

Fundação Oswaldo Cruz

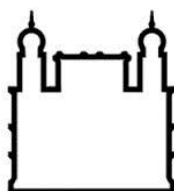
**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ALTERAÇÕES NO DOPPLER E NA ESPECTROSCOPIA
ASSOCIADAS À HEMORRAGIA INTRACRANIANA EM RECEM
NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO**

Luciene Ferreira do Amaral Nacif

Rio de Janeiro

Agosto de 2016



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**ALTERAÇÕES NO DOPPLER E NA ESPECTROSCOPIA
ASSOCIADAS À HEMORRAGIA INTRACRANIANA EM RECEM
NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO**

Luciene Ferreira do Amaral Nacif

Dissertação apresentada à
Pós-graduação em
Pesquisa Aplicada à Saúde
da Criança e da Mulher para
a obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Maria Lopes

Co-orientadora: Profa. Dra. Eloane G. Ramos

Rio de Janeiro

Agosto de 2016

CIP - Catalogação na Publicação

AMARAL, LUCIENE FERREIRA DO.

ALTERAÇÕES NO DOPPLER E NA ESPECTROSCOPIA ASSOCIADAS À
HEMORRAGIA INTRACRANIANA EM RECÉM NASCIDOS DE MUITO BAIXO
PESO / LUCIENE FERREIRA DO AMARAL. - Rio de Janeiro, 2016.

74 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da
Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro -
RJ,
2016.

Orientador: JOSÉ MARIA DE ANDRADE LOPES.

Co-orientador: ELOANE GONÇALVES RAMOS.

Inclui Bibliografias.

1. RECÉM NASCIDO DE MUITO BAIXO PESO. 2. HEMORRAGIA
INTRACRANIANA. 3. OXIGENAÇÃO CEREBRAL. 4. DOPPLER. 5.
ESPECTROSCOPIA CEREBRAL. I. Título.

**Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e
Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

Agradecimento:

Não poderia deixar de agradecer primeiramente aos pacientes, sob a responsabilidade de seus pais, que mesmo sendo abordados num momento tão delicado, me permitiram fazer esse estudo.

Agradeço acima de tudo a Deus que sempre esteve em meu coração principalmente nos dias mais difíceis dessa etapa.

Agradeço ao meu filho por ser sempre minha maior fonte inspiradora.

Agradeço aos meus pais Lucio e Glória, que sempre acreditaram em mim e esticaram suas mãos para me amparar.

Agradeço aos meus orientadores a chance de convivência e aprendizado.

Agradeço aos meus colegas de trabalho e amigos que entenderam minhas faltas e falhas.

Agradeço aos profissionais de várias áreas de estudo ou de assistência do IFF e da Perinatal que me ajudaram com dados e execução dos exames.

Resumo

O avanço tecnológico permitiu uma maior sobrevivência dos recém nascidos de muito baixo peso (RNMBP), mas eles ainda apresentam morbidades relacionadas ao seu grau de imaturidade como a hemorragia periventricular (HPIV): Nosso trabalho objetivou estudar o comportamento do fluxo sanguíneo cerebral através do Doppler e da rSatO₂, através do NIRS nas primeiras horas de vida em recém nascidos de muito baixo peso, na tentativa de verificar alterações que pudessem estar associadas a HIC.

Palavras chaves: recém nascido de muito baixo peso, hemorragia intracraniana, Doppler, Ultrassom, oxigenação cerebral, fluxo sanguíneo, espectroscopia próxima ao infravermelho.

Abstract:

Technological advances allowed for greater survival of very low birth weight newborn (VLBW) but they still have health problems related to their degree of immaturity as peri-intraventricular hemorrhage (HPIV). The HPIV has its multifactorial pathogenesis including cerebral circulation disorders. Our study investigated the cerebral blood flow behavior through the Doppler and rSatO₂ through NIRS in the first hours of life in very low weight newborns in an attempt to verify changes that could be associated with HPIV simultaneously use both techniques in an attempt to get additional information.

Keywords: verylow birth weight newborn, intracranial hemorrhage, Doppler, ultrasound, cerebral oxygenation, blood flow, Near Infrared Spectroscopy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Classificação de Papile	17
Figura 2 – Vascularização venosa da região matriz germinativa.....	19
Figura 3 – Dopler de artéria pericalosa	20
Figura 4 – Autorregulação	23
Figura 5 – Espectro eletromagnético	28
Figura 6 – Esquema da espectroscopia	30
Figura 7 – Aparelho de espectroscopia	33
Figura 8 – Sensor em região frontal	34
Figura 9 – Aparelho de Ultrassom com Dopler	34
Figura 10 – Gráfico do DP entre os pacientes com USTF tardio normal e HIC.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Incidência de HIC em trabalhos dos anos 1970 até os anos 2010 .	13
Tabela 2 – Incidência de morbidades relacionadas a prematuridade	16
Tabela 3 – Regulação do fluxo sanguíneo cerebral no recém-nascido.....	20
Tabela 4 – Características gerais da população estudada	38
Tabela 5 – Resultado do US tardio	39
Tabela 6 – Resultados dos exames do Dopler e rSO2	40
Tabela 7 – Resultados de exames entre maiores e menores que 28 semanas	42
Tabela 8 – Resultados dos exames entre os menores e maiores de 1000g	43

LISTA DE ABREVIATURAS

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

CDC: *Centers for Disease Control.*

EPIPAGE: *Étude épidémiologique sur les petis ages gestationnelles.*

HIC: Hemorragia intracraniana.

HIPV: Hemorragia peri e intraventricular.

I.E.: Isto é.

I.R.: Índice de resistência.

I.V.: Infravermelho.

MHz: *Mega Hertz.*

NICHD: *National Institute of Child Health and Human Development.*

NIH: *National Institutes of Health.*

NM: Nanômetro.

O2: Oxigênio.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

REM: *Rapid eye moviment.*

rStO2: Saturação regional de oxigênio.

StO2: Saturação de oxigênio.

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

USB: *Universal Serial Bus.*

VFFD: Velocidade de Fluxo no Final da Diástole.

VFPS: Velocidade de Fluxo de Pico Sistólico.

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA	12
3 OBJETIVOS	14
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
4.1 Prematuridade	14
4.2 Recém-nascido de muito baixo peso	15
4.2.1 Mortalidade e morbidade nos recém-nascidos de muito baixo peso	15
4.3 Fisiopatologia da HIC	17
4.3.1 Fatores Intravasculares	18
4.3.2 Fatores vasculares: patogenia da HIC na matriz germinativa.....	22
4.3.3 Fatores extravasculares	22
4.4 Diagnóstico da HIC	22
4.5 Perfusão cerebral	23
4.6 Ultrassom com Doppler como ferramenta para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral	24
4.7 A espectroscopia próxima ao infravermelho como ferramenta para avaliação da perfusão cerebral	28
5 METODOLOGIA	31
5.1 Desenho do estudo	31
5.2 Local dos estudos	31
5.3 População e amostras	31
5.4 Plano de recrutamento	32
5.5 Procedimentos e coletas de dados	32
5.6 Variáveis, desfechos e análise	35
6 ASPECTOS ÉTICOS	36
7 RESULTADOS	37

8 DISCUSSÃO	43
9 ORÇAMENTO	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	66

1 INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2012 mostraram que aproximadamente 10% dos partos no mundo são prematuros. O avanço tecnológico permitiu a maior sobrevivência desses pacientes, no entanto, eles ainda apresentam morbidades relacionadas ao seu grau de imaturidade (como persistência do canal arterial, displasia bronco pulmonar, retinopatia da prematuridade, leucomalácia periventricular e hemorragia intracraniana).

A patogenia da hemorragia intracraniana (HIC) é multifatorial, mas atribuída primariamente a fragilidade da vasculatura da matriz germinativa e aos distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral.

A HIC tem como lesão básica o sangramento subependimal da matriz germinativa (estrutura de aspecto gelatinoso, de ativa proliferação celular e ricamente vascularizada), sendo um forte fator preditor de incapacidade neurológica em recém-nascidos prematuros. Em relação ao momento de ocorrência da HIC, quase toda a sua totalidade ocorre nos primeiros sete dias de vida, sendo que mais de 95% nas primeiras 72 horas de vida (1).

A flutuação do fluxo sanguíneo cerebral está relacionada a altas incidências de HIC quando comparado com crianças com o fluxo sanguíneo estável (2,3). Essa fisiopatologia é complexa e envolve complexos mecanismos que inclui a autorregulação.

A autorregulação cerebral é a capacidade que os vasos do cérebro têm de manter constante o fluxo sanguíneo a despeito das flutuações que ocorrem na pressão arterial sistêmica. Quando essa autorregulação é prejudicada, a passividade vascular à pressão permite flutuação do fluxo sanguíneo cerebral, isso ocorre principalmente nos casos de patologias como persistência do canal arterial e síndrome do desconforto respiratório, além de em situações que levem a hipercapnia, hipotensão arterial e em pacientes graves ventilados ou com quadro hemodinâmico instável.

A monitorização do fluxo sanguíneo cerebral se faz importante, principalmente porque a passividade vascular cerebral à pressão, não é um

fenômeno “tudo ou nada”, pode ocorrer em intervalos variados de tempo e em momentos diferentes.

Alguns estudos mostram que existe uma tendência a um período de baixo fluxo cerebral que antecede a HIC nos prematuros (4–7). E que esses períodos de passividade vascular à pressão são comuns nos prematuros, e estão significativamente associados com o baixo peso, baixa idade gestacional e hipotensão sistêmica (8).

A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral medida através do Doppler é uma medida direta, mas a ferramenta nos permite essa medida pontual e não contínua. O uso da espectroscopia próxima ao infravermelho (Near Infrared Spectroscopy - NIRS) permite uma medida contínua mesmo que indireta do fluxo sanguíneo cerebral, uma vez que uma função do fluxo cerebral é a manutenção da oxigenação tecidual.

Identificar os fatores de risco antecedentes à HIC, principalmente relacionados à instabilidade hemodinâmica e mecanismos subjacentes a essa patologia pode permitir o desenvolvimento de estratégias efetivas para a prevenção de lesão cerebral nesses pacientes.

Nosso estudo pretendeu avaliar os indicadores de perfusão cerebral pelo Doppler e pelo NIRS, no prognóstico da HIC nos recém-nascidos de muito baixo peso, através de medidas de velocidade sistólica e diastólica do fluxo sanguíneo cerebral assim como o índice de resistência (IR) gerado e a medida da saturação regional cerebral de oxigênio (rSatO₂) pelo NIRS.

2 JUSTIFICATIVA

A hemorragia intracraniana (HIC) diminuiu sua incidência de 40-50% no início dos anos 1980 para aproximadamente 20% no final dos anos 1980. No entanto, nas últimas duas décadas a ocorrência de HIC manteve-se estacionada. Em recém-nascidos com extremo baixo peso (<750g) chega a 45%. A HIC continua sendo o maior problema neurológico para o prematuro nas unidades de tratamento intensivo no mundo (Tabela 1).

Tabela 1: Incidência de HIC em trabalhos dos anos 1970 até os anos 2010. (9,10)

Período estudado	Pacientes estudados	Incidência de HIC
1970-1980	Prematuros	40-50%
1980	< 1.500g	20%
1990	< 1.500g	15-20%
2000	< 1.500g	15-20%
2010	<1.500g	25-30%

A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral medida através do Doppler fornece informações relativas à hemodinâmica cerebral pela análise dos ramos das artérias cerebrais, possibilitando a quantificação das variações do fluxo em determinado período de tempo e a mensuração do índice de resistência vascular a esse fluxo. (11)

O Doppler tem sido extensivamente realizado em prematuros para avaliar as mudanças na hemodinâmica cerebral, e estudos têm confirmado que essas alterações estão relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da HIC. Entretanto, ainda existem dúvidas se o Doppler utilizado para monitorar as alterações hemodinâmicas cerebrais pode ter valor no diagnóstico precoce e prever o prognóstico das hemorragias no período neonatal (6,12,13).

A espectroscopia próxima ao infravermelho ou NIRS mede a saturação regional de O₂ na hemoglobina (rStO₂). Por ser primariamente uma medida da saturação venosa, se relaciona diretamente com o balanço entre a liberação de O₂ e o seu consumo no tecido estudado, como o cérebro, e pode ser considerada, em última análise, uma estimativa do fluxo sanguíneo cerebral (14–16). A relação entre valores de rSatO₂ mais baixos ou flutuações importantes nesses valores se relacionam com a incidência de HIC posteriormente.

3 OBJETIVOS

Objetivo geral: analisar e descrever as alterações hemodinâmicas cerebrais através do Doppler e alterações da oximetria cerebral através NIRS, associadas à hemorragia intracraniana nos recém-nascidos de muito baixo peso.

