidência da HPIV global entre os RNPT < 34 semanas, especialmente em alguns centros da RBPN. A forma grave da HPIV manteve-se estável. Os escores de riscos para HPIV global e para sua forma grave, por apresentarem baixa sensibilidade, mostraram-se razoáveis como preditores da doença.

Palavras chaves: Hemorragia Cerebral; Recém-Nascido Prematuro; *Benchmarking*; Qualidade da Assistência à Saúde; Fatores de Risco; Estudo Multicêntrico.

ABSTRACT

Temporal trend and development of risk score for intraventricular hemorrhage in very low weight preterm newborns: a Brazilian multicentric study. Objective: to evaluate the temporal trend of incidence of intraventricular hemorrhage (IVH) and develop a risk score for the disease in very low birth weight preterm infants of the Brazilian Neonatal Research Network centers. Methods: National prospective multicenter observational cohort study. All very low birth weight preterm newborns with a gestational age between 23 and 33 weeks, admitted to the 19 centers between 2013 and 2018, were eligible. Those who died in the delivery room, outborn infants, those with congenital infection, those with major congenital malformations and those who did not perform brain ultrasound were excluded. Univariate multivariate analyses by multiple logistic regression method were used to assess associated factors. The adjustment by center was performed using a model that included maternal and delivery variables, and another with the inclusion of neonatal diseases, resulting from the regression analysis, and compared with the mean incidence center. The risk score was expressed in numerical values (points) and developed from the identification of factors associated with the disease, obtained by multivariate analysis by logistic regression and based on the obtained odds ratio values. The ROC curve was used to determine the cutoff of the score and to establish the diagnostic indices sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values (NPV) and area under the curve (AUC). Results: After the application of inclusion and exclusion criteria, 6,420 newborns were evaluated, with a median weight of 1,085 g and gestational age of 29 weeks, respectively. The mean rate of IVH was 30.4% (annual variation from 27.1 to 33.8%), with a significant trend towards an overall increase in incidence ($p=0.003$), especially in three centers. The severe form of the disease occurred in 9.8% of the cohort, corresponding to 32.2% of those affected by IVH (annual variation from 29.2 to 34.5%), with a stable incidence in the period. After adjusting for maternal, perinatal and neonatal variables, differences between centers persisted: for global IVH, six of them had significantly lower rates (adjusted OR range - 0.36 to 0.60), and three of them had higher rates (adjusted OR range - 1.72 to 11.78) for severe IVH. The best cutoff for the risk score for global IVH was ≥ 10.5 , which resulted in an AUC of 0.728, with a sensitivity of 61.6%, specificity of 73.9%, PPV of 50.8%, NPV of 81.5% and accuracy of 70.2%. For severe IVH, the best risk

score cutoff was ≥ 29.5 and an AUC of 0.73, with a sensitivity of 63.1%, specificity of 74.5%, PPV of 54.2%, NPV of 80.8% and accuracy of 70.8%. Conclusion: there was a trend towards an increase in the incidence of global IVH, especially in some centers. The severe form of IVH remained stable. The risk scores for global IVH and for its severe form, due to their low sensitivity, proved to be reasonable as predictors of the disease.

Keywords: Cerebral Hemorrhage; Preterm Infant; Benchmarking; Quality of Health Care; Risk Factor; Multicenter Study.

LISTA DE QUADRO E FIGURAS

Página

QUADRO

Quadro 1 – Pontuação obtida pelas variáveis associadas independentemente à hemorragia peri-intraventricular (global ou grave) segundo o valor de *odds ratio* obtido.59

Página

FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de gestação constante no banco de dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.61

Figura 2 – Escore modelo C para hemorragia peri-intraventricular global.89

Figura 3 – Escore modelo D para hemorragia peri-intraventricular grave.89

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1: Características maternas e neonatais da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.	62
Tabela 2: Distribuição porcentual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular, conforme os seus graus, da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.	63
Tabela 3: Distribuição das variáveis maternas e neonatais conforme a presença ou ausência de hemorragia peri-intraventricular da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.	64
Tabela 4: Distribuição das variáveis maternas e neonatais conforme a presença ou ausência de hemorragia peri-intraventricular grave da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.	67
Tabela 5: Análise de regressão logística univariada das variáveis maternas e neonatais segundo ocorrência da hemorragia peri-intraventricular da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	77
Tabela 6: Análise de regressão logística univariada das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular grave (n=1.950 RN).....	79
Tabela 7: Análise de regressão logística múltipla das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular global da coorte de 6.325 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	80
Tabela 8: Análise de regressão logística múltipla das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular grave (n=1.926).....	81
Tabela 9: Resultados da análise de regressão logística múltipla para avaliação das variáveis independentemente associadas à hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de idade gestacional, conforme os modelos de ajuste.	82
Tabela 10: Pontuação para desenvolvimento do escore de risco para hemorragia peri-intraventricular global.	87

Tabela 11: Pontuação para desenvolvimento do escore de risco para hemorragia peri-intraventricular grave.....	88
Tabela 12: Contribuição de cada centro na construção da coorte de recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	129
Tabela 13: Taxas anuais de hemorragia peri-intraventricular global e grave da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional – valores médios e de intervalo de confiança de 95%.	130
Tabela 14: Tendências anuais de variáveis selecionados de interesse para o desfecho hemorragia peri-intraventricular.	131

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular global no período de 2013 a 2018 da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	68
Gráfico 2 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave no período de 2013 a 2018 da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	69
Gráfico 3 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave no período de 2013 a 2018 da coorte de 1.950 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.	70
Gráfico 4 – Tendência anual da incidência da hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional, de acordo com o centro.	71
Gráfico 5 – Tendência anual da incidência da hemorragia peri-intraventricular grave em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional, de acordo com o centro.	72
Gráfico 6 – Taxa total de incidência de hemorragia peri-intraventricular global por centros.	73
Gráfico 7 – Taxa total da incidência de hemorragia peri-intraventricular grave por centros.	73
Gráfico 8 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular global conforme os valores de <i>odds ratio</i> (OR) bruto e respectivos intervalos de confiança de 95% de cada centro.	74
Gráfico 9 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave conforme os valores de <i>odds ratio</i> (OR) bruto e respectivos intervalos de confiança de 95% de cada centro.	75
Gráfico 10 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular global conforme o modelo A de ajuste.	83
Gráfico 11 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave conforme o modelo B de ajuste.	84
Gráfico 12 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave conforme o modelo C de ajuste.	85

Gráfico 13 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia periventricular grave conforme o modelo D de ajuste.86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	adequado para idade gestacional
AUC	<i>area under the curve</i> (área sob a curva)
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	comitê de ética em pesquisa
Corticost.	corticosteroide
COX	ciclo-oxigenase
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (pressão positiva contínua de vias aéreas)
DM	diabetes mellitus
EP	erro padrão
et al.	e outros (as)
FSC	fluxo sanguíneo cerebral
g	grama
GIG	grande para idade gestacional
Hipot.	hipotermia
HPIV	hemorragia peri-intraventricular
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
IIQ	intervalo interquartil
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
INSURE	<i>Intubation - Surfactant – Extubation</i>
IVH	<i>intraventricular hemorrhage</i>
MG	matriz germinativa
MHz	megahertz
mmHg	milímetro de mercúrio
N	número total de casos
NNT	número necessário para tratar
NPV	negative predictive value
OR	<i>odds ratio</i> , razão de chance
ORaj	<i>odds ratio</i> ajustado, razão de chance ajustado
p	p valor

PIG	pequeno para idade gestacional
PPV	<i>positive predictive value</i>
RBPN	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
RN	recém-nascido
RNPT	recém-nascido pré-termo
RNMBP	recém-nascido de muito baixo peso
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAS	<i>Statistical Analysis Software</i>
SDR	síndrome do desconforto respiratório
Sem	semanas
Sind.	síndrome
SNAPPE-II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II.</i>
TGF B	fator de crescimento transformador beta (β)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UTIN	unidade de terapia intensiva neonatal
VEGF	fator de crescimento do endotélio vascular
VON	<i>Vermont Oxford Network</i>
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
vs	versus

LISTA DE SÍMBLOS

%	porcentagem
\geq	maior ou igual
$>$	maior
$<$	menor

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução.....	23
1.1 A incidência da hemorragia peri-intraventricular.....	23
1.2 A matriz germinativa.....	24
1.3 Fisiopatologia e fatores de risco da hemorragia peri-intraventricular.....	26
1.4 A evolução temporal e a manifestação clínica da HPIV.....	32
1.5 Diagnósticos por exame de imagem e classificação da HPIV.....	35
1.6 Tratamento e profilaxia da HPIV.....	37
1.7 HPIV - qualidade de assistência – redes colaborativas.....	45
1.8 O escore de risco.....	50
2. Justificativa.....	52
3. Objetivos.....	53
3.1. Objetivo geral.....	53
3.2 Objetivos específicos.....	53
4. Métodos.....	53
4.1. Tipo de estudo.....	53
4.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	53
4.2.1 Critérios de inclusão.....	53
4.2.2 Critérios de exclusão.....	54
4.3 Tamanho amostral.....	54
4.4 Variáveis e conceitos.....	54
4.4.1 Variável dependente principal (variável desfecho).....	54
4.4.2. Variáveis independentes.....	54
4.4.2.1 Variáveis maternas e obstétricas.....	54
4.4.2.2 Variáveis independentes neonatais.....	56
4.5. Coleta de dados.....	57
4.6. Análise estatística.....	58
4.7. Considerações éticas.....	60
5. Resultados.....	60
6. Discussão.....	90
7. Conclusões.....	109

8. Referências	110
9. Apêndices	129
10. Anexos	132

1. Introdução

1.1 A incidência da hemorragia peri-intraventricular

Principal causa de comprometimento do neurodesenvolvimento de recém-nascidos pré-termo (RNPT), a hemorragia peri-intraventricular (HPIV) constitui-se um problema significativo e preocupante nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN). As alterações neurológicas permanentes decorrentes da HPIV afetam a qualidade de vida do paciente e de sua família, e aumentam a utilização dos serviços de saúde, além de causarem grande encargo socioeconômico (1). Sua incidência está diretamente relacionada ao grau de prematuridade, isto é, quanto menor a idade gestacional (IG) de nascimento, maior o risco de sangramento cerebral. No entanto, ocorre uma variação importante de incidência nas diferentes UTIN, o que pode expressar diferenças na qualidade da assistência prestada ao RNPT àqueles de muito baixo peso ao nascer (2).

Nos países desenvolvidos, tem sido observada nas últimas décadas, uma tendência de redução da incidência de HPIV (3,4). No início da década de 1980, reportava-se a incidência de 40% a 50% nos Estados Unidos da América (5). Esses índices declinaram para 24-26% no período de 2009-2013, conforme registrado no banco de dados da rede de pesquisas *Vermont Oxford Network* (VON) (6), e, no estudo da *Australian and New Zealand Neonatal Network* observou-se uma taxa de 20,2% em 2012 (4). Esses resultados promissores devem-se a maior conhecimento da doença, melhoria do atendimento obstétrico e neonatal, bem como avanços tecnológicos de suporte à vida.

Em relação à forma grave da doença, à qual se associa a alterações importantes do neurodesenvolvimento, um estudo multicêntrico americano com mais de 400.000 recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) mostrou também melhora de sua incidência (7) – uma redução de 9,4% em 2005 para 7,9% em 2014. Em outro estudo americano, do Programa *California Perinatal Quality Care Collaborative*, o qual avaliou RNPT entre 22 e 31 semanas de IG no período de 2005 a 2015, houve um decréscimo significativo da incidência da forma grave da HPIV, de 9,7% para 5,9%, uma redução relativa de 39% (8). Do mesmo modo, um estudo da *Australian and New Zealand Neonatal Network* demonstrou que a incidência reduziu de 6,6% em 1995 para 5,0% em 2012, evidenciando uma significativa diminuição de

20% no risco para HPIV grave - OR ajustado (ORaj 0.8; IC95% 0.7 - 0.9) (4). Em uma avaliação de uma coorte de cerca de 9.500 RNPT extremos realizada pelo Instituto Nacional de Saúde americano, a taxa de incidência permanece estável em torno de 16% na última década, apesar do aumento da taxa de sobrevivência de RNPT extremo (9).

1.2 A matriz germinativa

A origem do sangramento encefálico ocorre em uma região específica do cérebro do RNPT chamada matriz germinativa (MG). Localizada na margem inferior dos ventrículos laterais, é composta por camadas de células imaturas - os precursores neuronais e gliais - envoltas em um mesênquima gelatinoso e amorfo, altamente vascularizado e deficiente de fibras de suporte (10). Entre 10 e 20 semanas de gestação os precursores neuronais, ao sofrerem o processo de diferenciação, se transformarão nos neurônios, e a seguir os precursores gliais irão gerar a oligodendróglia e os astrócitos. A oligodendróglia tem função no processo de mielinização neuronal, enquanto que astrócitos participam no desenvolvimento cortical. Subsequentemente, todas essas células ainda não diferenciadas migrarão para a região cortical e subcortical. No período compreendido entre 28 e 32 semanas de gestação esta estrutura embrionária se sobrepõe à cabeça e ao corpo do núcleo caudado e, em menor extensão, no teto do corno temporal e da eminência gangliônica. Nesta última região originam-se os interneurônios inibitórios GABAérgicos (11).

Ao terminar o processo migratório, a MG entra em involução progressiva, tornando-se menor e menos densa de conteúdo celular, e, por volta de 36 semanas de gestação, encontra-se em quase completo desaparecimento (12). Nesse evento de involução, ela apresenta uma atividade fibrinolítica excessiva, à qual tem implicações fisiopatológicas na ocorrência do sangramento.

A ampla malha vascular da MG é formada por vasos imaturos e primitivos, constituídos de endotélio desprovido de estruturas de sustentação perivascular e com escassa cobertura vascular por pericitos. Essas células perivasculares participam da regulação da angiogênese e fornecem suporte estrutural ao vaso. O reduzido nível local do fator de crescimento transformador β - TGF β - induz à rápida proliferação endotelial, além de inibir o recrutamento de pericitos e interferir na

regulação da síntese de fibronectina. Esta última substância é um componente importante da lâmina basal por sua função de ancoragem, e assim contribui para o controle da estabilidade estrutural e integridade vascular. A sua deficiência contribui, assim, para a fragilidade da MG (10).

Os astrócitos que envolvem a unidade neurovascular da matriz germinativa contém menor quantidade de filamentos intermediários nos prolongamentos denominados pés terminais. Esses filamentos formam o citoesqueleto do astrócito, assegurando a sua integridade estrutural. Todos esses fatores também contribuem na vulnerabilidade dessa vasculatura ao sangramento (10).

Diferentemente dos demais capilares, os vasos da MG têm uma morfologia sinusoidal, são mais amplos e suas células estão ligadas entre si por ligação do tipo junções estreitas (*tight-junction*) (6). Dessa forma, ao mesmo tempo em que participa como componente da barreira hematoencefálica, essa ligação firme torna as células mais rígidas e, por conseguinte, mais vulneráveis às variações de pressão osmótica e hidrostática, o que facilita sua ruptura e sangramento.

Sua irrigação é fornecida majoritariamente pela artéria recorrente de Heubner - ramo da artéria cerebral anterior - e para região posterior, pelas artérias coroidal anterior e ramos da estriada lateral. A cabeça do núcleo caudado representa o ponto de confluência da drenagem venosa cerebral. A veia terminal, formada pela junção das veias medular, coroidal e tálamo-estriada, passa através dessa região. Esta veia possui morfologia em “meia volta” com mudança de direção do fluxo sanguíneo. Isso proporciona estase e congestão venosa que tem implicações fisiopatológicas no surgimento da HPIV (13).

As altas concentrações de substâncias angiogênicas na MG, em contraste com outras regiões do cérebro, desencadeiam uma intensa proliferação endotelial. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e a angiopoetina-2, que são estimulados por hipóxia, associado à reduzida concentração de TGF- β , estimulam à intensa angiogênese. Essas substâncias desestabilizam os vasos sanguíneos da matriz germinativa, ao estimular a formação de brotos vasculares, a proliferação endotelial e adelgaçamento da membrana basal dos capilares, tornando-os mais frágeis e propensos ao sangramento (10).

De modo interessante, em RNPT, após o período crítico das primeiras 72 horas de vida, ocorre uma diminuição da chance de ocorrência de sangramento na MG. O aumento da concentração sanguínea e tecidual de oxigênio ao nascimento suprime o VEGF e a angiopoetina-2, o que propicia a interrupção da angiogênese, tornando esses vasos mais resistentes à ruptura, independentemente da IG ou das oscilações do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) (10).

O local exato onde se origina o sangramento ainda é motivo de controvérsia. Um estudo primordial sugere que ele ocorra nos capilares sinusoidais e em menor frequência na junção capilares-vênulas (14). Um percentual expressivo de sangramento na MG evolui com a ruptura do epêndima do sistema ventricular, o que faz com que o sangramento invada e se espalhe para dentro dos ventrículos. O sangramento inicial na MG, ao elevar a pressão local provoca uma obstrução na veia terminal, comprometendo a drenagem venosa das veias medulares da substância branca periventricular e conseqüentemente pode acarretar o infarto hemorrágico dessa região (12).

Esse infarto hemorrágico atinge predominantemente os lobos frontal e parietal, próximo ao ângulo dorsolateral do ventrículo lateral. Essa lesão parenquimatosa incide em cerca de 15% das crianças acometidas com sangramento da MG e é, em geral, mais frequente nos recém-nascidos (RN) de peso e de IG menores. Na maior parte dos casos, é unilateral, assimétrico e ipsilateral ao sangramento inicial. Está associado aos acometimentos ventriculares mais volumosos e surge em seguida da lesão da MG. Com o tempo, essa lesão evolui para a formação do cisto porencefálico, que comumente se comunica com o ventrículo lateral (6).

1.3 Fisiopatologia e fatores de risco da hemorragia peri-intraventricular

A fisiopatologia da HPIV é multifatorial, onde complexas interações de fatores maternos, obstétricos e neonatais desencadeiam o evento hemorrágico. Além desses, incluem-se ainda outros elementos como aspectos da estruturação e da organização da UTIN, bem como de assistência médica, muitos deles de difícil mensuração (10).

Dentre os fatores fisiopatológicos mais relevantes, ressalta-se a importância da autorregulação do FSC. Essa propriedade dos vasos sanguíneos

cerebrais permite que, mediante modificação do tônus muscular das artérias e arteríolas cerebrais, consiga-se manter constante o FSC, independentemente das variações da pressão arterial sistêmica. Ela estabelece, assim, o suprimento constante de oxigênio e nutrientes necessários para a atividade do órgão (15).

No RNPT essa propriedade não está completamente desenvolvida, e pode ocorrer a perda transitória desse mecanismo de controle vascular. Tal fenômeno constitui o que é denominado de circulação cerebral por pressão passiva, o que ocasiona a transmissão da elevação da pressão ou isquemia para a frágil microvasculatura da MG (15). Soul *et al.* (16) ao utilizarem espectroscopia próximo do infravermelho para mensurar o FSC em RN com peso ao nascer menor que 1.500 g, demonstraram que quanto menor a IG, o peso e maiores a morbidade e a instabilidade hemodinâmica, maior é período com FSC por pressão passiva ao qual o RN fica submetido. Nessa situação, pode ocorrer lesão da célula endotelial dos vasos da MG, seguida de sangramento (16). No entanto, ainda são necessários maiores esclarecimentos da participação do comprometimento da autorregulação na HPIV (10).

Além disso, os RNPT podem apresentar um padrão flutuante do FSC, em que ocorrem grandes variações de pico e nadir a cada ciclo cardíaco. Observa-se uma associação entre a ocorrência da HPIV e esse padrão irregular do FSC nos primeiros dias de vida, como foi demonstrado no trabalho de Perlman *et al* (17). Clinicamente, esse padrão flutuante do FSC se apresenta nas crianças com insuficiência respiratória aguda, naquelas com desacoplamento e em assincronia do movimento respiratório com o ventilador mecânico, e nos cuidados neonatais nos quais ocorre manipulação excessiva da criança e na aspiração traqueal, entre outras situações.

A presença de uma grande quantidade de radicais livres também contribui para a agressão do endotélio da microvasculatura da MG. Eles são gerados nos episódios hipóxico-isquêmicos, presentes no momento do nascimento, e posteriormente, nos distúrbios respiratórios do RNPT, nos processos inflamatórios e infecciosos e por componentes da nutrição parenteral. Os radicais livres são capazes de destruir os ácidos graxos poli-insaturados, que são componentes da membrana celular, inclusive dos vasos capilares. Além da possibilidade de agressão oxidante, no RNPT, as enzimas antioxidantes - superóxido dismutase, peroxidase e

catalase - encontram-se deficientes, e as vitaminas antioxidantes A, C e E têm suas reservas baixas, o que contribui para a agressão endotelial (18).

Além disso, o endotélio sintetiza a prostaglandina I₂ (prostaciclina), à qual é potente agente vasodilatador das arteríolas e inibidor da agregação plaquetária, e participa na modulação do desempenho da autorregulação do FSC. Ao mesmo tempo, o RNPT exibe pouca expressão do tromboxano, liberado pelas plaquetas, que neutraliza essas ações. Essas duas substâncias operam em equilíbrio homeostático na regulação da circulação cerebral. Em situação de isquemia com lesão endotelial, pode ocorrer um desequilíbrio desse controle, aumentando a síntese de prostaciclina, o que favorece a uma tendência à vasodilatação (19,20).

A prematuridade, especialmente menor de 32 semanas, é a condição mais relevante, em razão de que, quanto menor a IG, mais imatura e frágil se encontra a microvasculatura da matriz germinativa, e sendo maior a chance de sofrer um sangramento extenso (21). Para a ocorrência da HPIV, além do grau de prematuridade, são necessários que várias condições atuem simultaneamente para promover o agravo. Desse modo, um melhor entendimento da fisiopatologia e de sua relação com os fatores de risco possibilita elaborar abordagens preventivas que colaboram na redução de sua incidência. Esses fatores podem estar presentes tanto no período antenatal e perinatal, quanto no período neonatal.

Muitas situações clínicas atuam como fatores de risco contribuintes para o sangramento cerebral. Entre os fatores antenatais encontram-se: a corioamnionite, a ausência de uso antenatal do corticosteroide, o trabalho de parto, a apresentação pélvica, o tipo de parto e a asfixia perinatal. Em relação aos aspectos pós-natais destacam-se: o nascimento em serviço hospitalar não adequado para a gravidade do recém-nascido e seguido de transporte pós-natal, reanimação avançada, síndrome do desconforto respiratório (SDR), pneumotórax, sepse precoce e outras situações associadas com hipotensão arterial, hipóxia, hipercapnia e acidose (12,22,23).

Além disso, algumas intervenções nos primeiros dias de vida aumentam o risco, como o procedimento de intubação traqueal, a forma de administração do surfactante, o uso de expansores de volume, a utilização de ventilação mecânica, a infusão intravenosa de bicarbonato de sódio, o uso de inotrópicos, entre outros (22).

A seguir, realizamos uma discussão mais pormenorizada sobre alguns desses fatores de risco, destacando-se que tanto as morbidades maternas e neonatais como o seu tratamento, especialmente se feito de modo inadequado, estão associados ao aparecimento da doença.

Há muita discussão na literatura em relação a melhor via de parto para a prevenção da HPIV. Muitos estudos não randomizados referentes ao modo de nascimento podem sofrer influência do impasse da definição do limite de viabilidade nos serviços obstétricos e neonatais e da frequência das complicações perinatais que resultam em aumento de risco de várias morbidades neonatais, incluindo a HPIV, além de aumento de mortalidade (24). Essas condições podem interferir no tipo de parto, ocasionando viés de resultados, o que impossibilita obter conclusões adequadas.

O nascimento do RNPT fora de um centro terciário ou de um nível não adequado para o seu tratamento e seu consequente transporte para outra unidade hospitalar aumentam as chances de ocorrência de HPIV (3). Um estudo canadense demonstrou que o nascimento de RNPT menores de 29 semanas fora de um hospital terciário aumentou significativamente em quase duas vezes o risco de morte ou de comprometimento grave do neurodesenvolvimento (OR 1.7; IC 95% 1.3 – 2.2) (25).

Não raramente, a transferência da gestante para um hospital de referência pode não ser possível devido às graves complicações agudas maternas ou condições subjacentes fetais que requerem um parto emergencial. O nascimento de RNPT nestes hospitais sem UTIN ocorre então em um ambiente não ideal, pela escassez de recursos e pela imprevisibilidade, o que eleva a chance de nascer em piores condições. A reanimação neonatal muitas vezes é realizada por equipe com menor experiência, o que aumenta a possibilidade de uma inadequação do procedimento, do uso mais liberal de expansão volumétrica intravenoso e de drogas vasoativas, além da dificuldade no controle térmico (25). Pela natureza inesperada do parto prematuro, muitas vezes não existe tempo de administrar o corticosteroide antenatal e outras medidas preventivas recomendadas (26).

O transporte do RN do hospital de nascimento para o centro de referência também pode ser um fator de risco independente para HPIV pela maior instabilidade

fisiológica do paciente, acrescidas da falta de treinamento da equipe e de situações inerentes ao próprio transporte, como vibração, ruídos e aceleração, que são deletérios ao cérebro. Assim, a transferência da gestante para um centro especializado, onde possa realizar o parto e o recém-nascido receber o atendimento apropriado, sempre que possível deve ser priorizada. Por outro lado, a estabilização cardiorrespiratória, hemodinâmica e térmica do RN previamente e durante o transporte, juntamente com uma equipe de transporte devidamente treinada, pode diminuir o risco associado de lesão cerebral (26).

Uma pequena parcela de RNPT submetidos à reanimação ao nascimento não responderá às manobras iniciais de ventilação com pressão positiva, e assim necessitarão progredir para procedimentos avançados. Estes incluem a compressão torácica externa e/ou uso de adrenalina ou de expansor de volume. Nesse procedimento, ocorre flutuação do FSC e o uso da adrenalina eleva subitamente a pressão arterial (27,28). Essas crianças têm maior probabilidade de desfechos desfavoráveis com aumento da morbimortalidade, na qual se inclui a HPIV. Na coorte de Wyckoff *et al.* (29), em que se estudou RN de extremo baixo peso e IG entre 23 e 30 semanas, a reanimação avançada aumentou o risco em 47% para HPIV graus 3 e 4 (OR 1.47; IC 95% 1.23 - 1.74). Também no estudo de Soraisham *et al.* (28) observou-se um risco de cerca de três vezes maior de lesão cerebral grave naqueles submetidos à reanimação avançada, especificamente para os RN >1.000 g, (ORaj 3.08; IC 95% 1.82 - 5.22.). Do mesmo modo, Handley *et al* (27), observaram um aumento de risco de 36% de sangramento cerebral grave em RN com IG entre 24 e 25^{+6/7} semanas, submetidos à reanimação avançada (OR 1.36; IC 95% 1.07 - 1.72), e naqueles com IG entre 26 e 27^{+6/7} semanas elevou-se a probabilidade de morrer (OR 1.81; IC 95% 1.30 - 2.51) e de HPIV em 2 vezes mais (OR 2.10; IC 95% 1.56 - 2.82) (27). Ainda nesse estudo, outros fatores observados associados à reanimação avançada e que podem colaborar com o aumento de risco de HPIV foram a não administração antenatal de corticosteroide à gestante e a corioamnionite, por favorecerem pior condição ao nascimento dos RNPT (27).

O RN reage às manobras de intubação traqueal com respostas como bradicardia, hipertensão arterial sistêmica e pulmonar e alterações do FSC. O efeito em cadeia resulta em congestão venosa cerebral, aumento da pressão intracraniana, perda da autorregulação do FSC e comprometimento da perfusão

cerebral (30,31). A ocorrência desses eventos adversos aumenta com o número de tentativas de intubação, às quais geram então quadros hipoxêmicos com repercussão hemodinâmica (32).

A insuficiência respiratória da SDR do RN, decorrente da deficiência de surfactante, com conseqüente formação de microatelectasias, juntamente com sua abordagem com intubação traqueal e ventilação mecânica, alteram as pressões intratorácica e venosa, geram desequilíbrio dos gases e pH sanguíneos e estimulam a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Todos esses fatores podem causar falha da autorregulação e oscilação do FSC, exercendo repercussões importantes na frágil microcirculação da MG (17,33–35).

A hipercapnia, o aumento da pressão sanguínea arterial e a congestão venosa cerebral conseqüentes ao pneumotórax hipertensivo exercem repercussões importantes no FSC (36), o que fundamenta a relação entre pneumotórax e HPIV (37,38).

A resposta inflamatória do RNPT à corioamnionite e à sepse, além da presença direta de bactéria e suas toxinas, produzem elevados níveis de citocinas, particularmente interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral, que estimulam a síntese de prostaglandina. O resultado dessa cascata inflamatória resulta em hipotensão, miocardiodepressão, choque e coagulação vascular disseminada. Tudo isso propicia piores condições ao nascimento (20,39), o que aumenta a chance de necessitar de reanimação e de desenvolver distúrbios respiratórios (27). Esse ambiente hemodinâmico desfavorável contribui, assim, para o desenvolvimento da HPIV (19,20,40–43).

Vários estudos evidenciaram que os RNPT com hipotensão e o uso de drogas vasoativas apresentaram maior risco de HPIV (3,19,44–47). O uso dessas medicações, em geral, está associado a quadros clínicos graves de instabilidade hemodinâmica, que por si são considerados fatores de risco para HPIV. Assim, a hipotensão e o uso de catecolaminas podem servir como um marcador de gravidade e não os causadores do fenômeno hemorrágico propriamente dito (37).

A hipotensão causa vasodilatação cerebral, e também, antes mesmo de provocar isquemia e acidose, pode implicar em dano cerebral e interferir na autorregulação do FSC, o que aumenta o risco de ruptura dos vasos e hemorragia

(48). Ao mesmo tempo, o uso do inotrópico, ao elevar a pressão arterial, produz um rápido aumento da velocidade do FSC, mimetizando o mecanismo de hipoperfusão ou isquemia seguido de reperfusão, que participa da lesão da microvasculatura. Todas essas alterações estão associadas à circulação cerebral por pressão passiva (49).

O papel do sistema de coagulação na patogênese da HPIV não está bem esclarecido. Podem ser observados frequentemente a simultaneidade de sangramento cerebral extenso e distúrbio de coagulação (50). O mecanismo hemostático do RNPT mostra-se imaturo e é caracterizado por uma diminuição da atividade da protrombina, por baixos níveis e atividade dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, e uma tendência à plaquetopenia, a qual se torna mais pronunciada na presença de asfixia e sepse. Esse risco aumentado de sangramento desempenha um aspecto importante na patogênese da HPIV (12,51).

Fatores genéticos têm sido também associados ao desenvolvimento do sangramento cerebral, e podem ser modulados por fatores ambientais, mas a maneira como atuam ainda não é bem entendida. Mutações em alguns genes ligados aos fatores de coagulação, no fator V de Leiden, polimorfismo G20210A da protrombina e também polimorfismo de citocinas pró-inflamatórias e no gene do metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) têm sido implicados como fatores genéticos associados ao risco de desenvolvimento de HPIV (10). Mutação no COL4A1, gene codificador do pró-colágeno tipo 4 que participa da estabilização da parede vascular, está associada à HPIV. Essa alteração propicia perfuração na membrana basal dos vasos da MG (51).

1.4 A evolução temporal e a manifestação clínica da HPIV

A HPIV ocorre, em mais de 50% dos casos, no primeiro dia de vida (52), e em 90% dos eventos acontecem nas primeiras 72 horas de vida, o que sugere que eventos perinatais operem na gênese do sangramento (53,54). A intensidade varia desde um pequeno sangramento restrito à cabeça do núcleo caudado, até mesmo a rotura do epêndima com o extravasamento de sangue e células neurais para os ventrículos laterais. No caso de sangramento volumoso, o aumento da pressão intraventricular gerada pode comprometer a drenagem venosa e favorecer o infarto hemorrágico venoso no parênquima ipsilateral (6).

O sangue presente no sistema ventricular flui para a cisterna magna e alcança o espaço subaracnóide. Quando a hemorragia preenche a cavidade ventricular, restos celulares, material necrótico e coágulos tendem a obstruir os locais de maior estreitamento, como o aqueduto mesencefálico e os forames laterais e mediano do quarto ventrículo, o que pode originar hidrocefalia obstrutiva. Ao atingir as foveolas granulares aracnoides, o sangue provoca um processo inflamatório local com hiperproteínoorraquia (23) e consequente interferência na reabsorção líquórica que pode, deste modo, ocasionar o desenvolvimento de hidrocefalia comunicante. Esta inflamação tem uma contribuição mais relevante do que o componente obstrutivo no desenvolvimento da hidrocefalia. Além disso, o ferro livre liberado das hemácias estimula a formação de radicais livres, gera estresse oxidativo e consequente morte dos neurônios da MG e ventriculomegalia (55).

A apresentação clínica depende da perda do volume de sangue e da disfunção neurológica ocasionada. Abrange desde um quadro assintomático até mesmo um processo de deterioração rápida, com choque hipovolêmico e depressão neurológica. Classicamente são descritas três síndromes clínicas. A forma silenciosa, que corresponde ao sangramento de pequena intensidade, acomete cerca de 70% dos casos e pode não manifestar sintomas ou ser oligossintomática. No caso de sangramento extenso, na chamada deterioração catastrófica, ocorre piora clínica importante com hipotonia ou hipertonia, estupor profundo, convulsão, postura de descerebração, alteração do padrão respiratório, distermia, queda de hematócrito com necessidade de reposição volêmica, hipotensão e bradicardia. A apresentação saltatória manifesta-se por alteração do estado de alerta, mudança na atividade espontânea, hipotonia e dificuldade respiratória (6,23).

