

Hemorragia Intraperiventricular no Recém-Nascido de Muito Baixo Peso 1994-1996

JOSÉ NONA, ISABEL LANÇA, ÁLVARO BIRNE, CONCEIÇÃO FARIA, A. MARQUES VALIDO

Serviço de Pediatria da Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Resumo

Objectivos: Avaliar a incidência de HIPV/IPE no RN MBP e a sua correlação com o desenvolvimento neuromotor após os 12 meses de idade corrigida.

Material e Métodos: Foi efectuada a análise retrospectiva de todos os processos clínicos dos RN MBP com diagnóstico ecotomográfico de HIPV internados na UCIN da MAC durante 3 anos consecutivos (01/01/1994 a 31/12/1996).

Foram utilizadas as classificações de Volpe e de Papile, Burstein et al.

Na análise estatística comparativa entre sobreviventes / óbitos utilizou-se o método do Qui Quadrado.

Procedeu-se igualmente à revisão dos processos clínicos dos sobreviventes seguidos na consulta de neonatologia (CPMAC) no que diz respeito à avaliação do desenvolvimento neuromotor.

Foram excluídos deste estudo os RN com avaliação exclusiva inferior a 1 ano de idade corrigida.

Resultados: Entre 01/01/94 e 31/12/96 foram internados na UCIN da MAC 313 RN MBP. Destes, 30% (95/313) apresentaram HIPV. A incidência global da HIPV de grau III e IV (IPE) foi respectivamente de 6% e 4%.

A maior incidência desta patologia verificou-se relacionada com Pn < 1000 gr. e com IG < 28 semanas.

Ao estudarmos exclusivamente a nossa população com HIPV verificámos que em 63% dos casos o peso de nascimento foi inferior a 1000 gramas, o peso mínimo foi de 550 gramas e a mediana foi de 920 gramas. Ao efectuarmos a análise estatística comparativa entre sobreviventes e óbitos com HIPV verificámos maior incidência no grupo dos óbitos (estatisticamente significativa) de RN com IG < 28 semanas e de RN com hemorragia grave (grau III e IPE).

Verificámos como causa de morte em 38% dos óbitos a HIPV/IPE.

Foram seguidos regularmente na nossa consulta externa 62% dos sobreviventes (39/63).

A incidência global de lesão motora após o ano de idade corrigida foi de 23%. A incidência de lesão motora grave no grupo HIPV de grau III e de grau IV foi respectivamente 75% e 100%.

Conclusão: A incidência de HIPV / IPE no RN MBP constatada no nosso trabalho, tal como a incidência de alterações no desenvolvimento neuromotor nestes grupos, foi sobreponível à descrita na bibliografia.

Summary

Intraventricular Haemorrhage in the Very Low Birth Weight Newborn 1994-1996

Aims: Determination of the incidence of IVH/IPE in our VLBW population and correlation with the neuromotor outcome after one year of corrected age.

Material and Methods: This study is based on the retrospective analysis of all the VLBW newborns with ultrasound diagnosis of IVH/IPE admitted at Dr. Alfredo da Costa NICU Maternity (Lisbon) from January 1994 to December 1996.

We have used Volpe and Papile, Burstein and al classifications.

The statistic study comparing survival and deaths with IVH/IPE was made by the Chi Square analysis with Yates correction.

We also analyse the neuromotor outcome of all the surviving with follow-up in our Clinic. We excluded all newborns with only one medical examination during the age of one year of corrected age.

Results: Between January 1994 and December 1996 were admitted 313 VLBW newborns in our NICU.

IVH occurred in 30% of them with 6% and 4% of grade III (severe) and IPE respectively.

In our population with IVH/IPE the birth weight was under 1000g on 63% of them, with a minimal weight of 550g and an average of 920g.

The statistic analysis between survival and deaths indicated a much higher incidence of newborns with gestational age < 28 weeks and with severe IVH/IPE in the death groups.

The mortality of our population originated by IVH/IPE was 38%.

We have analysed in our Clinic 62% of the survivals (39/63). The global incidence of neuromotor handicap was 23% and the major handicaps in the groups IVH III / IPE were respectively 75% and 100%.

