

# DEFINIÇÃO DO PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO DA PREMATURIDADE – ESTADO DA ARTE

## DETERMINING THE NEUROLOGICAL OUTCOME OF PREMATURITY – A STATE-OF-THE-ART REVIEW

André M. Graça

Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Centro Académico de Medicina de Lisboa

*Acta Paediatr Port* 2014;45:211-225

### ABSTRACT

At a time when most very preterm infants survive, determination of these infants' neurological prognosis has become crucial. Despite intense research in the field of neonatal neurology, particularly in continuous monitoring of brain activity and advanced magnetic resonance imaging techniques, clinical evaluation and brain ultrasonography remain the basis for the determination of neurological prognosis in very preterm infants.

It is thus critical to invest in the coming years in proper training of neonatologists in brain ultrasonography, as well as to adopt appropriate scan protocols, in order to detect the majority of infants at increased risk of neurodevelopmental issues.

Performing magnetic resonance imaging in all very preterm infants, regardless of their clinical status and brain ultrasound imaging results, is not justified, as the data this technique provides are not clearly superior to ultrasound and can in fact be difficult to interpret and not clearly correlated with outcome, unnecessarily increasing parental anxiety.

**Keywords:** Prematurity; Outcome assessment; Brain; Ultrasonography; Magnetic resonance imaging.

### RESUMO

Num tempo em que a maioria dos grandes pré-termo sobrevive, a definição do prognóstico neurológico tornou-se crucial neste grupo de doentes.

Apesar da intensa investigação na área da neurologia neonatal, designadamente nas áreas da monitorização contínua da atividade cerebral e nas técnicas avançadas de ressonância magnética, continua a ser na avaliação clínica e, sobretudo, na ecografia cerebral, que se baseia a definição do prognóstico neurológico individual para cada grande prematuro.

Torna-se assim crucial, para os próximos anos, investir na formação adequada dos neonatologistas em ecografia cerebral, assim como na realização de ecografias frequentes, de acordo com os protocolos internacionais. Com estes cuidados será possível antecipar a maioria dos casos com prognóstico desfavorável.

A realização de ressonância magnética a todos os grandes pré-termo, independentemente do seu grau de imaturidade, não se justifica, na medida em que esta técnica ainda não fornece informação inequivocamente superior à ecografia, podendo inclusivamente fornecer dados de difícil interpretação e com correlação prognóstica duvidosa, contribuindo para um aumento dos níveis de ansiedade parental.

**Palavras-chave:** Prematuridade; Prognóstico; Cérebro; Ecografia; Ressonância magnética.

### INTRODUÇÃO

No tempo presente, em que a maior parte dos grandes prematuros sobrevive, uma das tarefas mais importantes do neonatologista é informar os pais acerca do prognóstico neurológico de um grande pré-termo. A tentativa de nos basearmos em determinados conceitos meramente estatísticos é grande, mas pouco recomendável. Na atualidade existem diversas ferramentas clínicas, neurofisiológicas e imagiológicas que permitem migrar para uma abordagem personalizada na determinação do prognóstico.

Neste sentido dever-se-á, em primeiro lugar, obedecer a um protocolo que leve à realização de ecografias cerebrais frequentes<sup>1</sup>, evitando algumas orientações mais economicistas<sup>2</sup>. A implementação de um protocolo de vigilância ecográfica frequente, preferencialmente começando na admissão do recém-nascido (RN), permite diagnosticar precocemente as lesões, intervir de forma adequada (na dilatação ventricular pós-hemorrágica, por exemplo) e caracterizar a evolução das mesmas até, pelo menos, à idade equivalente ao termo (IET). Outras formas de monitorização neurológica durante o internamento numa unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), como o eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) ou a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS – *near infra-red spectroscopy*), não fazem ainda parte da rotina, mas decorrem neste momento projetos de investigação que procuram validar a sua utilidade como ferramentas auxiliares na monitorização clínica e na definição do prognóstico neurológico dos grandes pré-termo.

Em segundo lugar, dever-se-á procurar definir o melhor possível, com recurso a ressonância magnética (RM) cerebral, a localização e extensão das lesões cerebrais detetadas ecograficamente, o que permitirá compreender melhor o seu potencial significado prognóstico, o que tem sido a prática da maioria dos centros de referência.