A hidrocefalia pós-hemorrágica é um fator complicador da doença, especialmente para as hemorragias grau III. O aumento rápido do perímetro cefálico com afastamento das suturas e abaulamento ou tensão na fontanela anterior são sinais de progressão de hidrocefalia. Outros sinais inespecíficos como apneia ou bradicardia, letargia ou intolerância alimentar também podem estar presentes (56).

A taxa de mortalidade associada a HPIV é mais elevada nos sangramentos mais extensos. Situa-se por volta de 28%, e, em geral, está associada a outras morbidades concomitantes e o grau de prematuridade (55).

As sequelas a longo prazo nos lactentes acometidos pela forma grave da HPIV está bem estabelecida e incluem alterações motoras, de atraso no neurodesenvolvimento, paralisia cerebral, surdez e cegueira (57). O predomínio de lesões motoras é atribuído à destruição das substância branca periventricular, que inclui as fibras descendentes do trato motor corticospinal. As fibras motoras correspondentes aos membros inferiores estão topograficamente mais próximas da MG, o que poderia explicar em parte o maior acometimento de hemiparesias espásticas (6).

Já em relação ao impacto neurológico da HPIV graus I e II, não está bem claro ou pode ser mais sutil que o apresentado pelas formas graves. Os resultados das pesquisas relativas à evolução do neurodesenvolvimento a longo prazo em relação às formas leves de hemorragias cerebrais são discrepantes. Essas diferenças podem ser em parte devido a diferenças no desenho do estudo, incluindo formas de avaliação, definições de coorte e tempo de seguimento (58). Muitos desses estudos utilizam a ultrassonografia como método diagnóstico para a HPIV, o que limita as avaliações das lesões sutis da substância branca e do cerebelo, às quais, quando presentes, podem contribuir para a evolução desfavorável de algumas crianças e levar a resultados heterogêneos (12).

A coorte de Bolisety *et al.* (57) abrangendo 1.472 lactentes nascidos com IG entre 23 e 28 semanas, avaliou os resultados da avaliação do neurodesenvolvimento em relação à gravidade da hemorragia intraventricular. O estudo com seguimento por até três anos concluiu que a presença de HPIV graus I e II, mesmo após exclusão das alterações cerebrais tardias identificadas à ultrassonografia (leucomalácia periventricular, alargamento ventricular e porencefalia), foram associadas a maior comprometimento do neurodesenvolvimento, quando comparada a RNPT sem HPIV. Foram observadas taxas aumentadas de comprometimento neurosensorial (22% vs 12,1%; ORaj 1,73, IC 95% 1.22 – 2.46), atraso no desenvolvimento (7,8% vs 3,4%), paralisia cerebral (10,4% vs 6,5%) e surdez (6,0 % vs 2,3%) em comparação com o grupo sem HPIV.

Em contrapartida, o estudo caso-controle de Reubsaet *et al* (59) avaliou o neurodesenvolvimento por dois anos em crianças nascidas com IG entre 24 e 32 semanas e acometidas da forma leve de HPIV. O estudo evidenciou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o caso (9%) e o controle (9%) em

relação à desfecho adverso como paralisia cerebral e atraso de neurodesenvolvimento.

O estudo da coorte retrospectiva de Scott T *et al* (58), com participação de 293 RNPT menores de 32 semanas de IG, comparou o neurodesenvolvimento dos RN acometidos com a forma leve de HPIV com os sem sangramento cerebral. Após aplicação da Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil (3ª edição) e seguimento por até 48 meses, concluiu-se, de modo similar ao estudo de Reubsæet *et al*, que a HPIV de baixo grau não aumentou significativamente o risco de comprometimento do neurodesenvolvimento nos primeiros três anos de vida.

1.5 Diagnósticos por exame de imagem e classificação da HPIV

Diante do fato de que um percentual considerável dos acometidos pela HPIV ser oligossintomático, além de apresentarem sintomas inespecíficos, é necessário realizar o rastreamento da doença por exames de imagens. Dentre os exames disponíveis, a ultrassonografia cerebral tem sido o recurso mais comumente aplicado, por apresentar boa sensibilidade e especificidade em detectar o sangramento, inclusive para os de menores dimensões. Com um aparelho portátil em tempo real e de alta resolução, o exame é realizado à beira do leito, sem necessidade de sedação. Por não emitir radiação ionizante, há a possibilidade de realizar exames seriados com relativo baixo custo. O método utiliza a fontanela anterior como janela acústica e com isso obtém-se uma visualização adequada do encéfalo supratentorial e do sistema ventricular, o que facilita a identificação do sangramento (60).

Ao exame ultrassonográfico cerebral, a hemorragia apresenta-se como uma área ecogênica, que corresponde à formação de malha de fibrina dentro do coágulo. Essa imagem surge na topografia da MG, e no caso de sangramento intraventricular, a imagem pode ocupar parcial ou totalmente o interior da cavidade dos ventrículos laterais, a depender do volume sanguíneo extravasado. O infarto hemorrágico parenquimatoso mostra-se como área ecogênica em formato de leque ou globular, geralmente unilateral e próximo aos ventrículos laterais (61).

A classificação da HPIV de Papile *et al.*, (62), modificada por Volpe (6), embora imperfeita, é a mais amplamente utilizada. Esse sistema baseia-se na

presença e quantidade de sangue na MG, intraventricular e no parênquima cerebral, e estabelece quatro graus de hemorragia, de forma crescente em gravidade:

- Grau I - sangramento na matriz germinativa ou intraventricular mínima (menor que 10% da área ventricular na visão sagital).
- Grau II - sangramento intraventricular em que ocupe menos de 50% dos ventrículos laterais no plano sagital.
- Grau III - sangramento em mais de 50% da cavidade ventricular no plano sagital e frequentemente observa-se distensão do ventrículo lateral.
- Grau IV - ecodensidade periventricular.

Essa classificação tem sido questionada, especialmente em relação ao grau IV. Nesta situação ocorre uma limitação do exame ultrassonográfico em distinguir entre uma lesão por um quadro isquêmico ou de sangramento, além do fato que nem todas as lesões parenquimatosas sejam de localização periventricular. Após esses debates, na classificação da HPIV modificada por Volpe (6), foi abandonado o termo hemorragia grau IV. Tem-se então recomendado utilizar o termo ecodensidade periventricular, e descrevê-la detalhadamente quanto ao tamanho, localização e ecogenicidade. No entanto, observa-se ainda, nos trabalhos publicados, a continuidade da descrição do Grau IV para se referir à hemorragia parenquimatosa secundária ao infarto venoso hemorrágico.

Recomenda-se realizar exame de ultrassonografia cerebral em todos os RNPT menores de 34 semanas de IG ou peso de nascimento inferior à 1.500 gramas. O primeiro exame deve ser realizado nas primeiras 72 horas de vida, quando aproximadamente 90% dos casos de HPIV ocorre. Um segundo exame é indicado com 1 semana de vida. Exames seriados são necessários com intervalos menores para os RNPT com diagnóstico de HPIV, com intuito de acompanhar possível progressão do sangramento ou evolução para um quadro de hidrocefalia pós-hemorrágica (6).

A acurácia diagnóstica do exame de ultrassonografia para hemorragia da MG não apresenta uma confiabilidade satisfatória, por expressar uma sensibilidade de 61% e especificidade de 78%. No entanto, para o diagnóstico de hemorragia intraventricular, o método possui alta sensibilidade (91%) e especificidade (81%),

assim como para o diagnóstico de hemorragia parenquimatosa (sensibilidade 82% e especificidade 97%) (63).

A avaliação ultrassonográfica do sistema ventricular é fundamental para o diagnóstico e seguimento da hidrocefalia pós-hemorrágica. Uma forma de avaliação do tamanho ventricular baseia-se no índice ventricular, que consiste em uma medida, no plano coronal, que parte da foice inter-hemisférica até a parede lateral do corpo do ventrículo lateral (64). Quando aumentado, ele serve como mais um parâmetro na decisão quanto a uma possível intervenção. A desvantagem desta medida é que muitas vezes, a expansão ventricular progride inicialmente na região occipital ou de forma mais arredondada, afetando pouco esse índice (56).

Apesar da contribuição da ressonância magnética na avaliação da lesão difusa da substância branca periventricular associada ou não a HPIV, além de fornecer outras informações significativas, a complicada logística para a sua realização, especialmente na primeira semana de vida do recém-nascido, o qual encontra-se, em geral, instável e com risco de hipotermia, torna esse exame pouco factível nesse momento (23).

1.6 Tratamento e profilaxia da HPIV

Tentativas de tratamento para evitar a progressão da HPIV não tiveram efetividade. Uma vez decorrido o evento hemorrágico, a abordagem é direcionada para medidas de suporte, tais como manutenção da homeostase hemodinâmica, normotermia, oferta hídrica apropriada, além de hemotransfusão, correção de distúrbio da coagulação e administração de anticonvulsivantes, quando indicados. Como não existe um tratamento específico, as recomendações são voltadas para sua prevenção.

Investir em incremento de qualidade em cada momento do atendimento tanto no acompanhamento pré-natal da gestante, quanto da assistência ao parto e no cuidado com o RN, resulta em redução das taxas de morbimortalidade neonatal, no que se inclui a HPIV (65). Durante o seguimento pré-natal deve-se procurar as condições associadas à prematuridade e intervir de forma precoce (66).

As práticas obstétricas têm um papel importante na prevenção do sangramento cerebral. A prevenção do parto prematuro deve ser o foco do

atendimento obstétrico, mesmo tendo o conhecimento que dois terços dos partos prematuros ocorrem em mulheres sem fator de risco evidente (67). Na abordagem pré-natal é relevante identificar as condições associadas à prematuridade e intervir de forma precoce e que as medidas sejam otimizadas para assegurar que o nascimento ocorra nas melhores condições. Dessa forma, algumas intervenções, baseadas em evidências, devem ser priorizadas (67).

O uso de drogas tocolíticas para gestantes em trabalho de parto prematuro tem sido recomendado no intuito de oferecer tempo hábil para a administração antenatal do corticosteroide e para garantir o transporte mais seguro até o centro hospitalar de referência (67). O seu uso deve ser limitado por curto período, por cerca de 48 horas.

Na situação de ruptura prematura prolongada de membrana, o tratamento da gestante com antibiótico foi associado à diminuição da taxa de corioamnionite, de infecção neonatal, de parto prematuro e de alteração no exame ultrassonográfico cerebral, sem aumentar eventos adversos para RNPT (68). Do mesmo modo, visto que a colonização e infecção materna por *Streptococcus agalactiae* pode induzir a trabalho de parto prematuro, a quimioprofilaxia está indicada nos casos de colonização documentada ou trabalho de parto prematuro com estado de colonização desconhecido (68).

Uma vez que o parto e o nascimento prematuros sejam iminentes ou prováveis, a gestante deve ser encaminhada para um hospital terciário apropriado para o atendimento de RNPT e para o tratamento das condições maternas muitas vezes sinalizadoras do nascimento prematuro, como hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM), trabalho de parto prematuro, sangramento vaginal, entre outros (67). Na abordagem periparto, tanto o prolongamento do trabalho de parto, quanto do período expulsivo expõem o encéfalo a potenciais efeitos deletérios. No entanto, devido aos resultados conflitantes em relação ao eventual efeito protetor do parto cesárea, não há consenso na literatura de que essa via de parto apresente evidência consistente na prevenção da HPIV (69). Assim, a via do parto protetora para evitar a HPIV continua sendo assunto de debate e mais pesquisas são necessárias para melhor esclarecimento. Ao levar em consideração essas inconsistências, a Sociedade Canadense de Pediatria, em sua declaração de 2019, se posicionou em não recomendar o parto cesárea como rotina para gestante em trabalho de parto, a

menos que haja outra indicação precisa, por falta de evidências de seus benefícios (69).

A reanimação ao nascimento deve seguir as normas já estabelecidas do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria. A adesão a essas diretrizes ajuda a melhorar as condições de atendimento ao recém-nascido imaturo, uma vez que tanto a asfixia como um processo de reanimação inadequado podem levar a flutuações do FSC (27,28). O treinamento contínuo e atualização da equipe na reanimação neonatal são relevantes na assistência em sala de parto e contribuem na melhoria da qualidade, além da prevenção da HPIV.

O momento adequado para o clampeamento do cordão umbilical é tema de debate na literatura. A metanálise de estudos randomizados realizada por Rabe H *et al* (70), no qual se avaliou o clampeamento umbilical tardio (30 segundos ou mais) versus (vs) o imediato (menos de 20 segundos) mostrou uma menor taxa de incidência de HPIV no primeiro grupo (16,3 vs 28,6%, $p = 0.002$, OR 0.52 IC 95% 0.35 – 0.78). Em contraste com esses achados, à medida que novos estudos foram ocorrendo, duas metanálises recentes demonstraram que, apesar de mostrar efeito benéfico para alguns desfechos neonatais para a HPIV grave, no entanto, não houve efeito protetor do clampeamento tardio em relação ao precoce (OR 0.98, IC 95% 0.67 - 1.42 - certeza de evidência baixa) (71). Diante de outras vantagens oferecidas ao RNPT, o recente consenso do *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) de 2021, referente ao momento ideal de clampeamento do cordão para RN menores de 34 semanas de IG que não necessitam de reanimação imediata, recomenda que ele seja adiado em pelo menos 30 segundos.

Em relação à ordenha de cordão umbilical, o estudo recente de Kumbhat *et al*. (72) demonstrou um aumento significativo de HPIV grave em RNPT menores de 28 semanas de IG associado ao procedimento de ordenha de cordão quando comparado ao clampeamento tardio (ORaj 1.70; IC 95% 1.20 - 2.43). Outra situação que também causou preocupação foi o estudo multicêntrico internacional de Katheria *et al* (73) que comparou o clampeamento tardio do cordão umbilical com a ordenha de cordão. O estudo teve que ser interrompido precocemente por segurança ao observar na avaliação intermediária, um aumento significativo da taxa de HPIV grave especialmente nos RNPT menores de 28 semanas de IG que receberam a ordenha de cordão (22% vs 6%, diferença de risco 16%; IC 95% 6% -

26%). Baseado nesse risco, o ILCOR se posiciona contra a ordenha de cordão para RNPT menores de 28 semanas de IG. No entanto, para os RN entre 28 e 33+6 semanas de IG e que não necessitem de reanimação, o ILCOR sugere a ordenha do cordão intacto como uma alternativa ao clampeamento tardio, com uma evidência de qualidade moderada, por não excluir benefício ou risco quando comparado ao clampeamento tardio (RR 0.60; IC 95% 0.32 – 1.12) (71).

Na assistência ao RNPT na unidade neonatal, os cuidados individualizados e a implementação das potenciais melhores práticas visando a neuroproteção devem ser promovidos. Dentre essas práticas recomenda-se o manuseio essencial, de modo que as avaliações pela equipe de saúde e os procedimentos devam ser agrupados e em sincronia. Nesse sentido, a aspiração traqueal de rotina deve ser suprimida, sendo realizada somente quando houver sinais de sua necessidade, assim como a fisioterapia respiratória deve ser evitada nas primeiras 72 horas de vida (74). Incluem ainda, manter a cabeça em posição neutra no intuito de evitar a estase e a congestão venosa encefálica (75), e medidas para minimizar a dor e o estresse (76). Outros procedimentos prejudiciais que devem ser modificados ou evitados incluem a retirada rápida de amostra sanguínea do cateter arterial, e também atos simples do dia a dia no cuidado neonatal como a elevação repentina das pernas durante as trocas de fralda (75).

É importante também adequar a demanda hidroeletrólítica para prevenir a hipotensão, e assim reduzir a necessidade de uso de drogas vasoativas para o seu tratamento. A indicação de reposição volêmica se restringe à situação evidente de hipovolemia, bem como o tratamento da acidose metabólica com o bicarbonato de sódio deve ser limitado (76).

Apesar dos benefícios do uso do surfactante no tratamento da SDR, com consequente atenuação de vários fatores vinculados a HPIV, como a oscilação do FSC, redução da incidência de pneumotórax e de melhorar a sobrevida (77), a sua administração, no entanto, se feita de modo inadequada, está associada a distúrbio transitório da pressão arterial sistêmica, das trocas gasosas - retenção de dióxido de carbono - e aumento da velocidade do FSC (78,79), que são potencialmente deletérios para a microvasculatura da MG. Modificações na técnica de sua administração em alíquotas menores e com dispositivo adequado ou a

administração por cateter fino podem evitar as oscilações do dióxido de carbono e de FSC e serem mais protetora (78).

O procedimento de intubação e ventilação breves baseados na técnica *Intubation - Surfactant - Extubation* (INSURE) para administrar o surfactante interfere na autorregulação do FSC, deteriorando-a para a forma passiva de circulação cerebral por um período maior do que no procedimento com cateter fino endotraqueal. Esse achado indica que o modo de administração é mais prejudicial do que o próprio fármaco (31,80). A administração do surfactante pela técnica por cateter fino intratraqueal, a princípio parece ser superior que as outras técnicas, na proteção contra a HPIV e outras morbidades. No estudo de coorte prospectiva de Pérez-Iranzo *et al.* (81), os RNPT que receberam surfactante com a técnica de administração de surfactante por cateter fino apresentaram significativamente uma menor incidência de HPIV grave, quando comparado ao grupo controle histórico (OR 0.054, IC 95% 0.01-0.2, $p=0.0001$, NNT 5).

Quando analisados em metanálise dos estudos sobre o tema, a avaliação de Bellos *et al.* (82), realizada em 2020, com 13.234 RN, ao comparar a administração por cateter fino com o método de INSURE, não observaram efeito protetor para HPIV, ao analisar 16 estudos controlados randomizados (OR 0.70; IC 95% 0.40 - 1.23) e 20 estudos observacionais (OR 0.84; IC 95% 0.54 - 1.29). Contudo, na recente metanálise desenvolvida em 2021 por Abdel-Latif *et al.* (83), demonstrou que a administração do surfactante pela técnica do cateter fino reduziu de modo significativo o risco de HPIV grave quando comparada com a técnica por intubação traqueal (RR 0.63; IC 95% CI 0.42 - 0.96; NNT 22, evidência de certeza baixa). Há necessidade de mais pesquisas para esclarecer sobre as diferentes técnicas de administração do surfactante e sua relação com a HPIV. No entanto, há de se considerar que o uso do cateter fino já se tornou consolidado na prática neonatal, por mostrar eficácia em reduzir o uso da ventilação mecânica e as taxas de displasia broncopulmonar e de mortalidade (82).

Mudanças nas práticas de atendimento ao nascimento com estratégia de otimizar o suporte respiratório com uso precoce da pressão contínua de vias aéreas CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), evitar a intubação traqueal quando possível, bem como o uso profilático do surfactante promovem a redução da HPIV (4,8). De modo ilustrativo, Handley *et al.* (8) demonstraram que a redução da taxa de

intubação em sala de parto correspondeu a uma queda, a depender da IG, de 13 a 43% na incidência da HPIV grave.

Ademais, práticas assistenciais que favoreçam uma ventilação protetora, nas quais se evitam as oscilações dos gases e pH sanguíneos e as aquelas que visam reduzir as taxas de pneumotórax servem como medidas preventivas para a ocorrência da HPIV (4).

Dentre os poucos fármacos disponíveis para a prevenção da HPIV, o uso antenatal do corticosteroide tem sido o mais amplamente estudado, difundido e aceito. Tanto a dexametasona quanto a betametasona têm se mostrado benéficas em diminuir a incidência da HPIV (84). Revisão de estudos por metanálise mostraram que administrá-las reduz de forma significativa o risco de HPIV (OR 0.3; IC 95% 0.2 – 0.6) (85). Também na recente revisão Cochrane de 2020, com avaliação de 8.475 RNPT e 12 trabalhos analisados, o uso antenatal de corticosteroide manteve seu efeito protetor para a HPIV global (RR 0.58; IC 95% 0.45 - 0.75 - evidência de certeza moderada), bem como para a ocorrência de HPIV grave (RR 0.49; IC 95% 0.27 – 0.88) (86). A qualidade de evidência para HPIV foi moderada por questões metodológicas quanto ao critério diagnóstico da doença. No entanto, a metanálise mantém os demais efeitos positivos do medicamento em reduzir a mortalidade neonatal em 22% (RR 0.78; IC 95% 0.70 - 0.87; evidência de alta qualidade) e a SDR em 29% (RR 0.71; IC 95% 0.65 - 0.78; evidência de alta qualidade). Deste modo, há mais de três décadas que as sociedades nacionais e internacionais de obstetrícia têm recomendado o seu uso para toda gestante entre 23 e 33 semanas de IG, com risco de nascimento prematuro por causa materna ou fetal (87).

Além desses benefícios, a administração antenatal do corticoide também contribui no ajuste da pressão arterial para níveis mais fisiológicos, favorecendo melhores condições ao nascimento e atua na maturação da MG (88,89). Nesta região reduz a proliferação endotelial, a densidade vascular e a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e aumenta a cobertura de pericitos nos vasos (90)

Vários estudos clínicos avaliaram o uso do fenobarbital na prevenção da HPIV, tanto no período perinatal, administrado à gestante, quanto no recém-nascido,

com resultados controversos. O seu suposto efeito protetor foi justificado pela estabilização do FSC, redução do metabolismo cerebral, diminuição da liberação de catecolaminas, ação sedativa, estabilização da pressão arterial e inativação dos radicais livres do oxigênio (91,92).

Nas primeiras pesquisas na década de 1990, foi observado algum efeito benéfico (91,93). Entretanto, no estudo de Kuban *et al.* (94), o uso do fenobarbital pós-natal resultou em aumento de risco de HPIV. A atualização da metanálise realizada pela *Cochrane Library* de 2013, que incluiu 12 estudos controlados e abrangeu 982 RN menores de 34 semanas de IG e peso de nascimento menor de 1.500 g, mostrou que o uso pós-natal do fenobarbital não reduziu a taxa de HPIV (RR 0.91; IC95% 0.77 – 1.08), o comprometimento neurológico (RR 1.44; IC95% 0.41 – 5.04) ou morte (RR 0.8; IC95% 0.64 – 1.21). Concluiu-se que o medicamento não é recomendado como profilático na prevenção da HPIV por ausência de benefício, e por ter sido associado a aumento da necessidade e do tempo de ventilação mecânica. A revisão afirma ainda não haver justificativa para estudos adicionais do uso pós-natal dos barbitúricos como profilaxia contra a HPIV (95).

Já a indometacina mostrou-se promissora como medicação profilática para prevenção da HPIV. Ela age por inibir a síntese de prostaglandina pelo bloqueio não seletivo da ciclo-oxigenase (COX). A indometacina atenua a hiperemia vascular cerebral induzida pela hipóxia, hipercapnia, hipertensão e asfixia. Outro efeito circulatório observado consiste no aumento da resistência cerebrovascular e diminuição do FSC, especialmente após hipotensão seguida de reperfusão (96). Também atua por diminuir a formação de radicais livres e acelerar a maturação da membrana basal da microvasculatura, por promover a expressão da laminina e do colágeno V. O bloqueio da COX2 pelo fármaco suprime a angiogênese com consequente maturação da lâmina basal e da vasculatura da MG (10).

Em avaliação por metanálise demonstrou-se um efeito protetor do medicamento em reduzir a incidência da HPIV (RR 0.88; IC95%, 0.80 - 0.96) e a gravidade da HPIV (RR 0.66; IC95% 0.53 - 0.82), quando administrado antes de 12 horas de vida (97). No entanto, não se evidenciou melhora proporcional na evolução neurológica a longo prazo no seguimento destas crianças, incluindo a ocorrência de paralisia cerebral (RR 1.04; IC95% 0.77 - 1.40), surdez (RR 1.02; IC95% 0.45 - 2.33) e cegueira (RR1.26; IC95% 0.50 - 3.18) (97). Incide contra seu uso o risco potencial

para distúrbio plaquetário e dano gastrointestinal. No entanto, no estudo de metanálise de Fowlie *et al.* (98) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para plaquetopenia (RR 0.50; IC95% 0.11 - 2.22), enterocolite necrosante (RR 1.09; IC95% 0.82 - 1.46) e perfuração intestinal (RR 1.12; IC95% 0.71 - 1.79).

Há um questionamento sobre o efeito benéfico da droga em relação ao gênero do recém-nascido, derivado de uma análise secundária de um estudo multicêntrico que avaliou o efeito da administração da indometacina sobre a ocorrência de HPIV. Foi observado que o efeito de redução da doença ocorreu devido a diminuição da frequência da HPIV no RNPT do sexo masculino e não no sexo feminino, quando comparado ao grupo placebo (99). Em contraponto, o estudo de Ohlsson *et al.* (100) com uma amostra grande de RNPT demonstrou um fraco efeito diferencial do fármaco por sexo.

O etansilato é uma medicação hemostática que atua na inibição da síntese de prostaglandina, independentemente da via da ciclo-oxigenase, por bloquear outras enzimas relacionadas com a sua produção, promovendo também a aceleração da maturação dos capilares (101). Em uma metanálise, o etansilato quando comparado com placebo, diminuiu a HPIV em RNPT menores de 31 semanas, porém não houve redução na mortalidade e nem no comprometimento do neurodesenvolvimento a longo prazo (102). No entanto, no estudo controlado randomizado do *Ethamsylate Trial Group* não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o controle, na redução da HPIV (35% vs. 37%). Esse resultado fornece pouca evidência para o seu uso profilático rotineiro (103).

O papel da vitamina E na prevenção da HPIV está relacionado à sua ação antioxidante na varredura de radicais livres, reduzindo a peroxidação dos lipídeos precursores dos prostanóides, com consequente efeito estabilizador de membrana, além da proteção contra a lesão de hipóxia-reperfusão (104). O estudo de Phelps *et al.* (105) mostrou que a administração intravenosa ou oral da vitamina E aumentou a incidência da HPIV grave (25% no grupo tratado vs. 15% no controle) e não preveniu a retinopatia da prematuridade. Na metanálise de Brion *et al.* (106) em que se incluiu 26 estudos randomizados com RN menores de 37 semanas de IG e peso menor de 2.500 g, a suplementação rotineira de vitamina E reduziu significativamente o risco de HPIV (RR 0.85; IC95% 0.73 - 0.99), porém houve um aumento do risco de sepse

(RR 1.52; IC95% 1.13 – 2.04), especialmente nos RNMBP com nível sérico de tocoferol acima de 3,5 mg/dl que receberam altas doses intravenosa. Como resultado, sua suplementação não é recomendada na prática clínica neonatal para a prevenção da HPIV (106).

Estudos iniciais sobre a administração antenatal da vitamina K em gestantes com risco iminente de parto prematuro, com foco na prevenção da HPIV, apresentaram dados promissores. Em uma metanálise com sete estudos envolvendo 607 gestantes, o uso de vitamina K não mostrou efeito benéfico na incidência de HPIV global (RR 0.76; IC95% 0.54 - 1.06), mas demonstrou-se uma redução significativa da forma grave da doença (RR 0.58; IC95% 0.37 - 0.91). No entanto, ao se excluir estudos quase-randomizados, perdeu-se na análise, a significância na redução da HPIV grave (RR 0.82; IC95% 0.49 - 1.36) (107). Em conclusão, o uso antenatal da vitamina K não é medida útil para prevenção da HPIV.

O efeito neuroprotetor do uso antenatal do sulfato de magnésio está relacionado à prevenção da paralisia cerebral em RNPT. Especificamente em relação a HPIV, na metanálise de Crowther *et al.* (108) com quatro estudos abrangendo 4.448 RNPT, não se demonstrou efeito protetor para HPIV global (21,5% vs. 21,9%; RR 0.98; IC95% 0.87 – 1.09) ou grave (RR 0.83; IC95% 0.63 – 1.09).

1.7 HPIV - qualidade de assistência – redes colaborativas

É observada na literatura uma grande variação da incidência da HPIV entre as unidades neonatais. No estudo da *Canadian Neonatal Network* realizado entre os anos de 1996 e 1997, a taxa de incidência entre os 17 centros pesquisados variou de 14,2% a 57,7% para todos os graus de hemorragia (2).

Vogtmann *et al.* (109), ao avaliarem a incidência da forma grave da doença entre todas as UTIN da Saxônia entre 2001 e 2005, evidenciaram que a incidência bruta variou de 1,9% a 15,0%. Os autores realizaram uma análise de regressão logística multivariada, considerando-se fatores de risco materno e do nascimento, com propósito de compensar as peculiaridades de cada instituição. Com isso, o resultado após o ajuste às variáveis de risco variou de 5,1% a 11,6%, o que ocasionou elevação ou queda da taxa de alguns hospitais em até quatro posições na sua classificação em relação à taxa bruta. Essa abordagem estatística

de realizar o ajuste à incidência da HPIV ao perfil de risco do paciente serviu como um indicador válido de desempenho para comparação de assistência inter-hospitalar de forma mais fundamentada, para fins de vigilância de qualidade (2,109,110).

A qualidade de uma unidade neonatal é analisada por meio de vários indicadores. Entre eles incluem taxa de mortalidade, relação enfermagem por paciente, taxa de displasia broncopulmonar, de retinopatia da prematuridade, de infecção hospitalar adquirida da corrente sanguínea entre outros e também se reflete na incidência da HPIV. Investigar as discrepâncias e variação de indicadores é importante para esclarecimento e entendimento dos fatores locais que propiciam a ocorrência da doença, mas também para o desenvolvimento de propostas factíveis para corrigi-las. Os motivos podem estar em questões estruturais, assistenciais, de recursos, protocolos, entre outras, e não só em fatores biológicos ou médicos (111).

Qualidade em saúde é difícil de definir, por sofrer influências de determinados valores, do contexto e momento em que está sendo aplicada (112). A definição proposta por Lohr *et al.* têm sido a mais aceita, a qual considera que qualidade seja o grau em que os cuidados de saúde, para indivíduos e para a população, aumentem a chance de resultados desejados e que esses cuidados sejam consistentes com conhecimentos e percepções médicas aceitas (113).

É importante que o processo de monitorização dos indicadores de qualidade de um serviço sirva para comparar o serviço com ele mesmo ao longo do tempo, na análise de mudanças assistenciais, e também com outras instituições (111). Com esse propósito surgem na década de 1980, nos países de alta renda, as primeiras redes colaborativas neonatais.

As redes colaborativas neonatais realizam o acompanhamento de diversos desfechos importantes dos RNPT nos centros participantes, e têm o objetivo de promover a melhoria da assistência neonatal através de estudos controlados randomizados, estudos observacionais ou projetos de melhoria de qualidade. Tais redes são formadas por unidades neonatais universitárias públicas ou privadas, que coletam seus dados de acordo com protocolos padrões comum. As informações são enviadas e centralizadas em um centro gestor, que analisa os desfechos das instituições, e os compara. Assim, graças a essas pesquisas, é possível tentar esclarecer as diferenças de resultados e identificar práticas que

estejam associadas a um risco em particular ou que sejam protetoras nos centros participantes, além de elaborar propostas de estudos colaborativos para a melhoria da assistência (111).

No final da década de 1980 foi criada nos Estados Unidos da América a *Vermont Oxford Network*, inicialmente com 34 unidades neonatais. Tinha como objetivo criar um banco de dados compartilhado e produzir informações sobre as variações de práticas assistenciais. Também tem como propósito a realização de pesquisas clínicas e observacionais com intuito de promover a melhoria da assistência neonatal. Atualmente consta com mais de 1.100 UTIN distribuída no mundo.

Além da VON, outras redes colaborativas internacionais de países de alta renda são também bastantes atuantes na melhoria de qualidade neonatal como a *Canadian Neonatal Network*, a *California Perinatal Quality Care Collaborative*, *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Development Network*, *Australian and New Zeland Network*, *Neonatal Research Network of Japan* entre outras. Países de média e baixa renda, seguindo a tendência mundial na busca de melhoria de atendimento neonatal, também criaram suas próprias redes colaborativas. A rede indiana *National Neonatal Perinatal Database* tem realizado um importante trabalho em favorecer a implantação e a monitorização dos processos de qualidade das UTIN em seu país, no que resultou em um expressivo aumento da taxa de sobrevivência de RNMBP. No entanto, tanto as taxas de mortalidade quanto das diversas morbidade não foram uniformes nos diferentes centros (111).

Uma parceria da VON e da Organização das Nações Unidas auxiliou na formação da *Ethiopian Neonatal Network*. Com essa bem sucedida parceria foi possível identificar falhas no atendimento neonatal e conseqüentemente a elaboração e a implantação de projetos de melhoria de qualidade. Como resultado, houve melhorias em diversos aspectos da prática neonatal: aumento da capacitação de profissionais treinados em reanimação neonatal, redução da hipotermia à admissão na unidade neonatal e aumento do percentual de RNMBP que recebem cuidados mãe canguru (114).

A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) constitui uma organização nacional colaborativa voluntária, sem fins lucrativos, formada por 20 centros os quais possuem UTIN em hospitais universitários públicos de nível terciário, distribuídos em quatro das cinco regiões do país, em sete estados. Foi criada em 1997 por neonatologistas responsáveis por oito instituições nacionais, baseada nos moldes da *Vermont Oxford Network*, com a proposta de trabalho conjunto com a construção de um banco de dados compartilhado obtidos prospectivamente de RNMBP ao nascer (115). As instituições fundadoras foram:

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira – Fiocruz, RJ.

Hospital São Lucas – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, SP.

Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, SP.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS.

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP.

Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da Universidade Estadual de Campinas, SP.