Objetivos específicos:

- Descrever a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e o índice de resistência (IR) do fluxo sanguíneo cerebral por meio do ultrassom Doppler, nas primeiras 24 horas de vida.
- Descrever a saturação regional de oxigênio (rSatO₂) cerebral medida pelo NIRS nas primeiras horas de vida.
- Descrever as alterações dos indicadores medidos pelo Doppler e pelo NIRS que antecedem a hemorragia intracraniana;
- Analisar a correlação entre IR e rSatO₂.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Prematuridade

Conceitua-se recém-nascido prematuro ou pré-termo como aquele que nasce com menos de 37 semanas de idade gestacional, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1961 (17).

A prematuridade por si só contribui para as altas taxas de morbimortalidade observadas no período neonatal. A associação desse fator com as intercorrências resultantes do processo de cuidado ou do estado de saúde do recém-nascido tem impacto imediato no crescimento e em longo prazo no desenvolvimento a que podem alcançar até a vida adulta (2,18).

A partir de 2005 foi definida uma nova classificação para prematuridade, a qual foi subdividida em: prematuridade precoce (idade gestacional entre 23 e 33 semanas e seis dias) e prematuridade tardia (idade gestacional entre 34 e

36 semanas e seis dias), de acordo com o National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) e National Institutes of Health (NIH) (19).

A ocorrência de parto prematuro pode se dar através de trabalho de parto espontâneo com membranas íntegras, ruptura prematura das membranas ovulares ou por indução do parto por indicações maternas ou fetais.

4.2 Recém-nascido de muito baixo peso:

Recém-nascidos com peso igual ou menor de 1.500g são classificados como recém-nascidos com muito baixo peso pelo Centers for Disease Control (CDC) dos Estados Unidos e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (20).

O parto prematuro e o retardo de crescimento intrauterino são as duas causas mais comuns de nascimento com muito baixo peso. Muitas variáveis causais estão envolvidas nesses processos como: tabagismo materno, baixo peso materno, idade materna precoce ou avançada, deficiência na assistência pré-natal, alterações placentárias, gemelaridade entre outras.

4.2.1 Mortalidade e morbidade nos recém-nascidos de muito baixo peso:

Atualmente, devido aos avanços na assistência em Neonatologia, observa-se um aumento da sobrevivência desses recém-nascidos de muito baixo peso que são de alto risco. Em contrapartida, as morbidades neonatais decorrentes da prematuridade, continuam a ser um problema significativo em função da imaturidade anatômica e fisiológica desses pacientes (Tabela 2) (2).

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

Nesse estudo, consideraremos o termo HIC em recém-nascido de muito baixo peso como sinônimo de HPIV.

Tabela 2: Incidência de morbidades relacionadas a prematuridade.

Adaptado de Stoll BJ (2,21)

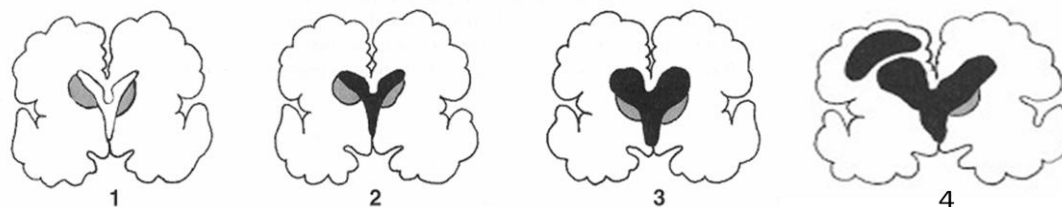
Morbidades relacionadas à prematuridade	Incidência
Enterocolite necrosante	11%
Sepse tardia	20-58%
Hemorragia intracraniana	32%
Persistência do canal arterial	46%
Retinopatia da prematuridade	53%

A frequência da HIC pode variar, na medida que reflete, em última análise, a situação local de cada unidade de terapia intensiva e as intervenções às quais os recém-nascidos de muito baixo peso são submetidos. Mesmo na literatura internacional, a incidência da doença varia muito, podendo chegar ao redor de 50%. No Brasil, a incidência tem variado entre 26 e 51% (18,22).

A partir da década de 1980, tem havido uma tendência à diminuição significativa da doença, promovida pela melhora no atendimento global ao recém-nascido e pela implementação de boas práticas para sua prevenção, mesmo com o número crescente de nascimentos de crianças de muito baixo peso. Em contrapartida, o aumento da sobrevivência de prematuros mais extremos, levou a um aumento das patologias relacionadas ao extremo da prematuridade como a HIC.

O risco de ocorrência da HIC é inversamente proporcional ao peso e a idade gestacional ao nascer. E a gravidade dessa patologia pode ser definida pela classificação modificada de Papile em: grau I (restrito à matriz germinativa), grau II (sangramento no interior do ventrículo ocupando menos de 50% do volume desse), grau III (sangramento no interior do ventrículo ocupando mais de 50% do volume desse e normalmente com dilatação do mesmo) e grau IV (envolvimento do parênquima com sangramento ou infarto) (2,22) (Figura 1). Embora essa classificação tenha sido realizada na década de 1970 com tomografia computadorizada, é amplamente utilizada tanto nos diagnósticos na prática clínica quanto em trabalhos envolvendo HIC.

Os prematuros de muito baixo peso que sobrevivem ao período neonatal apresentam um risco elevado de alterações no neurodesenvolvimento em longo prazo, incluindo o risco de paralisia cerebral. Um número significativo desses indivíduos sofre com atrasos do neurodesenvolvimento na idade escolar. O foco da investigação clínica foi deslocado para a compreensão dos acontecimentos que contribuem para a morbidade neurológica nestes pacientes (23–26). Segundo dados do estudo EPIPAGE, somente 36% dos recém-nascidos de muito baixo peso evoluem sem comprometimento neurológico aos cinco anos de vida, 31% apresentam alterações cognitivas, 14% com alterações motoras, 9% com paralisia cerebral, 6% com desordens psiquiátricas e 2% com epilepsia (25,27,28).



*Figura 1: Classificação de Papille para a hemorragia intracraniana (graus I a IV).
(Figura retirada da internet, autor desconhecido).*

4.3 Fisiopatologia da HIC:

O sitio de origem da HIC é caracteristicamente a matriz germinativa subependimal. Região conhecida como berçário neurológico porque fornece precursores neuronais cerebrais entre 10 e 20 semanas de idade gestacional e no terceiro trimestre fornece precursores gliais que se transformam em astrócitos e oligodendrócitos cerebrais.

A matriz germinativa se torna progressivamente menor em volume e em largura a partir de 23-24 semanas de idade gestacional e com completa involução por volta de 36 semanas. Entre 28 e 32 semanas, é mais proeminente no sulco tálamo estriado no nível da cabeça do núcleo caudado (lugar mais comum de ocorrer a hemorragia) (29–31).

Em relação ao suprimento arterial e drenagem sanguínea, a matriz germinativa tem características peculiares que deixam essa região mais

suscetível a sangramentos. O rico suplemento arterial da matriz germinal é derivado da artéria cerebral anterior (através da artéria de Heubner), da artéria cerebral média (ramos laterais profundos e ramos superficiais meníngeos) e da artéria carótida interna (através da artéria coroidal anterior). Os ramos terminais desse suplemento arterial constituem uma região final vascular que se relaciona com a sua vulnerabilidade isquêmica. O suplemento arterial é composto por vasos que não se caracterizam como arteríolas ou vênulas, sendo classificados como capilares. Com a aproximação do termo, alguns desses vasos passam a se caracterizar como veias (29).

A rede microvascular de suplemento arterial é contínua a um sistema venoso profundo e bem desenvolvido, terminando na veia de Galeno. Esse sistema de drenagem também drena sangue da substância branca cerebral, plexo coroide, corpo estriado, e tálamo (através das veias medular, coroidal, tálamo estriada e da veia terminal que é a principal drenagem das anteriores). Essas três veias (medular, coroidal e tálamo estriada) correm anteriormente até o ponto de confluência, no nível da cabeça do núcleo caudado, a veia terminal, que por sua vez drena para a cerebral interna que por sua vez drena posteriormente até se juntar à veia de Galeno. No sítio usual de hemorragia na matriz germinativa, a direção do fluxo sanguíneo muda em forma de “U”, essa característica tem implicações patogênicas (Figura 2) (29,30).

Em relação à patogenia da HIC, existem três fatores envolvidos: intravasculares, vasculares e extravasculares:

4.3.1 Fatores Intravasculares:

Os fatores intravasculares: se correlacionam com a regulação do fluxo sanguíneo, com as pressões sanguíneas, cerebral e sistêmica e com o volume da cama microvascular da matriz germinativa.

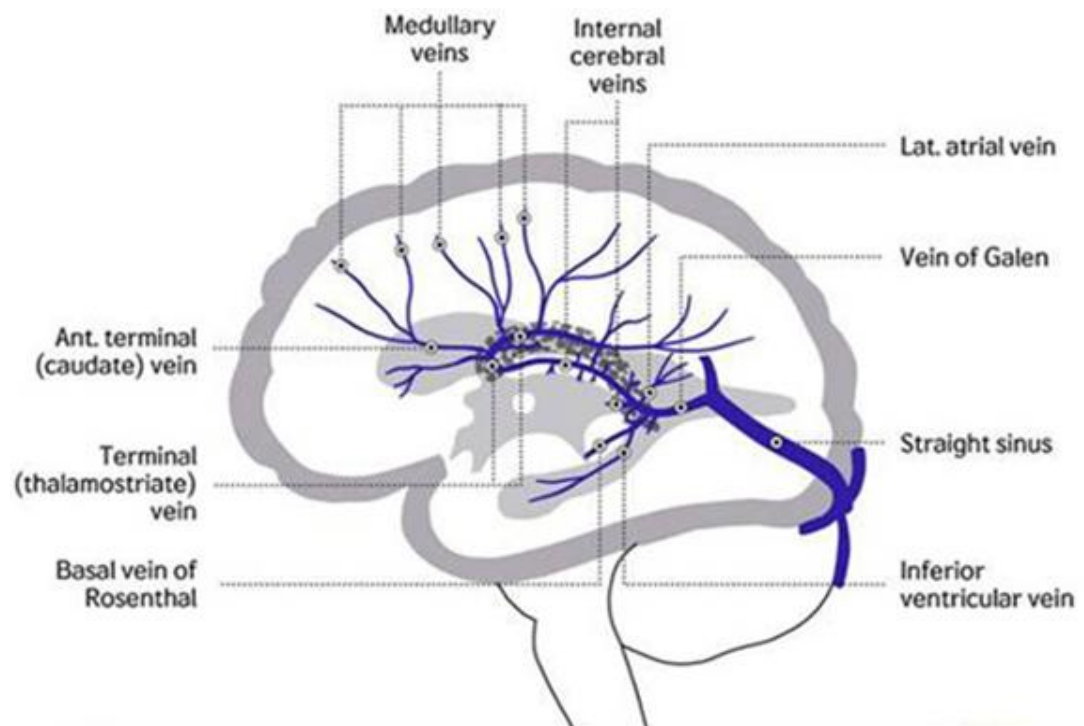


Figura 2: Vascularização venosa da região da matriz germinativa. Adaptado de Bassan (31)

A velocidade do fluxo sanguíneo no ramo pericaloso da artéria cerebral anterior (importante fonte de irrigação da matriz germinativa) pode estar estável ou flutuante, situações visíveis no exame de ultrassom Doppler. A velocidade estável (Figura 3), apesar das flutuações da pressão arterial, decorre de um mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. A HIC está mais relacionada aos pacientes com um quadro de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral flutuante nas primeiras horas de vida (32,33).

A causa da flutuação do fluxo sanguíneo, tanto na circulação sistêmica quanto na cerebral pode estar relacionada ao mecanismo de ventilação, mas outros mecanismos também se correlacionam com a ocorrência de flutuação da velocidade de fluxo: hipercapnia, hipovolemia, hipotensão, irritabilidade, persistência do canal arterial e alta fração inspirada de O₂.



Figura 3: Doppler da artéria pericallosa mostrando fluxo de velocidade sistólica e diastólica estável ao longo do tempo. (Figura retirada da internet, autor desconhecido).

Uma vez que o mecanismo de regulação do fluxo não está atuando, a circulação cerebral se dá por pressão passiva, onde vários eventos podem levar ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral, o que, por sua vez, possui importância na patologia da HIC (Tabela 3).

Tabela 3: Regulação do fluxo sanguíneo cerebral no RN. Adaptado de Volpe, Joseph J. (10). PAS = pressão arterial sistêmica; PT = RN prematuro; PaCO₂ = Pressão arterial de dióxido de oxigênio.

Fator de regulação	Alteração no fluxo sanguíneo cerebral
PAS normal no PT	Sem alteração (fluxo normal)
PAS aumentada no PT com pré HIC severa ou já com leucomalacia	Leva ao aumento
PaCO ₂ aumentada no PT	Leva ao aumento
PaCO ₂ diminuída no PT	Leva à diminuição

O aumento do fluxo sanguíneo cerebral tem importância na patologia da HIC uma vez que a circulação cerebral se dá por pressão passiva, responsável pela propensão à elevação do fluxo sanguíneo cerebral.