Por último, terá de ser melhorada a capacidade de aperfeiçoar o prognóstico dos grandes prematuros que não apresentam qualquer lesão significativa na ecografia cerebral até à IET. Na sequência da grande melhoria dos cuidados perinatais, esse grupo é cada vez maior, porque as lesões cerebrais *major* relacionadas com a prematuridade são cada vez menos frequentes. No entanto, sabe-se que esses RN têm um risco real de sequelas neurológicas, que nem sempre podem ser antecipadas com recurso a ecografia utilizando os critérios tradicionais, mas porventura podem ser, em alguns casos, previstas de forma mais rigorosa por alguns achados na RM<sup>3,4</sup>. Dada a dimensão deste grupo de doentes e a relativa raridade da ocorrência na RM de achados com implicação prognóstica inequívoca em RN com ecografias normais, é discutível a viabilidade da realização universal de RM nos grandes pré-termo sem lesões ecográficas significativas<sup>5</sup>.

## CONTRIBUTOS PARA O ESTABELECIMENTO DO PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO DA PREMATURIDADE

### Dados epidemiológicos

A utilização de dados exclusivamente epidemiológicos para o prognóstico do grande pré-termo deve ser evitada, uma vez que habitualmente resulta em grandes margens de erro e cujo significado pode ser sobrevalorizado pelos pais. O risco estatístico para uma determinada idade gestacional habitualmente é obtido pela análise retrospectiva de um grande grupo de doentes. O conhecimento deste risco estatístico é importante para a avaliação comparativa dos resultados de uma determinada unidade em relação às suas congéneres (*benchmarking*), mas não deve ser aplicado de forma cega ao doente individual.

Os recém-nascidos pré-termo, quando comparados globalmente, na idade escolar, com os RN de termo, apresentam, na maioria dos estudos, um quociente inteligência (QI) significativamente inferior aos recém-nascidos de termo (RNT), sendo o valor médio da diferença de cerca de onze a doze pontos<sup>6,7</sup>. Esta comparação é sempre grosseira e merece ser aferida

para as diferentes idades gestacionais. Numa metanálise em que foram estudados RN nascidos nas últimas duas décadas do século XX, verificaram-se correlações significativas entre o QI e a idade gestacional (IG) ( $R^2 = 0,49$ ) e entre o QI e o peso ao nascer ( $R^2 = 0,51$ ), sugerindo assim que a IG é inversamente proporcional ao risco de défice cognitivo<sup>7</sup>. Neste estudo descrevem-se QI ajustados médios abaixo de 80 para RN nascidos antes das 27 semanas e abaixo de 90 para RN nascidos antes das 29 semanas. Apesar de se verificarem coeficientes de correlação comparáveis para a IG e peso ao nascer, a utilização do peso ao nascer para o *benchmarking* tem vindo a ser evitada, pois apesar de ser um dado sempre conhecido, o seu significado quanto ao grau de maturidade do RN é em alguns casos muito enganador, pois muitos bebés leves para a idade gestacional (LIG) são em muitos aspetos tão ou mais maduros que bebés com a mesma IG que nascem com peso adequado, mas apresentam características particulares que os colocam em riscos especiais de problemas a curto e a longo prazo<sup>8</sup>.

A paralisia cerebral é inequivocamente uma das consequências mais temíveis da prematuridade. Num estudo populacional prospetivo, em que foi estudada uma coorte francesa nascida em 1997<sup>9</sup>, verificou-se existir uma relação inversa entre a IG e a incidência de paralisia cerebral, que foi de 4% às 32 semanas e aumentou progressivamente para uma incidência de cerca de 20% abaixo das 27 semanas<sup>9</sup>, valor sobreponível ao encontrado noutro estudo populacional canadiano para grandes pré-termo nascidos antes das 28 semanas<sup>10</sup>. Numa coorte regional contemporânea (1999 - 2002) sueca os números são bastante mais animadores, mas também muito dependentes da IG (5,6% abaixo das 28 semanas, 4,4% entre as 28 e 31 semanas)<sup>11</sup>. Neste estudo, que tem sido repetido sucessivamente desde a década de 1970, verificam-se interessantes variações da incidência de paralisia cerebral no mesmo país, que apontam para uma relativa atenuação da diminuição de incidência nos últimos anos, refletindo o estado atual de cuidados intensivos neonatais de excelência, associado à sobrevivência de RN cada vez mais imaturos, nos quais a incidência de sequelas não parece estar a diminuir<sup>12</sup>. Pode-se especular acerca dos motivos que levam a tais diferenças de incidência entre dois países desenvolvidos, que podem ir desde classificações diferentes à qualidade dos cuidados prestados (na Suécia a ventilação não invasiva e os cuidados centrados no desenvolvimento encontram-se estabelecidos há quase duas décadas), passando pelos critérios utilizados para redirecionamento assistencial para cuidados paliativos<sup>13</sup>.