Os membros fundadores formam o Conselho Gestor, que é responsável pela administração e regimento interno, além de definir os objetivos e elaboração de metas de trabalho. Posteriormente, em 2009, foram admitidas novas unidades universitárias públicas, no intuito de abranger mais estados da federação, em que se incluem:

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, MG

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, PR

Santa Casa Belo Horizonte – Maternidade Escola Hilda Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, MG

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG

Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná da Universidade Estadual de Londrina, PR

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, PE

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, MA

Em 2012, foram admitidas mais quatro unidades:

Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, SP

Hospital Estadual de Diadema ligado à Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo, SP

Hospital Geral Pirajussara ligado à Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo, SP

Hospital Estadual de Sumaré da Universidade Estadual de Campinas, SP

A partir de 2015, a RBPN ingressou na VON, e assim permitiu compartilhar seus dados em âmbito mundial. Dessa forma, possibilitou as unidades da RBPN analisar comparativamente seus desfechos e assim refletir sobre as suas práticas assistenciais neonatais. Possui também 30 unidades neonatais afiliadas, que através da plataforma da RBPN, também enviam seus dados para a VON.

Tem como propósito apoiar e favorecer a melhoria na assistência neonatal no Brasil. Para isso, a RBPN monitora e pesquisa a morbidade e a taxa de mortalidade de RNPT de muito baixo peso, estuda as práticas e suas variações, resultados e custos dos diferentes serviços, realiza projeto de incorporação de novas tecnologias e sua efetividade, implementa protocolos colaborativos, além de produzir

normas e rotinas operacionais e clínicas, e realizar estudos colaborativos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos em neonatologia.

Em proporção, para o período avaliado de 2013-2018, tomando como referência o Datasus, o número de crianças inseridas no banco de dados da RBPN corresponde a 5,2% dos RNMBP nascidos no Brasil (116).

O banco de dados possui um instrutivo de definições de todas as variáveis maternas, obstétricas e neonatais avaliadas, bem como de procedimentos aos quais o recém-nascido é submetido durante a internação. O banco de dados é preenchido prospectivamente por um membro treinado de cada instituição, inseridos em servidores protegidos por senha e transmitidos de forma segura ao centro de coordenação de dados. Os dados são submetidos a dupla verificação para correção de inconsistências e armazenados em sistema informatizado, com dados armazenados desde 2006. O sistema informatizado de entrada de dados se aloja na nuvem de dados da Universidade de São Paulo (115).

1.8 O escore de risco

Reconhecer ou estimar os riscos de desfechos como mortalidade ou outros resultados é uma tendência das pesquisas clínicas, o que tem colaborado na avaliação de novos tratamentos, na adoção de medidas preventivas e na melhoria da avaliação da qualidade (117). Identificar quais os RNMBP que são mais suscetíveis a desenvolver a HPIV é importante para poder realizar medidas preventivas. Uma das ferramentas utilizadas para a medição objetiva do risco de sangramento cerebral e ajudar na tomada de decisões são os escores de risco. Essas ferramentas também são comumente chamadas de modelos de prognóstico, modelos de previsão e regras de previsão (118).

O objetivo dos escores de risco é prever a probabilidade de um indivíduo vir a desenvolver uma doença baseado nas informações disponíveis, que são geralmente clínicas, demográficas, genéticas, laboratoriais ou uma combinação desses. Para isso é necessário identificar os preditores significativos e estimar as probabilidades de resultados para diferentes combinações dessas variáveis (118). Prever uma proporção maior do risco para o resultado de interesse indica o sucesso dos preditores incluídos no modelo desenvolvido (119).

Para elaborar um escore de risco é necessário delinear três etapas: elaborar um modelo, realizar a validação seu desempenho, e por fim estudar o seu impacto clínico. O desenvolvimento de um modelo multivariável inclui obter variáveis preditoras importantes, atribuindo os pesos relativos a cada preditor e estimando o desempenho preditivo do modelo, além de que é importante de ter um tamanho de amostra adequado e dados de alta qualidade (118).

A seguir, é importante validar ou testar o desempenho preditivo do modelo em novos sujeitos, preferencialmente de diferentes centros, com uma combinação de casos diferente, ou seja, a confirmação de que o modelo funciona conforme o esperado em pacientes novos, mas semelhantes. Um resultado favorável favorece a sua generalização do seu uso para outras unidades hospitalares neonatais. Quando o resultado apresenta um desempenho não adequado, pode considerar realizar um ajuste do modelo, em que necessite incluir novos dados e assim reavaliar se há melhora no desempenho (120).

Os estudos de impacto auxiliam a quantificar se o uso de um modelo prognóstico na prática diária melhora a tomada de decisões e, conseqüentemente o resultado do paciente usando um modelo comparativo (118).

Estudo de coorte apresenta-se como o melhor desenho para responder a questões escore de risco. Um estudo prospectivo é preferível, pois permite a melhor medição dos preditores e dos resultados. Em relação aos preditores, devem ser adequadamente definidos e reproduzíveis para aumentar a generalização e a aplicação dos resultados do estudo à prática. Essas variáveis podem ser obtidos a partir de dados demográficos do paciente, história clínica, exame físico, características da doença, entre outros. Preditores que utilizam exames de imagem podem ter interpretação subjetiva, por sofrer influência do observador, e assim são particularmente preocupantes nesse contexto (118).

A precisão da previsão dos escores de risco é mais frequentemente avaliada pela medição da área sob a curva (AUC) da ROC (*Receiver Operating Characteristic*), e serve como um indicador de discriminação que separa quem tem ou não uma determinada doença ou algum outro evento de interesse, como um teste diagnóstico. A curva ROC representa um gráfico que compara as taxas de verdadeiros positivos (sensibilidade) versus falsos positivos (1 – especificidade) para

diferentes valores de pontos de cortes para um preditor contínuo. Esse resultado indica o desempenho geral dos modelos preditivos (121). A sensibilidade de um teste é a probabilidade de classificar corretamente um indivíduo afetado como afetado, indica a capacidade do modelo de prever corretamente os indivíduos com o desfecho de interesse. A especificidade é a probabilidade de classificar corretamente um indivíduo não afetado como não afetado, indica a capacidade do modelo de selecionar com precisão os indivíduos sem o resultado de interesse. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade são avaliações do teste e sofrem pouca influência da prevalência da doença estudada. Já os valores preditivos positivos e negativos são dependentes das variações da prevalência (122).

A AUC varia entre 0,5, indicando um modelo não melhor que o acaso, isto é, sem discriminação, até o teórico nível máximo de 1, quando atinge o canto superior esquerdo do gráfico, indicando um modelo perfeito. Quanto maior a AUC, mais precisa é a previsão e, portanto, maior a utilidade clínica do modelo de risco (119).

2. Justificativa

O Brasil apresenta marcantes desigualdades socioeconômicas e de recursos nos serviços de saúde nas suas diversas regiões, o que se reflete no tipo de assistência oferecida (123). As práticas de atendimento ao RNPT influenciam no desenvolvimento e na incidência da HPIV, que reflete na existência de centros neonatais públicos de excelência e outros que ainda precisam melhorar os seus indicadores de desfecho, gerando uma grande heterogeneidade inter-centro.

Sabendo das graves sequelas associadas a essa doença, é importante reconhecer quais são os RN de risco de serem acometidos e, assim, elaborar medidas preventivas possíveis. Portanto, propostas que visem a melhoria da qualidade da assistência neonatal torna-se uma ferramenta importante para atenuar essas discrepâncias. Desta forma foi realizado um estudo para avaliar a tendência da incidência, bem como o desenvolvimento de um escore de risco para HPIV nos centros participantes da RBPN.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Avaliar a tendência temporal da incidência da hemorragia periventricular entre os centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais e desenvolver um escore preditor de risco para a presença de HPIV em recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional no período de 2013 a 2018.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1. Avaliar a incidência total de HPIV global e grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018.

3.2.2. Avaliar a tendência temporal anual da incidência de HPIV global e grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018.

3.2.3. Avaliar o risco de ocorrência de HPIV global e grave considerando os diferentes centros da RBPN, ajustado para os fatores de risco para a doença.

3.2.4. Estabelecer o desempenho de um escore de risco para desenvolvimento de HPIV global e formas graves.

4. Métodos

4.1. Tipo de estudo

Estudo observacional tipo coorte multicêntrica nacional prospectivo com análise secundária de banco de dados.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram elegíveis para esse estudo todos os recém-nascidos de muito baixo peso com peso de nascimento entre 500 gramas e menor que 1.500 gramas e idade gestacional entre 23^{0/7} e 33^{6/7} semanas, admitidos em 19 centros da RBPN no período de primeiro de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2018.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Óbito em sala de parto.
- Nascimentos externos ao centro.
- Portadores de infecção congênita.
- Presença de malformações congênitas maiores ou síndromes genéticas.
- Não realização de ultrassonografia cerebral durante a internação.

4.3 Tamanho amostral

O tamanho amostral foi o número de recém-nascidos de muito baixo peso constante no banco de dados da RBPN referente a 19 centros participantes no período de primeiro de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2018.

4.4 Variáveis e conceitos

Todas as definições das variáveis maternas, obstétricas e neonatais foram derivadas do instrutivo da RBPN.

4.4.1 Variável dependente principal (variável desfecho)

Hemorragia peri-intraventricular: presença de HPIV diagnosticada por ultrassonografia cerebral transfontanelar, realizada por neonatologista treinado ou radiologista em qualquer momento durante os primeiros 28 dias de vida.

A variável desfecho foi tratada inicialmente como variável categórica - presente ou ausente - e posteriormente categorizada em graus (I a IV), conforme a classificação de Papile *et al.*(62), considerando-se formas leves os graus I e II, e formas graves os graus III e IV. Por definição do instrutivo, em caso de lesão bilateral, o pior grau é o anotado no banco de dados.

4.4.2. Variáveis independentes

4.4.2.1 Variáveis maternas e obstétricas

A. Idade materna: avaliada como variável contínua e expressa em anos inteiros.

B. Cor: avaliada conforme consta da autodeclaração e como consta da Declaração de Nascido Vivo e foi categorizada em branca e não branca.

C. Escolaridade: definida pelo número completo de anos estudados informados pela mãe no momento do nascimento do recém-nascido. Foi categorizado posteriormente em ≥ 8 anos e < 8 anos.

D. Acompanhamento pré-natal: avaliada como variável categórica e foram aceitas as respostas sim e não. Foi considerada como resposta sim a presença de minimamente uma consulta de pré-natal na gestação atual.

E. Hipertensão arterial: conforme registro em prontuário materno, definida pela presença de aumento dos níveis pressóricos sistólico acima de 140 mmHg ou diastólica maior que 90 mmHg, durante e/ou previamente à gestação, independentemente do tempo da doença. Foram consideradas duas categorias: sim e não.

F. Diabetes mellitus: conforme registro em prontuário materno, definida pela intolerância à glicose, diagnosticada pela equipe de Obstetrícia durante o pré-natal e/ou prévia à gestação atual. Foram aceitas duas categorias: sim e não.

G. Bolsa rota prolongada: definida pelo tempo de rotura superior a 18 horas. Foram aceitas duas categorias: sim e não.

H. Corioamnionite clínica: conforme registro em prontuário materno do diagnóstico obstétrico da condição, baseada em pelo menos três dos seguintes achados: temperatura materna $>37,8^{\circ}\text{C}$ até duas horas antes do parto, taquicardia materna (FC >100 bpm), taquicardia fetal (FC >160 bpm), sensibilidade uterina ao toque, fisometria, leucograma materno alterado. Foram aceitas duas respostas: sim e não.

I. Uso antenatal de corticosteroide: definido pelo uso materno de betametasona e/ou dexametasona em qualquer momento da gestação para fins de amadurecimento do pulmão fetal, independentemente do número de doses e do intervalo de tempo entre a administração do medicamento à mãe e o nascimento da criança. Foram aceitas duas categorias: sim e não.

J. Hemorragia periparto: definida pela presença de sangramento uterino/vaginal no período periparto, compatível com descolamento prematuro de

placenta, placenta prévia, rotura de cordão umbilical ou *vasa previa*. Foram aceitas duas categorias: sim e não.

K. Gestação gemelar: definida pelo número de fetos gerados na gestação acima de um, independentemente se todos foram nascidos vivos. Foram aceitas duas categorias: sim e não.

L. Tipo de parto: Foi definido pelo modo como houve o término da gestação. Foram admitidas duas respostas: parto vaginal e cesárea.

4.4.2.2 Variáveis independentes neonatais

A. Sexo: foram admitidas duas categorias: masculino e feminino.

B. Idade gestacional: avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em ≥ 28 semanas e < 28 semanas e expressa em número de semanas completas. Foi definida pela avaliação obstétrica mediante estimativa fornecida pela data da última menstruação confiável, ultrassonografia obstétrica precoce (nas primeiras 12 semanas da gestação) e confirmada pelo exame clínico neonatal, nessa sequência.

C. Peso ao nascimento: avaliado inicialmente como variável contínua, expresso em gramas e posteriormente categorizado em < 1.000 g e ≥ 1.000 g.

D. Adequação do peso ao nascer à idade gestacional: foi avaliada pela correspondência do peso em relação à idade gestacional, conforme o Intergrowth21 (124). Foram consideradas três categorias: pequeno para idade gestacional (PIG - percentil de peso abaixo de 10), adequado a idade gestacional (AIG – percentil de peso entre o percentil 10 e 90) e grande para idade gestacional (GIG – percentil de peso maior que 90).

E. Escore de Apgar de primeiro e quinto minutos de vida: avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em ≥ 7 e < 7 .

F. Reanimação ao nascimento: definida pela necessidade de ventilação com pressão positiva por máscara e/ou tubo endotraqueal no momento do nascimento. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

G. Reanimação avançada: definida pela necessidade de intubação traqueal seguida por compressão torácica externa e/ou uso de adrenalina ou

expansor volêmico no momento do nascimento. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

H. Intubação traqueal em sala de parto: definido pela inserção de um tubo desde a boca até a traqueia. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

I. *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II - SNAPPE II*: aplicado o escore de gravidade nas primeiras 24 horas de vida, usando o pior momento das variáveis envolvidas no método. Foi avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em ≤ 20 e > 20 (125).

J. Hipotermia à admissão: definida pela temperatura menor que $36,5^{\circ}$ C, medida até uma hora da admissão na unidade de internação. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

K. Síndrome do desconforto respiratório: definido pelo registro da doença em prontuário do recém-nascido. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

L. Pneumotórax: definido como presença de ar livre na cavidade pleural, observado ao raio-X de tórax. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

M. Surfactante: definido pela necessidade e uso de surfactante. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

N. Sepsis precoce: definida pela presença de quadro de sepsis, confirmada ou não por cultura, nas primeiras 72 horas de vida. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

O. Cateterismo umbilical: definido pela cateterização da veia e/ou artéria umbilical nos primeiros dias de vida. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

P. Uso de drogas vasoativas: foi definido pelo uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida, independentemente do tipo e número de drogas utilizadas. Foram admitidas duas respostas: sim e não.

4.5. Coleta de dados

Os dados foram obtidos das informações constantes do banco de dados da RBPN referentes aos anos de 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 e 2018. Um membro responsável de cada centro coletou prospectivamente as informações sobre a

gestação, parto e dados do recém-nascido, a partir do nascimento e durante a internação até desfecho hospitalar de óbito, alta ou transferência. Os dados anuais em planilha Excel foram revistos e posteriormente transferidos para um arquivo único. Cada centro está representado por uma letra, cujo significado é de conhecimento apenas do próprio centro e da coordenação da RBPN. Neste estudo, as letras foram trocadas por números aleatórios.

4.6. Análise estatística

Para atender ao objetivo específico 3.2.1 e 3.2.2 as taxas de incidências foram expressas em porcentagem por ano e o teste estatístico de tendência de Cochran-Armitage foi aplicado para se verificar o comportamento anual da doença.

Para atender o objetivo 3.2.3 foram comparados dois agrupamentos: o primeiro grupo, com e sem HPIV, e o segundo com e sem HPIV grave. As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e relativa e comparadas utilizando o teste de qui-quadrado. Por sua vez, as variáveis contínuas foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IIQ) devido à distribuição não paramétrica das variáveis e comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Para avaliar a influência do centro em relação a HPIV global e grave, primeiramente foi realizada a avaliação da incidência da doença no período de seis anos em cada centro e comparada com a taxa do centro que apresentou o valor médio do período. Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR) bruto e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Em seguida, de acordo com análise de regressão logística univariada e múltipla, com critério *stepwise* de seleção de variáveis, foram identificados fatores de risco para HPIV global e grave e a taxa de incidência de cada centro foi ajustado para as variáveis independentemente associados aos dois desfechos – HPIV global e grave. Os resultados foram apresentados em *odds ratio* ajustado (ORaj) e seu respectivo IC 95%. O teste de Hosmer-Lemeshow analisou o ajuste do modelo.

Na avaliação das variáveis de ajuste, foram utilizados quatro modelos para a regressão logística múltipla. Inicialmente estudaram-se as variáveis maternas juntamente com as perinatais e de nascimento tanto para a HPIV global (modelo A) quanto para a HPIV grave (modelo B). A seguir foram adicionadas aos modelos anteriores, as variáveis neonatais para HPIV global (modelo C) e HPIV grave

(modelo D). O propósito dos modelos A e B foi de avaliar a performance do centro ajustado para as condições de gestação e parto, e o dos modelos C e D para as variáveis relacionadas à internação e ao atendimento ao RN, no sentido de analisar se situações de atendimento e estrutura organizacional oferecidos à gestante e ao recém-nascido poderiam ser melhoradas em protocolos futuros de programa de melhoria de qualidade.

Para o objetivo 3.2.4 para o desenvolvimento do escore de risco para HPIV, foram aplicadas as análises univariada e multivariada por regressão logística, selecionando as variáveis estatisticamente significativas para o desfecho HPIV global e grave. De acordo com o OR obtido, as variáveis independentemente associadas receberam uma pontuação, a qual foi estabelecida baseada para cada valor crescente de OR, conforme a seguir no Quadro 1.

Quadro 1 – Pontuação obtida pelas variáveis associadas independentemente à hemorragia peri-intraventricular (global ou grave) segundo o valor de *odds ratio* obtido.

OR:	Pontuação
1.2 - 1.3	1
1.31 - 1.4	2
1.41 - 1.5	3
1.51 - 1.6	4
1.61 - 1.7	5
1.71 - 1.8	6
1.81 - 1.9	7
1.91 - 2.0	8
2.01 - 2.10	9
2.11 - 2.20	10
2.21 - 2.30	11
2.31 - 2.40	12
2.41 - 2.50	13

A seguir, baseado no escore total, foi utilizada a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para avaliar o desempenho diagnóstico dos valores contínuos da pontuação para prever HPIV e, desse modo, foram obtidos os pontos de corte, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), a medida de área sob a curva (*area under the curve* - AUC) e o valor de probabilidade de predição de HPIV.

O nível de significância aceito foi de 5%. O pacote estatístico utilizado foi SAS – *Statistical Analysis Software for Windows*, versão 9.2 (SAS Institute Inc. 2002-2008, Cary, NC, USA).

4.7. Considerações éticas

O projeto foi submetido e aprovado pelo Conselho Superior da RBPN e pelo responsável de cada centro, com concordância por escrito do uso do banco de dados de cada centro individualmente.

O estudo utilizou a autorização padrão do projeto Âncora, denominado “Avaliação das Práticas Assistenciais Neonatais em Hospitais Universitários Públicos Brasileiros”, registrado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – sob número 1.903.783, de 1 de fevereiro de 2017, bem como obteve a autorização do CEP do centro coordenador (CAISM-UNICAMP) com parecer de número CAAE 37592920.3.1001.5404, com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

5. Resultados

No período de análise, constavam no banco da RBPN 10.637 RNMBP, correspondentes a 19 dos 20 centros, pois um dos centros não desejou a participação. A não realização do exame ultrassonográfico ou ausência de seu dado ocorreu em 969 RN (9,1% do total de crianças). Após aplicação dos critérios de exclusão permaneceram para análise 6.706 participantes. Um dos centros apresentou uma taxa de incidência de HPIV duas vezes e meia maior que a taxa média dos demais centros (78,3% vs 30,4%). Como tal fato poderia interferir significativamente no resultado do estudo, foi optado por excluí-lo da avaliação. Desta forma, permaneceram para análise 6.420 RN de 18 centros, conforme mostra a figura 1.

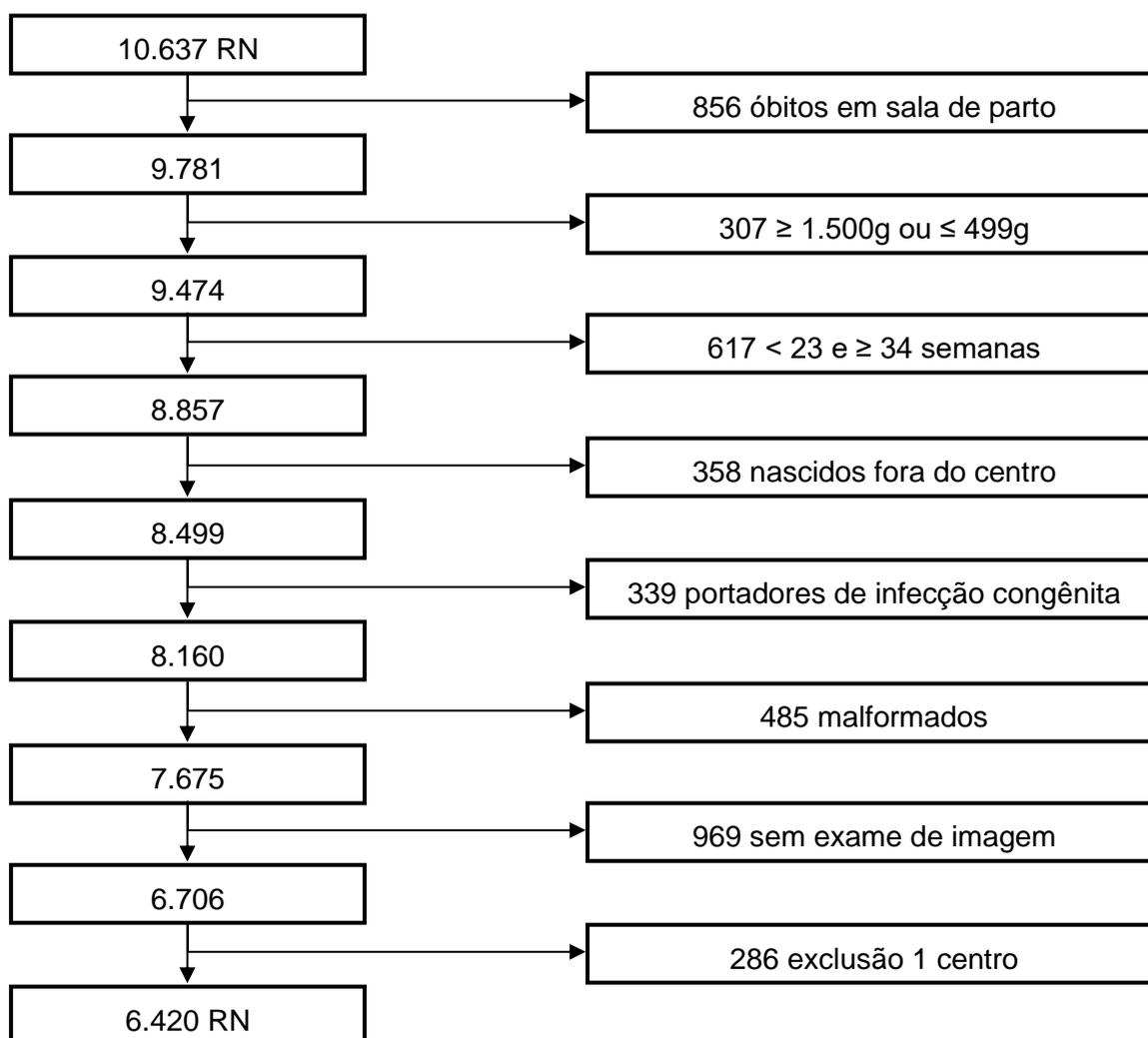


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de gestação constante no banco de dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

A distribuição anual de pacientes variou de 1.036 a 1.097, com uma média de 1.070. O percentual de participação de cada centro na coorte variou de 1,5% a 21,6%, conforme pode ser visto no apêndice 1. As medianas de peso ao nascer e de IG foram de 1.085 g (IIQ 860 - 1.295 g) e 29 semanas (IIQ 27 - 30), respectivamente; e a mediana de SNAPPE-II de 17 (IIQ 8 - 32).

Como aspectos gerais da coorte, gestantes acometidas por hipertensão arterial corresponderam a 41,3% da coorte, receberam corticosteroide antenatal em 84% e evoluíram para parto vaginal em aproximadamente um terço (32,2%). RNPT do sexo masculino representaram 48,4% da coorte, 23% foram PIG, 71% chegaram à UTIN hipotérmicos e quase três quartos deles (71,1%) apresentaram a SDR. A morte durante a internação ocorreu em 929 participantes (14,5%), 4,6% dos RN

foram transferidos para outros hospitais e 80,9% receberam alta. A tabela 1 apresenta as demais características maternas e neonatais.

Tabela 1: Características maternas e neonatais da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.

Variáveis maternas	
Idade materna, anos	27 (21 - 32)
Raça branca	2.830 (44.1)
Escolaridade < 8 anos	3.913 (60.9)
Acompanhamento pré-natal	6.069 (94.5)
Hipertensão arterial	2.654 (41.3)
Diabetes mellitus	471 (7.3)
Bolsa rota ≥ 18 horas	1.066 (16.6)
Corioamnionite	790 (12.3)
Corticosteroide antenatal	5.397 (84.0)
Hemorragia periparto	577 (8.9)
Gemelaridade	1.408 (21.9)
Parto vaginal	2.071 (32.2)
Variáveis neonatais	
Sexo masculino	3.111 (48.4)
Idade gestacional < 28 semanas	2.012 (31.3)
Peso ao nascimento < 1.000 g	2.546 (39.7)
Pequeno para idade gestacional	1.477 (23.0)
Apgar 1º minuto < 7	3.237 (50.6)
Apgar 5º minuto < 7	852 (13.3)
Reanimação ao nascimento	3.983 (62.0)
Reanimação avançada	223 (3.5)
Intubação traqueal	2.011 (31.3)
SNAPPE-II > 20	2.700 (42.3)
Hipotermia à admissão	4.503 (71.1)
Síndrome do desconforto respiratório	4.568 (71.1)
Pneumotórax	234 (3.6)
Surfactante	3.557 (55.4)
Sepse precoce	2.034 (31.7)
Cateterismo umbilical	4.400 (69.2)
Drogas vasoativas	946 (14.7)

Variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartis e variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

Nesta coorte de 6.420 RNPT, 1.950 (30,4%) crianças foram diagnosticadas com HPIV. Destes, 629 RN tiveram a forma grave da doença, ou seja 32,2% deles, o que correspondeu a 9,8% da coorte, conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2: Distribuição porcentual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular, conforme os seus graus, da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.

	N	Porcentagem
HPIV total	1.950	30.4*
HPIV grave	629	32.2
HPIV grau I	799	41.0
HPIV grau II	522	26.8
HPIV grau III	328	16.8
HPIV grau IV	301	15.4

HPIV= hemorragia peri-intraventricular.

*A distribuição porcentual refere-se ao total de recém-nascidos da coorte.

Em relação às características maternas e obstétricas, comparados aos RN sem sangramento, os RNPT acometidos por HPIV, suas mães foram mais jovens - 26 anos (IIQ 21 - 32) vs 27 (IIQ 22 - 32, $p<0.001$), apresentaram menor frequência de hipertensão arterial (34,2% vs 44,4%, $p<0.001$), receberam menos corticosteroide antenatal (80,5% vs 85,6%, $p<0.001$), desenvolveram mais corioamnionite (15,6% vs 10,8%, $p<0.001$), apresentaram maior frequência de hemorragia periparto (10,8% vs 8,2%, $p=0.001$) e a gestação terminou mais frequentemente por parto vaginal (41,8% vs 20,1%, $p<0.001$), conforme demonstrado na tabela 3.

Comparados aos RN sem sangramento, nos RNPT acometidos pela HPIV houve predomínio do sexo masculino (51% vs 47,4%, $p=0.008$) apresentaram menor mediana de peso - 930 g (IIQ 750 - 1.155 g) vs 1.150 g (IIQ 935 - 1330 g, $p<0.001$), maior proporção de extremo baixo peso (50,8% vs 31,5%, $p<0.001$), menor frequência de PIG (20% vs 24,3%, $p<0.001$), foram mais imaturos, com mediana de IG de 27 semanas (IIQ 26 - 29) vs 29 semanas (IIQ 28 - 31, $p<0.001$) e com maior proporção de RNPT extremo (50,4% vs 23%, $p<0.001$). Ainda, apresentaram piores condições ao nascimento, com maior frequência de escore de Apgar de 1º minuto menor de 7,0 (65% vs 44,4%, $p<0.001$) e de escore de Apgar de 5º minuto menor de

7,0 (21,8% vs 9,6%, $p<0.001$), maior taxa de reanimação em sala de parto (75,8% vs 56%, $p<0.001$), de intubação traqueal (48,3% vs 23,9%, $p<0.001$) e de reanimação avançada (6,2% vs 2,3%, $p<0.001$), conforme demonstrado na tabela 3.

Tais RNPT se apresentaram mais graves nas primeiras 24 horas de vida, com maior mediana de SNAPPE-II - 26,5 (IIQ 15 - 44) vs 15 (IIQ 05 - 27, $p<0.001$) e maior percentual de SNAPPE-II >20 (60,3% vs 34,5%, $p<0.001$). Tiveram mais morbidades à internação como hipotermia à admissão (73,4 vs 70,1, $p=0.006$), SDR (84,1% vs 65,5%, $p<0.001$), pneumotórax (7,0% vs 2,2%, $p<0.001$), sepse precoce (44,1% vs 26,3%, $p<0.001$), maior frequência de uso do surfactante (73,8% vs 47,4%, $p<0.001$), de droga vasoativa (27,6% vs 9,1%, $p<0.001$), e de serem submetidos a cateterismo de vasos umbilicais (79,4% vs 64,7%, $p<0.001$), conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Distribuição das variáveis maternas e neonatais conforme a presença ou ausência de hemorragia peri-intraventricular da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.

	Com HPIV n= 1.950	Sem HPIV n= 4.470	valor p
Variáveis maternas			
Idade materna, anos	26 (21 - 32)	27 (22 - 32)	<0.001
Raça branca	886 (45.4)	1.944 (43.5)	0.149
Escolaridade < 8 anos	1.181 (60.6)	2.732 (61.1)	0.675
Acompanhamento pré-natal	1.828 (93.7)	4.241 (94.7)	0.066
Hipertensão arterial	667 (34.2)	1.987 (44.4)	<0.001
Diabetes mellitus	132 (6.8)	339 (7.6)	0.250

Bolsa rota \geq 18 horas	326 (16.7)	740 (16.5)	0.872
Corioamnionite	305 (15.6)	485 (10.8)	<0.001
Corticosteroide antenatal	1.570 (80.5)	3.827 (85.6)	<0.001
Hemorragia periparto	210 (10.8)	367 (8.2)	0.001
Gemelaridade	405 (20.8)	1.003 (22.4)	0.137
Parto vaginal	816 (41.8)	1.255 (28.1)	<0.001
Variáveis neonatais			
Sexo masculino	994 (51.0)	2.117 (47.4)	0.008
Idade gestacional semanas	27 (26 - 29)	29 (28 - 31)	<0.001
Idade gestacional < 28 sem	983 (50.4)	1.029 (23.0)	<0.001
Peso g	930 (750 - 1.155)	1.150 (935 - 1.330)	<0.001
Peso ao nasc. \leq 1.000 g	1.138 (58.4)	1.408 (31.5)	< 0.001
Pequeno para idade gestacional	390 (20.0)	1.087 (24.3)	<0.001
Apgar 1º minuto < 7	1.263 (65.0)	1.974 (44.4)	<0.001
Apgar 5º minuto < 7	425 (21.8)	427 (9.6)	<0.001
Reanimação ao nascimento	1.479 (75.8)	2.504 (56.0)	<0.001
Reanimação avançada	121 (6.2)	102 (2.3)	<0.001
Intubação traqueal	942 (48.3)	1.069 (23.9)	<0.001
SNAPPE-II >20	1.169 (60.3)	1.531 (34.5)	<0.001
Hipotermia à admissão	1.416 (73.4)	3.087 (70.1)	0.006
Sínd. do desconforto respiratório	1.641 (84.1)	2.927 (65.5)	<0.001
Pneumotórax	136 (7.0)	98 (2.2)	<0.001
Surfactante	1.440 (73.8)	2.117 (47.4)	<0.001
Sepse precoce	860 (44.1)	1.174 (26.3)	<0.001
Cateterismo umbilical	1.548 (79.4)	2.892 (64.7)	<0.001
Drogas vasoativas	539 (27.6)	407 (9.1)	<0.001

Variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartis e variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. g= grama. HPIV= hemorragia peri-intraventricular. nasc.= nascimento. PIG= pequeno para idade gestacional. sem= semana. Sínd= síndrome. SNAPPE-II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

Conforme demonstrado na tabela 4, na comparação das características maternas dos grupos de RNPT com e sem HPIV grave, neste último grupo, as mães foram mais jovens - 25 anos (IIQ 20 - 31) vs 26 (IIQ 21 - 32, $p < 0.005$), apresentaram menor frequência de hipertensão arterial (26,2% vs 38%, $p < 0.001$) e de diabetes mellitus (4,4% vs 7,9%, $p < 0.001$), receberam menos corticosteroide antenatal (75,2% vs 82%, $p < 0.001$), desenvolveram corioamnionite mais frequentemente (18,8% vs 14,2%, $p = 0.009$), e a gestação terminou mais frequentemente por parto vaginal (48,8% vs 38,51%, $p < 0.001$).