Conclusions: The incidence of IVH / IPE and neuromotor outcome in our VLBW population was similar to other studies reported in the bibliography.

Correspondência: José António F. B. Nona
Serviço de Pediatria
Maternidade Dr. Alfredo da Costa
Rua Viriato - 1068-089 Lisboa

Aceite para publicação em 12/04/2000.

Entregue para publicação em 27/08/1999.

Abreviaturas: CPMAC - Consulta de Pediatria da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, ECOTF - Ecotomografia Transfontanelar, HIPV - Hemorragia Intraperiventricular, IG - Idade Gestacional, IPE - Enfarte Hemorrágico Parenquimatoso Periventricular, MAC - Maternidade Dr. Alfredo da Costa, MBP - Muito Baixo Peso, Pn - Peso de nascimento, RN - Recém-nascido, UCIN - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Introdução

A HIPV é uma patologia característica do RN com peso de nascimento inferior a 1500 gramas e é causa importante de morbidade e de mortalidade (1, 2, 3, 20, 21).

A ecotomografia transfontanelar em tempo real constitui um método de diagnóstico imagiológico não invasivo de grande precisão e de uso corrente e rotineiro hoje em dia em todas as Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (3, 4, 7, 8, 9), viabilizando designadamente uma avaliação seriada à cabeceira do doente sem interferência com outras técnicas ou actuações terapêuticas necessárias.

Existe uma boa correlação entre as lesões encontradas, a neuropatologia e eventualmente o prognóstico a longo prazo (4, 5, 6, 10, 11). O objectivo deste trabalho foi descrever os resultados da nossa experiência no que diz respeito aos aspectos epidemiológicos da HIPV no RN MBP no âmbito da nossa Unidade e analisar a correlação com o desenvolvimento neuromotor após os 12 meses de idade corrigida.

Material e Métodos

Foram analisados retrospectivamente todos os processos clínicos dos 313 RN MBP internados na UCIN da MAC de 1 de Janeiro de 1994 a 31 de Dezembro de 1996. Todos efectuaram ECOTF. Foram seleccionados todos os processos em que constava como diagnóstico ecotomográfico a HIPV (n=95).

Foram avaliados os seguintes parâmetros: peso, idade gestacional, sexo, local de nascimento, morbidade e mortalidade, patologia associada e gravidade da hemorragia.

Foi efectuado um estudo comparativo entre sobreviventes e óbitos em relação a estes parâmetros, tendo sido utilizado na avaliação estatística o método do qui-quadrado. A idade gestacional foi determinada com base no tempo de amenorrea e/ou na avaliação ecográfica dos parâmetros biométricos fetais e/ou pelos métodos de maturação somática e neurológica (na nossa unidade foi utilizado o método de Ballard) (13, 14).

As ECOTF foram realizadas por um aparelho móvel (SONOLINE SI - 450 da SIEMENS) munido de uma sonda sectorial de 7.5 mHz e pelos elementos da equipa com diferenciação nesta área.

Para quantificar a gravidade da HIPV utilizou-se a classificação de Volpe (1) e de Papile, Burstein e Col (15, 16), que define 4 graus de gravidade considerando separadamente cada hemisfério cerebral (**Quadro I**).

QUADRO I

Classificação de Volpe

HIPV

grau I	Hemorragia sub-ependimária Hemorragia intraventricular mínima ($< 10\%$ da área ventricular)
grau II	Dilatação ventricular do corno occipital do ventrículo lateral Hemorragia intraventricular moderada (10-50% da área ventricular)
grau III	Dilatação global do ventrículo lateral Hemorragia intraventricular importante ($> 50\%$ da área ventricular)
IPE (antiga HIPV grau IV)	Enfarte hemorrágico parenquimatoso periventricular

Classificação de Papile, Burstein e col.