### Aspetos clínicos

No sentido de tentar aperfeiçoar o prognóstico neurológico da prematuridade têm sido utilizadas diversas abordagens clínicas com correlação prognóstica comprovada<sup>14</sup>, algumas mais simples e aplicáveis sem necessidade de treino formal, como o exame neurológico padronizado de Dubowitz<sup>15</sup>, e outras mais complexas com necessidade de treino formal, como são os casos dos métodos de Prechtl<sup>16</sup> e Brazelton<sup>17</sup>. Todas estas abordagens têm vantagens e desvantagens e a sua aplicação requer sempre tempo e experiência na manipulação do RN, que deverá estar minimamente estável para que estas avaliações possam ser efetuadas. Todos estes métodos foram validados em recém-nascidos pré-termo (RNPT), habitualmente na IET ou nos primeiros meses de vida, sendo a sua capacidade preditiva de sequelas em diferentes idades sido avaliada por comparação com avaliações clínicas diversas e exames complementares (Tabela 1). Embora não requeiram tecnologia dispendiosa, para todas estas metodologias é necessário treino, em alguns casos com necessidade de processos complexos e dispendiosos de certificação

A avaliação dos movimentos globais descrita por Prechtl<sup>16</sup> apresenta, entre as várias abordagens clínicas, o melhor valor preditivo em relação à paralisia cerebral<sup>18,19</sup> e alguma capacidade discriminativa em relação a sequelas neurológicas *minor*<sup>20</sup>, tendo uma sensibilidade e especificidade elevadas, verificadas em vários estudos, sobretudo quando realizada depois da IET<sup>14</sup>. Uma vantagem adicional desta metodologia é o

facto de a manipulação do RN ser mínima, por consistir na observação dos seus padrões de movimentos espontâneos filmados em períodos de cerca de 30 minutos. Apresenta a desvantagem de obrigar a uma formação específica, consumir tempo e necessitar de equipamento de vídeo para registo e visualização das sequências a analisar.

O método de avaliação neuro-comportamental descrito por Brazelton<sup>17</sup> apresenta como grande vantagem o facto de ajudar os pais a compreender o comportamento do RN, o que concorre para a promoção da vinculação e do bem-estar da mãe e do RN<sup>21</sup>. Por outro lado, envolve alguma manipulação do RN durante um período de 20 a 30 minutos e exige treino e certificação. A sua sensibilidade para a previsão de sequelas no desenvolvimento é relativamente baixa, mesmo para a deteção de défices graves, mas apresenta uma especificidade muito boa<sup>14</sup>.

O exame neurológico neonatal padronizado, descrito por Victor e Lilly Dubowitz<sup>15</sup>, também conhecido por *Hammersmith neonatal neurologic examination*, tem como grandes vantagens o facto de não requerer formação específica e de ter uma representação gráfica que torna a classificação de cada item relativamente fácil. No entanto, os trabalhos de investigação com grandes pré-termo na IET referem grande variabilidade nos padrões de normalidade nestes RN, o que confere a esta metodologia uma utilidade sobretudo na identificação dos RN em maior risco de sequelas e que merecem abordagens complementares na determinação do prognóstico<sup>22,23</sup>.

Tabela 1. Comparação da eficácia dos métodos de Dubowitz, Prechtl e Brazelton na previsão do prognóstico<sup>14</sup> (adaptado)

Ferramenta	Amostra validação	Avaliação sequelas	Idade avaliação desenvolvimento	Idade avaliação inicial	Sensibilidade / Especificidade	VPN / VPP	Correlações
Dubowitz	<1500g (n=66)	RM	4M	IET	88%/46%	92%/34%	-
	<1250g (n=47)	INFANIB	12M (corrigido)	IET	-	-	R <sup>2</sup> = 0,71
Prechtl	<37S (n=65)	PC ou QG <85	24M	28 - 37S IPM	91%/58%	-	-
				38 - 42S IPM	100%/65%		
	43 - 65S IPM	98%/87%					
<37S (n=86)	PC	12M	1M	100%/40%	100%/9%	r = 0,20	
			3M	100%/81%	100%/0.3%	r = 0,47	
Brazelton	<37S (n=209)	RM, EEG, Neuro, MCSIA	5 A	36 - 38S IPM	86%/96%	-	-
				40 - 42S IPM	83%/94%		
				44 - 46S IPM	92%/97%		