No tocante às características neonatais, com exceção da hipotermia à admissão, as demais as variáveis foram significativamente diferentes no grupo com HPIV grave. Houve maior frequência do sexo masculino (54,5% vs 49,3%, $p = 0.030$), com menor mediana de peso ao nascer - 815 g (IIQ 680 - 1.020) vs 980 g (IIQ 785 - 1.200, $p < 0.001$), mais imaturos, com mediana de IG de 26 semanas (IIQ 25 - 28) vs 28 semanas (IIQ 26 - 30, $p < 0.001$) e com maior proporção de RNPT extremo (68,8% vs 41,6%, $p < 0.001$), conforme demonstrado na tabela 4.

Os RN acometidos pela HPIV grave nasceram menos vigorosos, com maior porcentual de escore de Apgar de 1º minuto $< 7,0$ (76,9 vs 59,4%, $p < 0.001$) e escore de Apgar de 5º minuto $< 7,0$ (32,2% vs 16,9%, $p < 0.001$), com maiores taxa de reanimação em sala de parto (86,3% vs 70,9%, $p < 0.001$), de intubação traqueal em sala de parto (63,7% vs 40,9%, $p < 0.001$) e de reanimação avançada (10,8% vs 4,0%, $p < 0.001$). Eles foram mais graves nas primeiras 24 horas de vida, com mediana de SNAPPE-II de 37 (IIQ 22 a 55) vs 22 (12 a 37, $p < 0.001$) e maior porcentual de SNAPPE-II > 20 (76,4% vs 52,5%, $p < 0.001$). Também apresentaram maior morbidade à internação, com maior frequência de SDR (95,2% vs 78,9%, $p < 0.001$), pneumotórax (10,6% vs 5,2%, $p < 0.001$), maior frequência de uso do surfactante (88,9% vs 66,7%, $p < 0.001$), sepse (53,4% vs 39,7%, $p < 0.001$), de cateterismo de vasos umbilicais (85,2% vs 76,6%, $p < 0.001$) e de droga vasoativa (42,3% vs 20,7%, $p < 0.001$), conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Distribuição das variáveis maternas e neonatais conforme a presença ou ausência de hemorragia peri-intraventricular grave da coorte de 6.420 recém-nascidos pré-termo de muito baixo ao nascer menores de 34 semanas de gestação.

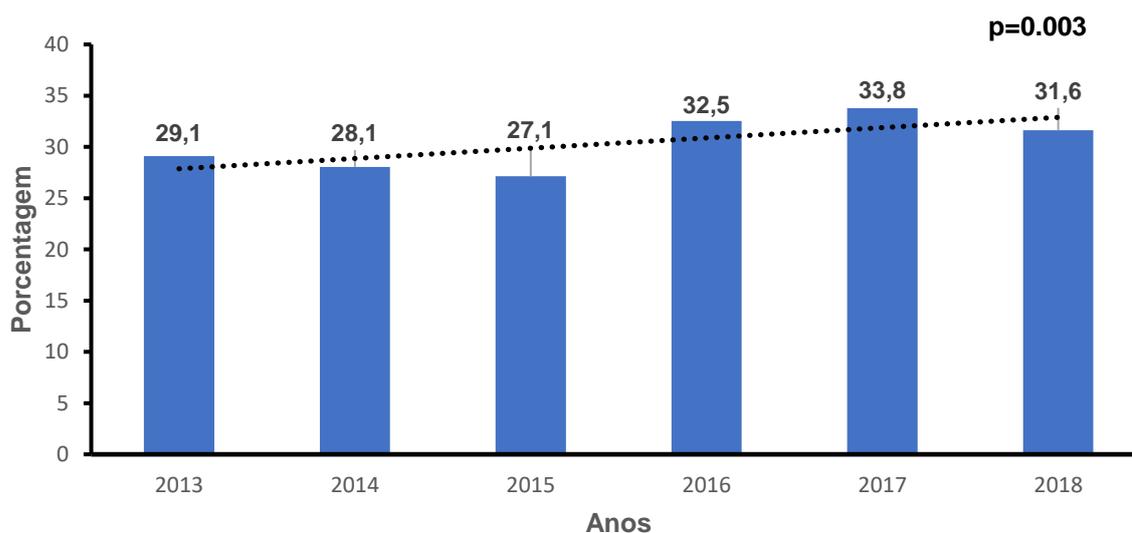
	HPIV grave n=629	HPIV leve n=1.321	valor p
Variáveis maternas			
Idade materna	25 (20 - 31)	26 (21 - 32)	0.005
Raça branca	299 (47.5)	587 (44.4)	0.199
Escolaridade < 8 anos	394 (62.6)	787 (59.6)	0.196
Acompanhamento pré-natal	588 (93.5)	1.240 (93.9)	0.742
Hipertensão arterial	165 (26.2)	502 (38.0)	<0.001
Diabetes mellitus	28 (4.45)	104 (7.9)	0.005
Bolsa rota ≥ 18 horas	99 (15.7)	227 (17.2)	0.424
Corioamnionite	118 (18.8)	187 (14.2)	0.009
Corticosteroide antenatal	473 (75.2)	1.097 (83.0)	<0.001
Hemorragia periparto	79 (12.6)	131 (9.9)	0.078
Gemelaridade	129 (20.5)	276 (20.9)	0.845
Parto vaginal	307 (48.8)	509 (38.5)	<0.001
Variáveis neonatais			
Sexo masculino	343 (54.5)	651 (49.3)	0.030
Idade gestacional semanas	26 (25 - 28)	28 (26 - 30)	<0.001
Idade gestacional < 28 sem	433 (68.8)	550 (41.6)	<0.001
Peso g	815 (690 - 1.020)	980 (785 - 1.200)	<0.001
Peso ao nascer ≤ 1.000g	451 (71.7)	687 (52.0)	< 0.001
Pequeno para idade gestacional	88 (14.0)	302 (22.9)	<0.001
Apgar 1º minuto < 7	482 (76.9)	781 (59.4)	<0.001
Apgar 5º minuto < 7	202 (32.2)	223 (16.9)	<0.001
Reanimação ao nascimento	543 (86.3)	936 (70.9)	<0.001
Reanimação avançada	68 (10.8)	53 (4.0)	<0.001
Intubação traqueal	401 (63.5)	541 (40.9)	<0.001
SNAPPE-II >20	480 (76.4)	689 (52.5)	<0.001

SNAPPE-II	37 (22 a 55)	22 (12 a 37)	<0.001
Hipotermia à admissão	470 (75.3)	946 (72.5)	0.197
Sínd.do desconforto respiratório	599 (95.2)	1.042 (78.9)	<0.001
Pneumotórax	67 (10.6)	69 (5.2)	<0.001
Surfactante	559 (88.9)	881 (66.7)	<0.001
Sepse precoce	336 (53.4)	524 (39.7)	<0.001
Cateterismo umbilical	536 (85.2)	1.012 (76.6)	<0.001
Drogas vasoativas	266 (42.3)	273 (20.7)	<0.001

Variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartis e variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. g= grama. HPIV= hemorragia peri-intraventricular. sem= semana. Sínd= síndrome. SNAPPE-II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

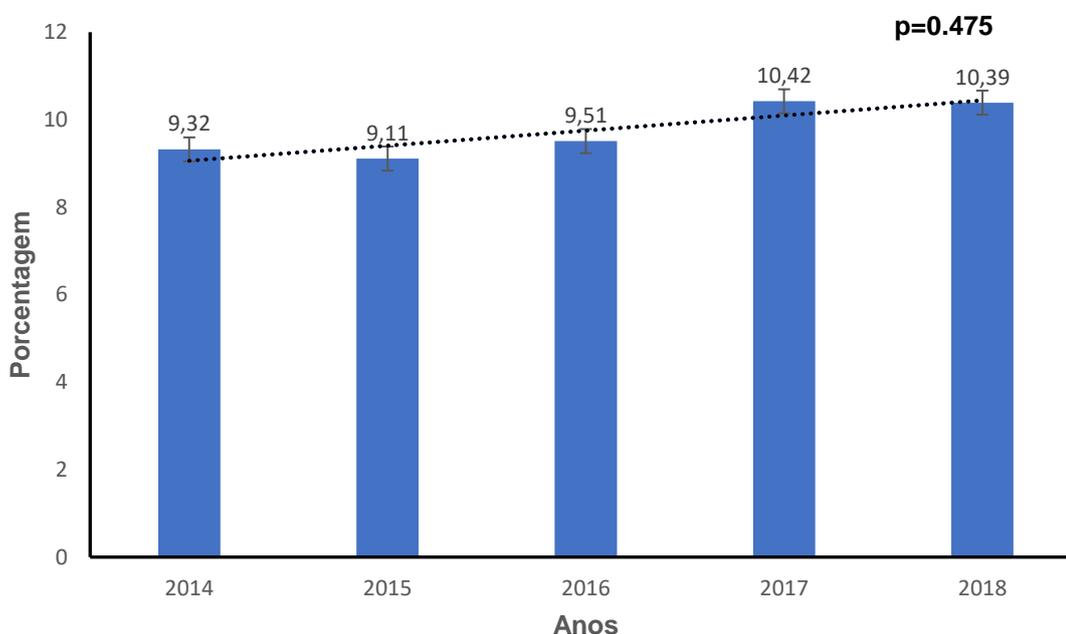
Nos seis anos avaliados, a taxa média de HPIV dos 18 centros foi de 30,4% com uma variação anual de 27,1 a 33,8%, mostrando uma tendência significativa de aumento da incidência ao longo dos anos ($p=0.003$), conforme mostra o gráfico 1.

Gráfico 1 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular global no período de 2013 a 2018 da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.



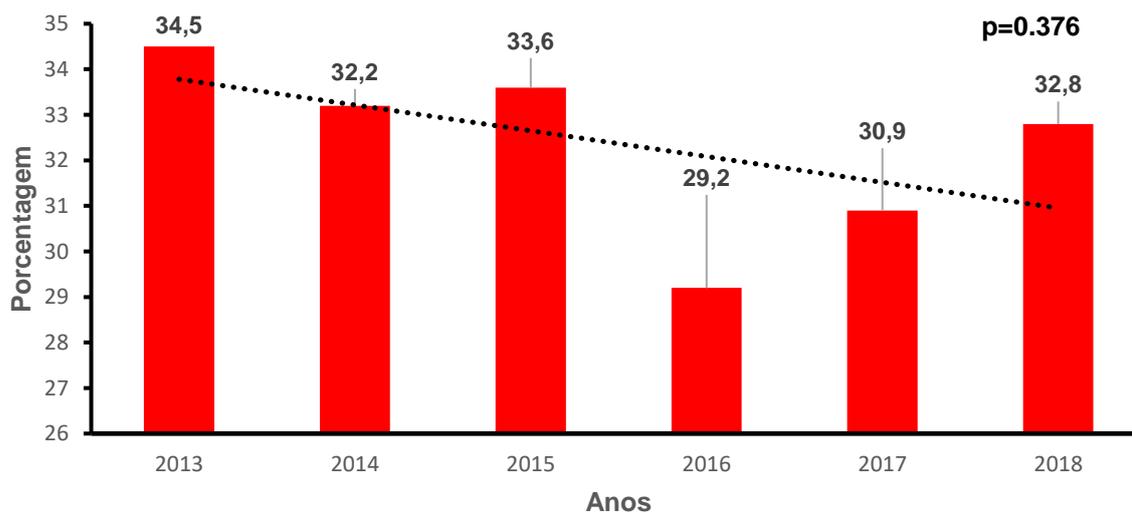
Em relação à HPIV grave, a incidência média foi de 9,8%, com variação anual de 9,1% a 10,4%. Na análise de tendência, ela manteve-se estável durante o período avaliado ($p=0.475$), conforme observado no gráfico 2.

Gráfico 2 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave no período de 2013 a 2018 da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.



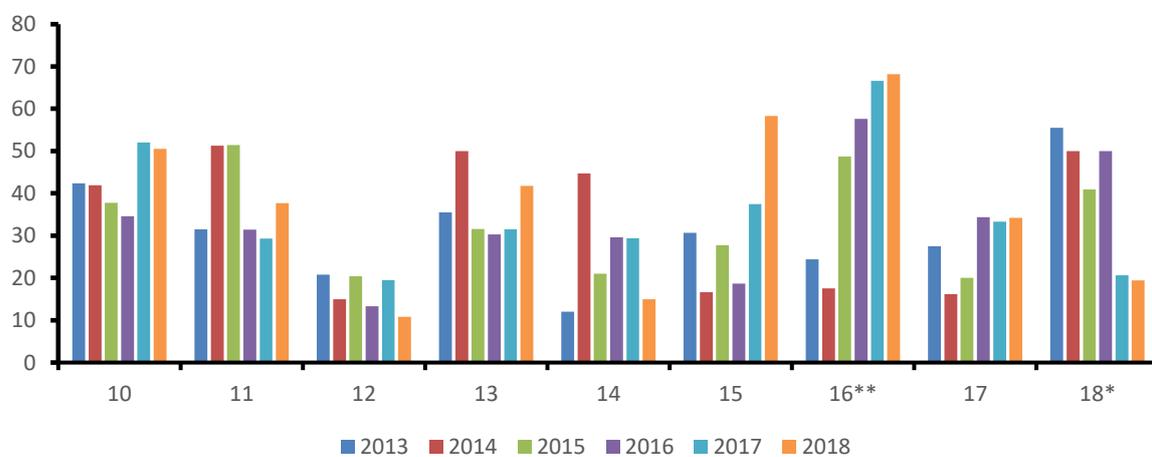
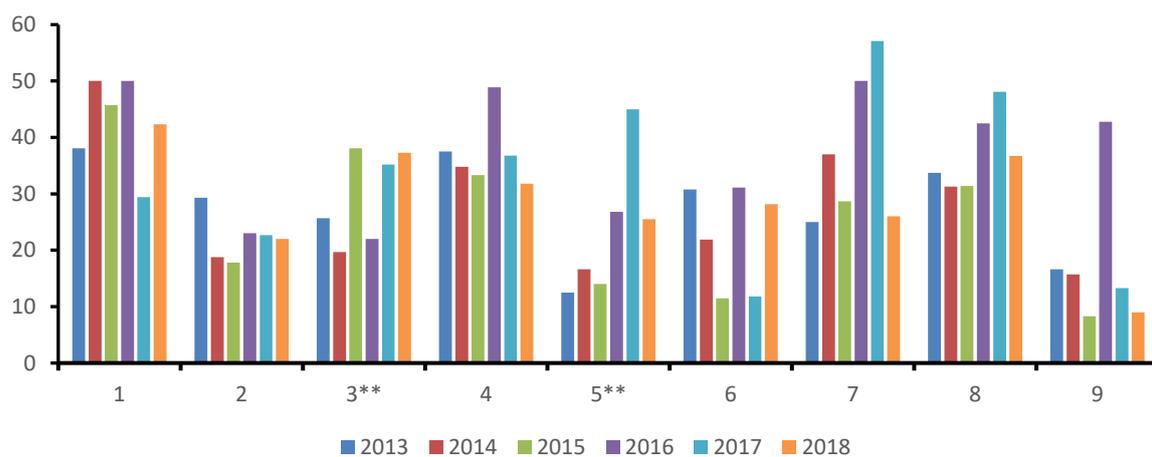
A forma grave da doença ocorreu em 32,2% do total de crianças acometidas com HPIV com uma variação anual de 29,2% a 34,5%. A taxa de incidência anual manteve-se estável no período do estudo ($p=0.376$), conforme observado no gráfico 3.

Gráfico 3 – Tendência anual da ocorrência de hemorragia periventricular grave no período de 2013 a 2018 da coorte de 1.950 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.



Ao analisar a incidência por centro, verificou-se um aumento significativo da taxa da HPIV em três centros: centro 3, com aumento de 19,7% para 37,3%, $p=0.048$; centro 5, cuja taxa se elevou de 12,5% para 45%, $p<0.001$; e centro 16, que mostrou uma ascensão da 17,5% para 68,3%, $p<0.001$. Houve redução significativa em um centro: o de número 18, com diminuição de 55,6% para 19,4%, $p=0.002$, conforme mostra o gráfico 4 e apêndice 2.

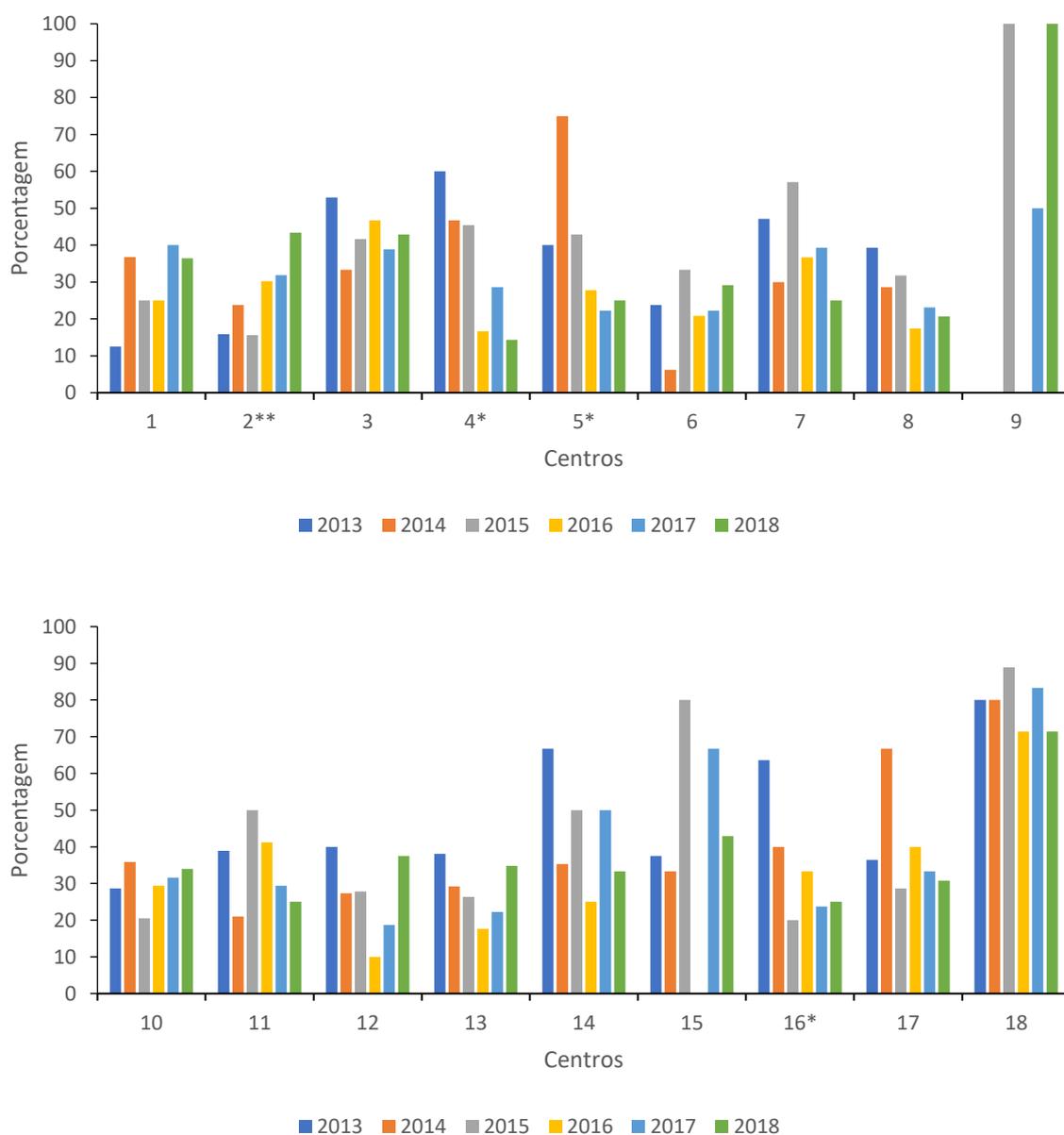
Gráfico 4 – Tendência anual da incidência da hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional, de acordo com o centro.



*Redução significativa ao longo do tempo. **Aumento significativo.

Na análise individual de cada centro para a forma grave da doença, houve aumento significativo da incidência no centro 2, de 15,6% para 43,4%, $p < 0.001$, e redução em três centros: centro 4, de 60% para 14,3%, $p < 0.001$; centro 5, de 75% para 22,2%, $p = 0.024$, e centro 16, de 63,6% para 20%, $p = 0.042$, conforme mostra o gráfico 5 e apêndice 2.

Gráfico 5 – Tendência anual da incidência da hemorragia peri-intraventricular grave em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional, de acordo com o centro.



*Redução significativa ao longo do tempo. **Aumento significativo.

Os centros apresentaram uma grande variabilidade na taxa bruta da HPIV, que variou de 16,8% no centro 12, a 46,7% no centro 16. Em relação à forma grave da doença, a amplitude da variação entre os centros mostrou-se ainda mais expressiva, de 17,6% no centro 9 para 78,4% no centro 18. Dados mostrados no gráfico 6 e 7.

Gráfico 6 – Taxa total de incidência de hemorragia peri-intraventricular global por centros.

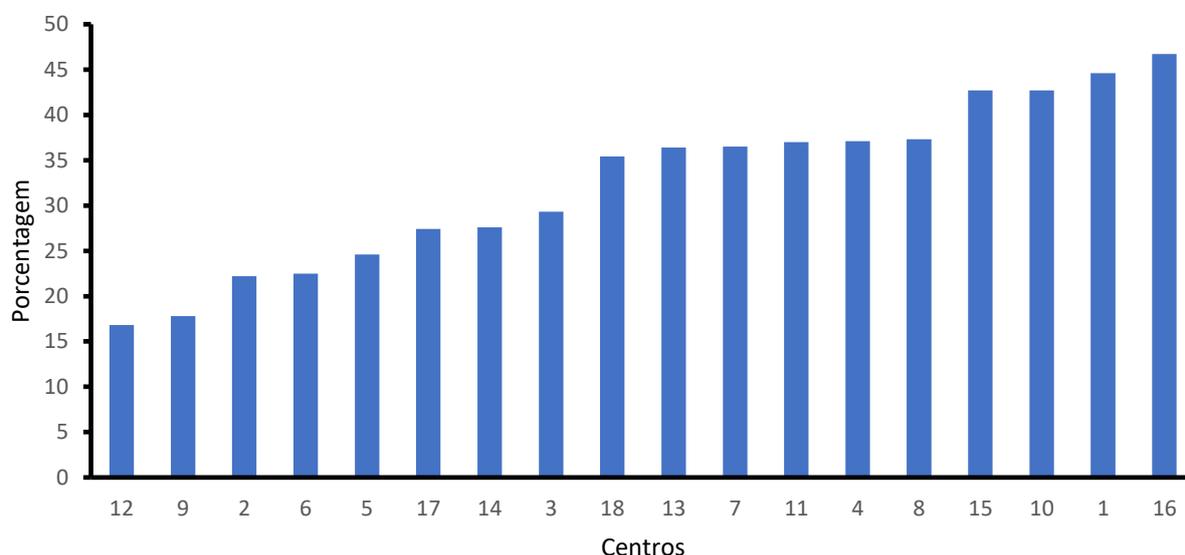
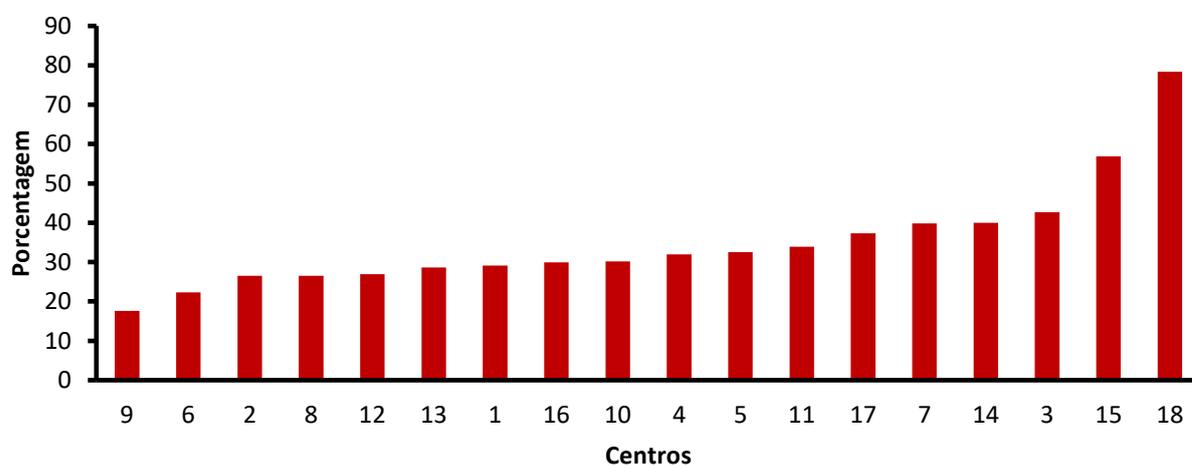
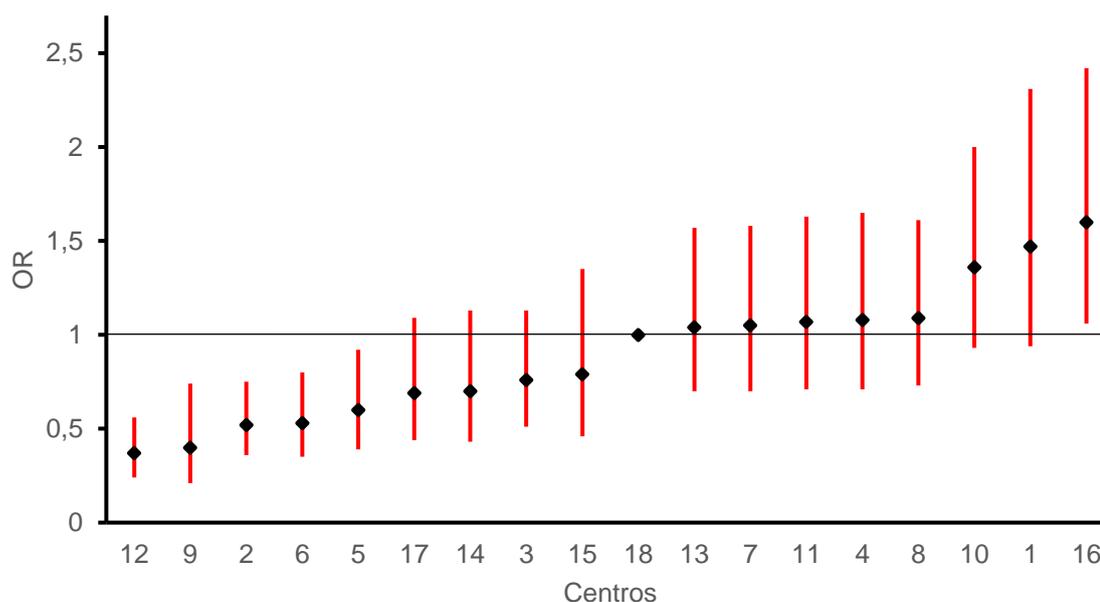


Gráfico 7 – Taxa total da incidência de hemorragia peri-intraventricular grave por centros.



Ao realizar a análise comparativa entre os centros, foram utilizados os OR bruto e intervalos de confiança (IC 95%) de cada centro para a taxa de incidência de HPIV global em comparação com o centro que apresentou a taxa média, cinco centros apresentaram significativamente menores taxas: centro 12 (OR 0.37; IC 95% 0.240 – 0.56, $p < 0.001$), centro 9 (OR 0.40; IC 95% 0.21 – 0.74, $p = 0.004$), centro 2 (OR 0.52; IC 95% 0.36 – 0.75, $p < 0.001$), centro 6 (OR 0.53; IC 95% 0.35 – 0.80, $p = 0.002$) e centro 5 (OR 0.60; IC 95% 0.39 – 0.92, $p = 0.018$), em relação ao centro de referência 18 (35,4%), que apresentou a taxa média. O centro 16 mostrou taxa significativamente maior (OR 1.60; IC 95% 1.06 – 2.42, $p = 0.025$) em relação ao centro de referência 18, conforme demonstrado no gráfico 8.

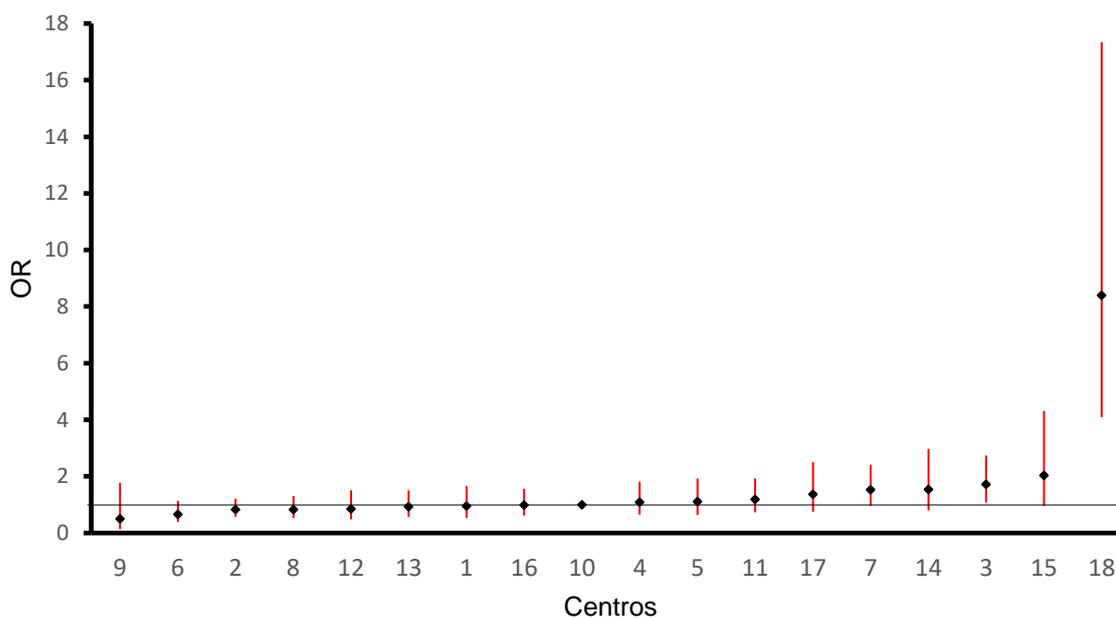
Gráfico 8 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular global conforme os valores de *odds ratio* (OR) bruto e respectivos intervalos de confiança de 95% de cada centro.



O losango representa o valor do *odds ratio* bruto e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

Para a HPIV grave, também foi realizada análise comparativa entre os centros, em que foram utilizados os OR bruto e intervalo de confiança (IC 95%) de cada centro para a taxa de incidência em comparação com o centro que apresentou a taxa média. Na avaliação da HPIV grave, os centros 3 (OR 1.72; IC 95% 1.08 – 2.74, $p=0,022$) e 18 (OR 8.40; IC 95% 4.07 – 17.34, $p<0.001$) apresentaram taxas significativamente maiores, quando comparado ao centro 10 que apresentou a taxa média (30,2%), conforme o gráfico 9.

Gráfico 9 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave conforme os valores de *odds ratio* (OR) bruto e respectivos intervalos de confiança de 95% de cada centro.



O losango representa o valor do *odds ratio* bruto e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

A análise de regressão logística univariada identificou várias variáveis maternas significativamente associadas à HPIV global, conforme demonstra a tabela 5. Como variáveis associadas à diminuição de chance encontramos: idade materna - diminuição em 1,4% para cada ano a mais (OR 0.98; IC 95% 0.97 – 0.99, $p < 0.001$), hipertensão arterial materna - diminuição de 35% (OR 0.65; IC 95% 0.58 - 0.72, $p < 0.001$) e uso antenatal do corticosteroide com diminuição de 31% (OR 0.69; IC 95% 0.60 – 0.80, $p < 0.001$). Por outro lado, aumentaram a chance de ocorrência de HPIV: corioamnionite - aumento de 52% (OR 1.52; IC 95% 1.31 - 1.78, $p < 0.001$), presença de hemorragia materna periparto - aumento de 35% (OR 1.35; IC 95% 1.13 – 1.61, $p = 0.001$) e parto vaginal com risco de 84% (OR 1.84; IC 95% 1.65 – 2.06, $p < 0.001$).

Dentre as variáveis neonatais, foram identificadas com aumento de chance de HPIV: sexo masculino com chance de 16% (OR 1.16; IC 95% 1.04 – 1.29, $p = 0.008$), IG menor que 28 semanas com chance de 3,4 vezes maior (OR 3.40; IC 95% 3.04 – 3.81, $p < 0.001$), peso de nascimento menor de 1.000 g com chance 3 vezes maior (OR 3.05; IC 95% 2.73 – 3.40, $p < 0.001$), Apgar 1º minuto < 7 com chance 2,3 vezes maior (OR 2.33; IC 95% 2.09 – 2.61, $P < 0.001$), Apgar 5º minuto < 7 com chance 2,6 vezes maior (OR 2.64; IC 95% 2.28 – 3.06, $p < 0.001$), reanimação ao nascimento com chance 2,4 vezes maior (OR 2.46; IC 95% 2.19 – 2.78, $p < 0.001$), reanimação avançada com chance 2,8 vezes maior (OR 2.83; IC 95% 2.17 – 3.71, $p < 0.001$), intubação traqueal com chance de 2,9 vezes maior (OR 2.97; IC 95% 2.66 – 3.33, $p < 0.001$), SNAPPE-II > 20 com chance 2,9 vezes maior (OR 2.88; IC 95% 2.58 – 3.21, $p < 0.001$), hipotermia à admissão com chance 18% (OR 1.18; IC 95% 1.05 – 1.33, $p < 0.001$), SDR com chance 2,8 vezes maior (OR 2.80; IC 95% 2.44 – 3.21, $p < 0.001$), pneumotórax com chance 3,3 vezes maior (OR 3.35; IC 95% 2.57 – 4.36, $p < 0.001$), uso de surfactante com chance 3,1 vezes maior (OR 3.14; IC 95% 2.79 – 3.53, $p < 0.001$), sepse precoce com chance 2,2 vezes maior (OR 2.22; IC 95% 1.98 – 2.48, $p < 0.001$) e uso de droga vasoativa com chance 3,8 vezes maior (OR 3.81; IC 95% 3.31 – 4.40, $p < 0.001$). O único fator protetor foi ser PIG com diminuição de chance de 22% (OR 0.78; IC 95% 0.68 - 0.89, $p < 0.001$). Conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5: Análise de regressão logística univariada das variáveis maternas e neonatais segundo ocorrência da hemorragia peri-intraventricular da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.