Na circulação por pressão passiva, o aumento na pressão arterial sistêmica leva ao aumento no fluxo sanguíneo cerebral podendo causar a ruptura dos vasos vulneráveis da matriz germinativa. (34)

As maiores causas de aumento da pressão arterial sistêmica são:

- Relacionados aos eventos fisiológicos: pós-parto e sono REM (rápido movimento dos olhos).

- Relacionados aos procedimentos e cuidados: estimulação nociva; atividade motora (espontânea ou por manipulação); aspiração de traqueia; instilação de midriáticos nos olhos.

- Relacionados às complicações sistêmicas: pneumotórax; expansão de volume; exsanguineo transfusão; infusão rápida de coloide.

- Relacionados às complicações neurológicas: convulsões.

Em relação a pressão venosa central, a direção do fluxo venoso profundo no cérebro tem uma forma peculiar de “U” na região subependimal no nível do forame de Monro (local mais comum de hemorragia da matriz germinativa) torna essa região suscetível à ruptura por aumento da pressão venosa.

A diminuição do fluxo sanguíneo cerebral pode ocorrer tanto intraútero quanto no pós-natal e tem um grande significado na HIC, pois a principal consequência da diminuição do fluxo é a injúria dos vasos da matriz germinativa, com consequente ruptura após a reperfusão.

As mudanças na hemodinâmica cerebral podem ocorrer sem distúrbios da pressão arterial sistêmica. A diminuição do fluxo sanguíneo cerebral no prematuro doente pode ocorrer por alteração na autorregulação e por flutuação do fluxo sem ter como causa a diminuição ou o aumento da pressão arterial sistêmica.

A patogenia da HIC pode estar ainda influenciada pela coagulação e pela função capilar plaquetária. Em relação às plaquetas, a diminuição da função

contribui muito mais do que a contagem em si. Em relação à coagulação, os trabalhos ainda são controversos.

4.3.2 Fatores Vasculares: patogenia da HIC na matriz germinativa:

A evolução da HIC está relacionada tanto com a integridade do tônus capilar quanto com a vulnerabilidade dos capilares da matriz germinativa à injúria hipóxico isquêmica.

O leito capilar da região da matriz germinativa em processo de involução pode ser caracterizado como uma rede vascular imatura e suscetível a injúria. A microcirculação dos vasos da matriz germinativa é composta de uma linha simples de endotélio, frequentemente de tamanho maior do que visto em capilares (mas não característico de arteríolas ou vênulas, pela ausência de colágeno e musculatura).

Os vasos da matriz germinativa são duas a quatro vezes maiores em seu diâmetro do que os vasos corticais, o que tende essa região a ruptura (Lei de Laplace – quanto maior o diâmetro do vaso, maior a força total na parede em uma dada pressão).

4.3.3 Fatores Extravasculares:

Relacionam-se com o suporte vascular deficiente, atividade fibrinolítica e diminuição pós-natal na pressão do tecido extravascular.

Ao exame grosseiro, a matriz germinativa se apresenta como uma estrutura gelatinosa e friável. Microscopicamente, observa-se deficiência de elementos gliais e mesenquimais de suporte.

A atividade fibrinolítica excessiva, devido ao processo de remodelamento da região, é fator de risco para pequenas hemorragias da matriz se transformarem em grandes lesões.

4.4 Diagnóstico da HIC:

O diagnóstico da HIC é realizado através de exames de imagem, o ultrassom tem sensibilidade e especificidade maior quanto mais severa for a lesão, chegando a 100% de sensibilidade e especificidade em HIC acima de

Grau II (35,36). O exame de NIRS também pode ser usado para detectar indiretamente a presença de HIC, com sensibilidade de 100% e especificidade de 80% (37).

4.5 Perfusão cerebral:

A circulação cerebral do recém-nascido prematuro se dá por pressão passiva, ou seja, o fluxo sanguíneo cerebral depende diretamente da pressão arterial sistêmica, a pressão de perfusão cerebral consiste na diferença entre a pressão arterial média sistêmica e a pressão intracerebral (figura 4).

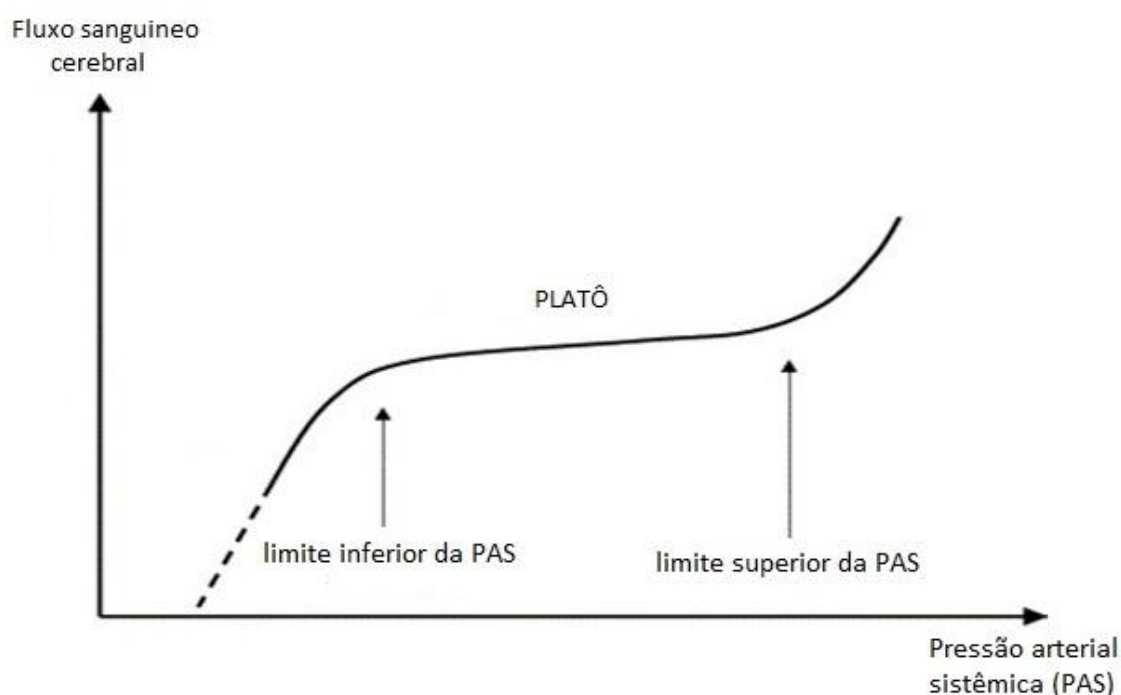


Figura 4: Autorregulação: gráfico de relação entre a pressão sistêmica e o fluxo sanguíneo cerebral. Adaptado Greisem G.(38)

O processo de autorregulação cerebral pode ser definido como a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral constante dentro de uma faixa de pressão arterial sistêmica, resultante de modificações na resistência vascular cerebral, no entanto, a capacidade limitada de autorregulação do fluxo cerebral em recém-nascidos favorece a ocorrência de patologias vasculares cerebrais. De modo que, em recém-nascidos de risco, este fenômeno pode ser perdido totalmente e o fluxo sanguíneo cerebral seria influenciado diretamente por alterações na pressão arterial sistêmica (38–41).

A HIC é atribuída às alterações no fluxo sanguíneo cerebral na microvasculatura da matriz germinativa. Durante o período de risco para essa patologia, principalmente as primeiras 48 horas de vida, essa região está ricamente suprida através de microvasos frágeis (sem membrana basal e sem junções celulares). Em resposta às alterações como hipotensão, hipoxemia, hipercapnia ou acidose, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta, a hemorragia começa no interior da matriz germinativa, e o sangue pode romper para dentro do sistema ventricular. Após a distensão ventricular por um evento agudo de hemorragia, o fluxo sanguíneo cai. A estase venosa ocorre dentro da região da substância branca periventricular e o infarto venoso parenquimal pode ocorrer a seguir.

Vários estudos de avaliação do fluxo cerebral foram realizados em recém-nascidos na tentativa de se obter um conhecimento melhor da fisiologia e da instabilidade na hemodinâmica do cérebro no período neonatal (41). Mas apesar dos inúmeros estudos nesta área de interesse, ainda existem controvérsias em relação à análise clínica das mudanças na hemodinâmica cerebral in vitro, em cobaias e em recém-nascidos, uma vez que o fluxo sanguíneo cerebral modifica-se continuamente e que as mudanças decorrentes do amadurecimento cronológico e hemodinâmico geram grande variabilidade nos valores normais de velocidades de fluxo (42).

4.6 Ultrassom com Doppler como ferramenta para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral:

A complexa organização tridimensional do cérebro humano requer metodologia precisa tanto para a descrição e localização de estruturas intracranianas, como para mensurações acuradas do fluxo cerebral. Anormalidades na hemodinâmica cerebral parece ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade no período neonatal. Entretanto, o entendimento do fluxo sanguíneo cerebral neste grupo etário permanece relativamente pouco sofisticado e se baseia principalmente em estudos obtidos a partir de animais ou adultos. Muitos dispositivos têm sido empregados na avaliação do fluxo sanguíneo cerebral em seres humanos. De modo que, avaliações quantitativas ou não quantitativas podem ser obtidas em função do método utilizado (43,44).

A história do ultrassom como método diagnóstico na avaliação do sistema nervoso central data de 1956, quando Leskel utilizou pela primeira vez o modelo-A (modulação da amplitude) ou unidimensional, para detectar o deslocamento da linha mediana do cérebro e o tamanho dos ventrículos laterais, através de um simples registro gráfico das amplitudes dos ecos em função da profundidade em que eram gerados. Posteriormente com os avanços tecnológicos, principalmente na década de 1970, com o emprego dos equipamentos setoriais dinâmicos e transdutores de alta frequência foi possível obter imagens da anatomia cerebral, possibilitando a identificação de diferentes estruturas intracranianas (44,45).

Fitzgerald e Drumm em 1977 foram os primeiros autores a relatarem a aplicação do Doppler na avaliação da circulação fetal, mas foi em 1979 que Bada descreveu pela primeira vez um estudo sobre fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascido com asfixia e hemorragia intracraniana, utilizando esta tecnologia de imagem (46,47).

As medidas de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, através do ultrassom, tiveram início neste mesmo período, com os estudos de Nornes, Grip e Wikeby em 1979 (21). De modo que atualmente, a ultrassonografia com Doppler oferece ao neonatologista a oportunidade de monitorizar de forma não invasiva a hemodinâmica cerebral.

A introdução do duplex-scan em 1979 por Bada, e posteriormente, do Doppler colorido na avaliação do fluxo sanguíneo cerebral do recém-nascido, vem condicionando continuamente novos conhecimentos nos mecanismos fisiológicos de adaptação à vida extrauterina, além de auxiliar no entendimento das doenças próprias a este grupo etário (45). O fluxo cerebral imediatamente após o parto reflete, em grande parte, as adaptações circulatórias que se seguem ao período neonatal. Este fluxo se modifica de forma significativa nas primeiras 24 horas de vida (21,48,49).

O método Doppler utiliza o princípio descrito por Cristian Johan Doppler, em 1842, que determinou que a frequência das ondas de som, refletidas por um objeto em movimento, é desviada em quantidade proporcional à velocidade do objeto (50). Assim, todas as ondas de som emitidas em direção a um determinado vaso pelo transdutor de ultrassom, são refletidas e desviadas pelos eritrócitos em movimento, em uma frequência diferente daquela emitida

primariamente. O desvio da frequência sonora torna possível a mensuração da direção e velocidade de onda, por ser proporcional à velocidade do movimento, ao retornar ao transdutor (51).

A fontanela anterior foi descrita como janela acústica em 1980 por Garret para o estudo do sistema ventricular neonatal (36). Desde então, a avaliação ultrassonográfica é realizada através da janela acústica transfontanelar. Esta por sua vez, utiliza como via de acesso para a visualização do conteúdo intracraniano, os planos coronal e sagital ou a via transóssea, sobre a região temporal, para a obtenção dos cortes axiais. Habitualmente, empregam-se os transdutores de superfície de contato de pequena e de alta frequência: 5MHz, 6,5MHz e os lineares 7,5MHz a 10MHz, com foco curto ou médio para melhor definição da anatomia cerebral.

O sistema Doppler pode ser pulsátil ou contínuo. O sistema pulsátil contém um único cristal que serve como transmissor e receptor, de forma que pulsos ultrassônicos são transmitidos intermitentemente. Logo, apresenta vantagens sobre o contínuo, pois ao emitir pequenos pulsos de ultrassom e esperar o seu retorno em um período de tempo definido, seleciona uma área específica e pré-determinada, de forma que apenas os alvos selecionados por um dispositivo denominado de registro de profundidade (“depht gated”) contribuem para o sinal do Doppler. A aplicação conjunta de imagens do ecógrafo em modo-B, com as ondas pulsadas do sistema de Doppler, em um sistema designado de duplex, permite ao examinador guiar o transdutor para um vaso específico em tempo real e diminuir consideravelmente a margem de erro devido a desvios de ângulo. Este delineamento anatômico fica bastante facilitado pelos instrumentos de imagem colorida, que configuram a direção do fluxo, inclusive no sistema venoso (51,52).