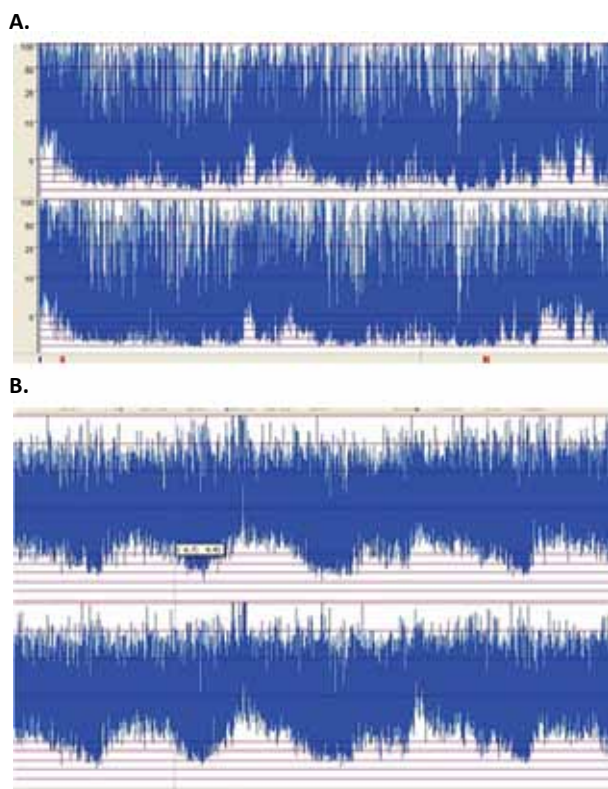
A, anos; EEG, Electroencefalograma; g, grama; IET, Idade equivalente ao termo; INFANIB, Infant Neurological International Battery; IPM, Idade pós-menstrual; M, meses; MCSIA, McCarthy Scales of Children's Abilities; Neuro, Exame neurológico; PC, Paralisia cerebral; QG, quociente global de desenvolvimento; RM, Ressonância magnética; S, semanas; VPN, Valor preditivo negativo; VPP, Valor preditivo positivo.

## Técnicas de monitorização contínua

### Eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG)

O aEEG consiste numa ferramenta de monitorização contínua da atividade elétrica cerebral desenvolvida no final da década de 1960 por Maynard e Prior em ambiente de cuidados intensivos de adultos<sup>24,25</sup>. A sua utilização em cuidados intensivos neonatais só foi reportada duas décadas mais tarde<sup>26</sup> e a sua introdução em Portugal apenas ocorreu neste século<sup>27</sup>. Ao contrário do que acontece com o eletroencefalograma convencional, o aEEG é de interpretação mais simples, sendo acessível aos neonatologistas a interpretação dos seus padrões com apoio de um consultor em neuropediatria. Nesta técnica, o sinal EEG (habitualmente de um ou dois canais) é registado de forma contínua e processado no monitor através de filtragem, compressão da amplitude, retificação e compressão temporal<sup>24</sup>, visualizando-se tipicamente em cada ecrã a atividade ocorrida nas três horas anteriores (Figura 1), sendo fácil navegar para os períodos anteriores, o que permite avaliar de forma expedita a evolução num período longo de tempo.

As suas indicações atuais são fundamentalmente a



**Figura 1.** Traçado de aEEG de dois canais em dois recém-nascidos pré-termo. A. RN com 26 semanas e 776 gramas de peso, monitorizado no terceiro dia de vida, notando-se um padrão descontínuo, que seria patológico num recém-nascido de termo, mas é normal para esta idade gestacional. B. RN com 30 semanas e 1380 gramas de peso ao nascer, monitorizado no nono dia de vida, notando-se um padrão contínuo com ciclo sono-vigília, idêntico ao que se observaria num recém-nascido de termo. (Cortesia Dra. Isabel Sampaio).

encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI) do RN de termo e as convulsões neonatais fora do contexto de EHI<sup>28</sup>. Os benefícios e as indicações para a sua utilização em grandes pré-termo sem suspeita de convulsões estão ainda por estabelecer<sup>29,30</sup>, mas vários estudos recentes visaram avaliar o seu papel na abordagem deste grupo de doentes, sobretudo no que diz respeito à determinação do prognóstico neurológico<sup>30-32</sup>. A identificação precoce dos doentes em risco de sequelas continua a ser um desafio e a monitorização contínua do aEEG pode contribuir para a sua identificação e para a prevenção da morbilidade neurológica<sup>31,33-35</sup>.