Variáveis	Com HPIV N=1.950	Sem HPIV N=4.470	Valor p	OR* (IC 95%)
Idade materna anos	26 (21 - 32)	27 (22 - 32)	<0.001	0.98 (0.97 – 0.99)
Raça branca	886 (45.4)	1.944 (43.5)	0.149	1.08 (0.97 – 1.20)
Escolaridade <8 anos	1.181 (60.6)	2.732 (61.1)	0.675	0.98 (0.88 - 1.09)
Pré-natal	1.828 (93.7)	4.241 (94.7)	0.066	1.24 (0.99 – 1.55)
Hipertensão materna	667 (34.2)	1.987 (44.4)	<0.001	0.65 (0.58 - 0.72)
Diabetes mellitus	132 (6.8)	339 (7.6)	0.250	0.88 (0.72 – 1.08)
Bolsa rota ≥ 18 h	326 (16.7)	740 (16.5)	0.872	0.99 (0.88 – 1.17)
Corioamnionite	305 (15.6)	485 (10.8)	<0.001	1.52 (1.31 - 1.78)
Corticost. antenatal	1.570 (80.5)	3.827 (85.6)	<0.001	0.69 (0.60 – 0.80)
Hemorragia materna	210 (10.7)	367 (8.2)	0.001	1.35 (1.13 – 1.61)
Gemelaridade	405 (20.8)	1.003 (22.4)	0.137	0.91 (0.80 – 1.03)
Parto vaginal	816 (41.8)	1.255 (28.1)	<0.001	1.84 (1.65 – 2.06)
Sexo masculino	994 (51.0)	2.117 (47.4)	0.008	1.16 (1.04 – 1.29)
IG < 28 sem	983 (50.4)	1.029 (23.0)	<0.001	3.40 (3.04 – 3.81)
Peso < 1.000 g	1.138 (58.4)	1.408 (31.5)	<0.001	3.05 (2.73 – 3.40)
PIG	390 (20.0)	1.087 (24.3)	<0.001	0.78 (0.68 - 0.89)
Apgar 1º minuto < 7	1.263 (65.0)	1.974 (44.4)	<0.001	2.33 (2.09 – 2.61)
Apgar 5º minuto < 7	425 (21.8)	427 (9.6)	<0.001	2.64 (2.28 – 3.06)
Reanimação ao nascer	1.479 (75.8)	2.504 (56.0)	<0.001	2.46 (2.19 – 2.78)
Reanimação avançada	121 (6.2)	102 (2.3)	<0.001	2.83 (2.17 – 3.71)
Intubação traqueal	942 (48.3)	1.069 (23.9)	<0.001	2.97 (2.66 – 3.33)
SNAPPE- II >20*	1.169 (60.3)	1.531 (34.5)	<0.001	2.88 (2.58 – 3.21)
Hipot. à admissão**	1.416(73.4)	3.087(70.0)	0.006	1.18 (1.05 – 1.33)
SDR	1.641 (84.1)	2.927 (65.4)	<0.001	2.80 (2.44 – 3.21)
Pneumotórax	136 (7.0)	98 (2.2)	<0.001	3.35 (2.57 – 4.36)
Surfactante	1.440 (73.8)	2.117 (47.4)	<0.001	3.14 (2.79 – 3.53)
Sepse precoce	860 (44.1)	1.174 (26.3)	<0.001	2.22 (1.98 – 2.48)
Drogas vasoativa	539 (27.6)	407 (9.1)	<0.001	3.81 (3.31 – 4.40)

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa (porcentagem). Idade materna expressa em mediana e intervalo interquartil. *OR= Odds Ratio IC 95% = Intervalo de confiança 95%. Corticost.= corticosteroide. g= grama. h= horas. HPIV= hemorragia peri-intraventricular. Hipot.= hipotermia. IG= idade gestacional. PIG= pequeno para idade

gestacional. sem= semana. SDR= síndrome do desconforto respiratório. SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

* n para HPIV sim 1.940 e não 4.435. ** n para HPIV sim 1.928 e não 4.406

Em relação à HPIV grave, a análise de regressão logística univariada evidenciou que as seguintes variáveis maternas foram significativamente associadas ao desfecho, conforme demonstra a tabela 6: idade materna – diminuição de chance em 1,8% para casa ano a mais (OR 0.98; IC 95% 0.96 – 0.99, $p < 0.001$), hipertensão arterial – diminuição de chance em 42% (OR 0.58; IC 95% 0.46 - 0.71, $p < 0.001$), diabetes mellitus materna – diminuição de chance em 45% (OR 0.55; IC 95% 0.35 – 0.83, $p = 0.006$), corioamnionite – aumento de chance em 40% (OR 1.40; IC 95% 1.09 - 1.80, $p = 0.009$), uso antenatal do corticosteroide – diminuição de chance em 39% (OR 0.61; IC 95% 0.49 – 0.78, $p < 0.001$), parto vaginal – aumento de chance em 52% (OR 1.52; IC 95% 1.26 – 1.84, $p < 0.001$).

Dentre as variáveis neonatais, foram identificadas com aumento de chance de HPIV: sexo masculino com chance de 23% (OR 1.23; IC 95% 1.02 – 1.49, $p = 0.030$), IG menor que 28 semanas com chance de 3,1 vezes maior (OR 3.1; IC 95% 2.53 – 3.79, $p < 0.001$), peso de nascimento menor de 1.000 g com chance 2,3 vezes maior (OR 2.34; IC 95% 1.91 – 2.87, $p < 0.001$), Apgar 1º minuto < 7 com chance 2,3 vezes maior (OR 2.27; IC 95% 1.83 – 2.82, $P < 0.001$), Apgar 5º minuto < 7 com chance 2,3 vezes maior (OR 2.33; IC 95% 1.87 – 2.90, $p < 0.001$), necessidade de reanimação ao nascimento com chance 2,6 maior (OR 2.60; IC 95% 2.01 – 3.36, $p < 0.001$), reanimação avançada com chance 2,9 vezes maior (OR 2.90; IC 95% 2.00 – 4.21, $p < 0.001$), necessidade de intubação traqueal com chance 2,5 vezes maior (OR 2.54; IC 95% 2.08 – 3.09, $p < 0.001$), SNAPPE-II > 20 com chance 2,9 vezes maior (OR 2.93; IC 95% 2.37 – 3.63, $p < 0.001$), SDR com chance 5,3 vezes maior (OR 5.35; IC 95% 3.62 – 7.89, $p < 0.001$), pneumotórax com chance 2,2 vezes maior (OR 2.16; IC 95% 1.52 – 3.07, $p < 0.001$), uso de surfactante com chance 4,0 vezes maior (OR 3.99; IC 95% 3.03 – 5.24, $p < 0.001$), sepse precoce com chance 74% (OR 1.74; IC 95% 1.44 – 2.11, $p < 0.001$) e uso de droga vasoativa com chance 2,8 vezes maior (OR 2.81; IC 95% 2.29 – 3.46, $p < 0.001$). Por outro lado, ter nascido PIG representou proteção no desenvolvimento da HPIV grave na ordem de 45% (OR 0.55; IC 95% 0.42 - 0.71), conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6: Análise de regressão logística univariada das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular grave (n=1.950 RN).

Variáveis	HPIV grave N=629	HPIV leve N=1.321	Valor p	OR* (IC* 95%)
Idade materna	25 (20 - 31)	26 (21 - 32)	0.005	0.98 (0.96 – 0.99)
Raça branca	299 (47.5)	587 (44.4)	0.199	1.13 (0.94 – 1.37)
Pré-natal	588 (93.5)	1.240 (93.9)	0.742	1.07 (0.72 – 1.58)
Hipertensão arterial	165 (26.2)	502 (38.0)	<0.001	0.58 (0.46 - 0.71)
Diabetes mellitus	28 (4.4)	104 (7.9)	0.006	0.55 (0.35 – 0.83)
Bolsa Rota ≥ 18 h	99 (15.7)	227 (17.2)	0.424	0.90 (0.70 – 1.17)
Corioamnionite	118 (18.8)	187 (14.2)	0.009	1.40 (1.09 -1.80)
Corticost antenatal	473 (75.2)	1.097 (83.0)	<0.001	0.61 (0.49 – 0.78)
Hemorragia materna	79 (12.6)	131 (9.9)	0.079	1.31 (0.97 – 1.76)
Gemelaridade	129 (20.5)	276 (20.9)	0.845	0.98 (0.77 – 1.24)
Parto vaginal	307 (48.8)	509 (38.5)	<0.001	1.52 (1.26 – 1.84)
Sexo masculino	343 (54.5)	651 (49.3)	0.030	1.23 (1.02 – 1.49)
IG < 28 sem	433 (68.8)	550 (41.6)	<0.001	3.10 (2.53 – 3.79)
Peso < 1.000 g	451(71.7)	687 (52.0)	<0.001	2.34 (1.91 – 2.87)
PIG	88 (13.99)	302 (22.9)	<0.001	0.55 (0.42 - 0.71)
Apgar 1º minuto < 7	482 (76.9)	781 (59.4)	<0.001	2.27 (1.83 – 2.82)
Apgar 5º minuto < 7	202 (32.2)	223 (16.9)	<0.001	2.33 (1.87 – 2.90)
Reanimação ao nascer	543 (86.3)	936 (70.9)	<0.001	2.60 (2.01 – 3.36)
Reanimação avançada	68 (10.8)	53 (4.0)	<0.001	2.90 (2.00 – 4.21)
Intubação traqueal	401 (63.5)	541 (40.9)	<0.001	2.54 (2.08 – 3.09)
SNAPPE-II >20	480 (76.4)	689 (52.5)	<0.001	2.93 (2.37 – 3.63)
Hipotermia admissão	470 (75.2)	946 (72.5)	0.197	1.16 (0.93 – 1.44)
SDR	599 (95.2)	1.042 (78.9)	<0.001	5.35 (3.62 – 7.89)
Pneumotórax	67 (10.6)	69 (5.2)	<0.001	2.16 (1.52 – 3.07)
Surfactante	559 (88.9)	881 (66.7)	<0.001	3.99 (3.03 – 5.24)
Sepse precoce	336 (53.4)	524 (39.7)	<0.001	1.74 (1.44 – 2.11)
Drogas vasoativa	266 (42.3)	273 (20.7)	<0.001	2.81 (2.29 – 3.46)

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa (porcentagem). Variáveis numéricas expressas em mediana e intervalo interquartil. *OR= Odds Ratio IC 95% = Intervalo de confiança 95%. Corticost= corticosteroide. g= grama. h= horas. HPIV= hemorragia peri-intraventricular. IG= idade gestacional. PIG= pequeno para idade gestacional. sem= semana. SDR= síndrome do desconforto respiratório. SNAPPE- II= Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II.

As variáveis foram submetidas, então, à análise multivariada por regressão logística para identificar os preditores independentes da condição. Foram identificados como estatisticamente significativa para HPIV global: parto vaginal - chance 44% maior (OR 1.44; IC 95% 1.27 – 1.64, $p < 0.001$), IG menor que 28 semanas - chance 70% maior (OR 1.70; IC 95% 1.48 – 1.95, $p < 0.001$), intubação traqueal - chance 47% maior (OR 1.47; IC 95% 1.28 – 1.68, $p < 0.001$), SNAPPE-II acima de 20 - chance 44% maior (OR 1.44; IC 95% 1.26 – 1.65, $p < 0.001$), pneumotórax - chance 68% maior (OR 1.68; IC 95% 1.25 – 2.24, $p < 0.001$), surfactante – chance 55% maior (OR 1.55; IC 95% 1.35 – 1.78, $p < 0.001$), sepse precoce - chance 32% maior (OR 1.32; IC 95% 1.17 – 1.50, $p < 0.001$), e o uso de droga vasoativa com chance 2,1 vezes maior (OR 2.14; IC 95% 1.83 – 2.51, $p < 0.001$). A tabela 7 mostra o resultado da regressão logística múltipla para HPIV global.

Tabela 7: Análise de regressão logística múltipla das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular global da coorte de 6.325 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.

Variáveis	Valor p	OR*	IC 95%
Parto vaginal	<0.001	1.44	1.27 – 1.64
Idade gestacional < 28 sem	<0.001	1.70	1.48 – 1.95
Intubação traqueal	<0.001	1.47	1,28 – 1.68
SNAPPE-II >20	<0.001	1.44	1.26 – 1.65
Pneumotórax	<0.001	1.68	1.25 – 2.24
Surfactante	<0.001	1.55	1.35 – 1.78
Sepse precoce	<0.001	1.32	1.17 – 1.50
Droga vasoativa	<0.001	2.14	1.83 – 2.51

*OR= Odds Ratio IC 95%= Intervalo de confiança 95%. sem= semanas. SNAPPE- II= Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II.

A análise multivariada por regressão logística identificou como estatisticamente significativa os seguintes preditores para a HPIV grave: IG menor que 28 semanas com chance 73% maior (OR 1.73; IC 95% 1.37 – 2.17, $p < 0.001$), reanimação avançada com chance 57% maior (OR 1.57; IC 95% 1.05 – 2.36, $p < 0.029$), intubação traqueal com chance 30% maior (OR 1.30; IC 95% 1.03 – 1.63, $p = 0.026$), SNAPPE- II maior que 20 com chance 56% maior (OR 1.56; IC 95% 1.22 – 2.00, $p < 0.001$), SDR com chance 2,1 vezes maior (OR 2.14; IC 95% 1.33 – 3.46, $p = 0.002$), o uso do surfactante com chance 46% maior (OR 1.46; IC 95% 1.03 – 2.08, $p = 0.035$) e uso de droga vasoativa com chance 83% maior (OR 1.83; IC 95% 1.46 – 2.29, $p < 0.001$). Dois fatores maternos mostraram-se protetores para o desfecho: presença de hipertensão arterial com diminuição de chance de 28% (OR 0.72; IC 95% 0.57 – 0.90, $p = 0.006$) e de diabetes mellitus com redução de chance de 50% (OR 0.50; IC 95% 0.38 – 0.95, $p = 0.031$). A tabela 8 mostra o resultado da regressão logística múltipla para HPIV grave.

Tabela 8: Análise de regressão logística múltipla das variáveis maternas e neonatais segundo a ocorrência da hemorragia peri-intraventricular grave (n=1.926).

Variáveis	Valor p	OR*	IC 95% OR*
Hipertensão arterial	0.006	0.72	0.57 – 0.90
Diabetes mellitus	0.031	0.50	0.38 – 0.95
Idade gestacional <28 sem	<0.001	1.73	1.37 – 2.17
Reanimação avançada	0.029	1.57	1.05 – 2.36
Intubação traqueal	0.026	1.30	1.03 – 1.63
SNAPPE-II >20	<0.001	1.56	1.22 – 2.00
Síndrome do desconforto respiratório	0.002	2.14	1.33 – 3.46
Surfactante	0.035	1.46	1.03 – 2.08
Droga vasoativa	<0.001	1.83	1.46 – 2.29

* OR = *Odds Ratio* IC 95% = intervalo de confiança 95%. sem= semanas. SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

No sentido de realizar a comparação ajustada dos centros quanto à taxa de HPIV global e grave, procedeu-se à análise uni- e multivariada das variáveis maternas, obstétricas e perinatais para a criação dos modelos de ajuste A (HPIV

global) e B (HPIV grave), e da análise de variáveis neonatais associadas às demais variáveis permitiu a criação dos modelos de ajuste C (HPIV global) e D (HPIV grave), conforme descrito na Tabela 9.

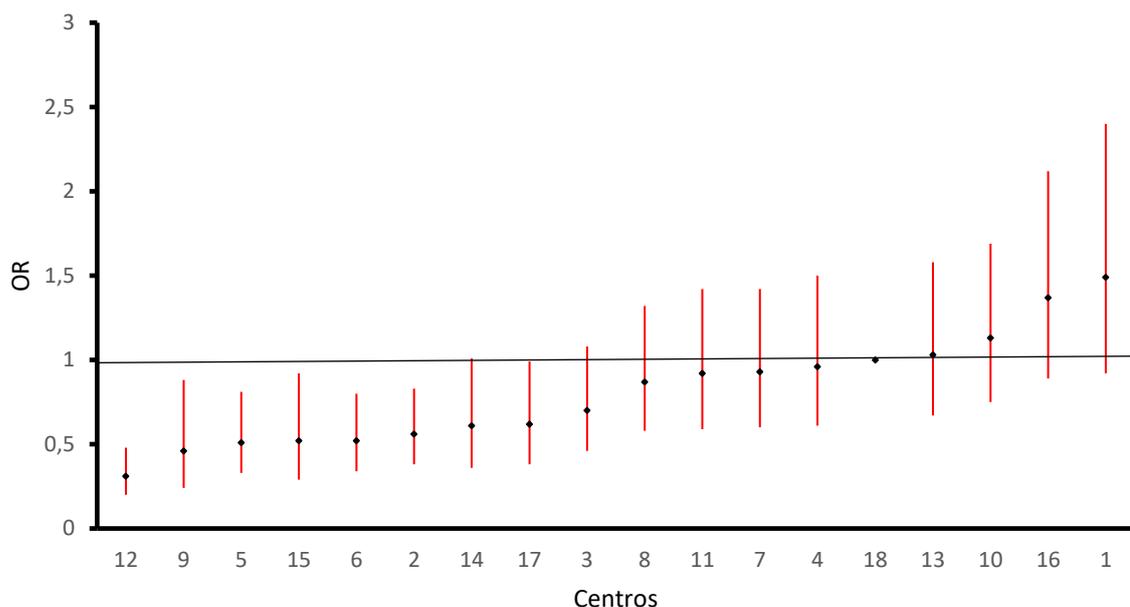
Tabela 9: Resultados da análise de regressão logística múltipla para avaliação das variáveis independentemente associadas à hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de idade gestacional, conforme os modelos de ajuste.

Modelos	Variáveis	OR (IC 95%)
A	Corticosteroide antenatal	0.80 (0.69-0.93)
	Parto vaginal	1.17 (1.03-1.33)
	Idade gestacional	0.79 (0.76-0.81)
	Intubação traqueal	1.83 (1.62-2.08)
B	Corticosteroide antenatal	0.69 (0.54-0.89)
	Idade gestacional	0.785 (0.749-0.823)
	Reanimação avançada	1.73 (1.16-2.58)
	Intubação traqueal	1.54 (1.24-1.92)
C	Parto vaginal	1.44 (1.27-1.64)
	Idade gestacional <28 semanas	1.70 (1.48-1.95)
	Surfactante	1.55 (1.35-1.78)
	Pneumotórax	1.68 (1.25-2.24)
	Sepse precoce	1.32 (1.17-1.50)
	Droga vasoativa	2.14 (1.83-2.51)
D	Hipertensão arterial materna	0.71 (0.57-0.90)
	Diabetes mellitus materno	0.60 (0.38-0.95)
	Idade gestacional <28 semanas	1.73 (1.37-2.17)
	Reanimação avançada	1.57 (1.05-2.36)
	Intubação traqueal	1.30 (1.03-1.63)
	SNAPPE-II	1.56 (1.22-2.00)
	Síndrome do desconforto respiratório	2.14 (1.33 – 3.46)
	Surfactante	1.46 (1.03-1.75)
	Droga vasoativa	1.83 (1.46-2.29)

OR IC 95% Odds ratio e intervalo de confiança de 95%, SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*. Modelo A - HPIV global x variáveis maternas e de parto/nascimento. Modelo B - HPIV grave x variáveis maternas e de parto/nascimento. Modelo C - HPIV global x variáveis maternas, de parto/nascimento e neonatal. Modelo D - HPIV grave x variáveis maternas, de parto/nascimento e neonatal.

Nos modelos de ajuste conforme o modelo A para a HPIV global e em relação ao centro 18 de referência, os centros 12 (OR 0.31; IC 95% 0.20 – 0.48, $p < 0.001$), 9 (OR 0.46; IC 95% 0.24 – 0.88, $p = 0.018$), 5 (OR 0.51; IC 95% 0.33 – 0.81, $p = 0.004$), 15 (OR 0.52; IC 95% 0.29 – 0.92, $p = 0.025$), 6 (OR 0.52; IC 95% 0.34 – 0.80, $p = 0.003$), 2 (OR 0.56; IC 95% 0.38 – 0.83, $p = 0.003$) e 17 (OR 0.62; IC 95% 0.38 – 0.99, $p = 0.047$), permaneceram com taxas de incidência significativamente menores, conforme demonstrado no gráfico 10.

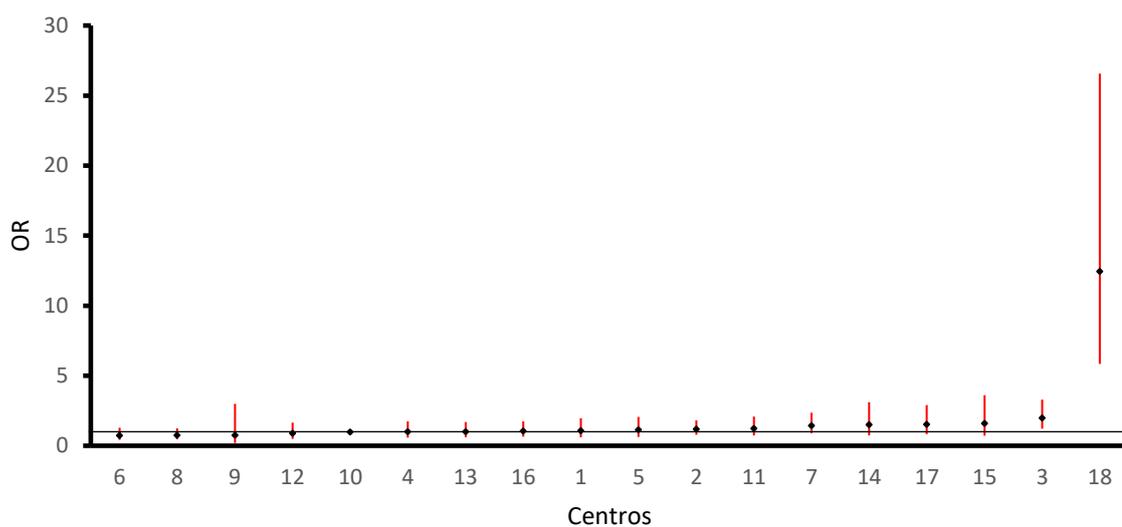
Gráfico 10 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia periventricular global conforme o modelo A de ajuste.



O losango representa o valor do *odds ratio* ajustado e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

Para a HPIV grave, segundo o modelo B, os centros 3 (OR 2.00; IC 95% 1.22 – 3.28, $p=0.006$) e 18 (OR 12.46; IC 95% 5.84 – 26.57, $p<0.001$), apresentaram significativamente maiores incidências quando comparados com o centro 10 na posição mediana e nenhum centro com incidência estatisticamente menor, conforme demonstrado no gráfico 11.

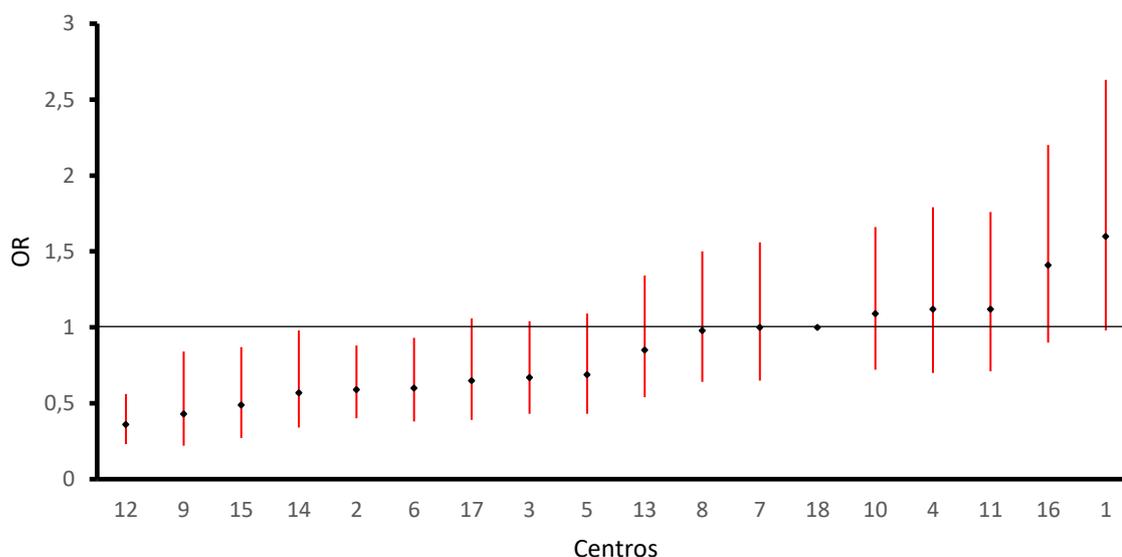
Gráfico 11 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia periventricular grave conforme o modelo B de ajuste.



O losango representa o valor do *odds ratio* ajustado e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

Após ajuste para variáveis maternas, perinatais e neonatais do modelo C, para HPIV global, a análise comparativa entre os centros evidenciou diferença significativa entre eles, quando comparados com o centro 18 na posição mediana. Apresentaram menor frequência os centros 12 (OR 0.36; IC 95% 0.23 – 0.56, $p < 0.001$), 9 (OR 0.43; IC 95% 0.22 – 0.84, $p = 0.013$), 15 (OR 0.49; IC 95% 0.27 – 0.87, $p = 0.016$), 14 (OR 0.57; IC 95% 0.34 – 0.98, $p = 0.041$), 2 (OR 0.59; IC 95% 0.40 – 0.88, $p = 0.010$) e 6 (OR 0.60; IC 95% 0.38 – 0.93, $p = 0.022$). Gráfico 12.

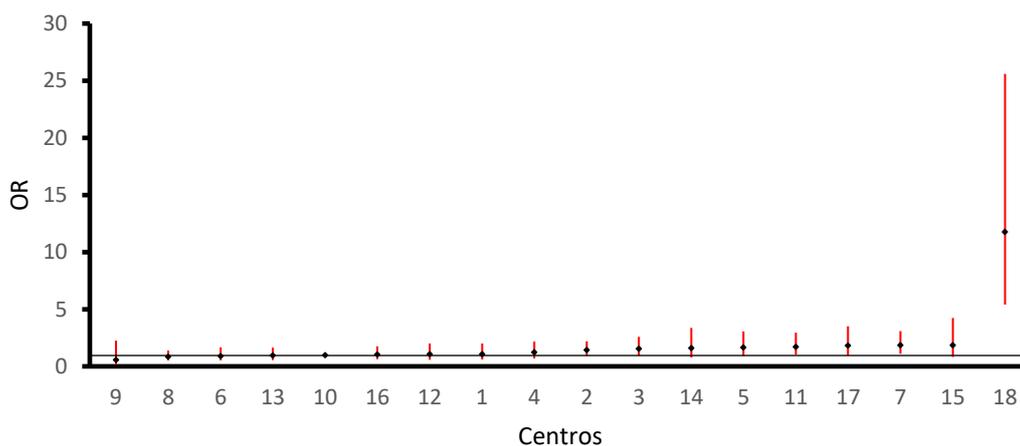
Gráfico 12 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia periventricular grave conforme o modelo C de ajuste.



O losango representa o valor do *odds ratio* ajustado e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

Em relação a forma grave, após ajuste para variáveis maternas, perinatais e neonatais do modelo D, a análise comparativa com o centro 10 mostrou que três centros tiveram frequências significativamente maiores: 11 (OR 1.72; IC 95% 1.01 – 2.96, $p=0.048$), 7 (OR 1.86; IC 95% 1.12 – 3.10, $p=0.017$) e 18 (OR 11.78; IC 95% 5.42 – 25.59, $p<0.001$). Gráfico 13.

Gráfico 13 – Comparação dos centros para a ocorrência de hemorragia peri-intraventricular grave conforme o modelo D de ajuste.



O losango representa o valor do *odds ratio* ajustado e as linhas verticais representam o valor do intervalo de confiança de 95%.

Para a elaboração dos escores de risco para HPIV global e grave foram empregadas as variáveis com significância estatística selecionadas na análise de regressão logística múltipla. Para cada valor decimal crescente de OR, houve um aumento proporcional da pontuação, conforme mostrado no quadro 1. No desenvolvimento do escore, cada variável recebeu sua pontuação de acordo com a tabela de valor de OR tanto para HPIV global como grave, conforme observado na tabela 10 e tabela 11 respectivamente.

Tabela 10: Pontuação para desenvolvimento do escore de risco para hemorragia peri-intraventricular global.

	OR	Pontuação
Parto vaginal	1.44	3
Idade gestacional < 28 semanas	1.70	5
Intubação orotraqueal	1.47	3
SNAPPE-II >20	1.44	3
Pneumotórax	1.68	5
Surfactante	1.55	4
Sepse precoce	1.32	2
Droga vasoativa	2.14	10

OR IC 95% *odds ratio* e intervalo de confiança de 95%. SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

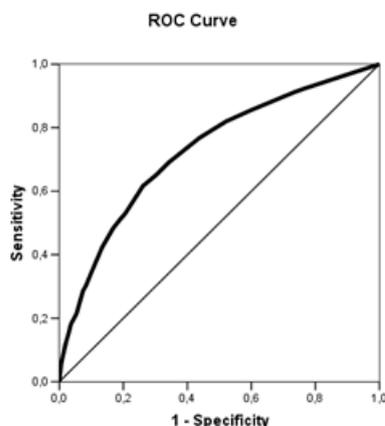
Tabela 11: Pontuação para desenvolvimento do escore de risco para hemorragia peri-intraventricular grave.

	OR	Pontuação
Ausência de hipertensão arterial materna	1.39	2
Ausência de diabetes mellitus	1.67	5
Idade gestacional < 28 semanas	1.73	6
Reanimação avançada	1.57	4
Intubação orotraqueal	1.30	1
SNAPPE-II>20	1.56	4
Síndrome de desconforto respiratório	2.14	10
Surfactante	1.46	3
Droga vasoativa	1.83	7

OR IC 95% *odds ratio* e intervalo de confiança de 95%. SNAPPE- II= *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II*.

Ao realizar a análise da curva ROC para a HPIV global, obteve-se o melhor ponto de corte de $\geq 10,5$, o que resultou uma AUC de 0.728 ($p < 0.001$), com sensibilidade de 61,6%, especificidade de 73,9%, valor preditivo positivo de 50,8%, valor preditivo negativo de 81,5% e acurácia de 70,2% ($p < 0.001$), conforme mostrado na figura 2.

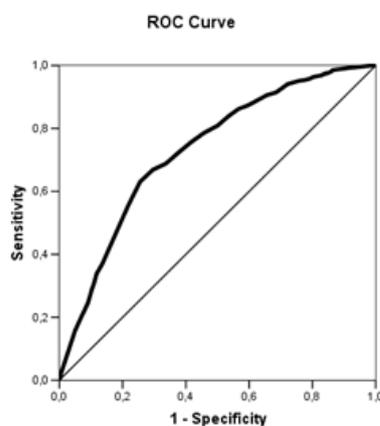
Figura 2 – Escore modelo C para hemorragia peri-intraventricular global.



AUC=0.728 (EP=0.007); $p < 0.001$, IC95% (0.714 – 0.741). Ponto de corte $\geq 10,5$.

Na análise da curva ROC para a HPIV grave, o escore de risco apresentou uma AUC de 0.731 ($p < 0.001$), e ponto de corte $\geq 29,5$. Sua sensibilidade foi de 63,1%, especificidade de 74,5%, valor preditivo positivo de 54,2%, valor preditivo negativo de 80,8% e acurácia de 70,8% ($p < 0.001$), conforme mostrado na figura 3.

Figura 3 – Escore modelo D para hemorragia peri-intraventricular grave.



AUC=0.731 (EP=0.012); $p < 0.001$, IC95% (0.708 – 0.754). Ponto de corte $\geq 29,5$.

6. Discussão

O estudo demonstrou que a taxa de incidência de HPIV, tanto da forma global, como da sua forma grave, foi elevada nos 18 centros da RBPN. Para a forma global houve tendência significativa de aumento ao longo dos seis anos avaliados, mesmo após ajustes para variáveis confundidoras. Comparativamente, no estudo de Handley *et al.* (8) de 2018, o qual avaliou uma coorte californiana de cerca de 44.000 RNMBP e com IG menor que 32 semanas, a incidência de HPIV global foi menor – 24,2%, bem como das formas graves, 7,7%. Nos onze anos avaliados, houve uma tendência à diminuição significativa em relação à hemorragia grave de 9,7% para 5,9%, uma redução relativa de 39%. Em uma coorte norte-americana recente (2013-2018), composta de cerca de 10.000 RNPT menores de 29 semanas de gestação, avaliada pelo Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, a taxa de hemorragia grave foi de 14,3%, porém, com incidência inversamente proporcional à IG, acometendo 38,2% daqueles nascidos com 22 semanas e de 5,3% nos nascidos com 28 semanas (126). No Brasil, na coorte unicêntrica de 1.800 RNMBP de Marba *et al.* (127), também mostrou tendência de declínio progressivo da HPIV, de 50,9% em 1991 para 11,9 em 2005 ($p < 0.0001$), incluindo as formas graves da doença.