A avaliação de velocidade de fluxo é feita através de um sonograma que é o resultado final de todas as frequências contidas no sinal do Doppler, dispostas graficamente de tal forma que as frequências ou velocidades estejam dispostas no eixo das ordenadas, enquanto o tempo é colocado nas abscissas, de acordo com as normas do European Committee on Doppler Technology in Perinatal Medicine de 1989 (53).

As informações quantitativas, por outro lado, são processadas pela análise numérica da forma da onda do sonograma. Inicialmente, são

mensurados o pico de velocidade máxima na fase sistólica e o final da onda diastólica, a velocidade média do fluxo e o Índice de Resistência (I.R.), proposto por Pourcelot, que analisa a resistência vascular, ou seja, a relação entre o pico de velocidade sistólica (VFPS) menos o pico de velocidade no final da diástole (VFFD), dividido pelo pico de velocidade sistólica (I.R. = $\frac{VFPS - VFFD}{VFPS}$) (54).

Características como dificuldade de estimar a área de secção do vaso, dificuldade em se avaliar o ângulo de incidência do feixe de ultrassom e a ausência de uniformidade de insonação do vaso podem ser minimizados pelo uso do Doppler colorido. O módulo Doppler permite a avaliação de todo o sistema vascular cerebral, arterial e venoso. De modo que, para a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral, utilizam-se normalmente, a artéria pericalosa que é ramo da artéria cerebral anterior, situada no ventrículo lateral, explorada através da janela transfontanelar anterior em corte sagital e a artéria cerebral média visualizada através do osso temporal (55).

O Doppler tem sido extensivamente realizado em prematuros para avaliar as mudanças na hemodinâmica cerebral, e estudos descritos na literatura têm confirmado que essas alterações estão relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos das hemorragias e eventos hipóxico isquêmicos.

Atualmente a ultrassonografia em conjunto com o módulo Doppler representa o método de escolha na avaliação anatômica do sistema nervoso central e tem sido utilizado de forma rotineira, na mensuração do fluxo sanguíneo cerebral no período neonatal. A sua ampla aplicabilidade se justifica por ser um exame totalmente inócuo, indolor, não necessitar de preparo prévio, e sem precisar de transporte do recém-nascido até às dependências dos Serviços de Diagnóstico por Imagem, o que constitui uma vantagem singular quando comparado a outros métodos de avaliação do fluxo cerebral. Por se tratar de um método não invasivo, costuma ser bem tolerado por recém-nascidos já que o equilíbrio físico, especialmente a temperatura ambiente, é preservado durante a sua realização (56).

4.7 A espectroscopia próxima ao infravermelho como ferramenta para avaliação da perfusão cerebral:

Infravermelho próximo é o nome dado à região do espectro eletromagnético imediatamente superior à região visível em termos de comprimento de onda, ou seja, trata-se da região do infravermelho “mais próxima” da região visível. É fácil compreender essa definição quando se tem em mente a definição de luz. Luz é uma forma de onda eletromagnética que se propaga em determinado espaço em forma de energia. Existem várias aplicações das ondas eletromagnéticas no cotidiano, como, por exemplo, o rádio, a televisão e o forno micro-ondas. Na área médica, ondas eletromagnéticas também são usadas com frequência, como, por exemplo, no diagnóstico por imagem nos raios-X e na ressonância magnética (57).

O espectro eletromagnético entre 390 e 900 nanômetros (nm) determina o espectro da luz. Além da forma visível da luz que conhecemos, esse espectro contém também a luz infravermelha e a ultravioleta. A região do infravermelho (IV) é subdividida em três regiões: o IV próximo (i.e., próximo da luz visível: 780 – 2500 nm), o IV intermédio (2500 – 50000 nm) e o IV longínquo (50000 nm – 1 mm) (Figura 5).

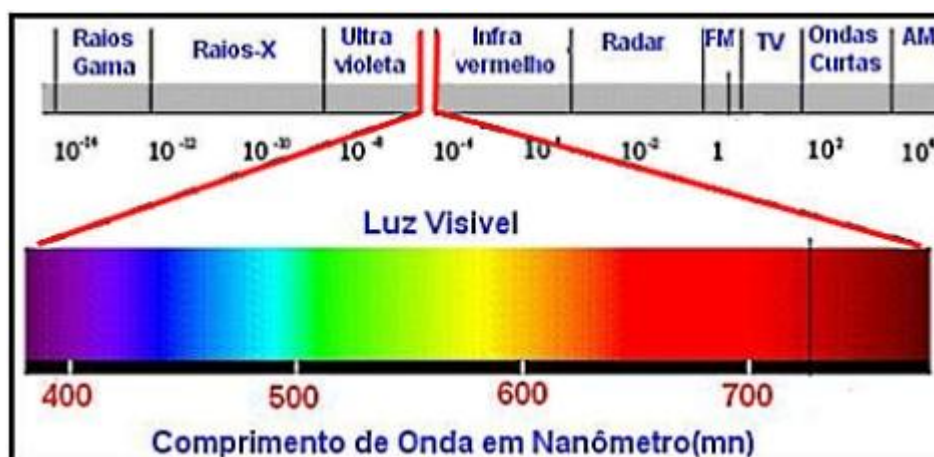


Figura 5: Espectro eletromagnético em nanômetros (nm)
<https://fperrotti.wikispaces.com/Cores+e+vis%C3%A3o>

A primeira descrição do IV próximo, realizada por William Herschel, ocorreu no ano de 1800 (58). Somente em 1968, entretanto, o engenheiro agrícola Karl Norris desenvolveu a espectroscopia baseada no uso da luz no espectro do infravermelho próximo (59). Em 1977, o americano Frans F. Jobsis mostrou a aplicação clínica da espectroscopia no IV próximo, com a

monitorização não invasiva dos parâmetros de oxigenação teciduais (60). Esse estudo é considerado pioneiro no uso da espectroscopia no IV próximo na avaliação da oxigenação e metabolismo celular. Desde então, vários estudos foram publicados sobre a eficácia e a utilidade desse método na monitorização da oxigenação tecidual em pacientes e voluntários saudáveis.

A espectroscopia no IV é um tipo de espectroscopia de absorção, que usa a região do IV próximo do espectro eletromagnético da luz visível (700-1000 nm). O princípio de análise da espectroscopia próxima ao infravermelho consiste na aplicação do IV próximo com diferentes comprimentos de ondas. Baseado nas diferentes características de absorção e dispersão da luz, ele avalia, de forma quantitativa e qualitativa, os componentes moleculares de um tecido biológico (61).

Quando a luz atinge um tecido biológico, sua transmissão nesse tecido depende da combinação dos efeitos de reflexão, dispersão e absorção.

Enquanto a reflexão é puramente uma função do ângulo de entrada da luz na superfície tecidual, a dispersão e a absorção são propriedades dependentes do comprimento de onda da luz irradiante. A dispersão da luz no tecido é menor com comprimentos de ondas maiores, propriedade essa que favorece a transmissão do IV próximo, que possui maior comprimento de onda dentro do espectro da luz.

As moléculas orgânicas relacionadas à oxigenação tecidual que mais absorvem o IV próximo são principalmente a hemoglobina, a mioglobina e o citocromo oxidase mitocondrial (essas moléculas orgânicas também são conhecidas por cromóforos). Os espectros de absorção desses três componentes diferem na região do IV próximo. Com a espectroscopia, obtêm-se medidas calculadas diretamente e quantitativas do fluxo sanguíneo, bem como do consumo de oxigênio local. O sensor que detecta a luz que sai do tecido leva essa informação a um sistema computadorizado que transforma esses dados em valores clinicamente utilizáveis (Figura 6).

A saturação do oxigênio tecidual ou regional (rStO₂) é uma medida da saturação do oxigênio sanguíneo contido no volume de tecido iluminado pelo espectrofotômetro. Baseado na distribuição do volume sanguíneo no tecido acredita-se que a contribuição dos compartimentos arteriolar, capilar e venoso para o sinal da espectroscopia seja na ordem de 10%, 20% e 70%,

respectivamente. Assim, o valor da rStO₂ de repouso reflete principalmente o compartimento venoso. Apesar de a contribuição do sangue venoso, arterial e capilar não poder ser determinada na prática, a rStO₂ tem mostrado ser um excelente parâmetro de medida do balanço entre a oferta e a demanda de oxigênio (62–64).

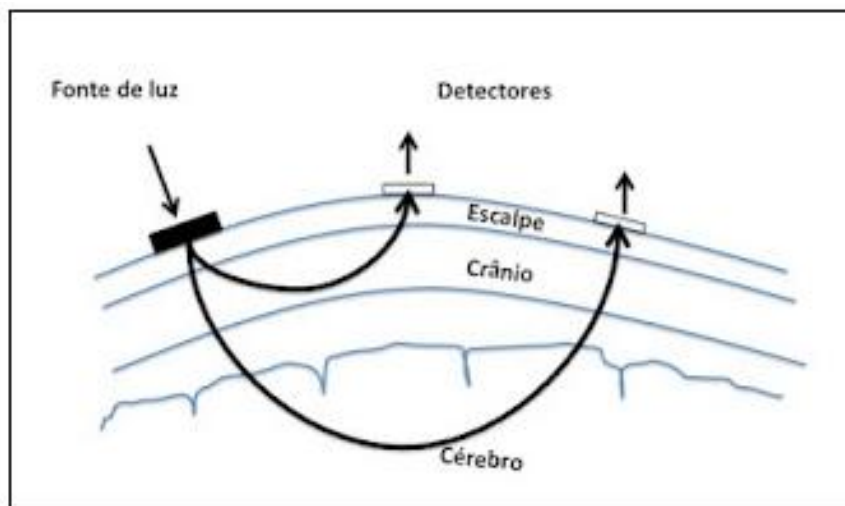


Figura 6: Esquema da espectroscopia (figura retirada da internet, autor desconhecido).

A espectroscopia próxima ao infravermelho consiste em última análise a utilização de um marcador intravascular, não difusível, com a finalidade de avaliar o fluxo sanguíneo arterial cerebral, sendo este fluxo determinado pela razão do marcador acumulado no tempo em função da quantidade administrada (63).

A espectroscopia próxima ao infravermelho mede a saturação regional de oxigênio do tecido cerebral e, indiretamente, proporciona uma noção do fluxo e do volume sanguíneo, correlacionando a esses, índices de oxigenação (65,66).

Essa ferramenta tem sido usada em inúmeros estudos em recém-nascidos, por permitir mensurações rápidas e repetidas do fluxo cerebral, sem a necessidade de interrupção de seus cuidados habituais, além de fornecer outros dados da hemodinâmica e oxigenação cerebral (38,67–70).

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo:

Estudo observacional, longitudinal, prospectivo em recém-nascidos de muito baixo peso (abaixo de 1.500g ao nascimento), admitidos em uma unidade de terapia neonatal.

5.2 Local do estudo:

Unidade de terapia intensiva neonatal da maternidade Perinatal, unidade Barra da Tijuca – Rio de Janeiro.

5.3 População e amostra:

População alvo: recém-nascidos da cidade do Rio de Janeiro.

Amostra: recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de ambos os sexos, nascidos em uma maternidade particular na zona oeste do Rio de Janeiro.

Período de coleta de dados: julho de 2015 a abril de 2016.

Critérios de inclusão: nascimento e internação no período de estudo; com idade gestacional inferior a 36 semanas e 6 dias, de acordo com o método New Ballard Score e com peso de nascimento inferior a 1.500g, medido em balança Balmak pediátrica MP 25 BB.

Critérios de exclusão: malformações congênitas ou cromossômicas do sistema cardiovascular ou da circulação cerebral, que poderiam provocar lesão cerebral severa; hemorragia intracraniana no momento de realização do exame de Doppler.

Tamanho da amostra: utilizando o trabalho de Gabriel ML et al , considerando uma diferença encontrada do IR médio de 0,11 entre os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que evoluíram para HIC e os que não evoluíram, seria necessário um tamanho de amostra total de 26 pacientes para um teste de hipótese de diferença de médias com nível de confiança de 99% e poder de 90% (11).

5.4 Plano de recrutamento:

O pesquisador fez uma busca ativa do nascimento dos recém-nascidos elegíveis para estudo com a equipe de médicos por contato telefônico diário com os plantonistas da unidade neonatal.

Os pais ou responsáveis pelos recém-nascidos elegíveis foram convidados a autorizar a inclusão de seu filho no estudo por meio de contato direto com o pesquisador no quarto de internação materna. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi lido e após serem respondidas e esclarecidas todas as dúvidas, este foi assinado por um responsável. Após a assinatura do TCLE, foi realizada a avaliação do prontuário do neonato para coleta de dados gestacionais e do nascimento.

O tempo transcorrido entre o nascimento de um recém-nascido elegível e o início dos exames foi de no máximo 20 horas.

5.5 Procedimentos e coleta de dados:

Os recém-nascidos foram estudados em seus próprios leitos, com monitorização cardíaca e oximetria de pulso contínuas, conforme rotina da unidade. Não houve deslocamento do paciente para a realização do exame.