HIPV

grau I	Hemorragia sub-ependimária (hemorragia $< 10\%$ área ventricular)
grau II	Dilatação ventricular do corno occipital do ventrículo lateral (hemorragia entre 10-50% área ventricular)
grau III	Dilatação global do ventrículo lateral (hemorragia $> 50\%$ da área ventricular)
grau IV	HIPV com hemorragia intraparenquimatosas «HIPV com extensão intraparenquimatosas»

Todos os RN efectuaram ECOTF nas primeiras 72 horas de vida e semanalmente ou segundo critérios de gravidade ecográficos, ou sempre que se verificasse agravamento clínico.

O seguimento ecográfico da dilatação ventricular foi efectuado pela medição das dimensões dos ventrículos laterais (distância entre a parede superior e inferior) efectuada num corte coronal passando pelos buracos de Monro (17, 18).

Procedeu-se igualmente à revisão dos processos clínicos dos RN sobreviventes com HIPV seguidos na CPMAC adstrita à UCIN no que diz respeito ao desenvolvimento neuromotor. Utilizámos a Classificação de Cooke (19, 20) na análise das alterações do desenvolvimento neuromotor.

Foram excluídos todos os RN com avaliação exclusiva inferior a 1 ano de idade corrigida.

Todos os RN falecidos foram submetidos a exame necrótico no serviço de Anátomo Patologia desta Maternidade.

Resultados

Nos 3 anos estudados (1994-1996) foram internados na UCIN da MAC 313 RN MBP. Todos efectuaram ECOTF. A incidência global de HIPV foi de 30% (95/313) apresentando a seguinte distribuição: grau I = 11%, grau II = 9%, grau III = 6%, grau IV = 4%. Ao estudarmos exclusivamente a nossa população com HIPV (n=95), verificámos que a HIPV grave ocorreu em 36% dos casos (21% grau III e 15% grau IV (IPE)).

O peso de nascimento foi < 1000 gr. em 63% e a idade gestacional ≤ 28 semanas em 71% dos casos. A mediana foi respectivamente de 920 gr e de 27 semanas. O peso mínimo foi de 550 gr e a idade gestacional mínima de 24 semanas (Quadro II).

QUADRO II
HIPV MBP 1994-1996
Limites de peso e IG

Total RN = 95			
PESO	(gramas)	IDADE GEST.	(semanas)
Média	950.326	Média	27.242
Mediana	920	Mediana	27
Mínimo	550	Mínima	24
Máximo	1433	Máxima	32
Desvio St	226.795	Desvio St	1.945
Percentil 25	783	Percentil 25	26
Percentil 50	920	Percentil 50	27
Percentil 75	1120	Percentil 75	29

O sexo foi feminino em 55% dos casos e o local de nascimento foi na MAC em 82%.

Os óbitos ocorreram em 34% dos RN (n=32). Destes, o peso de nascimento foi inferior a 1000 gr. em 78% (25/32) dos casos (Figura 1). Vinte e um RN (66%) faleceram entre o 2.º e o 7.º dia de vida. A HIPV foi considerada causa de morte em 38% (12 RN).

Foi efectuado o estudo comparativo entre sobreviventes e óbitos. Verificaram-se diferenças percentuais em relação ao Pn < 1000 gr. (Figura 2), contudo o valor estatístico não foi significativo (p=0.054).

Em relação ao sexo e ao local de nascimento, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas - p > 0.05 (Figura 3).

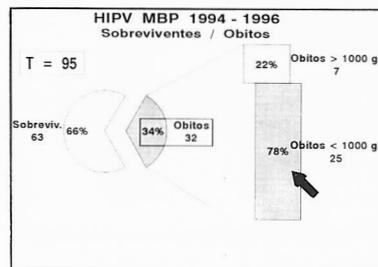


FIGURA 1

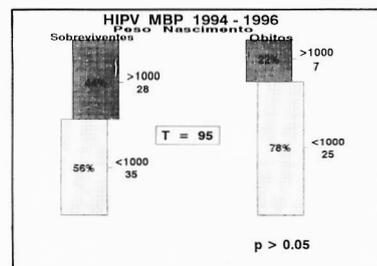


FIGURA 2

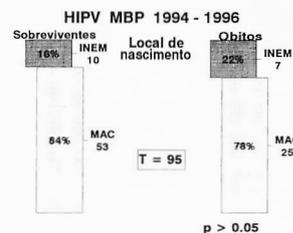
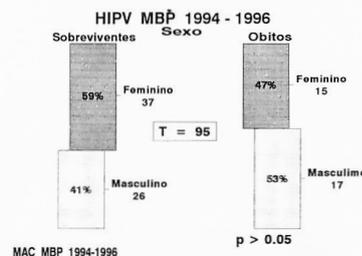