Outro aspecto destacado pela pesquisa foi a grande variabilidade da ocorrência da HPIV entre os centros, consistente com a literatura, inclusive para a forma grave. Apesar de alguns poucos centros se mostrarem protetores para a ocorrência global da HPIV, um resultado preocupante é que, para a sua forma grave, a qual está associada ao comprometimento do neurodesenvolvimento, houve três centros com desempenho de maior risco.

Esse cenário nacional de grande variação de incidência mostra-se bastante preocupante e reflete as disparidades de assistência neonatal no país. A existência de unidades neonatais públicas, com disponibilidade de equipamentos de tecnologia moderna, deve servir não apenas para prestar atendimento e melhorar a sobrevida dos RNPT, mas que esta seja de qualidade, com ausência ou mínima sequelas neurológicas e de outras naturezas. No entanto, não se observou neste estudo de coorte de seis anos um resultado global satisfatório. Para entender e corrigir esse panorama é necessário disponibilizar dados de qualidade e de

resultados, bem como acompanhar seu desempenho comparativo com padrões nacionais e internacionais (111).

É importante avaliar os motivos dessas disparidades de desempenhos. Como pode ser identificado pelos ajustes promovidos pelos modelos de comparação com variáveis maternas, de parto, neonatais e algumas relacionadas diretamente ao atendimento neonatal, este estudo evidenciou que, ao nascer em determinados hospitais, um RNPT tem significativamente maior chance de ser acometido pela HPIV do que em outros. É de conhecimento que o tipo de assistência e o desfecho varia sobremaneira entre médicos, instituições e regiões geográficas (123). A avaliação da variação de resultados é um momento oportuno para se investigar as diferenças na qualidade, eficiência e eficácia do atendimento (128), bem como servir de um importante estímulo para implantação de processo de melhoria da qualidade colaborativa.

Além da variação entre os centros, outro tópico importante é esclarecer o motivo do aumento da incidência da HPIV ao longo dos seis anos estudados. A procura de tentar entender essas diferenças entre os centros e a tendência de aumento da doença é necessário avaliar aspectos como as características da população atendida, o nível da UTIN, a variação na gravidade da doença à admissão, a taxa de mortalidade neonatal precoce (à qual pode diminuir falsamente os dados, pois a morte ocorreria antes do evento poder acontecer), as condutas propedêuticas e abordagens terapêuticas discrepantes, não adesão à assistência baseada em evidências, no que se inclui variações no uso antenatal de corticosteroide, do uso de expansão volumétrica e de droga vasoativa, na abordagem do suporte ventilatório, entre outros.

Nesse sentido foi pesquisado se algum fator de assistência potencialmente associado ao desfecho em questão ou alguma condição inerente ao RN pudesse ter piorado seus índices no decorrer desses anos e que justificasse esses elevados índices. Conseqüentemente foi realizada uma análise exploratória de dados para avaliar a tendência de algumas variáveis que poderiam estar associadas a esses resultados.

A questão referente ao uso antenatal do corticosteroide e sua variação entre os centros, também poderiam estar interferindo no resultado. No estudo

populacional realizado na Califórnia por Handley *et al.* (8) um dos fatores associados significativamente à redução da taxa de HPIV grave de 9,7% em 2005 para 5,9% em 2015 em RNPT menores de 32 semanas de gestação foi o aumento do uso antenatal de corticosteroide: o medicamento respondeu por 16,1% no decréscimo da incidência de HPIV em RNPT de 24-25 semanas de gestação, 24,1% naqueles com 28-29 semanas e de 19,4% na coorte total. O mesmo fenômeno de aumento de uso do medicamento tem sido observado nos 20 centros participantes da RBPN, um aumento da taxa de uso antenatal do esteroide de menos de 70% em 2011 para 86% em 2019 (129). Também neste atual estudo foi constatada uma tendência estatisticamente significativa de aumento de seu uso de 79,4% para 87,7% ($p < 0.001$) (Apêndice 3). Constata-se assim, que o aumento da incidência desta doença não pode ser atribuído à ausência deste benefício.

A variação da gravidade da doença à admissão entre os centros poderia ser plausível para justificar esse resultado. Valores de SNAPPE-II elevados traduzem um conjunto de fatores da gravidade do RNPT nas primeiras 24 horas de vida que estão fortemente relacionados com o desenvolvimento da HPIV e de outras lesões cerebrais (125,130). Esse instrumento reflete, indiretamente, as características de cuidado ao RN, o que poderia demonstrar diferenças entre os centros (131). Seria defensável o fato dos centros de maior incidência da HPIV apresentarem um continente mais expressivo de RNPT com valores maiores do escore e, portanto, de maior gravidade e de maior risco de desenvolver o desfecho. No entanto, ao aplicar esse escore no ajuste de risco, torna-se improvável essa explicação, além do que na avaliação da tendência anual, não houve de aumento da gravidade dos RNPT determinado pelo SNAPPE-II (variação de 37,9% a 45,5%; $p < 0.108$), conforme observado no Apêndice 3.

As avaliações da tendência anual de algumas outras características particularmente associadas à HPIV mostraram que não houve aumento da tendência da taxa de parto vaginal (variação de 29.3% a 34%; $p = 0.267$) e da frequência de RNPT extremos (variação de 29.2% a 33.9%; $p < 0.522$). Da mesma forma, procedimentos como reanimação avançada (variação de 2.9% a 4.1%; $p = 0.427$), intubação traqueal (variação de 28.9% a 33.3%; $p = 0.593$) e uso de drogas vasoativas (variação de 12,7% a 17%; $p = 0.505$) mantiveram suas taxas estáveis no período, conforme demonstrado no apêndice 3. Permanece, então, o entendimento

de que existam outros fatores assistenciais não identificados que poderiam estar atuando para justificar esses resultados adversos.

Um outro aspecto que poderia justificar o valor elevado da taxa de HPIV e sua tendência de crescimento seria pelo aumento da sobrevivência dos RN de muito baixo peso nos 18 centros da RBPN. Nos Estados Unidos, nas últimas duas décadas houve um declínio na taxa de mortalidade em RNPT. A sobrevida situa-se em torno de 90% para os RN com peso de nascimento menor de 1.500 g e de 70% para o peso entre 500 e 1.000 g, com especial impacto para os menores de 28 semanas, que são de alto risco para a HPIV. Apesar da incidência da HPIV tender a diminuir nos países de alta renda, com a maior sobrevida, o número absoluto permanece alto (6). No entanto, em avaliação realizada na coorte em questão se verificou que tanto a taxa de mortalidade hospitalar total, como aquela que analisa apenas os que sobreviveram ao menos sete dias de vida, mostra uma tendência de aumento no período avaliado: para mortalidade geral, a taxa se elevou de 12,7% em 2013 para 15,7% em 2018 ($p=0.027$) e para os sobreviventes além de uma semana de vida, a taxa foi de 9,2% para 12,4% ($p=0.010$) no mesmo período (apêndice 3). Esses dados traduzem que o aumento da taxa de HPIV não pode ser atribuído pela hipótese, não confirmada, de aumento da taxa de sobrevivência.

Como considerado previamente, aspectos organizacionais, muitos não avaliados neste estudo, poderiam contribuir para explicar esses resultados. Dentre esses, incluem características hospitalares tais como nível de cuidado, localização geográfica e centro de referência regional, se constitui-se ou não instituição de ensino, tipo de gestão hospitalar, situação financeira, recursos físicos e de equipamentos, número de leitos e sua taxa de internação, a proporção da equipe de enfermagem por paciente, sobrecarga de trabalho, entre outros.

Um estudo nacional demonstrou que a sobrecarga de trabalho da equipe de enfermagem foi associada positivamente com a ocorrência de efeitos adversos relacionados à ventilação mecânica em RN, fato que poderia ser estendido aos demais aspectos da assistência neonatal (132). A sobrecarga dessa mesma equipe também foi associada a um aumento de oportunidades perdidas nos cuidados de enfermagem, o que poderia representar piora nos desfechos clínicos em unidades neonatais (133).

Assim como a desproporção de enfermeiro por paciente, a maior taxa de ocupação também apresenta maiores riscos na assistência por tornar a equipe mais sobrecarregada, o que pode resultar em um pior desempenho (134).

A categorização hospitalar em relação ao volume de atendimento muitas vezes é arbitrária. Em estudos em países de alta renda, os hospitais com alto volume de atendimento assistem mais crianças com maior gravidade, possuem maiores taxas de ocupação e apresentam maior taxa bruta de mortalidade e morbidade que hospitais com menor volume (134). No entanto, após ajustamento por gravidade clínica, o desempenho das UTIN não mostrou uma associação entre um hospital com alto volume de atendimento com aumento de desfecho desfavorável, desde que não haja um aumento de sobrecarga de serviço para a equipe de saúde. A suposta explicação é baseada na ideia de que a prática e a experiência acumulada melhoram o desempenho. No caso da HPIV, as práticas que visam a neuroproteção precisam ser implementadas e entendidas pela equipe assistencial como essenciais ao cuidado do RNPT e isto poderia não ser uma rotina em hospitais com baixo número de internação de pacientes de maior risco de desenvolver desfechos desfavoráveis, como é o caso dos RNPT extremos.

Ademais, muitos desses hospitais são universitários e envolvidos em ensino, o que poderia submeter RN mais frágeis a profissionais médicos e de outras áreas da saúde com experiência limitada no manejo dessas crianças, sem a devida supervisão (134). Nesse sentido, em um programa de melhoria de qualidade destinado à prevenção de hemorragia e de dano isquêmico cerebral, McLendon *et al.* (76) propuseram que todo RNPT de muito baixo peso deveria ser conduzido por neonatologista e enfermeiro especialista, incluindo as prescrições, decisões clínicas e procedimentos invasivos nas primeiras 72 horas de vida. Baseado nessa diretriz, a intubação do RNPT com maior chance de sangramento, deve ser realizada pelo profissional mais experiente (135). Nesse aspecto, o ensino dos médicos residentes e o aprendizado de habilidades específicas ficariam prejudicados. No entanto, os autores da proposta preconizam que tais aptidões podem ser aprendidas em RN de menor risco e o contato com os de maiores risco deve ser gradual à medida que ganhem mais experiências e o aprendizado em modelos de simulação realística também podem preencher essa lacuna.

No estudo de Chiriboga *et al.* (135), dentre os itens para a implementação de pacotes de medidas de cuidados para prevenção da HPIV, houve a inclusão de se recomendar que o procedimento de intubação traqueal ao nascimento e na internação deva ser realizado pelo profissional mais apto. A adoção do pacote de medidas mostrou-se eficaz com redução das taxas de sangramento. No entanto, a interpretação e extrapolação desses resultados para outras UTIN com características diferentes devem ser tomados com cautela.

Variações geográficas também podem estar relacionadas com variações nos recursos, falta de leitos neonatais e aumento de transferência regional de gestante e de RNPT para hospitais porventura já sobrecarregados pela demanda interna do serviço de pré-natal especializado. A quase ausência de regionalização reversa ou contratransferência de RN já estáveis para os hospitais secundários também é outro fator que leva alguns desses hospitais brasileiros à sobrecarga de atendimento. Em efeito somatório, tudo isso atua de modo a resultar em um desfecho desfavorável (134).

É admissível também, a existência de outros fatores de risco não identificados e, portanto, não ajustados, que seriam atribuíveis para explicar a variação do resultado (136).

Diferenças na incidência bruta da HPIV entre os centros não necessariamente representam discrepância na qualidade de assistência. Para elaborar uma comparação de desempenho mais justa entre os centros, é essencial efetuar o ajuste de para fatores de risco materno, de nascimento e neonatal, com o propósito de compensar as variações da combinação de casos de cada unidade. Nesse método, cada fator de risco é medido e ponderado de acordo (109). Os escores de gravidade da doença são uma forma especial de ajuste de risco.

No processo de averiguação da variação entre centros é necessário documentar vários indicadores de assistência para fins comparativos entre os centros. Alguns destes fatores são mensuráveis, enquanto outros, associados à assistência, nem sempre são passíveis de serem verificados e analisados. Os dados deste atual trabalho devem ser interpretados com uma visão de propostas de melhoria conjunta de qualidade de todos os centros participantes. Dessa forma, é necessário interpretar os dados, utilizar como referência os centros de melhores

indicadores e na sequência, propor mudanças colaborativas necessárias para a melhoria destes índices críticos (111).

A despeito do país apresentar uma acentuada desigualdade econômica nas suas diferentes regiões, não foi possível associar os piores desempenhos às regiões menos favorecidas, devido ao fato dos pesquisadores não terem a informação da localização, situação financeira, disponibilidade de equipamentos e relação profissional de saúde por paciente de cada centro. Portanto, essa relação seria uma mera conjectura.

Como o estudo teve por objetivo avaliar essencialmente o centro como um fator que justificasse a ocorrência de HPIV, especialmente, a sua forma grave, esse foi o motivo primordial que nos fez retirar da análise os RNPT muito baixo peso nascidos fora desses centros hospitalares, mas transferidos para eles nos primeiros dias de vida. O nascimento fora de um local adequado para o tratamento neonatal e o transporte logo após o nascimento têm sido implicados no aumento de incidência da doença e preferimos assim excluí-los da análise. Para se entender a importância do papel que o nascimento fora de um local adequado para o atendimento neonatal exerce, em um estudo nacional recente sobre a distribuição de nascimento em hospitais do Sistema Único de Saúde com disponibilidade de unidade de terapia intensiva neonatal, Costa *et al.* (137) demonstraram que, dos quase 2 milhões de nascimentos no Brasil, 38% daqueles com marcadores de gravidade (definidos por peso ao nascer e índice de Apgar) ocorreram em estabelecimentos sem terapia intensiva neonatal. Para aqueles menores de 1.500 g e com Apgar de 5º minuto < 7 cerca de 30% deles nasceram em hospitais sem UTIN.

Além das questões estruturais acima mencionadas, é importante também comentar outros fatores que poderiam explicar a ampla variação e as elevadas taxas de HPIV nos hospitais avaliados.

Um dos fatores que poderiam explicar essa ampla variabilidade nas taxas de HPIV seria a interpretação de achados de exames ultrassonográficos cerebrais. Neste aspecto, pode ocorrer um viés inter-observador, o que interferiria no resultado. A padronização da classificação dos resultados dos exames nos centros participantes, com a classificação de Papile *et al.* (62), tenderia a atenuar esta situação. No entanto, a informação sobre em que momento o exame foi feito ou se

houve dupla verificação de cada imagem em particular ou mesmo da experiência do examinador, não estão disponíveis no banco de dados. Nesse mesmo sentido, é descrito na literatura que, os casos de graus leves são os que mais apresentam divergências entre os examinadores. No entanto, as hemorragias extensas, por serem mais evidentes ao exame ecográfico, apresentam maiores concordâncias e assim não serviriam de viés para justificar a variação de resultados entre os centros (138).

O centro 18 apresentou um comportamento interessante. A sua taxa de HPIV global foi o valor médio dos centros avaliados. Porém, o seu desempenho foi o pior para a forma grave da doença, e seria pouco provável se tratar de erro de diagnóstico. E, ainda dentro dessa sua particularidade, nos últimos dois anos, houve uma importante redução dos seus índices. Uma hipótese é de que a equipe multiprofissional tenha avaliado seus dados, na sequência refletido sobre suas práticas assistenciais em relação ao desfecho em questão, e proposto mudanças assistenciais, especialmente relacionadas à neuroproteção, e que, ao final, culminaram nesses resultados animadores. Apesar dessa melhoria nos últimos anos, não há como determinar se essa melhora nas taxas expressa uma tendência real ou uma flutuação aleatória de resultado.

Os centros apresentaram uma ampla variabilidade de contribuição no número de pacientes anuais para a construção do banco da RBPN, com o menor centro com 95 RNMBP e o maior com 1.387 RNMBP no período de seis anos. Particularmente, o centro 9 contribuiu com um baixo número de participantes (95) e com 17 casos de HPIV (17,7%) no período de seis anos da coorte, e uma variação anual de 1 a 6 casos. Pela peculiaridade específica deste centro, a interpretação dos dados deve ser analisada com ponderação. Por três anos não houve casuística de sangramento grave e por outro lado, por dois anos, em que o único recém-nascido participante apresentou HPIV, isso gerou uma taxa de 100% de sangramento. Essa situação produziu a variabilidade demonstrada no período de estudo no gráfico 5, de zero a 100% de HPIV grave.

O comprometimento do neurodesenvolvimento devido à HPIV constitui um profundo impacto tanto para o paciente, quanto para a família, a sociedade e para o sistema de saúde. E pelo fato de não haver um tratamento específico para a HPIV, a abordagem deve se firmar na prevenção (6). Sua prevenção também está

diretamente relacionada à qualidade do serviço. Nesse sentido, o conhecimento dos fatores associados, juntamente com a identificação de escore de risco no momento prévio ao evento hemorrágico, oferece a oportunidade e a capacidade de intervir nos fatores potencialmente modificáveis.

Neste estudo foram identificados alguns fatores associados à HPIV e embora boa parte deles estejam bem determinados na literatura como risco ou proteção ao evento, alguns comentários são pertinentes diante da realidade de um país em desenvolvimento.

Está muito bem estabelecida a relevância da idade gestacional como um dos mais importantes determinantes preditivos para a HPIV, e de sua gravidade (8,127,139,140), uma vez que a doença está diretamente relacionada ao grau de prematuridade, e a MG, origem do sangramento, se mostra muito mais vascularizada e vulnerável ao sangramento quanto menor for a IG. Assim como os sistemas que modulam o FSC e a autorregulação cerebrovascular se encontram mais instáveis no RN menor de 30 semanas (31). Na análise de tendência anual, o aumento da incidência de casos não pode ser atribuído à diminuição da IG uma vez que esta permaneceu estável ao longo dos anos avaliados (Apêndice 3).

Tanto o DM quanto a hipertensão arterial maternos se mostraram, neste estudo, como fatores protetores para HPIV. Quando a gestante com DM recebe um manejo terapêutico adequado e atinge bom controle glicêmico, a doença não figura como fator de risco para desfechos como SDR, HPIV, entre outras morbidades (141,142). No estudo multicêntrico internacional de Persson *et al.* (142), com 76.360 RNPT provenientes de países de alta renda, o DM não apresentou associação com aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar ou desfechos neonatais graves.

Uma explicação plausível para o resultado do estudo atual seria que gestantes com DM, em geral, são encaminhadas para centros de referência, onde tem uma abordagem para melhor controle glicêmico e das demais morbidades associadas, com oportunidade de receber o corticosteroide antenatal, e assim conseguir prolongar a gestação, além de apresentar maior chance de evoluir para parto cesárea (141,143,144).

A hipertensão arterial durante a gravidez também foi um fator protetor na redução da prevalência da HPIV grave. A sua taxa de 41,3% é considerada bastante

elevada quando comparada com dados de coortes estrangeiras, que se mantêm por volta de 8 a 10% (4,37). Com esse alto índice de mães hipertensas seria esperado uma taxa menor de sangramento cerebral e, no entanto, apesar deste fator de proteção, a HPIV ainda assim se manteve elevada. A possível interpretação deste fato, é que, mais uma vez, fatores assistenciais possam atuar de forma a intervir negativamente no atendimento ao recém-nascido e favorecer o desenvolvimento do sangramento.

Não está bem esclarecido como a hipertensão desempenha esse fator protetor. Acredita-se que a própria hipertensão em si favoreça a diminuição da síntese de fatores angiogênicos, além de aumentar a produção de substâncias antiangiogênicas como o receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel (145). Essas modificações criam um ambiente de antiangiogênese que impedem o crescimento vascular e dessa maneira aceleram a maturação cerebral fetal (146,147).

Na pré-eclâmpsia, a invasão do trofoblasto na placenta ocorre de modo superficial, com subsequente hipoxemia. O estresse gerado neste ambiente de relativa hipóxia reduz a expressão gênica dos receptores dos corticosteroides e da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, cuja função é converter o corticosteroide endógeno materno biologicamente ativo - cortisol - em seu metabólito inativo, a cortisona, e assim servir como uma barreira placentária ao glicocorticoide materno (148). Conseqüentemente a essa inibição enzimática, ocorre maior passagem transplacentária do corticosteroide para o feto. O cortisol estimula a citodiferenciação, em detrimento da multiplicação celular, em diversos órgãos, incluindo no encéfalo a maturação da matriz germinativa (149).

Da mesma forma que as gestantes portadoras de DM, as hipertensas têm maior probabilidade de realizar um acompanhamento pré-natal com maior monitorização, além de receberem seus benefícios decorrentes, acima citados (88). Essas gestantes têm maior chance de evoluírem para parto cesárea (140), e desse modo, o RN não sofreria os potenciais danos do trabalho de parto, e teria menor chance de necessidade de intubação traqueal em sala de parto (147,150).

O presente estudo evidenciou o parto vaginal como fator de risco para HPIV, com risco de 44% em desenvolver a hemorragia (OR 1.44; IC95% 1.27-1.64).

Em coerência com o ensaio multicêntrico também da RBPN, em que se avaliou 2.646 RNPT nos anos de 2012 e 2013, o parto cesárea foi fator protetor (OR 0.72; IC 95% 0.58-0.9) para desfecho combinado de sobrevivência hospitalar com ao menos uma morbidade maior, na qual se inclui a HPIV grave (151). Contudo, a via de parto mais adequada para os RNPT permanece ainda um tema controverso na literatura.

O ideal para esclarecer a relação entre via de parto e a HPIV seriam análises de estudos controlados e randomizados, que poderiam elucidar a melhor abordagem levando em conta a IG. Devido à grande dificuldade na realização desses estudos, o tema é analisado então, com as evidências disponíveis de estudos observacionais. Mesmo assim, eles devem ser interpretados com ponderação devido aos vieses inerentes a esse tipo de estudo e muitas vezes à ausência da descrição da indicação da via de parto (152).

A conclusão da recente metanálise de Grabovac *et al.* (153), demonstrou que o parto cesárea foi associado com diminuição de risco de 41% na taxa de mortalidade e em 49% no risco de HPIV grave em RNPT com IG entre 23 e 27 semanas (OR 0.51; CI 95% 0.29–0.91). Esses resultados se alinham com outros estudos que incluem número expressivo de participantes para análise, os quais têm evidenciado que, para IG menor que 28/30 semanas, o parto cesárea contribuiu na prevenção da HPIV (37,54,140,154–156), inclusive nas suas formas graves (140), especialmente quando na ausência de trabalho de parto (OR 0.6, CI 95% 0.4–0.9) (37). No entanto, outros estudos relativos à via de parto ainda apresentam resultados controversos e não esclarecedores. (139,157,158).

Nas diretrizes das diversas entidades obstétricas não se tem discutido pragmaticamente a via de parto mais adequada para RN extremamente pré-termo. A Organização Mundial de Saúde não preconiza o parto cesárea de rotina para o parto prematuro. Por sua vez, o *National Institute of Health* dos Estados Unidos da América orienta considerar o parto cesárea na situação de trabalho de parto prematuro com feto único com apresentação pélvica. A *American College of Obstetricians and Gynecologists* não discute de modo explícito a questão sobre o tipo de parto em fetos pré-termo extremo e de apresentação pélvica (153).

O uso antenatal do corticosteroide, apesar de não ter sido selecionado no modelo logístico multivariado, é importante na prevenção da HPIV (86) e, desta forma, o tema precisa ser discutido e entendido.

Sabendo das vantagens desta eficaz, segura e econômica tecnologia, a taxa de uso de corticosteroide no nosso trabalho foi de 84%, o que é considerado um índice ainda aquém do ideal. Apesar disso, como dito anteriormente, as taxas de uso do medicamento na RBPN têm aumentado progressivamente (129). É importante e é possível que essa taxa atinja valores mais elevados.

Os estudos sobre os benefícios do uso antenatal de corticosteroide são provenientes predominantemente de países de alta renda, os quais apresentam uma infraestrutura hospitalar e de recursos humanos adequados ao manejo do RNPT doente (85). Em países de baixa e média renda, onde se insere o Brasil, a segurança e a eficácia do medicamento têm sido questionadas. Um estudo realizado nesses países demonstrou um aumento da mortalidade neonatal, do óbito fetal e de suspeita de infecção materna (159), porém inadequações metodológicas e de assistência à saúde podem ter influenciado esses desfechos (160).

Para melhor esclarecer essa incerteza, a Organização Mundial de Saúde patrocinou um estudo colaborativo conduzido também em países de baixa renda. O resultado evidenciou também os mesmos efeitos protetores observados em estudos de metanálise realizados em países de alta renda, incluindo a redução da mortalidade neonatal, sem aumento da incidência de infecção materna (161). O resultado de uma metanálise recente demonstra que o medicamento mantém seus efeitos positivo independentemente dos recursos disponíveis nos locais (altos, médios ou baixos) (86). O importante para atingir esse desfecho favorável é garantir às gestantes e ao seu filho um mínimo de padrão de atendimento obstétrico e neonatal, em que se inclui oxigênio e suporte de CPAP (161).

No atual estudo, fatores maternos ou assistenciais provavelmente atuam de modo a aumentar a morbidade neonatal, obscurecendo a atuação benéfica do corticosteroide. A adoção de protocolos de potenciais melhores práticas na assistência ao recém-nascido, baseada em evidências, cria uma conjuntura clínica favorável para que o fármaco atinja seu desempenho protetor. Outra consideração, refere-se ao fato que o banco de dados da RBPN não disponibiliza o número de

doses recebidas e o intervalo de tempo entre a administração do medicamento e o parto.

Somando a isso, o elevado percentual de PIG na amostra deste estudo, enquanto fator protetor, também poderia ter interferido no resultado do efeito do uso antenatal de corticosteroide, por mascarar seus efeitos (162). Recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino que tenham sido expostos a um ambiente de relativa hipoxemia antenatal exibem uma elevação do cortisol endógeno tanto por produção pela adrenal fetal, de forma expressiva a partir de 30 semanas de IG (163), quanto pela redução do bloqueio da passagem transplacentária do cortisol materno (164).

Um ponto importante do estudo foi a identificação de RN com alto risco de desenvolver a doença e auxiliar o clínico a oferecer estratégias protetoras. Desenvolver algum instrumento integrado ao prontuário eletrônico, objetivo e de fácil aplicação para identificar os RN de maior risco para um determinado desfecho, é de grande relevância. Com esse propósito, os escores servem como mais uma ferramenta para uso clínico na identificação do risco ou na tomada de decisão. É importante que possua boa acurácia, assim como valores preditivo e negativo altos (165).

Neste estudo, foi possível elaborar um sistema de pontuação e desenvolver um escore, a partir de dados clínicos coletados rotineiramente, para auxiliar na identificação de pacientes com alto risco de desenvolver tanto a HPIV em qualquer grau e especialmente a forma grave. Para examinar a utilidade do escore em nível individual do paciente para o aparecimento do sangramento cerebral, a análise da curva ROC resultou em um valor da área sob a curva (*area under the curve* -AUC), tanto para HPIV global como grave, de 0.73. Tal valor representa um desempenho preditivo razoável, com baixo valor preditivo positivo. Mostrou-se ainda pouco sensível, provavelmente por ter inserido variáveis neonatais, que podem refletir a qualidade de assistência oferecida a essas crianças nos diversos centros da RBPN, fato esse que muitos outros estudos não avaliaram.

O modelo do escore de risco deste estudo, pelo fato de apresentar um valor discriminativo razoável, ainda precisa ser aperfeiçoado para buscar um melhor valor preditivo. No futuro, novas variáveis, que se provem significativas para o

desfecho e ainda não disponibilizadas no banco de dados, poderão ser incluídas no modelo e ajustadas para obter uma curva ROC com melhor pontuação e acurácia. Vale ressaltar que o sistema de escore de risco, apesar de ser considerado um valioso recurso, tem limitação na questão de acurácia e na sua utilização, a depender das condições clínicas. Portanto, requer ser validado em anos posteriores em outras coortes da própria RBPN ou mesmo nos grupos de hospitais brasileiros associados à RBPN. Se a validação resultar que o escore prediz com êxito a HPIV, garantirá assim a generalização e aplicação como uma ferramenta de predição nacional para o desfecho avaliado.

Outros escores de risco para a HPIV foram elaborados anteriormente. Ao comparar este atual modelo com o do estudo de Heuchan *et al.* (110), realizado na Austrália e Nova Zelândia, que resultou em uma AUC da curva de 0.67 para HPIV global e 0.76 para HPIV grave, observa-se que ambos os resultados apresentaram um valor preditivo mediano. Esse resultado limita o seu uso para caso individual, porém pode ser utilizado para comparar valores dos diversos hospitais. Já em relação ao modelo preditivo desenvolvido por Singh *et al.* (165) para a forma grave da doença, a avaliação alcançou uma melhor acurácia com um valor de AUC de 0.85. Esse bom resultado possibilita sua aplicabilidade em outros hospitais.

Ao interpretar esses dados, observa-se que tanto o modelo elaborado por Singh *et al.* (165) quanto o de Heuchan *et al.* (110) incluíram apenas as variáveis maternas e de parto. Desta forma, perdeu-se a análise dos fatores neonatais, os quais constituem um importante conjunto de aspectos que contribui fortemente com a HPIV. Um ponto de destaque deste atual estudo consiste na introdução das variáveis neonatais acrescentadas às perinatais e às de nascimento. Nesse sentido, ampliou-se para análise, os fatores relativos à assistência neonatal. Ao incluir na avaliação o limite temporal determinado pelas variáveis perinatais, realiza-se uma investigação limitada até o nascimento, enquanto ao agregar as variáveis neonatais implica que o centro, que mensura o manejo do RN, pode influenciar também no desfecho.

O escore desenvolvido por Coskun *et al.* (166) utilizou três parâmetros clínicos de variáveis apenas neonatais: IG, distúrbio hemorrágico e índice de Apgar de 5º minuto. Esse escore resultou em um bom desempenho preditivo com AUC de 0.85, no entanto não levou em conta outras importantes morbidades neonatais, que

são fatores independentes conhecidos para HPIV. Além de excluir os fatores perinatais, não é da rotina de muitas instituições, inclusive dos centros pertencentes à RBPN, a avaliação da coagulação sanguínea em paciente sem sintoma de sangramento.

Da mesma forma que o estudo de Coskun *et al.* (166), o escore para HPIV grave idealizado por He *et al.* (167) incluiu cinco variáveis exclusivamente neonatais, resultando em um bom valor de AUC – 0.83 e para o grupo validação de 0.85. No entanto, a reduzida taxa de incidência de HPIV grave pode ter interferido na sensibilidade e especificidade do estudo.

O estudo multicêntrico de Luque *et al.* (168) com número de participantes análogos ao presente estudo, englobou também variáveis neonatais, além das perinatais. O resultado da AUC de 0.78 foi semelhante ao atual estudo. Como esperado, e em concordância com demais estudos e com esse atual, a IG foi um fator preditivo significativo. Diferentemente do nosso estudo que incluiu um número mais abrangente de variáveis neonatais para análise, a pesquisa de Luque *et al.* estudou um menor número de variáveis. Essa distinção também pode ter implicações nos resultados.

Novas abordagens como os programas de aprendizado baseados em máquina, aplicadas em coortes mais extensas com objetivo de identificar os RNPT de maior risco para desenvolver a HPIV seriam desejáveis e vislumbram uma tendência futura dos estudos de coorte (169).

Ao buscar, neste estudo, as explicações para a grande variabilidade da taxa de incidência da HPIV entre os centros, a presença e análise das variáveis neonatais foram essenciais para a sua compreensão. Assim, elas expressam um importante componente da qualidade da UTIN, onde diferentes práticas assistenciais entre os centros devem estar operando e assim, sendo responsáveis por desfechos desiguais entre as unidades.

No processo de melhoria de qualidade das UTIN, inicialmente é necessário que cada instituição colete de forma padronizada seus próprios dados de desfechos clínicos e os quantifique. Em seguida, compare-os entre as instituições, e desse modo, utilize como referência de *benchmark* os centros de melhores indicadores para definir seus objetivos. Ao aplicar essa metodologia, possibilita

identificar oportunidades de mudança e de desenvolver estratégias locais e colaborativas de melhoria de resultados, o que contribuiria na redução desses discrepantes índices (7,170).

Benchmarking consiste em um processo que busca melhorar a qualidade da instituição. Baseia-se em comparar o resultado de uma determinada instituição com as demais que apresentem os melhores desempenhos. No intuito de tentar entender o motivo dessa diferença, é necessário examinar e aprender detalhes da estrutura fina do atendimento do centro de melhor desempenho (171).

Nesse processo incluem-se visitas às instituições de melhores resultados, onde se procura identificar diferenças com seus próprios processos e selecionar as potenciais melhores práticas que podem se adaptar à sua unidade. É um momento em que surgem ideias para desenvolver um plano de ação. A próxima etapa consiste na implementação das mudanças na prática, e a seguir medir os resultados (171).

Há também a possibilidade de formação de grupos colaborativos. A troca de experiência de práticas variadas favorece o surgimento de ideias novas para superar barreiras nesse processo de mudança na assistência, além de ser um momento motivacional de encorajamento para a implementação dessas novas práticas (171).

A implementação de melhoria de qualidade no serviço de neonatologia, mesmo que direcionado para um determinado objetivo, como a redução da taxa de HPIV, também irá contribuir com a diminuição de outros desfechos desfavoráveis de maneira geral (136).