Existem, no entanto, vários aspetos que dificultam a sua utilização nos RN prematuros. Este grupo de doentes caracteriza-se por estar sujeito a agressões não apenas pré e perinatais, mas sobretudo a situações patológicas de natureza diversa durante as primeiras semanas de vida, tornando provavelmente necessário registos longitudinais para a deteção de lesão aguda e determinação prognóstica. O conhecimento existente acerca dos padrões normais para cada IG é ainda escasso<sup>36</sup>. O padrão normal varia com a IG e altera-se gradualmente com a idade cronológica por maturação do sistema nervoso central, evoluindo de padrões extremamente descontínuos (semelhantes ao surto-supressão) no RN muito imaturo (Figura 1A), para padrões descontínuos de voltagem normal e depois para padrões contínuos, adquirindo por último o ciclo sono-vigília (Figura 1B)<sup>32,37,38</sup>. Por outro lado, a ocorrência de diversos eventos patológicos característicos da grande prematuridade, tais como a hemorragia periventricular<sup>39</sup> e a leucomalácia periventricular<sup>29</sup>, assim como a utilização de fármacos com efeito depressor no sistema nervoso central<sup>40</sup>, podem alterar a normal maturação do padrão ao longo do tempo, tornando extremamente complexa a interpretação do aEEG neste grupo de doentes.

A primeira publicação que descreve de forma consistente o valor prognóstico a longo prazo da monitorização de grandes pré-termo com aEEG data de 2011 e atribui ao aEEG um valor prognóstico superior ao da ecografia cerebral realizada no mesmo grupo de doentes<sup>30</sup>. Neste estudo foram avaliados 247 RNPT com menos de 30 semanas de IG ao nascer. A sensibilidade do padrão de aEEG para um prognóstico adverso variou entre 73% e 87% e a especificidade variou entre 73% e 97%, conforme a semana de vida em que foi efetuada a monitorização, enquanto a sensibilidade da ecografia cerebral variou entre 66% e 75% e a especificidade variou entre 66% e 87%. O *odds ratio* (OD) do aEEG alterado para um prognóstico adverso aos 3 anos de idade (paralisia cerebral ou quociente global de

desenvolvimento (QG) inferior a 85) foi de 28, enquanto o *odds ratio* da ecografia cerebral alterada foi de sete. A evidência de ciclo sono-vigília como garantia de integridade do sistema nervoso central foi evidenciada neste estudo através de um *odds ratio* de 0,03 para um prognóstico adverso aos 3 anos. A ausência de ciclo sono-vigília às 4 semanas de idade tem uma elevada especificidade para um prognóstico adverso neste grupo de doentes, o que está em linha com o descrito para o RN de termo com encefalopatia neonatal, no qual a normalização precoce do traçado e a aquisição de ciclo sono-vigília se reveste de grande importância como sinal de integridade neurológica<sup>41</sup>.

Em suma, a aplicação da monitorização com aEEG na prematuridade depara-se com dificuldades devido à complexidade na interpretação dos traçados, com padrões de normalidade diferentes para cada IG, que se alteram com a maturação do sistema nervoso central. No entanto, trata-se de um método fácil de executar à cabeceira do doente e não invasivo, afigurando-se útil na determinação do prognóstico neurológico individual. A utilização de classificações predefinidas e de métodos quantitativos de avaliação do aEEG é promissora na interpretação dos traçados neste grupo de doentes.

#### Espetroscopia de infravermelho próximo (NIRS)

A monitorização com NIRS consiste na avaliação contínua e não invasiva da oxigenação cerebral a nível tecidual (venoso misto) por comparação da absorção de luz no espectro infravermelho próximo pela hemoglobina oxigenada e desoxigenada. Esta monitorização está recomendada na cirurgia cardíaca em idade pediátrica<sup>42</sup>, mas ainda não é considerada uma metodologia padrão nas UCIN<sup>43</sup>.

Conceptualmente, a utilização do NIRS em grandes pré-termo pode ter vantagens<sup>28,43</sup>, como a deteção e correção precoces de hipoperfusão cerebral secundária a hipocapnia, a baixo débito cardíaco ou a persistência do canal arterial (PCA)<sup>44</sup>. Nos RN monitorizados é mais fácil a prevenção de atitudes clínicas fisiologicamente desadequadas, tais como a correção de hipotensão arterial ou de anemia quando se verifica uma perfusão e oxigenação cerebral apropriadas. Sabe-se que algumas dessas atitudes terapêuticas se podem associar a consequências nefastas, tais como a hemorragia peri-intraventricular (HPIV)<sup>45,46</sup>, pelo que devem ser aplicadas exclusivamente quando são fisiologicamente necessárias. Na ausência de uma monitorização de base fisiológica como o NIRS, torna-se muito difícil reconhecer os desequilíbrios fisiológicos que carecem em absoluto de correção, sendo as decisões tomadas de acordo com a informação obtida através de aspetos clínicos e de

monitorização cardiorrespiratória convencionais, cuja correlação fisiológica é muitas vezes imperfeita.