FIGURA 3

No grupo dos óbitos verificamos maior incidência de RN com idade gestacional < 28 semanas (p<0.05), maior incidência de RN com acidose, hipotensão e hemorragia pulmonar (p<0.05) e maior incidência de RN com hemorragia intraperiventricular grave (grau III e grau IV) - p < 0.0001 (Figuras n.º 4, 5 e 6).

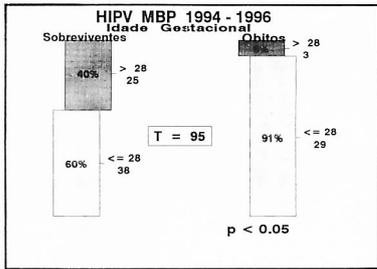


FIGURA 4

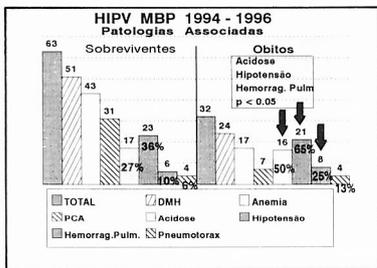


FIGURA 5

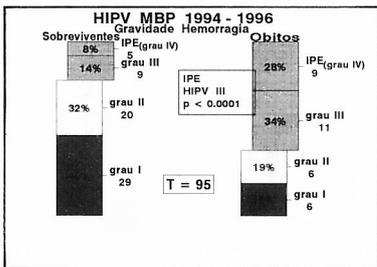


FIGURA 6

Não se verificaram diferenças estatísticas entre a gravidade da hemorragia e o local de nascimento.

Do total de sobreviventes (n=63), foram regularmente seguidos na CPMAC 39 RN (62%). A incidência global de lesão motora foi de 23% (9/39). A incidência de lesão

motora grave (Cooke 4) no grupo HIPV de grau III e grau IV foi respectivamente de 75% (3/4) e de 100% (2/2) (**Quadro III**). Todos estes RN apresentavam na avaliação neurológica tetraplegias espásticas. Comparativamente com o grupo HIPV de grau I e de grau II, a maior incidência de lesão motora grave nos grupos HIPV de grau III e IPE é estatisticamente muito significativa - $p < 0.001$.

QUADRO III
HIPV MBP 1994-1996

Sobreviventes avaliados em CPMAC (total = 39 RN)

HIPV	Lesão Neuro Motora	Totais
Grau I	Diplegias - 2	2 / 19 = 10,5%
Grau II	Diplegia - 1 Diplegia com Monopleg MSDt - 1	2 / 14 = 14%
Grau III	Tetraplegias - 3	3 / 4 = 75%
IPE (Grau IV)	Tetraplegias - 2	2 / 2 = 100%

**IPE
HIPV III
p = 0.001**

Discussão

A HIPV é uma patologia característica do RN de prétermo e MBP (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8) ocorrendo, na maioria dos casos, nas primeiras 72 horas de vida (5, 6, 7, 8). Acompanha as patologias específicas deste grupo de RN (DMH, Sepsis, PCA...), que dão origem a alterações homeostáticas importantes (hipercapnia, hipotensão, hipóxia, acidose...) responsáveis por alterações graves na circulação cerebral que precipitam a hemorragia (1, 2, 3, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

Contudo, esta é também favorecida pelos factores anatómicos da matriz germinal típica desta idade gestacional (área altamente vascularizada constituída por capilares frágeis com pouco suporte estrutural e situada em zona de vascularização limítrofe) que explicam a extrema susceptibilidade desta zona às alterações homeostáticas (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 30, 31, 32, 33).