Hospitais que desenvolveram programas de melhoria de qualidade, baseado em evidências, em diferentes desfechos, e inserem essas mudanças na prática rotineira, favorecem o aumento da sobrevida e com menores taxas de morbidades. Horbar *et al.* (7), ao analisarem o desempenho de 695 hospitais da *Vermont Oxford Network*, a qual abrange quase 90% dos RNMBP nascidos nos Estados Unidos, após implementação de *benchmark*, observaram que 82% desses hospitais alcançaram, entre quatro e oito anos, a taxa desejada ajustada dos melhores quartis para HPIV.

Do mesmo modo, o estudo da *Australian and New Zealand Neonatal Network*, no qual foram incluídas 60.068 RN <32 semanas de IG, entre o período de 1995 a 2012, observou uma redução significativa da HPIV global e grave. A interpretação desta redução vinculou-se a mudanças nas práticas como aumento do uso antenatal do corticoide (ORaj 0.6; IC 95% 0.5 - 0.7), maior taxa de parto cesárea (ORaj 0.6; IC95% 0.5 - 0.7), diminuição da taxa de intubação traqueal (ORaj 0.5; IC 95% 0.45 - 0.55), em que se reflete no aumento do uso da ventilação não invasiva, aumento da taxa de uso do surfactante e ao modo menos invasivo de administrá-lo, além de menor taxa de pneumotórax e sepse (4).

Instituições brasileiras neonatais que implementaram programa de melhoria também tiveram resultados exitosos. O estudo de intervenção em hospital paulista publicado por Wallau *et al.* (172) com aplicação de um pacote de ações nas primeiras 72 horas de vida para prevenção da HPIV, que consistia em manutenção da cabeça em posição supina neutra, manuseio mínimo e evitar a punção lombar, resultou, após ajustamento, em uma redução de risco da HPIV em 68% (OR 0.32; IC 95% 0.14 - 0.75).

Igualmente com resultado promissor, Ferreira *et al.* (173) em 2020, demonstraram que após aplicação de um pacote de medidas de cinco itens em RNMBP e menores ou igual a 34 semanas, em uma maternidade de Fortaleza, resultou em redução da incidência da HPIV global de 34.8 % para 26.3% e de 18.8% para 6,1% para a forma grave da doença, respectivamente, para os períodos pré- e pós-intervenção. Tais resultados corresponderam a uma diminuição de 8,5% no total de HPIV e de 12,1% na forma grave. No entanto, o tempo avaliado da intervenção de seis meses é insuficiente para concluir de que tratar-se de um resultado sustentado ou efeito do acaso ou outro fator não identificado. Embora a redução da doença tenha sido estatisticamente significativa, a incidência ainda continua elevada.

Esses exemplos acima bem-sucedidos referendam a ideia de que mudanças bem estruturadas, baseada em evidências e com uso de tecnologia leve e de baixo custo, promovem melhoria de qualidade e resultados promissores (135). Assim, esse alarmante panorama brasileiro pode e deve ser corrigido, com interesse e envolvimento determinado dos vários níveis de gerenciamento e lideranças.

Esta coorte fortalece a credibilidade do banco de dados da RBPN, como elemento não só de pesquisa, mas como sistema que fornece padrões de referência nacional para avaliar as variações de resultados. Com sua atividade colaborativa, pode contribuir nas mudanças na assistência tornando-a mais eficiente. Também vale a pena enfatizar que, apesar do grande número de centros participantes, o banco de dados possui um rígido controle de qualidade. O percentual de perdas de informações foi baixo e o uso de análise de regressão logística multivariada torna os resultados deste estudo mais fundamentados. Este estudo representa, até ao nosso conhecimento, o primeiro modelo nacional multicêntrico para o estabelecimento de um escore de risco para HPIV. No estudo internacional multicêntrico de Luque *et al.* (168), houve a participação de apenas uma instituição neonatal brasileira, não sendo, desse modo, representativo do cenário nacional.

Destaca-se ainda, além de multicêntrico, por possuir um tamanho amostral elevado, o que fortalece o poder estatístico do estudo em detectar variações pequenas de desfecho. Essa amostra representa parte da população de RNPT de um país em desenvolvimento, com grandes discrepâncias na assistência e nos desfechos, e que precisa melhorar significativamente os seus indicadores de qualidade. Contudo, é importante ressaltar que esse estudo foi realizado baseado em dados de hospitais acadêmicos, e sua interpretação e extrapolação para outros hospitais pode não expressar a realidade das demais UTIN distribuídas no país, tanto para os desfechos desfavoráveis quanto para os benéficos. Ressalta ainda a inclusão das variáveis neonatais no modelo, o que não é observado em muitos dos estudos que desenvolveram escore de risco.

Como comentado anteriormente, dentro das limitações do estudo, ressalta-se que apesar da coleta dos dados ser prospectiva, a informação sobre o momento da realização da ultrassonografia cerebral não é fornecida, e, assim, perde-se a relação de temporalidade e fator associado ao desfecho hemorrágico. Pelo mesmo motivo não foi possível distinguir entre a HPIV precoce, que ocorre nas primeiras 72 horas de vida, da forma tardia. Além disso, não é possível avaliar a variabilidade de interpretação diagnóstica entre os centros devido à ausência de informação de dupla validação do teste para confirmação dos exames, especialmente nas formas graves do sangramento.

Outras condições pós-natais que potencialmente poderiam ser incluídas no modelo não foram avaliadas, como distúrbio de coagulação, acidose, nível de dióxido de carbono, entre outros. No entanto, a coleta desses dados não é facilmente factível ou de padronização difícil de conceituação, o que levaria ao aumento da ausência ou de confiabilidade de dados. A hipotensão, apesar de não ter sido mensurada, foi avaliada indiretamente por meio do uso de drogas vasoativas.

Esses adversos resultados encontrados neste estudo refletem em danos neurológicos permanentes em cada criança acometida pela hemorragia cerebral. É necessário um empenho imediato para mudança desse preocupante cenário nacional. O comprometimento, sensibilização e determinação de toda equipe responsável, que abrange líderes gestores e equipe de saúde no atendimento direto ao paciente é essencial.

Assim como outros países alcançaram uma redução significativa da incidência da HPIV, o Brasil também pode atingir níveis de excelência por meio implementação de programas de melhoria, aplicando tecnologia de baixo custo, além de trocas de experiências entre os centros de atendimento neonatal. Esse avanço irá repercutir na melhora da qualidade de vida da criança e da família.

7. Conclusões

- A incidência total de HPIV global e grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018 foi elevada, de 30,4% e 9,8%, respectivamente.
- Houve um aumento significativo da tendência temporal anual da incidência de HPIV global e uma estabilidade na tendência de incidência da forma grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018.
- A taxa ajustada de incidência da HPIV global foi significativamente menor em seis dos 18 centros em relação ao centro de referência. Para a HPIV grave, três centros apresentaram taxas estatisticamente mais elevadas que o centro de referência.
- O valor do escore de risco para desenvolvimento de HPIV global e grave apresentou um desempenho mediano.

8. Referências

1. Petrou S, Yiu HH, Kwon J. Economic consequences of preterm birth: a systematic review of the recent literature (2009–2017). *Arch Dis Child*. 2019 May;104(5):456–65.
2. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee, SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2001;138(4):525–31.
3. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst*. 2016 Aug 1;32(8):1399–404.
4. Yeo KT, Thomas R, Chow SSW, Bolisetty S, Haslam R, Tarnow-Mordi W, et al. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Mar 1;105(2):F145–50.
5. Philip AGS, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989;84(5):797–801.
6. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, Perlman JMD. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. Elsevier, editor. Vol. 1. Amsterdam; 2017. 637–698 p.
7. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017 Mar 6;171(3):e164396–e164396.
8. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort. *J Pediatr*. 2018 Sep 1;200:24-29.e3.
9. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.

10. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clini Perinatol.* 2014;41(1):47–67.
11. Plaisier A, A Raets MM, Ecury-Goossen GM, Govaert P, Feijen-Roon M, M Reiss IK, et al. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(4):F293-300.
12. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurool.* 2019 Jan 1;162:173–99.
13. Takashima S, Mito T, Ando Y. Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev.* 1986;8(1):25–30.
14. Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child.* 1976 Sep 1;51(9):651–9.
15. Lou HC. Perinatal hypoxic-ischaemic brain damage and intraventricular haemorrhage. *Baillieres Clin Obstet gynaecol.* 1988 Mar;2(1):213–20.
16. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61(4):467–73.
17. Perlman JM, McMenemy JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *New Engl J Med.* 1983 Jul 28;309(4):204–9.
18. Trindade CEP, Rugolo LMSS. Free Radicals and Neonatal Diseases. *Neoreviews.* 2007;8(12):e522.
19. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F501–4.
20. van Vliet EOG, de Kieviet JF, Oosterlaan J, Ruurd, van Elburg M, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(7):662–8.

21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep;314(10):1039–51.
22. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol*. 2006 Aug;35(2):85–92.
23. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst*. 2019 Jun 5;35(6):917–27.
24. Newton ER, Haering WA, Kennedy JL, Herschel M, Cetrulo CL, Feingold M. Effect of mode of delivery on morbidity and mortality of infants at early gestational age. *Obstet Gynecol*. 1986 Apr;67(4):507–11.
25. Amer R, Moddemann D, Seshia M, Alvaro R, Synnes A, Lee KS, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants born at <29 weeks of gestation admitted to Canadian neonatal intensive care units based on location of birth. *J Pediatr*. 2018 May 1;196:31-37.e1.
26. Redpath S, Shah PS, Moore GP, Yang J, Toye J, Perreault T, et al. Do transport factors increase the risk of severe brain injury in outborn infants <33 weeks gestational age? *J Perinatol*. 2020 Mar 1;40(3):385–93.
27. Handley SC, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort. *J Perinatol*. 2015 May 30;35(5):379–83.
28. Soraisham AS, Lodha AK, Singhal N, Aziz K, Yang J, Lee SK, et al. Neonatal outcomes following extensive cardiopulmonary resuscitation in the delivery room for infants born at less than 33 weeks gestational age. *Resuscitation*. 2014 Feb;85(2):238–43.
29. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, Kendrick DE, Stoll BJ, Laptook AR. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr*. 2012;160(2):239-44.e2.

30. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants- a retrospective cohort study. *J Pediatr.* 2016;177:108–13.
31. Kooi EMW, Richter AE. Cerebral autoregulation in sick infants: current insights. *Clin Perinatol.* 2020 Sep 1;47(3):449–67.
32. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Whitney GM, et al. Endotracheal intubation in neonates: a prospective study of adverse safety events in 162 infants. *J Pediatr.* 2016 Jan 1;168:62-66.e6.
33. Krediet TG, Kavelaars A, Vreman HJ, Heijnen CJ, van Bel F. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740–6.
34. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev.* 2012 Mar;34(3):201–5.
35. Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):215–21.
36. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics.* 2007;119(2):299–305.
37. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;116:1–8.
38. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(1):29–38.
39. McKee LA, Fabres J, Howard G, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N. PaCO₂ and neurodevelopment in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;155(2):217-21.e1.

40. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, Towbin, A' R, Bowen D, Roberts JM, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res.* 2002;51(3):310–6.
41. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(3):290–7.
42. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. *Early Hum Dev.* 2013;89(5):271–5.
43. Oh KJ, Park JY, Lee J, Hong JS, Romero R, Yoon BH. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Perinat Med.* 2018;46(1):9–20.
44. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1131–5.
45. Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e1865-73.
46. Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, et al. Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul;100(5):F388–92.
47. St Peter D, Gandy C, Hoffman SB. Hypotension and adverse outcomes in prematurity: comparing definitions. *Neonatology.* 2017;111(3):228–33.
48. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1995;95(2):238–43.

49. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC, Pitt BR. Beagle puppy model of perinatal cerebral insults. Cerebral blood flow changes and intraventricular hemorrhage evoked by hypoxemia. *J Neurosurg.* 1986;65(6):847–50.
50. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation-ambivalent perspectives? *Thromb Res.* 2013;131:Suppl 1: S35-8.
51. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2020;9(8):2447.
52. Beverley DW, Chance GW, Inwood MJ, Schaus M, O’Keefe B. Intraventricular haemorrhage and haemostasis defects. *Arch Dis Child.* 1984 May;59(5):444–8.
53. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child.* 1982 Jun 1;57(6):410–7.
54. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):795–800.
55. Han RH, McKinnon A, CreveCoeur TS, Baksh BS, Mathur AM, Smyser CD, et al. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study. *Childs Nerv Syst.* 2018 Nov 1;34(11):2203–13.
56. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 May;97(3):229–3.
57. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2019 Sep 1;144(3):55–62.
58. Scott TE, Aboudi D, Kase JS. Low-grade intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes at 24-42 months of age. *J Child Neurol.* 2020 Aug 21;35(9):578–84.
59. Reubsæet P, Brouwer AJ, van Haastert IC, Brouwer MJ, Koopman C, Groenendaal F, et al. The impact of low-grade germinal matrix-intraventricular

- hemorrhage on neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Neonatology*. 2017;112:203–10.
60. Dudink J, Jeanne Steggerda S, Horsch S, eurUS.brain group. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: technique and reporting. *Pediatric Research*. 2020 Mar 26;87:(Suppl 1):3-12.
 61. Perlman JM, Nelson JS, McAlister WH, Volpe JJ. Intracerebellar hemorrhage in a premature newborn: diagnosis by real-time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics*. 1983 Feb;71(2):159–62.
 62. 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.
 63. Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds R. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesion in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1988;30(4):457–71.
 64. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981;56(12):900–4.
 65. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1 Suppl E):350–9.
 66. Kuban KCK. Hemorragia intracraniana. In: Cloherty JP, Stark AR. *Manual de Neonatologia*. 4^a. Alves J, editor. Vol. 1. Belo Horizonte: Medsi; 2000. 533–543 p.
 67. Kane SC, Groom KM, Crowther CA. How can obstetricians improve outcomes for infants born extremely preterm? *Semin Perinatol*. 2021 Dec 1;45(8):151477.
 68. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 2;CD001058.
 69. Ryan M, Lacaze-Masmonteil T, Mohammad K. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2019 Jun 21;24(4):276–82.

70. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008 Feb;93(2):138–44.
71. Wyckoff MH, Singletary EM, Soar J, Olasveengen TM, Greif R, Liley HG, et al. 2021 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations: summary from the Basic Life Support; Advanced Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; First Aid Task Forces; and the COVID-19 Working Group. *Circulation*. 2022 Mar;145(9):e645–721.
72. Kumbhat N, Eggleston B, Davis AS, DeMauro SB, van Meurs KP, Foglia EE, et al. Umbilical cord milking vs delayed cord clamping and associations with in-hospital outcomes among extremely premature infants. *J Pediatr*. 2021 May 1;232:87-94.e4.
73. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA*. 2019 Nov 19;322(19):1877–86.
74. Carteaux P, Cohen H, Check J, George J, McKinley P, Lewis W, et al. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003 Apr 1;111(4 Pt2):e489-96.
75. de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, de Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler G van. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Jul;105(4):419–24.
76. McLendon D, Check J, Carteaux P, Michael L, Moehring J, Secrest JW, et al. Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 2):e497-503.

77. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology*. 2019 Jun 1;115(4):432–50.
78. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. Surfactant administration acutely affects cerebral and systemic hemodynamics and gas exchange in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2004 Jun;144(6):809–14.
79. Saliba E, Nashashibi M, Vaillant MC, Nasr C, Laugier J. Instillation rate effects of Exosurf on cerebral and cardiovascular haemodynamics in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 1994;71(3):F174-178.
80. Li X, Cheng T, Guan R, Liang H, Lu W, Zhang J, et al. Effects of different surfactant administrations on cerebral autoregulation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog - Med Sci*. 2016 Dec 1;36(6):801–5.
81. Pérez-Iranzo A, Jarque A, Toledo JD, Tosca R. Less invasive surfactant administration reduces incidence of severe intraventricular haemorrhage in preterms with respiratory distress syndrome: a cohort study. *J Perinatol*. 2020 Aug 1;40(8):1185–92.
82. Bellos I, Fitrou G, Panza R, Pandita A, Aldo Moro B, Gandhi S. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(5):474–88.
83. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, de Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 10;2021(5):CD011672.
84. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):322–35.
85. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* . 2017 Mar 21;3(3):CD004454.

86. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* . 2020 Dec 25;12(12):CD004454.
87. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102–9.
88. Martinez FE, Mussi-Pinhata MM, Linhares NJ, Marba S, Neto AA, Procianoy R, et al. Uso antenatal de corticosteróide e condições de nascimento de pré-termos nos hospitais da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstetr*. 2004 Apr;26(3):177–84.
89. Meneguel FB, Guinsburg R, Miyoshi MH, Peres CA, Russo RH, Kopelman BI, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J* . 2003;121(2):45–52.
90. Vinukonda G, Dummula K, Malik S, Hu F, Thompson CI, Csiszar A, et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1766–73.
91. Mas-Muñoz RL, Udaeta-Mora E, Barrera-Reyes RH, Rivera-Rueda MA, Morales-Suárez M. Efecto del fenobarbital sobre la gravedad de la hemorragia intraventricular [The effect of phenobarbital on the severity of intraventricular hemorrhage]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993 Jun;50(6):376–82.
92. Chen HJ, Roloff DW. Routine administration of phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants: five years' experience. *J Perinatol*. 1994;14(1):15–22.
93. Shankaran S, Cepeda E, Muran G, Mariona F, Johnson S, Kazzi SN, et al. Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome. I: Effect on intracranial hemorrhage. *Pediatrics*. 1996 May;97(5):644–8.
94. Kuban KC, Leviton A, Krishnamoorthy KS, Brown ER, Teele RL, Baglivo JA, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. *Pediatrics*. 1986 Apr;77(4):443–50.

95. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(8):CD001691.
96. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke.* 1992;23(8):1132–7.
97. Fowlie PW, Davis P. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Nov 1;88(6):F464-6.
98. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;2010(7):CD000174.
99. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr.* 2004 Dec 1;145(6):832–4.
100. Ohlsson A, Roberts RS, Schmidt B, Davis P, Moddeman D, Saigal S, et al. Male/female differences in indomethacin effects in preterm infants. *J Pediatr.* 2005 Dec;147(6):860–2.
101. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):777–92.
102. Hunt R, Hey E. Ethamsylate for the prevention of morbidity and mortality in preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD004343.
103. Elbourne D. The EC randomised controlled trial of prophylactic ethamsylate for very preterm neonates: early mortality and morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(3):F201-5.
104. Ogihara T, Mino M. Vitamin E and preterm infants. *Free Radic Biol Med.* 2022 Feb 20;180:13–32.

105. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey FJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*. 1987 Apr;79(4):489–500.
106. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 Oct 20;(4):CD003665.
107. Crowther CA, Crosby DD, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *The Cochrane database syst rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD000229.
108. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002398.
109. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: Towards Quality Assurance Between Neonatal Units. *Dtsch Arztebl int*. 2012 Aug 6;109(31–32):527–33.
110. Heuchan AM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Mar 1;86(2):F86-90.
111. Chawla D, Suresh GK. Quality improvement in neonatal care — a new paradigm for developing countries. *Indian J Pediatrics*. 2014 Dec 4;81(12):1367–72.
112. Chin MH, Muramatsu N. What is the quality of quality of medical care measures?: Rashomon -like relativism and real-world applications. *Perspect Biol Med*. 2003;46(1):5–20.
113. Lohr KN, Harris-Wehling J. Medicare: a strategy for quality assurance, I: A recapitulation of the study and a definition of quality of care. *QRB Qual Rev Bull*. 1991 Jan;17(1):6–9.

114. Edwards EM, Ehret DEY, Soll RF, Horbar JD. Vermont Oxford Network: a worldwide learning community. *Transl Pediatr.* 2019;8(3):182–92.
115. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais - RBPN [homepage on the internet]. Rio de Janeiro. [citado 2022 May 30]. Disponível em: <https://redeneonatal.com.br>.
116. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. [on line]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado 2022 fev 14]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
117. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991 Dec 1;100(6):1619–36.
118. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 2009 Feb 23;338(feb23 1):b375–b375.
119. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic risk scores. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019 Dec 25;104(1):e95.
120. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ.* 2009 Jun 4;338(jun04 2):b606–b606.
121. Janssens ACJW, Moonesinghe R, Yang Q, Steyerberg EW, van Duijn CM, Khoury MJ. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med.* 2007 Aug;9(8):528–35.
122. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007 Feb;115(7):928–35.
123. Lansky S, Friche A de AL, da Silva AAM, Campos D, Bittencourt SD de A, de Carvalho ML, et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality profile, and maternal and child care. *Cad Saude Publica.* 2014;30(SUPPL1):S192–207.
124. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by

- gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014 Sep 6;384(9946):857–68.
125. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92–100.
 126. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):248–63.
 127. Marba STM, Caldas JPS, Vinagre LEF, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):505–11.
 128. Profit J, Soll RF. Neonatal networks: clinical research and quality improvement. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Dec 1;20(6):410–5.
 129. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais -RBPN [homepage on the Internet]. Uso do corticoide antenatal nos 20 centros da RBPN: 2011-2019 [citado 2022 mar 30]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.com.br>.
 130. Dammann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban KCK, O'Shea TM, et al. SNAP-II and SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: The ELGAN study. *Neonatology*. 2010 Feb;97(2):71–82.
 131. Siddappa AM, Quiggle GM, Lock E, Rao RB. Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Jan 17;34(2):195–200.
 132. Lamy Filho F, da Silva AAM, Lopes JMA, Lamy ZC, Simões VMF, dos Santos AM. [Staff workload and adverse events during mechanical ventilation in neonatal intensive care units]. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Nov;87(6):487–92.
 133. Tubbs-Cooley HL, Mara CA, Carle AC, Mark BA, Pickler RH. Association of nurse workload with missed nursing care in the Neonatal Intensive Care Unit. *JAMA Pediatr*. 2019;173(1):44–51.

134. Tucker J, UK Neonatal Staffing Study Group. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):99–107.
135. Chiriboga N, Cortez J, Pena-Ariet A, Makker K, Smotherman C, Gautam S, et al. Successful implementation of an intracranial hemorrhage (ICH) bundle in reducing severe ICH: a quality improvement project. *J Perinatol*. 2019 Jan 1;39(1):143–51.
136. Morales LS, Staiger D, Horbar JD, Carpenter J, Kenny M, Geppert J, et al. Mortality among very low-birthweight infants in hospitals serving minority populations. *Am J Public Health*. 2005 Dec;95(12):2206–12.
137. Costa M, Gomes Junior S, Magluta C. Análise da distribuição dos nascimentos com marcadores de gravidade em maternidades com unidade de terapia intensiva neonatal no Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Colet*. 2018 Jun;26(2):125–30.
138. Hintz SR, Slovis T, Bulas D, van Meurs KP, Perritt R, Stevenson DK, et al. Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr*. 2007;150(6):592–6.
139. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstetr Gynecol*. 2008;112(1):21–8.
140. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, di Tommaso M, Scarselli G, et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1476–7058.
141. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011;128(4):e848–55.
142. Persson M, Shah PS, Rusconi F, Reichman B, Modi N, Kusuda S, et al. Association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and very low-birth-weight infants an international cohort study. *JAMA Pediatrics*. 2018 Sep 1;172(9):867–75.

143. Grandi C, Tapia JL, Cardoso VC. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of very low birth weight infants: A multicenter Latin America study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 May 1;91(3):234–41.
144. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4694.
145. Morsing E, Maršál K, Ley D. Reduced prevalence of severe intraventricular hemorrhage in very preterm infants delivered after maternal preeclampsia. *Neonatology*. 2018 Sep 1;114(3):205–11.
146. Hadi HA. Fetal cerebral maturation in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1984;63(2):214–9.
147. Gemmell L, Martin L, Murphy KE, Modi N, Håkansson S, Reichman B, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of preterm infants of 24 to 28 weeks gestation. *J Perinatol*. 2016 Dec 1;36(12):1067–72.
148. Zhu P, Wang W, Zuo R, Sun K. Mechanisms for establishment of the placental glucocorticoid barrier, a guard for life. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jan;76(1):13–26.
149. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):254–62.
150. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol*. 1997;17(1):29–33.
151. Guinsburg R, Almeida MFB, Castro JS, Silveira RC, Caldas JPS, Fiori HH, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Mar;29(6):1005–9.
152. Berghenhenegouwen LA, Meertens LJE, Schaaf J, Nijhuis JG, Mol BW, Kok M, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jan;172:1–6.
153. Grabovac M, Karim J, Isayama T, Liyanage SK, McDonald S. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are

- actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG*. 2018 May;125(6):652–63.
154. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):525–31.
155. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics*. 2007;119(1):37–45.
156. Alotaibi WSM, Alsaif NS, Ahmed IA, Mahmoud AF, Ali K, Hammad A, et al. Reduction of severe intraventricular hemorrhage, a tertiary single-center experience: incidence trends, associated risk factors, and hospital policy. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(12):2971–9.
157. Malloy MH, Doshi S. Cesarean section and the outcome of very preterm and very low-birthweight infants. *Clin Perinatol*. 2008 Jun;35(2):421–35.
158. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun 1;198(6):640.e1-7; discussion e1-4.
159. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: The ACT cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):629–39.
160. Vogel JP, Oladapo OT, Pileggi-Castro C, Adejuyigbe EA, Althabe F, Ariff S, et al. Antenatal corticosteroids for women at risk of imminent preterm birth in low-resource countries: The case for equipoise and the need for efficacy trials. *BMJ Global Health*. 2017;2(3):e000398.
161. WHO ACTION Trials Collaborators, Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, Althabe F, et al. Antenatal dexamethasone for early preterm birth in low-resource countries. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2514–25.

162. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstetr gynocol.* 1999 Feb;93(2):174–9.
163. Baud O, Watterberg KL. Prophylactic postnatal corticosteroids: Early hydrocortisone. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(3):202–6.
164. Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100215.
165. Singh R, Gorstein S v., Bednarek F, Chou JH, McGowan EC, Visintainer PF. A predictive model for SIVH risk in preterm infants and targeted indomethacin therapy for prevention. *Sci Rep.* 2013;3:2539.
166. Coskun Y, Isik S, Bayram T, Urgan K, Sakarya S, Akman I. A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants. *Childs Nerv Syst.* 2018 Jan 1;34(1):129–36.
167. He L, Zhou W, Zhao X, Liu X, Rong X, Song Y. Development and validation of a novel scoring system to predict severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Brain Dev.* 2019 Sep;41(8):671–7.
168. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, et al. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol.* 2014;34(1):43–8.
169. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020 Jul 1;88(1):85–90.
170. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics.* 2000;106(5):1070–9.
171. Plsek PE. Quality improvement methods in clinical medicine. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1 Suppl E):203–14.

172. Wallau CAK, Costa-Nobre DT, Leslie ATFS, Guinsburg R. Impact of bundle implementation on the incidence of peri/intraventricular hemorrhage among preterm infants: A pre-post interventional study. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(3):251–8.
173. Ferreira DM, Girão ALA, Silva AVSE, Chaves EMC, Almeida PC, Freire VS, et al. Application of a bundle in the prevention of peri-Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2020 Apr 1;34(2):E5–11.

9. Apêndices

Apêndice 1

Tabela 12: Contribuição de cada centro na construção da coorte de recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional.

Centro	Frequência	Porcentagem
1	177	2,8
2	1.387	21,6
3	399	6,2
4	269	4,2
5	312	4,9
6	457	7,1
7	350	5,4
8	434	6,8
9	95	1,5
10	526	8,2
11	294	4,6
12	464	7,2
13	335	5,2
14	163	2,5
15	106	1,6
16	293	4,6
17	215	3,3
18	144	2,2
Total	6.420	100

Apêndice 2

Tabela 13: Taxas anuais de hemorragia peri-intraventricular global e grave da coorte de 6.420 recém-nascidos de muito baixo peso menores de 34 semanas de idade gestacional – valores médios e de intervalo de confiança de 95%.

		2013	2014	2015	2016	2017	2018
Centro 1	Global	38.1 (17.3 - 58.9)	50 (34.1 - 65.9)	45.7 (29.2 - 62.2)	50 (34.5 - 65.5)	29.4 (7.7 - 51)	42.3 (23.3 - 61.3)
	Grave	12.5 (0 - 35.4)	36.8 (15.1 - 58.5)	25 (3.8 - 46.2)	25 (6 - 44)	40 (0 - 82.9)	36.4 (7.9 - 64.8)
Centro 2	Global	29.4 (23.5 - 35.2)	18.8 (13.7 - 24)	17.9 (13.1 - 22.6)	23 (17.6 - 28.5)	22.7 (17 - 28.4)	22 (16.8 - 27.3)
	Grave	15.9 (7.3 - 24.6)	23.8 (10.9 - 36.7)	15.6 (5 - 26.1)	30.2 (17.8 - 42.5)	31.9 (18.6 - 45.2)	43.4 (60 - 56.7)
Centro 3	Global	25.8 (15.2 - 36.3)	19.7 (10.8 - 28.7)	38.1 (26.1 - 50)	22 (12.2 - 31.9)	35.3 (22.2 - 48.4)	37.3 (26.4 - 48.3)
	Grave	52.9 (29.2 - 76.7)	33.3 (9.5 - 57.2)	41.7 (21.9 - 61.4)	46.7 (21.4 - 71.9)	38.9 (16.4 - 61.4)	42.9 (24.5 - 61.2)
Centro 4	Global	37.5 (22.5 - 52.5)	34.9 (20.6 - 49.1)	33.3 (17.2 - 49.4)	49 (35 - 63)	36.8 (21.5 - 52.2)	31.8 (20.6 - 43)
	Grave	60 (35.2 - 84.8)	46.7 (21.4 - 71.9)	45.5 (16.0 - 74.9)	16.7 (1.8 - 31.6)	28.6 (4.9 - 52.2)	14.3 (0 - 29.3)
Centro 5	Global	12.5 (2.2 - 22.7)	16.7 (6.1 - 27.2)	14 (4.4 - 23.6)	26.9 (16.2 - 37.5)	45 (32.4 - 57.6)	25.5 (13 - 38)
	Grave	40 (0 - 82.9)	75 (45 - 100)	42.9 (6.2 - 79.5)	27.8 (7.1 - 48.5)	22.2 (6.5 - 37.9)	25 (0.5 - 49.5)
Centro 6	Global	30.9 (19.9 - 41.9)	21.9 (12.4 - 31.4)	11.5 (4.4 - 18.6)	31.2 (20.8 - 41.5)	11.8 (4.6 - 19.1)	28.2 (18.7 - 37.8)
	Grave	23.8 (5.6 - 42)	6.3 (0 - 18.1)	33.3 (2.5 - 64.1)	20.8 (4.6 - 37.1)	22.2 (0 - 49.4)	29.2 (11 - 47.3)
Centro 7	Global	25 (14.7 - 35.3)	37 (24.2 - 49.9)	28.8 (18.4 - 39.1)	50 (37.3 - 62.6)	57.1 (43.3 - 71)	26 (13.4 - 38.8)
	Grave	47.1 (23.3 - 70.8)	30 (9.9 - 50.1)	57.1 (36 - 78.3)	36.7 (19.4 - 53.9)	39.3 (21.2 - 57.4)	25 (0.5 - 49.5)
Centro 8	Global	33.7 (23.6 - 43.9)	31.3 (20.2 - 42.4)	31.4 (20.5 - 42.3)	42.6 (29.4 - 55.8)	48.1 (37.3 - 59)	36.7 (26.1 - 47.3)
	Grave	39.3 (21.2 - 57.4)	28.6 (9.2 - 47.9)	31.8 (12.4 - 51.3)	17.4 (1.9 - 32.9)	23.1 (9.8 - 36.3)	20.7 (5.9 - 35.4)
Centro 9	Global	16.7 (1.8 - 31.6)	15.8 (0 - 32.2)	8.3 (0 - 24)	42.9 (16.9 - 68.8)	13.3 (0 - 30.5)	9 (0 - 26.1)
	Grave	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	100 (100 - 100)	0 (0 - 0)	50 (0 - 100)	100 (100 - 100)
Centro 10	Global	42.4 (30.5 - 54.3)	41.9 (31.9 - 52)	37.9 (28.5 - 47.2)	34.7 (25.3 - 44.1)	52 (40.6 - 63.5)	50.5 (40.4 - 60.7)
	Grave	28.6 (11.8 - 45.3)	35.9 (20.8 - 50.9)	20.5 (7.8 - 33.2)	29.4 (14.1 - 44.7)	31.6 (16.8 - 46.4)	34 (20.5 - 47.6)
Centro 11	Global	31.6 (19.5 - 43.6)	51.3 (35.2 - 67.5)	51.4 (34.9 - 68)	31.5 (19.1 - 43.9)	29.3 (17.6 - 41)	37.7 (24.7 - 50.8)
	Grave	38.9 (16.4 - 61.4)	21 (2.7 - 39.4)	50 (26.9 - 73.1)	41.2 (17.8 - 64.6)	29.4 (7.8 - 51.1)	25 (6 - 44)
Centro 12	Global	20.8 (11.4 - 30.2)	15 (6.9 - 23.3)	20.4 (12 - 28.9)	13.3 (5.6 - 21)	19.5 (10.9 - 28.1)	10.8 (3.7 - 17.9)
	Grave	40 (15.2 - 64.8)	27.3 (1 - 53.6)	27.8 (7.1 - 48.5)	10 (0 - 28.6)	18.8 (0 - 37.9)	37.5 (3.9 - 71)
Centro 13	Global	35.6 (23.4 - 47.8)	50 (35.9 - 64.1)	31.7 (19.9 - 43.4)	30.4 (18.3 - 42.4)	31.6 (19.5 - 43.6)	41.8 (28.8 - 54.8)
	Grave	38.1 (17.3 - 58.9)	29.2 (11 - 47.3)	26.3 (6.5 - 46.1)	17.6 (0 - 35.8)	22.2 (3 - 41.4)	34.8 (15.3 - 54.2)
Centro 14	Global	12 (0 - 24.7)	44.7 (28.9 - 60.5)	21 (2.7 - 39.4)	29.6 (12.4 - 46.8)	29.4 (14.1 - 44.7)	15 (0 - 30.6)
	Grave	66.7 (13.3 - 100)	35.3 (12.6 - 58)	50 (1 - 99)	25 (0 - 55)	50 (19 - 81)	33 (0 - 86.7)
Centro 15	Global	30.7 (13.0 - 48.5)	16.7 (0 - 33.9)	27.8 (7.1 - 48.5)	18.7 (0 - 37.9)	37.5 (13.8 - 61.2)	58.3 (30.4 - 86.2)
	Grave	37.5 (3.9 - 71)	33.3 (0 - 86.7)	80 (44.9 - 100)	0 (0 - 0)	66.7 (28.9 - 100)	42.9 (6.2 - 79.5)
Centro 16	Global	24.4 (11.9 - 37)	17.5 (7.7 - 27.4)	48.8 (33.5 - 64.1)	57.7 (44.3 - 71.1)	66.7 (54.4 - 78.9)	68.3 (54 - 82.5)
	Grave	63.6 (35.2 - 92.1)	40 (9.6 - 70.4)	20 (2.5 - 37.5)	33.3 (16.5 - 50.2)	23.7 (10.2 - 37.2)	25 (9 - 41)
Centro 17	Global	27.5 (13.7 - 41.3)	16.2 (4.3 - 28.1)	20 (6.7 - 33.2)	34.5 (17.2 - 51.8)	33.3 (17.2 - 51.8)	34.2 (19.1 - 49.3)
	Grave	36.4 (7.9 - 64.8)	66.7 (28.9 - 100)	28.6 (0 - 62)	40 (9.6 - 70.4)	33.3 (6.7 - 60)	30.8 (5.7 - 55.9)
Centro 18	Global	55.6 (23.1 - 88)	50 (28.1 - 71.9)	40.9 (20.4 - 61.5)	50 (31.5 - 68.5)	20.7 (5.9 - 35.4)	19.4 (6.5 - 32.4)
	Grave	80 (44.9 - 100)	80 (55.2 - 100)	88.9 (68.4 - 100)	71.4 (47.8 - 95.1)	83.3 (53.5 - 100)	71.4 (38 - 100)
Total	Global	29.1 (26.4 - 31.9)	28.1 (25.4 - 30.8)	27.1 (24.5 - 29.8)	32.5 (29.8 - 35.3)	33.8 (30.9 - 36.7)	31.6 (28.9 - 34.4)
	Grave	34.5 (29.2 - 39.9)	33.2 (27.9 - 38.6)	33.6 (28.2 - 38.9)	29.2 (24.5 - 33.9)	30.9 (26 - 35.7)	32.8 (27.9 - 37.8)

Apêndice 3

Tabela 14: Tendências anuais de variáveis selecionados de interesse para o desfecho hemorragia peri-intraventricular.