No entanto, a utilização generalizada da monitorização com NIRS em grandes pré-termo deve ser, segundo alguns autores, sujeita a um ensaio clínico aleatorizado que avalie um desfecho combinado de morte ou sequelas no neurodesenvolvimento, uma vez que não está isenta de riscos (desconforto e modificação de atitudes terapêuticas convencionais, por exemplo) e comporta custos significativos<sup>43</sup>. Encontra-se em fase de recrutamento um estudo multicêntrico internacional (*SafeBoosC*), que pretende estudar 166 grandes pré-termo com o objetivo de avaliar se a utilização do NIRS permite estabilizar a oxigenação cerebral durante as primeiras 72 horas de vida e implementar normas de orientação clínica específicas para o tratamento dos RN monitorizados<sup>47</sup>.

#### **Imagiologia do sistema nervoso central**

##### Ecografia cerebral transfontanelar

A ecografia cerebral tem sido utilizada nos cuidados neonatais desde a década de 1970<sup>48</sup>. Apesar de ser uma técnica imagiológica, o facto de a sua realização ser indissociável do contexto clínico levou à progressiva transferência da competência na sua realização do âmbito da neurorradiologia para a neonatologia.

A ecografia cerebral constitui uma metodologia de diagnóstico essencial numa UCIN, uma vez que é segura, relativamente acessível e aplicável à cabeceira do doente com perturbação diminuta do seu bem-estar. Pode ser realizada de forma seriada e permite detetar patologia congénita ou adquirida, pré-natal ou pós-natal. A sua realização precoce, preferencialmente na admissão do grande pré-termo, é importante para fornecer dados relativos a determinadas patologias, tais como a HPIV<sup>49</sup> e a leucomalácia perinuclear quística (LPVQ)<sup>50,51</sup>. Também tem utilidade na confirmação da IG, especialmente em casos de grandes pré-termo cuja IG é incerta<sup>52</sup>. Sabendo-se que a importância clínica e epidemiológica do conhecimento da IG é muito superior à do conhecimento do peso, e face à dificuldade prática e baixa precisão das escalas clínicas para determinação da IG<sup>53,54</sup>, a ecografia cerebral pode vir a tornar-se uma ferramenta importante para a definição mais precisa da IG em todos os casos em que esta é desconhecida.

A ecografia cerebral no grande pré-termo deve ser efetuada de acordo com protocolos locais de cada UCIN, que devem respeitar o recomendado na literatura internacional e no consenso nacional da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, publicado em 2004 e atualizado em 2010<sup>55</sup>. Assim, a primeira ecografia deverá ser realizada nas primeiras

72 horas (preferencialmente nas primeiras 24 horas) e, posteriormente, no final da primeira e da segunda semana de vida, seguindo-se ecografias semanais no caso de existir patologia evolutiva (como a HPIV) ou quinzenais, na ausência de patologia evolutiva. Um estudo ecográfico deve ser sempre realizado na IET, ou seja, entre as 40 e as 44 semanas de idade pós-menstrual (IPM) e eventualmente mais tarde se existir patologia evolutiva ou suspeita de atrofia cerebral significativa. Com um protocolo desta natureza é possível antecipar, apenas com recurso a ecografia cerebral, cerca de 92% dos casos de paralisia cerebral no grande pré-termo<sup>1</sup>. Por outro lado, a utilização de protocolos de ecografia cerebral muito restritivos, com apenas duas ecografias recomendadas (segunda semana e 36-40 semanas IPM) para o grande pré-termo<sup>2</sup>, levará certamente a uma menor capacidade de antecipação de sequelas, uma vez que poderá não identificar algumas lesões, tais como a HPIV grau 1-2 ou a LPVQ transitória, em que os quistos acabam por ser incorporados nos ventrículos<sup>1</sup>. A utilização do Doppler para avaliação de velocidades e índices no RNPT não faz parte da prática clínica habitual no prematuro, existindo apenas relatos pontuais da sua utilidade na monitorização da repercussão hemodinâmica da anemia da prematuridade<sup>56</sup>. Dada a quase ausência de dados que revelem utilidade na literatura e por se tratar de uma medição que, embora possa ser facilmente repetida, reflete a realidade hemodinâmica num determinado ponto do tempo, poderá ver a sua utilidade potencial ultrapassada por técnicas de monitorização contínua como o NIRS<sup>45</sup>.