O equipamento que foi utilizado para medir a rSatO₂ por meio da espectroscopia próxima ao infravermelho foi o COVIDIEN INVOS™ Michigan – EUA (Figura 8). Os sensores do equipamento foram colocados na área frontal do crânio, para avaliar a saturação regional de oxigênio cerebral. Esses sensores eram descartáveis e foram fixados com adesivo próprio (Figura 7).

Os registros da rSatO₂ foram feitos durante 4 horas consecutivas e os dados foram concomitantemente armazenados em dispositivo de memória portátil USB.

Os recém-nascidos foram avaliados pela rSatO₂ entre zero e 24 horas de vida. O exame ocorreu no próprio leito, com o neonato em decúbito dorsal com a estabilidade clínica e hemodinâmica monitorada através da oximetria de pulso e monitor cardíaco, conforme a rotina da unidade.

O valor que consideraremos normal para rSatO₂ foi entre 65-85% segundo orientação do fabricante do aparelho uma vez que não há consenso na literatura a respeito da referência desses valores em prematuros (71).

Os cuidados de enfermagem foram realizados normalmente, conforme prescrição, sem a interrupção do exame. Houve treinamento prévio do pesquisador, por um período de seis meses, para o manuseio correto do equipamento. Somente o pesquisador realizou o exame para garantir o manuseio adequado do aparelho e minimizar a variabilidade das medidas.



Figura 7.:Aparelho de espectroscopia próximo ao infravermelho (NIRS) e seus sensores.<http://www.covidien.com/rms/products/cerebral-somatic-oximetry/pediatric-infant-applications>.

A técnica de ecografia transfontanelar com collar Doppler foi realizada através da fontanela anterior, utilizada como janela acústica, com estudo vascular em corte sagital. O exame de ecografia foi realizado nos primeiros minutos de gravação da espectroscopia. Os estudos e registros da velocidade do fluxo sanguíneo foram realizados na artéria cerebral anterior em seu segmento distal representado pela artéria pericalosa.



Figura 8.: Sensor em região frontal de recém-nascido prematuro.
<http://www.covidien.com/pace/clinical-education/event/265260>

O equipamento que foi utilizado para avaliar a velocidade do fluxo cerebral por Doppler foi o ACUSON Cypress da SIEMENS™ cujo transdutor foi limpo antes e após a sua utilização com gaze embebida em álcool a 70%, conforme orientação da comissão de controle de infecção hospitalar da unidade (Figura 9).



Figura 9: Aparelho de ultrassom com Doppler. <http://www.cypressultrasound.com/>

Consideramos como valores normais na dopplerfluxometria: velocidade de fluxo sanguíneo na fase sistólica máxima no ramo pericaloso da artéria cerebral anterior entre 12-35 cm/segundo e a velocidade de fluxo sanguíneo na fase diastólica terminal no ramo pericaloso da artéria cerebral anterior entre 6-20 cm/segundo e o IR com média de $0,66 \pm 0,06$ (72,73).

O registro da fluxometria com Doppler foi transcrito para a folha de dados do paciente (velocidade de fluxo sanguíneo sistólica e diastólica e IR).

Os recém-nascidos foram avaliados pelo Doppler durante a realização da espectroscopia. O exame ocorreu no próprio leito, com o neonato em decúbito dorsal com a estabilidade clínica e hemodinâmica monitorada através da oximetria de pulso e monitor cardíaco, conforme a rotina da unidade.

Somente o pesquisador, que é habilitado a realizar ultrassonografia com Doppler em recém-nascidos realizou o exame.

Todos os dados da pesquisa foram registrados numa ficha elaborada especificamente para esse estudo e digitadas em banco de dados do SPSS versão 17.0. Essa ficha foi elaborada de acordo com avaliações consecutivas dos recém-nascidos na fase de treinamento do pesquisador, adaptando-se a necessidade de conhecimentos de dados da história e clínica dos pacientes. Tais dados foram correlacionados aos resultados dos exames.

O pesquisador realizou visitas periódicas durante todo o período de internação registrando na ficha de coleta de dados os exames complementares como o resultado do ultrassom transfontanelar (realizado normalmente como rotina do serviço até no máximo sete dias de vida).

5.6 Variáveis, desfecho e análise:

A descrição dos dados individuais e dos resultados obtidos foi feita por meio de tabelas e gráficos.

A população do estudo foi descrita segundo as seguintes características: idade gestacional; peso de nascimento; uso de corticoide antenatal; tipo de parto; tempo de bolsa rota; Apgar de 1º e 5º minutos; necessidade de reanimação na sala de parto; uso de ventilação mecânica; pressão média nas vias aéreas máxima nas primeiras 12h de vida; uso de surfactante e número de doses; presença de persistência do canal arterial; uso de aminas; necessidade de expansor de volume.

O desfecho primário foi a presença de HIC na evolução clínica do recém-nascido até os sete primeiros dias de vida. O recém-nascido foi

examinado por um médico que não fez parte do estudo, para detecção de HIC, conforme rotina já implantada no serviço.

As saturações regionais de oxigênio cerebral foram descritas por média, desvio padrão, percentil 5 e 95 dos registros realizados a cada 5 segundos por um período de 4 horas.

A velocidade sistólica e diastólica do fluxo sanguíneo cerebral foram descritas por média e calculado o índice de resistência (IR).

Os valores medidos pelo Doppler e da rSatO2 foram comparados entre os que desenvolveram HIC e os que não desenvolveram por meio do test t de Student para as médias e Qui quadrado para as proporções.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, em conformidade com o estabelecido na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pais de todos os recém-nascidos incluídos no estudo foram informados sobre o método e o objetivo do experimento, e que a pesquisadora manterá a privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos, preservando, também, o anonimato tanto dos pacientes quanto de seus responsáveis. Foi obtido um termo de consentimento informado assinado antes que das medições serem realizadas.

Tanto o uso de Doppler quanto da espectroscopia é seguro, e os riscos são praticamente inexistentes quando utilizados por profissional treinado. Um pequeno aumento da temperatura no local da aplicação do transdutor do Doppler ou do sensor de oximetria regional cerebral poderia ocorrer se utilizado sob condições não controladas. Os exames não envolveram equipamento laboratorial complicado e foram aplicados ao lado do leito do paciente.

Em relação aos benefícios, os dados obtidos com os exames permitirão a avaliação não invasiva da condição hemodinâmica cerebral e a monitorização

em tempo real dos eventos hemodinâmicos, além de não provocarem efeitos secundários.

Apesar dos exames não apresentarem riscos ou efeitos colaterais, a equipe permaneceu atenta a alterações inesperadas, adotando rotina de verificação do estado dos eletrodos e se certificando que tanto eles quanto o transdutor transfontanelar não fossem posicionados sobre lesões cutâneas. O paciente foi monitorizado continuamente conforme rotina do serviço. Na eventualidade de surgimento de alguma alteração inesperada, a sessão seria interrompida imediatamente.

Esse experimento poderá trazer importantes informações para o desenvolvimento de estratégias de monitorização não invasiva da hemodinâmica cerebral em recém-nascidos de muito baixo peso.

7 RESULTADOS

Durante o período do estudo nasceram 16.588 pacientes na unidade da Perinatal da Barra da Tijuca, 122 foram internados na UTI Neonatal do serviço dos quais 70 eram menores de 1500g, desses, eram elegíveis para a pesquisa 65 e participaram do trabalho 49 pacientes.

Em relação às perdas dos elegíveis, houve recusa dos responsáveis em participar do trabalho em três casos e 13 pacientes não puderam ter o exame realizado devido a problemas operacionais. Dos pacientes incluídos (49), três foram a óbito, dois com mais de 24h de vida e um nas primeiras 24h, que foi excluído por não ter realizado USTF de controle.

Todos os pacientes foram transportados do centro obstétrico para a UTI Neonatal em incubadora de transporte. Não houve diferença significativa em nenhuma variável pré-natal, na admissão ou no momento da realização dos exames entre o grupo que evoluiu ou não para HIC. As características dos pacientes estudados estão descritas na tabela 4 e demonstram que os grupos não se diferenciaram entre si em relação às características clínicas.

A distribuição do grau de HIC está descrita na Tabela 5.

Tabela 4: Características gerais da população estudada.

Variável	N (%)	HIC I a IV		
		Não	Sim	P valor
Tamanho da amostra	48 (100%)	34 (70,8%)	14 (29,2%)	
Admissão				
Sexo Masculino	32 (64,6%)	22 (69%)	10 (31%)	0,81
IG ao nascimento (sem Media (DP)	28,5	28,4 (2,4)	28,6 (3,2)	0,77
PN ao nascimento (g) (média mín-máx) (DP)	1050 (470-1495)	1066 (515-1495) (293)	1007 (555-1310) (288)	0,50
Corticoide antenatal ciclo completo	38	27 (79,4%)	11 (78,6%)	0,95
Parto cesáreo	44 (89,8%)	31 (91,2%)	13 (92,9%)	0,30
Apgar 5' < 7	7 (14,3%)	4 (11,8%)	3 (21,4%)	0,40
Gemelaridade	21 (42,9%)	14 (41,2%)	7 (50%)	0,58
Reanimação na SP com pressão positiva	35 (26,6%)	21 (61,8%)	14 (100%)	0,67
Hipotermia (TAX < 36,5°C)	34 (69,4%)	25 (73,5%)	9 (64,3%)	0,53
Hipotenso (PAM <30mmHg) na admissão	9 (18,4%)	6 (17,6%)	3 (21,4%)	0,56
Hto na admissão (%) (média mín-máx)	49,2	47,7 (35-63)	53,5 (40,7-65)	0,15
Uso de surfactante na admissão	24 (49%)	18 (52,9%)	6 (42,8%)	0,75
Uso de ventilação com pressão positiva após admissão	41 (83,7%)	27 (79,4%)	14 (100%)	0,23

Durante os exames				
Média do tempo de vida (h) (DP)	13,9 (5,7)	13,6 (5,2)	14,7 (6,2)	0,56
Hipotermia (TAX < 36,5°C)	34	25 (73,5%)	9 (64,3%)	0,73
Eco com PCA e RH	30 (63,3%)	20 (58,8%)	10 (71,4%)	0,41
Hipotenso (PAM <30mmHg)	9 (18,4%)	6 (17,6%)	3 (21,4%)	0,57
Ventilação invasiva	39 (79,6%)	25 (73,5%)	14 (100%)	0,20

IG: idade gestacional; PN: peso de nascimento; SP: sala de parto; TAX: temperatura axilar; PAM: pressão arterial sistêmica média; Hto: hematócrito; Eco: ecocardiograma; PCA: persistência do canal arterial; RH: repercussão hemodinâmica.

Os resultados obtidos nos exames de Doppler e de rSatO₂ foram descritos na Tabela 6 . Em relação ao exame com Doppler, a grande maioria dos pacientes (43 ou 87,8%) apresentou IR abaixo do valor de referência inferior nas primeiras 24 horas de vida. Dos que evoluíram para HIC, 93% apresentaram IR abaixo do valor de referência inferior. Dos que não evoluíram para HIC, 88% apresentaram IR abaixo do valor de referência inferior. Entretanto essa diferença não foi significativa (P >0,05). Nenhum paciente teve IR acima do valor de referencia superior 0,8.

Tabela 5: Resultado do US tardio.

Resultado US tardio	N
Normal	13 (26,5%)
HPVB	21 (42,8%)
HIC GI	8 (16,3%)
HIC GII	3 (6,2%)
HIC GIII	0

HIC GIV	3 (6,2%)
----------------	----------

HPVB: hipodensidade periventricular bilateral

Em relação a rSatO2, nove pacientes (18,4%) dos 48, tiveram mediana abaixo do valor de referencia inferior de 65% e dez pacientes (20,4%) acima do valor de referencia superior (85%). Dos que evoluíram para HIC (14), 3% apresentaram mediana de rSatO2 acima do valor de referência superior e 14,3% abaixo do valor de referência inferior. Dos que não evoluíram para HIC (34), 7% apresentaram mediana de rSatO2 acima do valor de referência superior e 5,9% abaixo do valor de referência inferior. Entretanto, não houve diferença significativa nestes resultados. A mediana dos desvios-padrões de rSatO2 foi significativamente diferente entre os grupos com e sem HIC (Tabela 6). Essas distribuições estão ilustradas na Figura 10.

Tabela 6: Resultados dos exames de Doppler e rSatO2.

Resultado dos exames	N = 48	HIC I a IV		P valor
		NÃO N = 34	SIM N = 14	
US inicial com HPV	N = 29 (59,2%)	N = 20 (58,8%)	N = 9 (64,2%)	0,72
Mediana da VS	0,27 (0,12-0,55)	28,1	24,6	0,11
Mediana da VD	0,11(0,09-0,16)	12	11	0,85
Mediana do IR	0,54 (0,2-0,73)	0,54	0,53	0,73
Mediana do rSatO2	78,7 (50,6-94,9)	76,5	76,7	0,75
Mediana do DP do rSatO2*	5,7 (2-27,3)	6,5	9	0,026*
Mediana P5 do rSatO2	69 (37-95)	65,9	64,5	0,75
Mediana P95 do rSatO2	85 (61-95) (p=0,75)	82,2	85	0,75

*p = 0,026 (teste de diferença de medianas)

HPVB: hipotransparência periventricular bilateral; VS: velocidade sistólica; VD: velocidade diastólica; IR: índice de resistência;

Quando analisamos os dados através das variáveis, observamos que ao categorizarmos os pacientes por IG de 28 semanas, peso de 1000g e uso de ventilação invasiva temos dados com diferenças significativas.