Variável	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Valor p*
Corticosteroide antenatal	79,41	81,07	82,24	86,29	87,74	87,51	<0,001
Intubação traqueal	30,65	31,64	32,75	30,80	33,30	28,90	0,593
Reanimação avançada	3,93	3,58	3,31	3,02	4,15	2,92	0,427
IG < 28 semanas	29,21	31,17	33,98	31,08	31,18	31,36	0,522
drogas vasoativas <72h	14,18	15,07	14,63	17,00	14,86	12,67	0,505
SNAPPE II > 20	42,38	43,10	42,45	45,47	42,71	37,92	0,108
Parto vaginal	32,47	32,67	33,30	34,00	29,34	31,63	0,267
Mortalidade geral	12,74	13,56	14,26	15,72	14,67	15,77	0,027
Mortalidade > 7 dias	9,18	10,22	10,90	11,74	11,52	12,43	0,010

*Teste de Cochran-Armitage de tendência

10. Anexos

ANEXO 1: Parecer circunstanciado de projeto de pesquisa analisado pela Comissão de Pesquisa CAISM / UNICAMP.



Comissão de Pesquisa
CAISM/UNICAMP

PARECER CIRCUNSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA ANALISADO PELA
COMISSÃO DE PESQUISA/CAISM/UNICAMP

IDENTIFICAÇÃO		
1. Título do Projeto: Análise da tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso		
2. Pesquisador Responsável: Jamil Pedro de Siqueira Caldas		
3. Instituição do Pesquisador: do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.		
4. Local onde será realizada a Pesquisa: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher- CAISM – da Universidade Estadual de Campinas.		
5. Nº de inscrição no CEP/FCM: /.	6. Grupo:	7. Data de apresentação ao CEP: / /2020.

APRESENTAÇÃO DO PROJETO:
<p>8. Introdução: a hemorragia peri-intraventricular (HPIV) continua a ser uma importante ocorrência nos recém-nascidos pré-termo (RNPT) e, nas suas formas graves, pode apresentar repercussões sérias no desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças. Pouco se sabe sobre a frequência com que os RNPT brasileiros são acometidos pela condição nos últimos anos. Objetivos: Avaliar a tendência temporal da incidência de HPIV entre os centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) e desenvolver um escore preditor de risco para a presença de HPIV. Métodos: estudo de coorte observacional multicêntrico com coleta retrospectiva de dados. Serão incluídos todos os RNPT de muito baixo peso e idade gestacional abaixo de 34 semanas, admitidos nos centros da RBPN no período de 2013 a 2018 e submetidos à ultrassonografia cerebral. Critérios de exclusão serão: presença de malformações ou síndromes genéticas, óbito em sala de parto, os portadores de infecção congênita e os nascidos fora do centro. O tamanho amostral será aquele constante do banco da RBPN no período de 2013-2018, com estimativa de cerca de 8.000 crianças. Variável desfecho será HPIV, posteriormente classificada em grave e não grave, diagnosticada por ultrassonografia cerebral, e considerando sempre o pior grau encontrado. Variáveis maternas, obstétricas e neonatais presentes no Banco serão as variáveis independentes. Os dados serão obtidos do banco constantes no banco de dados da RBPN referentes aos anos de 2013 a 2018, após autorização da Coordenação da RBPN e de dos coordenadores locais de cada um dos centros participantes. Os dados constantes em planilha Excel exportados a partir do centro coordenador serão revistos. Análise estatística: taxas de incidências serão expressas em frequência absoluta e relativa. Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa. Variáveis numéricas serão expressas em valores de média/desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis. Teste estatístico de tendência de Cochran-Armitage será aplicado para se verificar o comportamento temporal da doença. Para comparação das variáveis categóricas será utilizado o teste qui-quadrado. Para comparação das variáveis numéricas será utilizado o teste de Mann-Whitney ou T de Student, conforme distribuição. Para analisar os fatores associados com a HPIV será utilizada a análise de regressão logística, simples e múltipla com critério <i>Stepwise</i>. Para ajuste do modelo de regressão logística múltipla serão utilizadas as variáveis: hipertensão arterial, bolsa rota prolongada, uso antenatal de corticosteroides, gestação única, parto cesáreo, peso ao nascimento, escore de SNAPPE II e</p>

centro. Para o desenvolvimento do escore de risco para HPIV: será utilizada a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para avaliar a precisão dos valores contínuos da pontuação para prever HPIV, bem como os respectivos pontos de corte de sensibilidade e especificidade e obtenção dos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). Para o desenvolvimento do escore de risco, as variáveis serão selecionadas se forem estatisticamente significativas para o desfecho HPIV global e grave após a análise univariada e regressão logística. A pontuação será estabelecida após a regressão linear, tendo em conta o impacto de cada variável em relação ao surgimento de HPIV grave. O nível de significância adotado para os testes estatísticos será de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:

9. Análise de banco de dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais onde as informações de identificação dos participantes são descartadas. Os benefícios da pesquisa são maiores que os possíveis riscos.

COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

10. Trata-se de um estudo coorte observacional multicêntrico, com coleta retrospectiva de dados, para estabelecer a tendência temporal para HPIV e desenvolvimento de escore de risco para a doença. A casuística estimada é de 8000 casos com e sem HPIV. O estudo está bem descrito com metodologia adequada aos objetivos propostos. Apresenta critérios de inclusão e exclusão, cronograma e orçamento.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:

11. Pesquisadores descrevem um item sobre aspectos éticos e por ser um estudo retrospectivo com de grande número de recém-nascidos que não tem seguimento ambulatorial no serviço o pesquisador pede dispensa de aplicação do TCLE.

RECOMENDAÇÕES:

12. -Nenhuma

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:

13. Nenhuma

14. SITUAÇÃO DO PARECER:

Aprovado

Não Recomenda a Aprovação

Em Pendência

Com Destaque

Campinas, 06 de julho de 2020.

Nome e assinatura do(s) membro(s) relator(es):


 Profª Drª Daniela Angerame Yela Gomes
 Presidente da Comissão de Pesquisa DTG/CAISM/Unicamp.

ANEXO 2: Comprovante do Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
 Análise da tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 376.417.001-87	Nome: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS
Telefone: 19992103225	E-mail: jamil_pedro@uol.com.br

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM
-------	---

É um estudo internacional? Não

Assistentes

CPF/Documento	Nome
450.969.704-00	LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE
066.287.338-66	SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Análise da tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
376.417.001-87	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	19992103225	jamil_pedro@uol.com.br

Contato Científico: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

Data de Submissão do Projeto: 30/09/2020

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1595298.pdf

Versão do Projeto: 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Pesquisador: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37592920.3.1001.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.345.734

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo:

Introducao: a hemorragia peri-intraventricular (HPIV) continua a ser uma importante ocorrencia nos recém-nascidos pre-termo (RNPT) e, nas suas formas graves, pode apresentar repercussoes serias no desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças. Pouco se sabe sobre a frequencia com que os RNPT brasileiros sao acometidos pela condicao nos ultimos anos. Objetivos: Avaliar a tendencia temporal da incidencia de HPIV entre os centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) e desenvolver um escore preditor de risco para a presenca de HPIV. Metodos: estudo de coorte observacional multicentrico com coleta retrospectiva de dados. Serao includidos todos os RNPT de muito baixo peso e idade gestacional abaixo de 34 semanas, admitidos nos centros da RBPN no periodo de 2013 a 2018 e submetidos a ultrassonografia cerebral. Criterios de exclusao serao: presenca de malformacoes ou sindromes geneticas, obito em sala de parto, os portadores de infeccao congenita e os nascidos fora do centro. O tamanho amostral sera aquele constante do banco da RBPN no periodo de 2013-2018, com estimativa de cerca de 8.000 crianças. Variavel desfecho sera HPIV, posteriormente classificada em grave e nao grave,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

diagnosticada por ultrassonografia cerebral, e considerando sempre o pior grau encontrado. Variáveis maternas, obstétricas e neonatais presentes no Banco serão as variáveis independentes. Os dados serão obtidos do banco constantes no banco de dados da RBPN referentes aos anos de 2013 a 2018, após autorização da Coordenação da RBPN e de dos coordenadores locais de cada um dos centros participantes. Os dados constantes em planilha Excel exportados a partir do centro coordenador serão revistos. Análise estatística: taxas de incidências serão expressas em frequência absoluta e relativa. Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa. Variáveis numéricas serão expressas em valores de média/desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis. Teste estatístico de tendência de Cochran-Armitage será aplicado para se verificar o comportamento temporal da doença. Para comparação das variáveis categóricas será utilizado o teste qui-quadrado. Para comparação das variáveis numéricas será utilizado o teste de Mann-Whitney ou T de Student, conforme distribuição. Para analisar os fatores associados com a HPIV será utilizada a análise de regressão logística, simples e múltipla com critério Stepwise. Para ajuste do modelo de regressão logística múltipla serão utilizadas as variáveis: hipertensão arterial, bolsa rota prolongada, uso antenatal de corticosteroides, gestação única, parto cesáreo, peso ao nascimento, escore de SNAPPE II e centro. Para o desenvolvimento do escore de risco para HPIV: será utilizada a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para avaliar a precisão dos valores contínuos da pontuação para prever HPIV, bem como os respectivos pontos de corte de sensibilidade e especificidade e obtenção dos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). Para o desenvolvimento do escore de risco, as variáveis serão selecionadas se forem estatisticamente significativas para o desfecho HPIV global e grave após a análise univariada e regressão logística. A pontuação será estabelecida após a regressão linear, tendo em conta o impacto de cada variável em relação ao surgimento de HPIV grave. O nível de significância adotado para os testes estatísticos será de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

Introdução:

No Brasil, a prematuridade é responsável por 45% dos óbitos entre os recém-nascidos e suas complicações são as principais causas de mortalidade e morbidade neonatal¹. Uma das morbidades mais significativas é a hemorragia peri-intraventricular (HPIV), especialmente nas suas formas graves, as quais estão associadas a atraso de desenvolvimento em níveis variados, especialmente motor e, em alguns casos, associada também a atraso na cognição.^{2,3} A incidência de HPIV em recém-nascidos pre-termo (RNPT) varia de 15 a 20% naquelas com idade gestacional abaixo de 34 semanas, sendo que quanto menor essa idade maior a incidência da doença^{3,4}. O local de origem mais comum do sangramento cerebral no recém-nascido pre-termo é a matriz

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

germinativa e, mais raramente, o plexo coroide. A matriz localiza-se na região periventricular, que é o sítio de proliferação neuronal e origem do tecido de sustentação cerebral. Ela é irrigada por um rico leito capilar, o qual tem sua proliferação máxima por volta de 22-24 semanas de gestação e involui à medida que o recém-nascido se aproxima da maturidade. Assim, a patogenia da HPIV no RNPT está relacionada, em grande parte, com numerosos fatores intravasculares, vasculares e extravasculares dessa matriz⁵. Os fatores intravasculares que predispoem a ocorrência de HPIV incluem fenômenos de isquemia/reperfusão, flutuação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e elevação da pressão venosa cerebral⁶. Em todos esses fatores intravasculares relacionados a alterações no fluxo sanguíneo arterial e venoso cerebral, o ponto central é a incapacidade reduzida do RNPT de regular a resposta do FSC às alterações da pressão arterial originando o termo "circulação cerebral passiva". Esse comprometimento da autorregulação deixa o recém-nascido sob risco aumentado de ruptura dos frágeis vasos da matriz germinativa quando ocorrem aumentos significativos da pressão arterial ou da pressão venosa cerebral, e, particularmente, quando a isquemia precede essa elevação da pressão⁷. O comprometimento da coagulação e disfunção plaquetária também são fatores intravasculares que podem colaborar para a patogenia da HPIV. Os fatores vasculares que contribuem para a ocorrência de HPIV incluem a natureza frágil dos vasos da matriz germinativa. Não há camada muscular e a adventícia desses vasos é escassa, com vasos de diâmetro relativamente grande e de paredes finas. Todos esses fatores tornam os vasos particularmente suscetíveis à ruptura⁷. Os fatores extravasculares dizem respeito à involução que os vasos da matriz germinativa sofrem à medida que o recém-nascido se aproxima da idade gestacional de 34 semanas, momento esse que se pressupõe não exista mais o processo de migração de neuroblastos da matriz germinativa para seus locais definitivos na estrutura cerebral. São muitos os fatores de risco onde podem ocorrer as alterações descritas acima na etiologia da HPIV. Esses são didaticamente subdivididos em fatores maternos, obstétricos e neonatais. São descritos como fatores de risco maternos aqueles ligados à idade materna, raça, escolaridade e doenças tais como hipertensão arterial e diabetes mellitus. Também são descritos como risco materno a infecção e/ou inflamação nos casos de corioamnionite, infecção urinária e condições que acionam cascata inflamatória de eventos que evoluem ao trabalho de parto prematuro. Podemos citar também a hemorragia nos casos de descolamento de placenta e demais eventos hemorrágicos agudos perinatais. Os fatores obstétricos podem ser caracterizados pela ausência de uso de esteróides pre-natal, pelo tipo de parto e tempo prolongado de bolsa rota. Entre os fatores neonatais podemos citar o peso do RN, idade gestacional, sexo masculino, condições de vitalidade ao nascimento, necessidade de transporte neonatal para outro hospital, a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

própria condição clínica da criança estimada por escores de gravidade, a presença de doença respiratória e uso de assistência ventilatória, além de fatores genéticos cada vez mais estudados⁸. As lesões hemorrágicas no período neonatal podem ser assintomáticas. Assim, torna-se importante o uso da ultrassonografia transfontanelar para o seu diagnóstico. Uma avaliação ultrassonográfica feita entre 3 e 5 dias de vida pós-natal, fornece o diagnóstico de HPIV em 80% dos recém-nascidos⁷. Trata-se de um exame prático, factível de ser realizado a beira do leito, sem mobilizar o paciente e disponível em a maioria dos grandes centros de atenção neonatal. Assim, é o exame de eleição para o diagnóstico da HPIV. Deve ser realizado em todos os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g, entre 3 e 5 dias de vida, e repetido semanalmente até a alta hospitalar, independentemente da presença de sintomas. A ultrassonografia cerebral é realizada através da fontanela anterior ou bregmática, preferencialmente com transdutor de 7,5 MHz na rotina e transdutor 10-MHz quando há suspeita de alguma lesão menos frequente. As imagens são gravadas em vídeo e podem ser impressas⁹. A realização de ultrassonografias cerebrais seriadas, após o diagnóstico, é importante no acompanhamento da lesão cerebral, para definir a extensão da hemorragia e a presença de dilatação ventricular pós-hemorrágica. Esta é uma condição grave, com necessidade de acompanhamento sistemático, a fim de esclarecer se a dilatação é transitória, estática ou progressiva. A classificação da HPIV mais aceita é a de Papile et al. (1978)¹⁰: Grau I = hemorragia localizada somente na matriz germinativa. Grau II = hemorragia intraventricular com tamanho dos ventrículos normais. Grau III = hemorragia intraventricular com dilatação ventricular aguda. Grau IV = hemorragia intraventricular com comprometimento do parênquima cerebral. Ainda quanto à classificação, a HPIV é dividida em dois grandes grupos: formas leves (graus I e II) e formas graves (III e IV). A morbidade associada à HPIV é significativa e está relacionada intrinsecamente aos graus mais graves da doença, sendo um achado raro que uma criança com HPIV grau I ou II desenvolva dilatação ventricular pós-hemorrágica. Estudos recentes têm demonstrado que, além dos fatores de risco supracitados, as práticas de atendimento ao recém-nascido pré-termo podem influenciar o desenvolvimento da HPIV, após os ajustes das variáveis perinatais, o que faz acreditar que a doença possa ser considerada um marcador de qualidade de assistência. Nesse mesmo sentido, alguns estudos têm procurado determinar um escore de risco para desenvolvimento da doença, de modo que possam ser comparadas taxas previstas e observadas da HPIV e o centro possa avaliar suas práticas¹¹⁻¹⁶. Deste modo, o objetivo do estudo é avaliar a tendência de incidência de HPIV global e grave dos 20 centros participantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, verificar se a variação existente nas taxas se alteram após ajustes para fatores de riscos perinatais conhecidos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

e para o escore de gravidade clínica do RN e elaborar um escore de risco brasileiro para ocorrência da HPIV.

Hipótese:

1- A tendência temporal da incidência de HPIV global e grave de cada centro da RBPN tem permanecido estável. 2. Existe diferença na incidência de HPIV global e grave entre os diferentes centros da RBPN. 3. O risco de ocorrência de HPIV global e grave varia segundo os diferentes centros da RBPN, a gravidade dos RN e os fatores de riscos para a doença. Para o objetivo 4 não há hipótese.

Metodologia Proposta:

População da pesquisa – tamanho amostral Recem-nascidos pre-termo de muito baixo peso (PN < 1.500 gramas). O tamanho amostral será aquele constante do banco da RBPN no período de 2013-2018, com cerca de 8.000 RN inseridos. Variável desfecho - Hemorragia peri-intra-ventricular:

HPIV diagnosticada por ultrassonografia cerebral transfontanelar realizado em qualquer momento da internação. Será tratada inicialmente como variável categórica - presente ou ausente - e posteriormente categorizada em graus (1-4), conforme critérios de Papile et al. (1978), considerando-se formas leves os graus I e II e formas graves os graus III e IV. Variáveis independentes e descritivas 1 Variáveis maternas e obstétricas A. Idade materna em anos - em 18 anos e < 18 anos. B. Raca: autodeclaração/Declaração de Nascido Vivo - categorizada em branca, negra, parda, oriental e índia. C. Escolaridade: 8 anos e > 8 anos. D. Acompanhamento pré-natal – variável categórica sim e não. E. Hipertensão arterial: conforme registro em prontuário materno. F. Diabetes mellitus: conforme registro em prontuário materno. G. Bolsa rota prolongada: tempo de rotura superior a 18 horas. H. Corioamnionite clínica: registro em prontuário materno: sim e não. I. Uso antenatal de corticosteroide: uso materno de betametasona e/ou dexametasona para fins de amadurecimento fetal - sim e não. J. Hemorragia periparto: presença de sangramento uterino/vaginal periparto - sim e não. K. Tipo de gestação: única e múltipla. L. Tipo de parto: vaginal e cesáreo. Variáveis neonatais A. Idade gestacional: variável numérica contínua e posteriormente categorizada em 28 semanas e < 28 semanas.

B. Peso de nascimento: variável contínua, expresso em gramas e posteriormente categorizado em < 1.000g e 1.000g.

C. Adequação do peso ao nascer e idade gestacional: conforme o Intergrowth. Três categorias: pequeno, adequado e grande para idade gestacional. D. Escore de Apgar de primeiro e quinto

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

minutos de vida: categorizada em 7 e < 7. E. Sexo: masculino e /feminino. F. Reanimacao ao nascimento - sim e nao. G. Reanimacao avancada: sim e nao. H.CPAP sala de parto: sim e nao.I. Hipotermia a admissao: sera definida pela temperatura a admissao <36.5o C. J. SNAPPE II: variavel continua e posteriormente categorizada em 20 e >20. K. Sindrome do desconforto respiratorio: sim e nao.L. Surfactante: sera definido pela necessidade e uso de surfactante. Serao admitidas duas respostas: sim e nao.

M. Sepsis precoce: confirmada ou nao por cultura -sim e nao. N. Uso de drogas vasoativas: sim e nao. Cateterismo venoso e umbilical: sim e nao. Instrumento para coleta de dados: nao se aplica. Embora exista um questionario padrao (formulario) preenchido por cada centro da RBPN, as informacoes obtidas serao aquelas constantes do banco de dados, onde as informacoes dos questionarios foram inseridas.

Acompanhamento dos participantes da pesquisa: nao se aplica. As criancas constantes do banco de dados ja nao se encontram internadas nos centros da RBPN e nao tem seguimento ambulatorial.

Critérios para descontinuação: nao se aplica.

Controle de Qualidade

Os dois orientadores sao membros participantes da RBPN desde a sua fundacao e conhecem todo o processo de elaboracao e analise do banco de dados. O pesquisador foi treinado por ambos orientadores nessa analise e interpretacao do banco.

Critério de Inclusao:

serao elegiveis para esse estudo todos os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1.500 gramas e idade gestacional abaixo de 34 semanas, admitidos nos centros da RBPN no periodo de 2013 a 2018.

Critério de Exclusao:

- Presenca de malformacoes cerebrais ou sindromes geneticas.
- Obito em sala de parto.
- Nascimentos externos ao local.
- Nao realizacao de ultrassonografia cerebral durante a internacao.
- Infeccao congenita.

Metodologia de Analise de Dados:

Para atender ao objetivo especifico 3.2.1 e 3.2.2 as taxas de incidencias serao expressas em frequencia absoluta e relativa. Teste estatisticos de tendencia serao aplicados para se verificar o comportamento anual da doenca.

Para atender o objetivo 3.2.3 serao comparados dois agrupamentos: o primeiro grupo, com e sem HPIV, e o segundo com e sem HPIV grave. As variaveis categoricas serao expressas por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

porcentagem e comparadas por teste de qui-quadrado e as variáveis contínuas serão expressas por mediana e intervalo interquartil ou média e desvio padrão, conforme padrão de distribuição. Para ajuste do modelo de regressão logística múltipla para o desfecho HPIV global e grave, serão utilizadas as variáveis: hipertensão arterial, bolsa rota prolongada, uso antenatal de corticosteroides, gestação única, parto cesáreo, peso ao nascimento, escore de SNAPPE II e centro.

Para o objetivo 3.2.4. para o desenvolvimento do escore de risco para HPIV será utilizada a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para avaliar a precisão dos valores contínuos da pontuação para prever HPIV, bem como os respectivos pontos de corte de sensibilidade e especificidade e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN).

Para o desenvolvimento do escore de risco, as variáveis serão selecionadas se forem estatisticamente significativas para o desfecho HPIV global e grave (graus III e IV) após a análise univariada e regressão logística (análise multivariada). A pontuação será estabelecida após a regressão linear, tendo em conta o impacto de cada variável em relação ao surgimento de HPIV grave.

Nível de significância de 5% e será utilizado o pacote estatístico SAS.

Desfecho Primário:

Hemorragia peri-intraventricular

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a tendência temporal da incidência de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) entre os centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) e desenvolver um escore preditor de risco para a presença de HPIV.

Objetivo Secundário:

1 Avaliar a tendência temporal anual da incidência de HPIV global e grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018.2 Avaliar a incidência total de HPIV global e grave nos diferentes centros da RBPN no período de 2013-2018.3 Avaliar o risco de ocorrência de HPIV global e grave considerando os diferentes centros da RBPN, a gravidade dos RN e os fatores de riscos para a doença.4. Estabelecer um escore de risco para desenvolvimento de HPIV global e formas graves.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam o que segue:

Riscos:

Os riscos são aqueles referentes a identificação dos participantes da pesquisa. No sistema de coleta de dados prospectivos da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais os participantes não são identificados por nome e ganham um número sequencial. Os centros também não são identificáveis e representados por uma letra - cada centro só tem a informação de sua própria letra. O documento anexo "Projeto Ancora" esclarece a esse respeito.

Benefícios:

a realização deste estudo multicêntrico permitirá obter um parâmetro de comparação entre as práticas assistenciais que possam ser avaliadas criticamente como fatores de risco para maior ocorrência de HPIV e assim, trabalhar, no futuro, no estabelecimento de estratégias neuroprotetoras, com base nesses preditores e na importância de cada um deles para o desfecho. Esses achados podem auxiliar no aconselhamento de famílias e no desenvolvimento de novas intervenções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se do Projeto de Doutorado "Análise da tendência temporal e desenvolvimento de escore de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos pre-termo de muito baixo peso" do aluno Luis Eduardo de Figueiredo Vinagre (Médico assistente da Neonatologia do CAISM-Unicamp), Jamil Pedro de Siqueira Caldas (Pesquisador responsável, Orientador e Prof. Dr. I do Depto de Pediatria da FCM – Unicamp) e Sergio Tadeu Martins Marba (Coorientador e Prof. Titular do Depto de Pediatria da FCM– Unicamp). Projeto multicêntrico nacional com envolvimento de 17 centros, além do CAISM-Unicamp (Centro Coordenador, Instituição Proponente), onde, através de coorte observacional com coleta retrospectiva de dados (não envolve coleta de dados de prontuários ou pacientes), serão incluídos, com autorização da Coordenação da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) e dos coordenadores locais de cada um dos centros participantes, todos os cerca de 8.000 RNPT de muito baixo peso e idade gestacional abaixo de 34 semanas (dos quais cerca de 1500 são da Unicamp), admitidos nos centros da RBPN no período de 2013 a 2018 e submetidos a ultrassonografia cerebral em qualquer momento da internação, com o objetivo de avaliar a tendência temporal da incidência de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) entre os centros da RBPN e desenvolver um escore preditor de risco para a presença de HPIV. Inúmeras variáveis maternas (idade maior ou menor de 18 anos, hipertensão, etc), obstétricas (tipo de parto,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

complicações, etc) e neonatais (peso de nascimento, reanimação neonatal, etc) obtidos deste banco de dados serão avaliadas para o desenvolvimento de escore preditor de risco para HPIV. A data informada para início da coleta de dados é 01/10/2020 e o orçamento é de R\$ 150,00. Obs: A obtenção dos dados foi autorizada previamente por um Projeto Ancora, periodicamente renovado e cuja versão atual se encontra anexada. Cada um dos 19 centros autorizou o uso do conteúdo de seus dados correspondente no banco de dados - a cópia digitalizada das autorizações também se encontra em anexo. Os pesquisadores justificam a solicitação de dispensa do TCLE como segue: "O estudo seguirá todas as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido ao Conselho Superior da RBPN e após a sua aprovação foi enviada ao responsável de cada centro uma carta convite para participação no estudo e solicitada a concordância por escrito do uso do banco de dados de cada centro individualmente. Tais documentos encontram-se em anexo. O estudo utilizou para obtenção do uso dos dados a autorização padrão do projeto Ancora, denominado "Avaliação das Práticas Assistenciais Neonatais em Hospitais Universitários Públicos Brasileiros", registrado no Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – sob número 63764517.4.0000.5505, de 1 de fevereiro de 2017. Conforme normas internas e consoante com o Projeto Ancora, os dados são coletados prospectivamente e é dispensado a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, respeitando-se a preservação da identificação dos pacientes, cujos nomes são transformados em código numérico. Tais pacientes também não têm mais seguimento nos hospitais onde nasceram."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação anexa é a seguinte:

PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1595298.pdf

cartarespostaCEP260920.docx

28092020ProjetoHPIVRBPNJamilCaldas.docx

Folhaderosto30092020.pdf

AutorizacaoCentros.pdf

Orcamento.docx

Assinaturaautoreseautorizaconeonatologia.pdf

SolicitacaodispensaTCLE.pdf

PBPARECERCONSUBSTANCIADOCEP1903783.pdf

ProjetoAncoraParaRBPN22dez16.pdf

AutorizacaoCAISM.pdf

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

Cronograma.docx

ProjetoHPIVRBPNJamilCaldas.docx

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1595298.pdf	30/09/2020 14:52:52		Aceito
Outros	cartarespostaCEP260920.docx	30/09/2020 14:52:32	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	28092020ProjetoHPIVRBPNJamilCaldas.docx	30/09/2020 14:52:13	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto30092020.pdf	30/09/2020 14:51:54	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	AutorizacaoCentros.pdf	22/08/2020 12:46:24	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	22/08/2020 12:45:20	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	Assinaturaautoreseautorizaconeonatologia.pdf	22/08/2020 12:43:55	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SolicitacaodispensaTCLE.pdf	22/08/2020 12:43:16	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	PBPARECERCONSUBSTANCIADOCEP1903783.pdf	22/08/2020 12:39:50	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	ProjetoAncoraParaRBPN22dez16.pdf	22/08/2020 12:39:17	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	AutorizacaoCAISM.pdf	22/08/2020 12:35:51	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	22/08/2020 12:29:55	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHPIVRBPNJamilCaldas.docx	22/08/2020 12:28:09	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.345.734

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 19 de Outubro de 2020

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 3: E-mail de aceitação para publicação do artigo submetido ao European Journal of Paediatric Neurology.

21/07/2022 11:36

Your Submission EJPND-21-00353R1 - bovinagre@uol.com.br - UOL Mail

De: "European Journal of Paediatric Neurology" <em@editorialmanager.com>

Enviada: 2022/03/22 11:23:36

Para: jamil_pedro@uol.com.br

Assunto: Your Submission EJPND-21-00353R1

Ref.: Ms. No. EJPND-21-00353R1

Temporal trends in intraventricular hemorrhage in preterm infants: a Brazilian multicenter cohort
European Journal of Paediatric Neurology

Dear Prof. Caldas,

Thank you for submitting your manuscript to European Journal of Paediatric Neurology. I have received comments from reviewers on your manuscript. Your paper should become acceptable for publication pending suitable minor revision and modification of the article in light of the appended reviewer comments.

When resubmitting your manuscript, please carefully consider all issues mentioned in the reviewers' comments, outline every change made point by point, and provide suitable rebuttals for any comments not addressed.

To submit your revised manuscript go to <https://www.editorialmanager.com/ejpn/> and log in as an Author where you will see a menu item called 'Submission Needing Revision'.

Please resubmit your manuscript by May 06, 2022.

I look forward to receiving your revised manuscript.

Yours sincerely

Lucia Gerstl
Associate Editor
European Journal of Paediatric Neurology

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewer #1: The authors addressed our questions. I still have a few minor suggestions for the text.

Introduction, page 19, line 49 'such presence of experienced' change to 'such as'
Page 20, line 23 'and who underwent a neuroimaging', please omit 'a'

Results, page 23, line 36 'some maternal and neonatal variables was' please change was to were
Discussion, page 25, line 11 'e and for those who survival at' please omit 'e' and change 'survival' to 'survived'

Page 26, first paragraph, maybe add a paper that just came out (Kramer KP et al, Pediatrics www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2021-050652)

Page 26, line 25, change '3' to 'III'

Reviewer #2: Dear authors

Thank you for your point-by-point rebuttal.
I agree with the statements you make, and the manuscript is adjusted accordingly.

21/07/2022 11:36

Your Submission EJPND-21-00353R1 - bovinagre@uol.com.br - UOL Mail

I have 2 comments:

- 1) With your comments to the reviewer, (the hypothesis formulated as an answer to both reviewers), the strategy with the different adjusted models is now more clear to me. The authors might be willing to add this hypothesis to the introduction and discussion.
- 2) Would it be possible to reduce the amount of graphs by combining graph 1+3 and even 3+4. The proportion of any IVH can be divided in mild and severe by stacked histograms.

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our customer service

site: <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/9435/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

#AU_EJPN#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ejpn/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.