### Ecografia cerebral normal

A presença de ecografias cerebrais seriadas sempre normais ao longo do internamento e na IET não implica a impossibilidade da existência de sequelas significativas, mas esse contexto torna-as improváveis, sendo a incidência de paralisia cerebral nestes RN entre 4% e 8%, variando com as séries e com a IG<sup>9,57</sup>. Este é o cenário mais frequente no grande pré-termo quando consideradas todas as IG (66%), mas varia entre 0% às 23-24 semanas e 72% às 32 semanas (Tabela 2)<sup>58</sup>.

### Hemorragia peri-intraventricular

A HPIV (Figura 2) continua a ser particularmente prevalente no grande pré-termo, estando presente em cerca de 20% dos sobreviventes, sendo especialmente prevalente nos nascidos com menos de 26 semanas (40%)<sup>59</sup>. No entanto, o espetro de gravidade da HPIV é muito amplo. Existem várias classificações, estando na atualidade mais em uso a classificação de Volpe, que classifica a HPIV consoante o grau de preenchimento ventricular por sangue num plano parasagital<sup>59</sup>:

- 1 - Hemorragia da matriz germinativa ou hemorragia intraventricular mínima, ocupando menos de 10% da área ventricular (Figura 2a);
- 2 - Hemorragia intraventricular ocupando 10-50% da área ventricular;
- 3 - Hemorragia intraventricular ocupando mais de 50% da área ventricular (Figura 2c).

A presença de hemorragia parenquimatosa pode ocorrer em associação a qualquer grau de HPIV e é registada em notação separada, tal como acontece com a dilatação ventricular pós-hemorragica.

Tabela 2. Incidência de lesões cerebrais num estudo populacional em 1997<sup>58</sup> (adaptado)

	<25	25	26	27	28	29	30	31	32	Total
Número	30	87	137	207	275	263	403	527	738	2667
Lesão <i>major</i> SBPV*	27%	20%	25%	17%	12%	9%	6%	4%	3%	8%
LPVQ	13%	6%	9%	11%	7%	7%	4%	4%	2%	5%
LPVNQ†	10%	18%	12%	11%	13%	9%	7%	8%	4%	8%
Dilatação ventricular‡	0%	2%	4%	6%	7%	6%	4%	4%	5%	5%
HPIV de grau 3	23%	13%	11%	11%	4%	3%	1%	2%	1%	3%
Enfarte hemorrágico	13%	14%	17%	8%	6%	2%	1%	0%	0%	3%
HPIV de grau 1/2	40%	38%	29%	24%	27%	21%	22%	14%	13%	20%
Sem lesões <i>major</i> §	40%	47%	50%	56%	65%	73%	82%	82%	85%	86%
Sem lesões	0%	9%	21%	32%	38%	52%	60%	68%	72%	66%