A HIPV inicia-se na matriz germinal que cobre a cabeça do núcleo caudado podendo ou não romper o epêndimo e estender-se para a cavidade ventricular (1, 2, 3, 7, 8, 32, 33, 34, 35). A sua gravidade condiciona ou não dilatação ventricular e eventual compromisso parenquimatoso (1, 2, 3, 36, 37). O compromisso hemorrágico parenquimatoso, anteriormente designado HIPV grau IV é actualmente designado por enfarto hemorrágico parenquimatoso periventricular (IPE). Aproximadamente 80% dos casos de he-

morragia parenquimatosa são associados com hemorragia intraventricular de grau III e usualmente são descritas como extensão da hemorragia intraventricular ao parênquima. Esta teoria não tem sido confirmada por avaliações neurohistopatológicas seriadas. Estudos microscópicos demonstram que a necrose hemorrágica do parênquima que ocorre associada a hemorragia intraventricular é de facto um enfarte venoso cuja fisiopatologia é independente dada hemorragia intraventricular. Parece assim, que a dilatação ventricular causada pela hemorragia intraventricular condiciona estase e obstrução venosa resultando num enfarte hemorrágico das veias terminais ^(1, 2, 3, 4, 5).

A maior incidência de HIPV ocorre no grupo ponderal inferior a 1500 gr. e no grupo com idade gestacional < 32 semanas ^(1, 2, 3, 15, 38, 39). Segundo a maioria dos autores, a incidência nestes grupos de risco varia entre 30/50% ^(1, 2, 3, 5, 6, 21, 40, 41). A incidência no nosso grupo de estudo foi de 30%, percentagem sobreponível à referida na bibliografia. Contudo, no nosso grupo a HIPV incidiu sobretudo, como seria de esperar, no grupo com Pn<1000 gr. e no grupo com IG < 28 semanas, tal como referido na bibliografia ^(1, 2, 3, 25, 26, 30).

Do total de RN com HIPV (n=95), a HIPV de grau III e de grau IV ocorreu respectivamente em 21% (20 RN) e em 15% (14 RN), valores sobreponíveis aos referidos por vários autores ^(1, 2, 3).

A mortalidade é referida segundo a maioria dos autores como 50 a 65% dos RN com hemorragia grave (grau III e grau IV) ^(1, 2, 3, 15, 43). No nosso grupo com HIPV grave, a mortalidade verificou-se em 59% dos casos (20/34) de acordo com o referido. Como seria de esperar, os óbitos verificaram-se sobretudo no grupo com peso < 1000 gr. (78%).

Na análise comparativa entre sobreviventes e óbitos, verificou-se maior incidência (estatisticamente significativa) no grupo dos falecidos de RN com IG < 28 semanas, de RN com hipotensão, acidose e hemorragia pulmonar e de RN com HIPV grave (grau III e grau IV), de acordo com dados bibliográficos ^(1, 2, 3, 10, 30, 40, 41, 42, 43). Não se verificaram neste estudo diferenças estatisticamente significativas em relação ao local de nascimento e à gravidade da hemorragia, o que nos surpreendeu, porque os RN < 1500 gr. transportados de outros hospitais pelo INEM Neonatal serão provavelmente submetidos a maior desequilíbrio homeostático. O transporte de RN MBP in útero para um centro perinatal especializado tem sido associado com uma menor incidência de HIPV, quando comparado com o transporte desses RN após o nascimento pelo INEM ⁽²⁾.

Segundo a literatura cerca de 80% dos RN com HIPV de grau III e 90% dos RN com HIPV de grau IV apresentam sequelas graves ^(1, 2, 3, 5, 6, 15). Na nossa população dos 63 sobreviventes, 39 RN (62%) foram seguidos

regularmente em consulta externa, tendo-se verificado que a incidência de lesão motora grave (Cooke 4), foi no grupo HIPV III de 75% (3/4) e no grupo HIPV IV (IPE) de 100% (2/2), valores estes sobreponíveis aos referenciados na bibliografia. Todas estas crianças apresentavam na avaliação neurológica tetraplegias espásticas.

Apesar de não termos conseguido avaliar 24 (37%) dos nossos RN MBP sobreviventes, os nossos dados são sobreponíveis aos descritos na bibliografia.