No caso da IG com corte em 28 semanas, temos 24 pacientes em cada grupo (maior e menor de 28 semanas), a média do rSatO₂ no grupo menor de 28 semanas é de 71,44% (DP 10,5) e no maior de 28 semanas de 81,51% (DP 8,34) com p valor de 0,01. (Tabela 7).

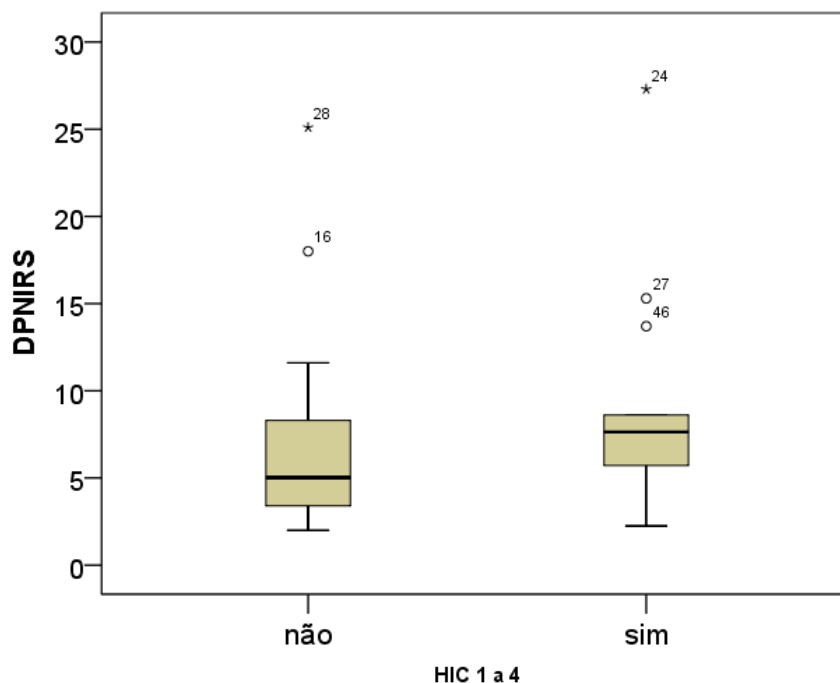


Figura 10: Gráfico do DP entre os pacientes com USTF tardio normal e HIC.

Quando fizemos o corte do peso em 1000g, tivemos 27 pacientes com mais de 1000g e 21 pacientes com menos de 1000g a média da rSatO₂ no grupo menor de 1000g é de 71,62% (DP 12,1) e no grupo maior de 1000g, a média da rSatO₂ foi de 80,28% (DP 7,56) com p valor de 0,04. (Tabela 8).

Em relação ao uso de ventilação invasiva, não houve diferença significativa nos valores do rSatO2 e IR nos grupos que necessitaram ou não de ventilação invasiva.

A presença de instabilidade hemodinâmica no ECO não causou diferença significativa nos resultados de rSatO2 ou no IR dos pacientes avaliados

Tabela 7: Resultados dos exames quando comparamos maiores e menores do que 28 semanas de IG:

Resultados	IG	N	Média	DP	P valor
MÉDIA rSatO2	.> 28	24	81.51	8.37	0,001*
	< 28	24	71.47	10.50	
DP rSatO2	.> 28	24	7.55	5.73	0,82
	< 28	24	7.20	4.90	
P5 rSatO2	.> 28	24	69.25	20.08	0,14
	< 28	24	61.28	17.30	
P95 rSatO2	.> 28	24	88.17	8.32	<0,01*
	< 28	24	78.48	9.39	
IR	.> 28	24	0.56	0.07	0,60
	< 28	24	0.51	0.09	

DP: desvio padrão; rSatO2: saturação regional de O2 cerebral. P5: percentil 5 do rSatO2. P95: percentil 95 do rSatO2. IR: índice de resistência. (p<0,05 diferença de medias)

Tabela 8: Resultados dos exames quando comparamos os menores e maiores de 1000g

Resultado	Peso (g)	N	Média	DP	P valor
MÉDIA rSatO2	.> 1000	27	80.28	7.56	0,004*
	< 1000	21	71.62	12.11	
DP rSatO2	.> 1000	27	7.59	5.37	0,747
	< 1000	21	7.10	5.26	
P5 rSatO2	.> 1000	27	67.37	18.56	0,377
	< 1000	21	62.50	19.51	
P95 rSatO2	.> 1000	27	87.59	6.53	<0,01*
	< 1000	21	77.86	11.13	
IR	.> 1000	27	0.55	0.055	0,10
	< 1000	21	0.51	0.108	

DP: desvio padrão; rSatO2: saturação regional de O2 cerebral. P5: percentil 5 do rSatO2. P95: percentil 95 do rSatO2. IR: índice de resistência.

8 DISCUSSÃO

O estudo da circulação cerebral é de extrema importância nos recém nascidos de muito baixo peso. Muitas questões ainda são controversas e diversos mecanismos implicados na ocorrência de HIC podem ser melhores esclarecidos.

Nosso trabalho objetivou estudar o comportamento do fluxo sanguíneo cerebral através do Doppler e da rSatO2, nas primeiras horas de vida em recém nascidos de muito baixo peso, na tentativa de verificar alterações que pudessem estar associadas a HIC. Utilizamos simultaneamente as duas técnicas, na tentativa de obter dados complementares.

Os exames foram realizados por um investigador, em uma UTI Neonatal, em condições semelhantes para minimizar a variabilidade principalmente na aquisição do sinal de Doppler. A amostra foi de todos os recém nascidos de muito baixo peso admitidos num determinado período, com poucas exclusões ou perdas (6 exclusões e 16 perdas por problemas operacionais). Uma

limitação dos nossos resultados é, sem dúvida, o tamanho da amostra que levou a um pequeno número de HIC na população estudada, 14 em 48 pacientes.

Em nosso estudo não houve diferença significativa entre o grupo que evoluiu com HIC versus o grupo controle em relação às características maternas e de assistência na admissão assemelhando-se ao trabalho de Verhagen et al. Porém nesse mesmo trabalho, foi demonstrada a relação entre um menor fluxo cerebral nas primeiras duas semanas de vida e a HIC, os autores concluíram que independente do grau de HIC, a perfusão cerebral é persistentemente diminuída nesses pacientes mesmo em hemorragias leves (15).

A correlação entre alteração hemodinâmica cerebral e posterior lesão hemorrágica ou isquêmica, medida através das velocidades de fluxo sanguíneo e o IR pelo Doppler, já foi demonstrada em vários trabalhos. Ment et al demonstrou uma diminuição do fluxo cerebral em pacientes que evoluíram para HIC. Assis et al observou menores IR em pacientes com HIC grave quando comparados ao grupo controle (3,11,74).

Se observarmos apenas o IR dos nossos pacientes que evoluíram com HIC acima de grau II (seis casos, sendo três Grau II e três Grau IV), cinco dos seis tiveram IR abaixo do valor de referência, como descrito em outros trabalhos. (3,75).

Chamou nossa atenção o fato dos valores de IR terem ficado abaixo da média observada normalmente nos estudos e na prática clínica, embora os valores de referência de IR nos prematuros de muito baixo peso não tenham sido determinados ainda, alguns trabalhos já demonstram que pode haver grande variabilidade nesses valores. No estudo de Gabriel et al, o IR foi medido em recém nascidos de muito baixo peso e mostrou-se acima da média do IR encontrada por nós, embora nesse mesmo estudo, o IR tenha estado mais baixo no grupo com HIC (11). No estudo de Goossen et al, foi feita a medida do IR em recém nascidos menores de 29 semanas nas artérias cerebrais nos primeiros três dias de vida e posteriormente após uma semana de vida, os valores do IR se mostraram mais altos do que achamos no nosso estudo.

Nesse mesmo estudo também foi realizado um levantamento dos valores de IR em estudos prévios, onde observamos que um autor chegou a valores de IR mais próximos dos nossos, Blankenberg et al (76–79). Por outro lado estudos demonstraram uma tendência à diminuição do IR com aumento da IG (49,80). Em bebês a termo, a incidência de IR baixo nas primeiras horas de vida se correlaciona com um mau prognóstico neurológico mais tardiamente, podendo ser um preditor de asfixia perinatal (81).

Nós não conseguimos observar se houve uma tendência a aumento ou diminuição do IR com o tempo uma vez que o US de controle não foi realizado com Doppler, apenas mostrou a presença ou não de HIC. Como no nosso trabalho, não houve diferença significativa do IR nos grupos com HIC e controle, e como os valores de referência nesse grupo de paciente é bastante variado, não achamos nenhum dado fisiológico que justifique esse achado.

Já em relação aos valores de rSatO₂, apenas um paciente apresentou a média de rSatO₂ acima do valor máximo de referência que utilizamos de 85% e dois apresentaram média abaixo do valor mínimo de referência que utilizamos de 65%. Na literatura existe uma tendência a aceitar o valor de 85% como o máximo de normalidade, já o valor mínimo varia conforme o estudo entre 55-65% (67,82,83). Alguns estudos mostram a correlação entre alteração do fluxo cerebral através da medida do rSatO₂ nos pacientes que evoluíram para HIC.(70)

Baik et al mostrou no seu estudo que os neonatos no grupo que evoluiu para HIC, apresentaram menor valor significativamente estatístico de rSatO₂ cerebral, do que os do grupo que não evoluiu para HIC durante os primeiros minutos de transição da vida intra uterina para a extra uterina (70).

Nosso trabalho mostrou uma tendência a um maior desvio padrão (DP) no grupo de pacientes que evoluiu para HIC de qualquer grau, com diferença significativa em relação ao grupo controle, demonstrando uma tendência a heterogeneidade ou maior variabilidade dos valores de rSatO₂ nesses pacientes corroborando com os resultados obtidos no SafeBoosC (84).

Os primeiros dias após o nascimento são de particular importância, e a adaptação circulatória ao nascimento pode ser problemática. Os fatores pós-natais têm se mostrado associados com a lesão cerebral: e as evidências clínicas e experimentais sugerem que a hiperoxigenação é perigosa devido à falta de sistema de defesa antioxidante desses bebês.

O trabalho SafeBoosC phase II Trial, um ensaio clínico I randomizado e duplo cego, monitorou a rSatO₂ através da rSatO₂ nas primeiras 72h de vida dos prematuros de extremo baixo peso, e utilizando um protocolo de tratamento, diminuiu a exposição cerebral desses pacientes a episódios de hipoxemia e hiperoxia cerebrais. Houve diminuição da incidência de déficits neurológicos da ordem de 5%, isto é, passou de 25% para 20% a incidência dessas patologias, mas não houve efeito na mortalidade desses pacientes. O tempo de oxigenação acima ou abaixo da referência, que nesse caso foi usado entre 55-85%, se correlacionou com um pior prognóstico neurológico com dois anos de idade. Os autores concluíram que utilizar a rSatO₂ como ferramenta para mudança de intervenção no paciente pode melhorar o desfecho neurológico com dois anos de idade. A próxima fase dessa Trial, terá como desfecho primário a sobrevida sem déficits neurológicos e incluirá 4000 recém-nascidos.(66,84)

Já foi demonstrado que a monitorização contínua cerebrovascular através da rSatO₂ e do Doppler permite a determinação da PAM ideal nesses RNMBP. Desvios nessa PAM para baixo foram observados nos pacientes que foram a óbito e desvios para cima nos que evoluíram com HIC mais grave (85). Não encontramos diferença significativa na média da PAM nos pacientes dos grupos com e sem HIC.

Greisen G et al levantam a questão sobre o custo benefício do uso da rSatO₂ em neonatologia, de um lado a possibilidade de monitorização cerebral contínua como vantagem e do outro lado a utilização de um aparelho que mede a oximetria cerebral cujo uso seria suportado por evidências falhas, opinião de especialistas ou por marketing ativo. As consequências incluem distúrbios desnecessários e riscos a um grupo de pacientes vulneráveis e depleção dos já escassos recursos da saúde (71).

Conclusão: Não observamos alterações no Doppler e rSatO2 nas primeiras horas de vida em relação a HIC. Nossos dados mostraram somente uma maior variabilidade na rSatO2 e uma tendência a um baixo IR antecedendo a HIC . Sugerimos que um maior tamanho amostral poderá confirma as tendências observadas. (86)

9 ORÇAMENTO

Os materiais necessários à execução do experimento foram de responsabilidade dos pesquisadores.

REFERÊNCIAS

1 VOLPE, Joseph J. Brain injury in the premature infant: from pathogenesis to prevention. **Brain And Development**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.519-534, dez. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440796>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

2 STOLL, B. J. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, [s.l.], v. 126, n. 3, p.443-456, 23 ago. 2010. American Academy of Pediatrics (AAP). Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/126/3/443..info>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

3 ASSIS, Marcelo Cardoso de; MACHADO, Helio Rubens. Ecografia transfontanelar com fluxo a cores em recém-nascidos prematuros. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.68-74, mar. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004282X2004000100012&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2016.

4 PRYDS, O. et al. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 115, n. 4, p.638-645, out. 1989. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347689803014>>. Acesso em: 25 jan. 2016.

5 MEEK, J. H et al. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. **Archives Of Disease In Childhood - Fetal And**

Neonatal Edition, [s.l.], v. 81, n. 1, p.15-18, 1 jul. 1999. Disponível em: <<http://fn.bmj.com/content/81/1/F15>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

6 MENT, Laura R. et al. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 121, n. 5, p.776-783, nov. 1992. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347605819158>>. Acesso em: 21 jan. 2016.

7 OSBORN, David A.; EVANS, Nick; KLUCKOW, Martin. Hemodynamic and Antecedent Risk Factors of Early and Late Periventricular/Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. **Pediatrics**, S.l., v. 112, n. 1, p.242-302, 01 jul. 2003. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/112/1/33>>. Acesso em: 15 fev. 2016.

8 SOUL, Janet S et al. Fluctuating Pressure-Passivity Is Common in the Cerebral Circulation of Sick Premature Infants. **Pediatric Research**, [s.l.], v. 61, n. 4, p.467-473, abr. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515873>>. Acesso em: 01 fev. 2016.

9 FUTAGI, Yasuyuki et al. Neurodevelopmental Outcome in Children With Intraventricular Hemorrhage. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.219-224, mar. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504792>>. Acesso em: 13 mar. 2016.

10 VOLPE, Joseph J. **Neurology of the Newborn**. 5. ed. Toronto: Elsevier, 2008. 1120 p.

11 GABRIEL, Marta Lúcia; PIATTO, Vânia Belintani; SOUZA, Antônio Soares. Aplicação clínica da ultrassonografia craniana com Doppler em neonatos prematuros de muito baixo peso. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 43, n. 4, p.213-218, ago. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842010000400003>. Acesso em: 15 mar. 2016.

12 MIAL-ALLEN, Vivienne M. et al. Blood Pressure Fluctuation and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant of Less Than 31 Weeks' Gestation. **Pediatrics**, S.l., v. 83, n. 5, p.657-661, 01 maio 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717280>>. Acesso em: 17 mar. 2016.

13 VUTSKITS, Laszlo. Cerebral blood flow in the neonate. **Pediatric Anesthesia**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.22-29, 15 nov. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.12307/abstract;jsessionid=333DBFC7AE87E29769CA4305AEF84642.f04t04>>. Acesso em: 29 jan. 2016.

14 NIRS in the NICU. **The INVOS™ Cerebral / Somatic oximeter**, 2010.

15 VERHAGEN, E. A. et al. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhages. **Stroke**, [s.l.], v. 41, n. 12, p.2901-2907, 21 out. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966409>>. Acesso em: 25 abr. 2016.

16 ROCHE-LABARBE, Nadège et al. Noninvasive optical measures of CBV, StO₂, CBF index, and rCMRO₂ in human premature neonates' brains in the first six weeks of life. **Human Brain Mapping**, [s.l.], v. 31, n. 3, p.341-352, 31 jul. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650140>>. Acesso em: 11 abr. 2016.

17 WORLD HEALTH ORGANIZATION (Usa). **Preterm birth**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>>. Acesso em: 27 ago. 2016.

18 WORLD HEALTH ORGANIZATION (Usa). **Global Health Observatory visualizations: Child mortality**. 2015. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.CHILDCODv?lang=en>>. Acesso em: 27 ago. 2016.

19 USA. EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. . **Preterm Labor and Birth: Overview**. 2016. Disponível em: <<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preterm/Pages/default.aspx>>. Acesso em: 27 ago. 2016.

20 ROCHE, Alex F.. **Executive summary of workshop to consider low birthweight in relation to the revision of the NCHS growth charts for infancy (birth-3 years)**. Hyattsville: National Center For Health Statistics (u.s.), 1994. 14 p. Prepared under professional services contract #0009430587 Project # NM93.3. Disponível em: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5776>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

21 NORNES, Helge; GRIP, Arne; WIKEBY, Per. Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. **Journal Of Neurosurgery**, [s.l.], v. 50, n. 2, p.145-151, fev. 1979. Disponível em: <<http://thejns.org/doi/10.3171/jns.1979.50.2.0145>>. Acesso em: 05 abr. 2016.

22 PAPILE, Lu-ann et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 92, n. 4, p.529-534, abr. 1978. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347678802820>>. Acesso em: 27 mar. 2016.

23 MARLOW, N. et al. Motor and Executive Function at 6 Years of Age After Extremely Preterm Birth. **Pediatrics**, [s.l.], v. 120, n. 4, p.793-804, 1 out. 2007. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/793..info>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

24 MOORE, T. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. **BMJ**, [s.l.], v. 345, n. 043, p.7961-7961, 4 dez. 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7961/related>>. Acesso em: 31 jan. 2016.

25 MARLOW, N et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. **Archives Of Disease In Childhood - Fetal And Neonatal Edition**, [s.l.], v. 99, n. 3, p.181-188, 6

mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604108>>. Acesso em: 31 mar. 2016.

26 MARLOW, Neil et al. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 352, n. 1, p.9-19, 6 jan. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635108>>. Acesso em: 28 mar. 2016.

27 LARROQUE, B et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. **Archives Of Disease In Childhood - Fetal And Neonatal Edition**, [s.l.], v. 89, n. 2, p.139-144, 1 mar. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14977898>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

28 ANCEL, Pierre-yves; GOFFINET, François. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. **Bmc Pediatrics**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-8, 9 abr. 2014. Disponível em: <<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-97>>. Acesso em: 01 abr. 2016.

29 GRAY, Henry. **Anatomy of the human body**. 20. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918, 2000. 1396 p.

30 HAMBLETON, G.; WIGGLESWORTH, J. S.. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. **Archives Of disease In Childhood**, S.l., v. 51, n. 9, p.651-659, set. 1976. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546235/>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

31 BASSAN, Haim. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. **Clinics In Perinatology**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.737-762, dez. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944833>>. Acesso em: 17 abr. 2016.

32 MULLAART, Reinier A. et al. Cerebral blood flow velocity and pulsation in neonatal respiratory distress syndrome and periventricular hemorrhage. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.118-125, fev. 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899496002913>>. Acesso em: 19 abr. 2016.

33 BALLABH, Praveen. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. **Clinics In Perinatology**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.47-67, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24524446>>. Acesso em: 18 abr. 2016.

34 BREW, N.; WALKER, D.; WONG, F. Y.. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. **Ajp: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s.l.], v. 306, n. 11, p.773-786, 19 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647591>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

35 MCCREA, Heather J.; MENT, Laura R.. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. **Clinics In Perinatology**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.777-792, dez. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026340>>. Acesso em: 21 abr. 2016.

36 INTRAPIROMKUL, Jarunee et al. Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: Comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging. **Journal Of Neuroradiology**, [s.l.], v. 40, n. 2, p.81-88, maio 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633043>>. Acesso em: 23 abr. 2016

37 SALONIA, Rosanne et al. The Utility of Near Infrared Spectroscopy in Detecting Intracranial Hemorrhage in Children. **Journal Of Neurotrauma**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.1047-1053, 10 abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098538>>. Acesso em: 24 abr. 2016.

38 GREISEN, Gorm. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. **Early Human Development**, [s.l.], v. 81, n. 5, p.423-428, maio 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935919>>. Acesso em: 25 abr. 2016.

39 CHEMTOB, S. et al. Changes in cerebrovascular prostaglandins and thromboxane as a function of systemic blood pressure. Cerebral blood flow autoregulation of the newborn. **Circulation Research**, [s.l.], v. 67, n. 3, p.674-682, 1 set. 1990. Disponível em: <<http://circres.ahajournals.org/content/67/3/674.long>>. Acesso em: 26 abr. 2016.

40 BØRCH, Klaus; LOU, Hans C; GREISEN, Gorm. Cerebral white matter blood flow and arterial blood pressure in preterm infants. **Acta Paediatrica**, [s.l.], v. 99, n. 10, p.1489-1492, 4 maio 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456278>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

41 LAMPE, Renée et al. Mathematical Modelling of Cerebral Blood Circulation and Cerebral Autoregulation: Towards Preventing Intracranial Hemorrhages in Preterm Newborns. **Computational And Mathematical Methods In Medicine**, [s.l.], v. 2014, p.1-9, 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/cm/mm/2014/965275/>>. Acesso em: 28 abr. 2016.

42 HAHN, G. H. Testing impact of perinatal inflammation on cerebral autoregulation in preterm neonates: evaluation of a noninvasive method. **Danish Medical Journal**, S.l., v. 60, n. 4, p.28-46, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651728>>. Acesso em: 30 abr. 2016.

43 PRYDS, O.; EDWARDS, A. D. Cerebral blood flow in the newborn infant. **Archives Of Disease In Childhood**, S.l., v. 74, n. 1, p.63-69, jan. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2528314/>>. Acesso em: 01 maio 2016.

44 ARANHA, Carlos Alberto; LEDERMAN, Henrique Manoel; SEGRE, Conceição A.M. Color doppler evaluation of the influence of type of delivery, sex, postnatal age and time post feeding on full term healthy newborns cerebral blood flow. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.463-473, jun. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623445>>. Acesso em: 02 maio 2016.

45 MONTEIRO, A. et al. O Doppler colorido na avaliação do fluxo arterial cerebral em recém-natos normais. **Radiologia Brasileira**, S.l., v. 32, n. 1, p.11-19, jan. 1999. Disponível em: <<http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/lil-254437>>. Acesso em: 03 maio 2016.

46 FITZGERALD, D. E; DRUMM, J. E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **British Medical Journal**, S.l., v. 3, n. 2, p.1450-1451, dez. 1977. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1632644/>>. Acesso em: 04 maio 2016.

47 BADA, Henrietta S. et al. Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 95, n. 5, p.775-779, nov. 1979. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/490249>>. Acesso em: 06 maio 2016.

48 DEEG, K. H.; RUPPRECHT, T. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. **Pediatric Radiology**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.71-78, jan. 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646587>>. Acesso em: 06 maio 2016

49 ANDO, Yukinori; TAKASHIMA, Sachio; TAKESHITA, Kenzo. Postnatal changes of cerebral blood flow velocity in normal term neonates. **Brain And Development**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.525-528, jan. 1983. Disponível em: <[http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(83\)80054-0/fulltext](http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(83)80054-0/fulltext)>. Acesso em: 07 maio 2016.

50 WIKIPEDIA (Brasil). **Christian Doppler**. 2016. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Christian_Doppler>. Acesso em: 27 ago. 2016.

51 KCHOUK, H. **Effect Doppler**. *Médecine Foetale Échographie en Gynécologie*, 1991:7:42-46.

52 GARRETT, W J; KOSSOFF, G; WARREN, P S. Cerebral ventricular size in children: a two-dimensional ultrasonic study.. **Radiology**, [s.l.], v. 136, n. 3, p.711-715, set. 1980. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7403552>>. Acesso em: 08 maio 2016.

53 CARRERA, José M. Progress of Perinatal Medicine in Spain. **Journal Of Health & Medical Informatics**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.1-7, 2013.

54 WIKIPEDIA (Usa). **Arterial resistivity index**. 2016. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Arterial_resistivity_index>. Acesso em: 27 ago. 2016.

55 RAJU, Tonse N.k.. Cerebral Doppler studies in the fetus and newborn infant. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 119, n. 2, p.165-174, ago. 1991. Disponível em: <[http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(05\)80722-X/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(05)80722-X/fulltext)>. Acesso em: 10 maio 2016.

56 STEGGERDA, Sylke J. et al. Neonatal cranial ultrasonography: How to optimize its performance. **Early Human Development**, [s.l.], v. 85, n. 2, p.93-99, fev. 2009. Disponível em: <[http://www.earlyhumandevelopment.com/article/S0378-3782\(08\)00634-8/fulltext](http://www.earlyhumandevelopment.com/article/S0378-3782(08)00634-8/fulltext)>. Acesso em: 11 maio 2017.

57 LIMA, Alexandre; BAKKER, Jan. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.341-351, set. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000300013>. Acesso em: 13 maio 2017.

58 MCCLURE, W. Fred. 204 Years of near Infrared Technology: 1800–2003. **Journal Of Near Infrared Spectroscopy**, [s.l.], v. 11, n. 6, p.487-518, dez. 2003. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1255/jnirs.399>>. Acesso em: 14 maio 2016.