Nos últimos anos, o progresso verificado na prestação de cuidados perinatais traduziu-se num aumento da sobrevivência do RN muito imaturo. A HIPV como a patologia neurológica mais frequente, mantém-se provavelmente como o factor limitante mais importante em termos de prognóstico.

É sem dúvida fundamental a prevenção da HIPV, nomeadamente com actuação a nível dos múltiplos factores de risco em que a prevenção do parto prétermo será de extrema importância. A este nível também a actuação a nível dos factores familiares, sociais e ambientais poderá desempenhar papel importante.

Na prevenção pós-natal da HIPV, a sua etiologia multifactorial em que as implicações neuroanatomofisiológicas cerebrais dos RN com grande imaturidade são evidentes, dificulta as estratégias de prevenção. Contudo, a manutenção do equilíbrio homeostático, hemodinâmico e metabólico fetal e neonatal minimizando as flutuações do débito sanguíneo cerebral, poderão sem dúvida desempenhar papel fundamental.

Com o aumento da taxa de sobrevivência destes RN MBP, será sem dúvida importante programar apoios multidisciplinares na comunidade e sem dúvida implementar a inserção social deste grupo.

A avaliação do desenvolvimento neuromotor e cognitivo aos 5 anos de idade deverá ser considerado de modo a despistar défices cognitivos, sem dúvida importantes antes do início da escolaridade.

Bibliografia

1. Volpe JJ: Intracranial Haemorrhage; Germinal matrix – Intraventricular haemorrhage. *Neurology of the Newborn* 1995; cap 11: 423-30.
2. Robertson NRC: Intracranial haemorrhage. *Textbook of Neonatology* 1992; 1077-89.
3. Levene MI, Lilford RJ: Neonatal intracranial haemorrhage. *Fetal Neonatal Neurol Neurosurgery* 1995; 335-65.
4. Volpe JJ: Brain injury in the premature infant – current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992; 62: 231-41.
5. Mendes R: Ultrasonografia transfontanelar no prétermo. *Nascer e Crescer* 1994; 2: 89-93.
6. Oliveira G, Albuquerque M, Costa J, Sanches N: Ecografia transfontanelar no RN prétermo (\leq 32 semanas) e o desenvolvimento neuromotor aos 24 meses. *Acta Ped Port* 1995; 1: 107-10.