59 BEN-GERA, Itamar; NORRIS, Karl H.. Direct Spectrophotometric Determination of Fat and Moisture in Meat Products. **Journal Of Food Science**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.64-67, jan. 1968. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.13652621.1968.tb00885.x/abstract>>. Acesso em: 16 maio 2016

60 JOBSIS, F.. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. **Science**, [s.l.], v. 198, n. 4323, p.1264-1267, 23 dez. 1977. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/198/4323/1264.long>>. Acesso em: 17 maio 2016.

61 PASQUINI, Celio. Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.198-219, abr. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532003000200006>. Acesso em: 18 maio 2016.

62 VAN BEEKVELT, Mireille C. P. et al. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. **Journal Of Applied Physiology**, S.l., v. 90, n. 2, p.511-519, 1 fev. 2001. Disponível em: <<http://jap.physiology.org/content/90/2/511>>. Acesso em: 20 maio 2016.

63 BAKKER, Akke et al. Near-Infrared Spectroscopy. **Applied Aspects Of Ultrasonography In Humans**, [s.l.], p.65-88, 25 abr. 2012. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/applied-aspects-of-ultrasonography-in-humans/near-infrared-spectroscopy>>. Acesso em: 21 maio 2016.

64 NOORI, Shahab et al. Changes in Cardiac Function and Cerebral Blood Flow in Relation to Peri/Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 164, n. 2, p.264-270, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183212>>. Acesso em: 23 maio 2016

65 HYTTEL-SORENSEN, S. et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. **BMJ**, [s.l.], v. 350, n. 05, p.7635-7635, 5 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/350/bmj.g7635>>. Acesso em: 25 maio 2016.

66 PELLICER, Adelina et al. The SafeBoosC Phase II Randomised Clinical Trial: A Treatment Guideline for Targeted Near-Infrared-Derived Cerebral Tissue Oxygenation versus Standard Treatment in Extremely Preterm Infants. **Neonatology**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.171-178, ago. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921600>>. Acesso em: 27 maio 2016.

67 HYTTEL-SØRENSEN, Simon et al. Clinical use of cerebral oximetry in extremely preterm infants is feasible. **Danish Medical Journal**, S.l., v. 60, n. 1, p.33-45, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23340184>>. Acesso em: 31 maio 2016.

68 MARIN, Terri; MOORE, James. Understanding Near-Infrared Spectroscopy. **Advances In Neonatal Care**, [s.l.], v. 11, n. 6, p.382-388, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123468>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

69 GREISEN, G.; LEUNG, T.; WOLF, M.. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? **Philosophical Transactions Of The Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [s.l.], v. 369, n. 1955, p.4440-4451, 17 out. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006900>>. Acesso em: 05 jun. 2016.

70 BAIK, Nariae et al. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter?. **Archives Of Disease In Childhood - Fetal And Neonatal Edition**, [s.l.], v. 100, n. 5, p.422-427, 11 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066762>>. Acesso em: 06 jun. 2016.

71 FRIES, Michael et al. Increases in tissue Pco₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow*. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.446-452, fev. 2006. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=16424727>>. Acesso em: 07 jun. 2016.

72 HILL, Alan; VOLPE, Joseph J.. Decrease in Pulsatile Flow in the Anterior Cerebral Arteries in Infantile Hydrocephalus. **Pediatrics**, S.l., v. 69, n. 1, p.4-7, jan. 1982. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/69/1/4.long>>. Acesso em: 10 jun. 2016.

73 TAYLOR, G.A.. Doppler of the neonatal and infant brain. In: RUMACK, C.M.; WILSON, S.R.; CHARBONEAU, J.W. (Ed.). **Diagnostic ultrasound**. St Louis: Mosby, 1998. p. 1503-1525.

74 MENT, Laura R. et al. Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: Timing and cerebral blood flow changes. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.419-425, mar. 1984. Disponível em: <[http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(84\)81109-9/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(84)81109-9/fulltext)>. Acesso em: 11 jun. 2016.

75 ARGOLLO, Nayara; LESSA, Ines; RIBEIRO, Suely. Medidas do índice de resistência ao Doppler craniano em recém-nascidos pré-termo com lesão da substância branca cerebral. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 82, n. 3, p.221-226, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300012&script=sci_abstract&tIng=pt>. Acesso em: 13 jun. 2016.

76 SIEGEL, Marilyn J.. **Ultra-Sonografia Pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2003. 690 p.

77 VERHAGEN, E. A. et al. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhages. **Stroke**, [s.l.], v. 41, n. 12, p.2901-2907, 21 out. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966409>>. Acesso em: 25 abr. 2016.

78 KORRAA, Afaf et al. Impact of kangaroo mother care on cerebral blood flow of preterm infants. **Italian Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.40-43, 13 nov. 2014. Disponível em: <<https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-014-0083-5>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

79 D'ANDREA, Antonello et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. **World Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.383-400, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958690/>>. Acesso em: 01 ago. 2016.

80 HORGAN, JG et al. Absolute intracranial blood-flow velocities evaluated by duplex Doppler sonography in asymptomatic preterm and term neonates. **American Journal Of Roentgenology**, [s.l.], v. 152, n. 5, p.1059-1064, maio 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2650480>>. Acesso em: 21 jun. 2016.

81 KUDREVIČIENĖ, Aušrelė et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of the brain in hypoxic full-term newborns. **Medicina (kaunas)**, S.l., v. 49, n. 1, p.42-49, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652717>>. Acesso em: 3 jun. 2016.

82 HYTTEL-SORENSEN, S. et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. **BMJ**, [s.l.], v. 350, n. 05, p.7635-7635, 5 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/350/bmj.g7635>>. Acesso em: 25 maio 2016.

83 ALDERLIESTEN, Thomas et al. Cerebral Oxygenation, Extraction, and Autoregulation in Very Preterm Infants Who Develop Peri-Intraventricular Hemorrhage. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 162, n. 4, p.698-704, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140883>>. Acesso em: 18 jun. 2016.

84 HYTTEL-SØRENSEN, Simon et al. A phase II randomized clinical trial on cerebral near-infrared spectroscopy plus a treatment guideline versus treatment as usual for extremely preterm infants during the first three days of life (SafeBoosC): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.120-128, maio 2013. Disponível em: <<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-14-120>>. Acesso em: 7 jul. 2016.

85 COSTA, Cristine Sortica da et al. Monitoring of Cerebrovascular Reactivity for Determination of Optimal Blood Pressure in Preterm Infants. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 167, n. 1, p.86-91, jul. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891381>>. Acesso em: 08 jan. 2016

86 KENOSI, M et al. Current research suggests that the future looks brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. **Acta Paediatrica**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.225-231, 29 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557591>>. Acesso em: 29 jan. 2016.

ANEXO1: TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**“Doppler e espectroscopia cerebrais como fatores de prognóstico na hemorragia intracraniana em recém-nascidos de muito baixo peso”**

Pesquisadores: Dra. Luciene Ferreira do Amaral Nacif – cel: 98796-1234
Prof. Dr. José Maria Lopes
Instituto Nacional de Saúde da Mulher e da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira.
Endereço: Avenida Rui Barbosa, 76 – Flamengo – Rio de Janeiro.

Nome _____ do _____ paciente:

Prontuário: _____

Prezado participante ou responsável,

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Doppler e espectroscopia cerebrais como fatores de prognóstico na hemorragia intracraniana em recém-nascidos de muito baixo peso”, pois seu filho (a) nasceu com peso menor ou igual a 1.500g.

O objetivo central do estudo é: analisar se os exames de Doppler e Espectroscopia, que verificam o fluxo de sangue que passa na cabeça do seu bebê, estão correlacionados com a hemorragia intracraniana. Esse conhecimento é importante para evitar problemas no futuro, como dificuldade para respirar, para se movimentar, para falar entre outras coisas.

Serão realizados dois exames no bebê: o Doppler e a espectroscopia. O Doppler utilizado como rotina nos primeiros 7 dias, será realizado mais uma vez durante a pesquisa juntamente com a espectroscopia. Ambos os exames

serão realizados sem alterar a rotina assistencial da criança e sem precisar mudá-la de leito ou de posição.

O Doppler é um exame que dura poucos minutos, com uma extremidade do aparelho pequena e limpa que será aplicada na região da cabeça da criança. O aparelho utilizado é o ACUSON Cypress – Siemens.

A espectroscopia será realizada durante um intervalo de 4 horas seguidas durante as primeiras 24 horas de vida, consiste em uma placa mole, lisa e retangular com adesivo descartável colocado na frente da criança e que mostrará os valores de oxigenação cerebral. O nome do aparelho que faz essa medida é o INVOS – COVIDEN – 3500.

Os exames não provocam dor, nem choque, não fazem barulho e não são pesados.

Além desses exames, os parâmetros de outros monitores que estarão sendo usados por orientação da rotina de assistência, também serão coletados

Os riscos dos exames se relacionam com a possibilidade de um pequeno aumento da temperatura no local de aplicação, entretanto esse risco será minimizado, uma vez que os exames serão realizados por um profissional treinado e sob a monitorização contínua da criança.

Em relação aos benefícios, os resultados deste estudo permitirão um maior conhecimento sobre os fatores que podem causar a hemorragia intracraniana e assim melhorar a assistência aos bebês.

A participação dele (a) é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não que ele (a) participe, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Ele (ela) não será penalizado de nenhuma maneira caso você decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Os resultados serão divulgados em dissertação, eventos e artigos científicos.

Qualquer dado que possa identificar seu filho (a) será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o material será armazenado em local seguro.

Você receberá uma via idêntica a esse documento assinada pelo pesquisador do estudo.

A participação do seu filho (a) no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela participação do seu filho (a) no estudo.

Garante-se o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre a participação do seu filho (a) e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira se encontra as disposições para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Na qualidade de **responsável legal**, eu,

_____, como

_____ (grau de parentesco) autorizo a participação do meu filho/a

nesta pesquisa.

Assinatura _____

Data _____ Telefone _____

Assentimento _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome _____

Assinatura _____

ANEXO 2: FICHA DE COLETA DE DADOS

Doppler e espectroscopia cerebrais como fatores de prognóstico na hemorragia intracraniana em recém-nascidos de muito baixo peso.

Identificação:

1) Nome do paciente:

2)

Identificação do paciente:

3) Data de nascimento: ____ / ____ / 2015 4) Hora de nascimento: ____:____

História Obstétrica:

5) Idade materna: _____ anos. 6) Pré natal: _____ consultas

7) Sorologias maternas:

Rubéola	Herpes	CMV	HIV	Toxo	VDR
G	G	G	G	G	G
M	M	M	M	M	M

8) Comorbidades maternas:

HAS	DM	ITU	Corioamnionite	Swabb SGB
()S	()S	()S	()S (()S (

()N	()N	()N)N)N
------	------	------	----	----

9) Medicações :

() Corticoide: () ciclo completo () ciclo incompleto () ATB

() Profilaxia SGB () Sulfato Mg () Heparina () Anti-HAS

() Anti-DM () Hormônios tireoidianos () Cremes vaginais

10) Alteração

USG: _____

11) Observações:

História do nascimento:

12) Tipo de parto: () Cesárea – Indicação:

() Normal () Fórceps

13) Tempo de BR: _____:_____ h 14) Sinais de sofrimento: () S ()N

15) Gemelaridade: () S () N 16) Quantos: _____ 17) Apgar: _____/_____/_____

18) Reanimação na SP: () Nenhuma () FiO2: _____%

() O2 inalat () VPP + Masc () NEOPUFF () VPP + TOT

() Aspiração traqueal () Drogas () Surfactante.

19) Observações:

Dados do RN:

20) Sexo: () F () M 21) PN: _____g 22) PC: _____cm

23) C: _____ cm 24) IG: _____ semanas: () Ballard ()

USG

46) Espectroscopia cerebral:

47) Intercorrências durante o
exame: _____

Exames complementares durante a internação:

48) 1^a USTF: data: _____ / _____ / 2015 Resultado: ()
normal

() HIC G1 () HIC G2 () HIC G3 () HIC G4 () LPV

Velocidade sistólica: _____ Velocidade diastólica: _____ IR:

49) USTF (intermediária): data: _____ / _____ / 2015 Resultado: ()
normal

() HIC G1 () HIC G2 () HIC G3 () HIC G4 () LPV

Velocidade sistólica: _____ Velocidade diastólica: _____ IR:

50) última USTF: data: _____ / _____ / 2015 Resultado: ()
normal () HIC G1 () HIC G2 () HIC G3 () HIC G4 ()
LPV

Velocidade sistólica: _____ Velocidade diastólica: _____ IR:

51) Observações sobre USTF:

52) 1^o ECO: data: _____ / _____ / 2015 Resultado: ()
normal

() CIA () CIV () PCA: () com reperc. () sem
reperc.

() HAP: () pequena () significativa

53) último ECO: data: _____ / _____ / 2015 Resultado: ()
normal

() CIA () CIV () PCA: () com reperc. () sem
reperc.

() HAP: () pequena () significativa

54) Observações sobre ECO:

55) Alta hospitalar: Tempo de vida: _____ dias

() **Transferência** () **óbito: data** ____ / ____ / **2015 causa:** _____