7. Sauerbrei EE, Digney M, Harrison PB, Coopergerg PL: Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications. *Radiology* 1981; 139: 677-85.
8. Dolfin T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennana AT: Incidence, severity and timing of subependimal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics* 1983; 71: 541-6.
9. Shackelford GD, Volpe JJ: Clinical ultrasonography in the evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications. *J Perinatal Med* 1985; 13: 293-304.
10. Levene MI, Wigglesworth JS, Dubowitz V: Cerebral structure and intraventricular hemorrhage in the neonate – A real time ultrasound study. *Arch Dis Child* 1981; 56: 146-54.
11. Levene MI: Cerebral ultrasound and neurological impairment: telling the future. *Arch Dis Child* 1990; 65: 469-71.
12. Polin RA, Fox WW: Intraventricular hemorrhage in the premature infant – Morfologic Characteristics. *Fetal and Neonatal Physiology*; Vol. 2, chapter 158: 1598-1607.
13. Ballard JL, Novak KK, Driver MA: A Simplified Score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95: 769-74.
14. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K: New Ballard score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage – a study of infants with birth weights less than 1500 gr. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
16. Monset-Couchard M, Bethman O de, Brouard Orzechowski C, Relier JP: Cotation des hemorragies peri-intraventriculaires (HPIV) du nouveau-né avec prise en compte de la lateralité e de la localisation parenchymateuse – application à 323 cas consécutifs. *J Radiol* 1987; 68: 159-66.
17. Monset-Couchard M, Bethman O de, Sciot C, Buboïs B, Relier JP: Mesure des ventricules lateraux par l'échographie cerebrale chez le nouveau-né. *Ann Radiol* 1984; 27: 37-41.
18. Monset-Couchard, Bethman O de, Warowicka ES: Chronologie de l'évolution échographique des hemorragies intraventriculaires neonatales de stade III. *Pediatric* 1993; 48: 69-75.
19. Cooke RWI: Cerebral palsy in very low birthweight. *Arch Dis Child* 1990; 65: 201-6.
20. Cooke RWI: Factors affecting survival and outcome at 3 years in extremely preterm infants. *Arch Dis Child* 1994; 71: F28-F31.
21. Laranjeira A, Serelha M, Amaral JMV: Casuística da Unidade de recém-nascidos de alto risco no ano de 1986. *Arq. H. D. Estefânia* 1989; Vol. 4 n.º 1/2: 59-65.
22. Autio-Harmainen, Rapola J, Hoppy K, Osterlund K: Causes of neonatal deaths in a pediatric hospital neonatal unit (an autopsy study of ten-year period). *Acta Paediatric Scan* 1983; 72: 333-7.
23. Chemtob S, Laudignon N, Aranda JV: Drug therapy in hipoxic-ischemic cerebral insults and intraventricular hemorrhage of the newborn. *Clinics in Perinatology* 1987; 4: 817-32.
24. Reynolds EOR, Meek J: Prevention of periventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1994; 4: 677-8.
25. Levene M: Periventricular hemorrhage. *Current Reviews in Pediatrics* 1987; Cap 5: 73-104.
26. Allan WC, Volpe JJ: Periventricular – intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986; Vol. 33, n.º 1: 47-63.
27. Wigglesworth JS, Pape KE: Pathophysiology of intracranial hemorrhage in the newborn. *J Perinat Med* 1980; 8: 119-33.
28. Cooke RWI: Factor associated with periventricular hemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1981; 56: 425-31.
29. Hambleton G, Wigglesworth JS: Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976; 51: 651-9.
30. Larroche JC: Hemorragie cérébrales intraventriculaires chez le prématuré – anatomie et physiopathologie. *Biol Neonate* 1964; 7: 26-32.
31. Milligan DWA: Failure of autoregulation and intraventricular hemorrhage in preterm infant. *Lancet* 1980; 1: 896-8.
32. Fujimara M, Salisbury DM, Robinson RD, Howar D, Emerson PN, Keeling JW, Tizard JPM: Clinical events relating to intraventricular hemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child* 1979; 54: 409-14.
33. Quero J, Cabanas F, Ruiz A, Pérez-Rodriguez J, Pellicer A, Elorza MD, Fernandez F, Rochr C: Situaciones de riesgo para el cerebro de le recién nacido de muy bajo peso (RN MBP) – correlaciones anatomoclínicas. *An Esp Pediatr* 1985; 22S22: 75-80.
34. Cabanas F, Higuera AP: Hemorragia intracraneal. *Neuroultra-sonografia Clínica* 1990; Cap. 4: 47-76.
35. Paneth N, Rudelli R, Kazam E, Monte W: Brain damage in the preterm Infant – the pathology of germinal matrix / intraventricular hemorrhage (a review). *Clinics in the Developmental Medicine* 1994; 131: 53-70.
36. Paneth N, Rudelli R, Kazam E, Monte W: Brain damage in the preterm infant – germinal matrix and intraventricular bleeding (location, extend, ultrasound imaging). *Clinics in the Developmental Medicine* 1994; 131: 71-98.
37. Siva-subramanian KN, Grant EG: Pathophysiology of germinal matrix – related hemorrhage and ischemia. *Neurosonography of the preterm Neonate* 1986; Cap 2: 25-68.
38. Ahmann PA, Lazzara A, Dykes FD, Braun AW jr, Schwartz JF: Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant – incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980; 7: 118-24.
39. Volpe JJ: Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant – diagnosis, prognosis and prevention. *Clin Perinatol* 1989; 16: 387-411.
40. Colaço JM, Lopes W, Amaral JMV: Hemorragia intracraneana no recém-nascido. *O Médico* 1985; 1112: 674-85.
41. Perlman JM: Intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1989; 84: 913-5.
42. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF: Risk factors in the development of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982; 57: 410-7.
43. Perlman JM, Volpe JJ: Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1122-4.