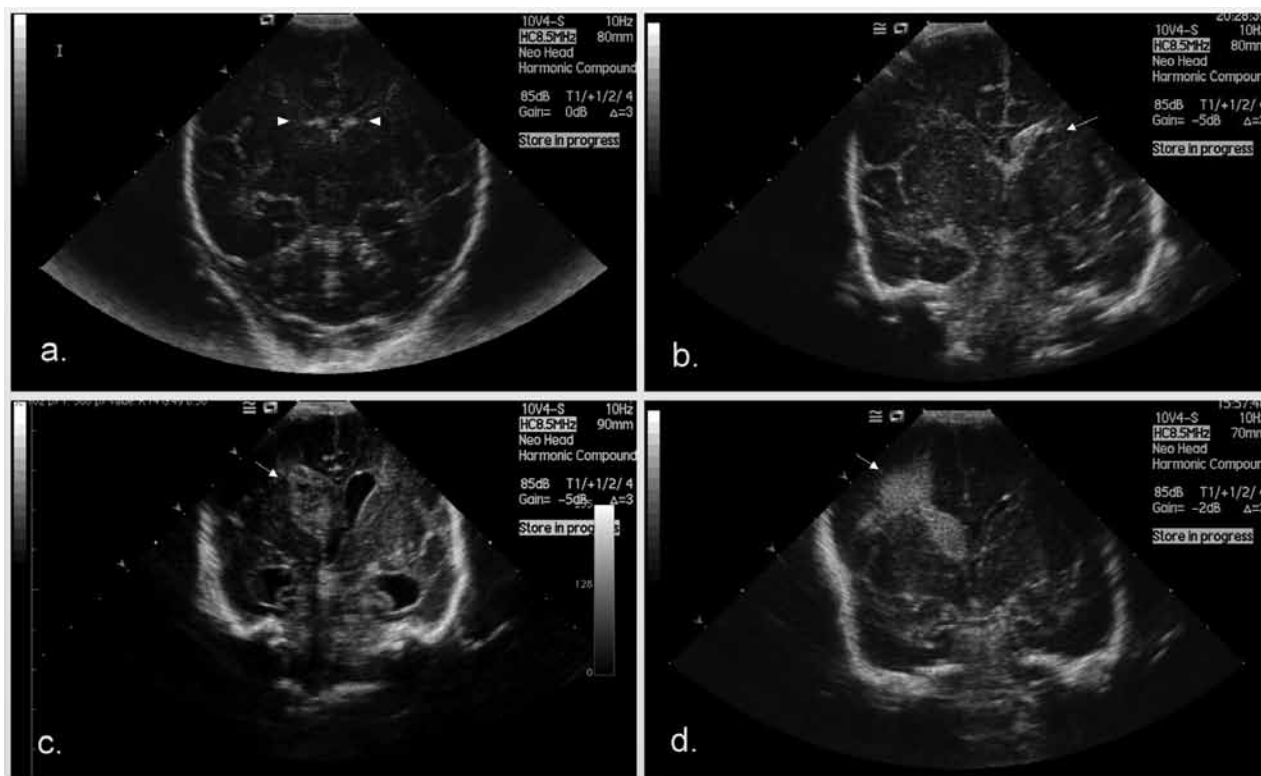
HPIV, Hemorragia peri-intraventricular; LPVNQ, leucomalácia periventricular não-quistica; LPVQ, leucomalácia periventricular quística; SBPV, Substância branca periventricular.

\* Considerados indivíduos com HPIV 4 ou LPVQ.

† Considerada hiperecogenicidade persistente por mais de 14 dias sem a evolução para doença quística.

‡ Dilatação ventricular isolada, na ausência de HPIV antecedente.

§ Ausência de HPIV de grau 3, enfarte hemorrágico ou LPVQ.



**Figura 2.** Hemorragia peri-intraventricular: a. Hemorragia limitada à matriz germinativa bilateralmente (pontas de seta); b. Hemorragia intraventricular à esquerda sem dilatação ventricular (seta), podendo corresponder ao grau 1 ou 2; c. Hemorragia intraventricular à direita com dilatação ventricular bilateral e coágulo ocupando toda a área do ventrículo lateral (seta); d. Enfarte hemorrágico peri-ventricular à direita (seta).

O risco neurológico motor nas HPIV de menor gravidade (graus 1 e 2 sem envolvimento parenquimatoso) é relativamente sobreponível ao da ecografia normal, com um risco de paralisia cerebral de 7% a 8%<sup>9</sup>. Este facto pode ser explicável fisiopatologicamente pela ausência de implicações funcionais motoras da hemorragia na matriz germinativa ou da presença de sangue intraventricular, desde que não evolua para dilatação ventricular pós-hemorrágica (DVPH). No entanto, tem sido descrita a possibilidade de risco acrescido de outras implicações no neurodesenvolvimento, designadamente nos aspetos cognitivos, com uma redução do QG (74 vs. 79;  $p < 0,01$ ) e maior risco de QG  $< 70$  (45% vs. 25%; OR = 2,0;  $p < 0,01$ )<sup>60</sup>. Estas diferenças podem ser explicadas através de efeitos fisiopatológicos a nível celular, pelo papel da matriz germinativa como fonte de diversas linhas celulares neuronais e da micróglia, como glioblastos (precursores dos oligodendrocitos, que participam na mielinização), precursores dos astrócitos (necessários ao desenvolvimento cortical do terceiro trimestre) e neurónios da sub-placa, população transitória fundamental na organização neuronal fetal<sup>61</sup>. A HPIV de grau 3 (Figura 2c) associa-se habitualmente a dilatação ventricular aguda pela quantidade significativa de sangue que ocupa mais de metade do ventrículo. Por si só não implica necessariamente a evolução para

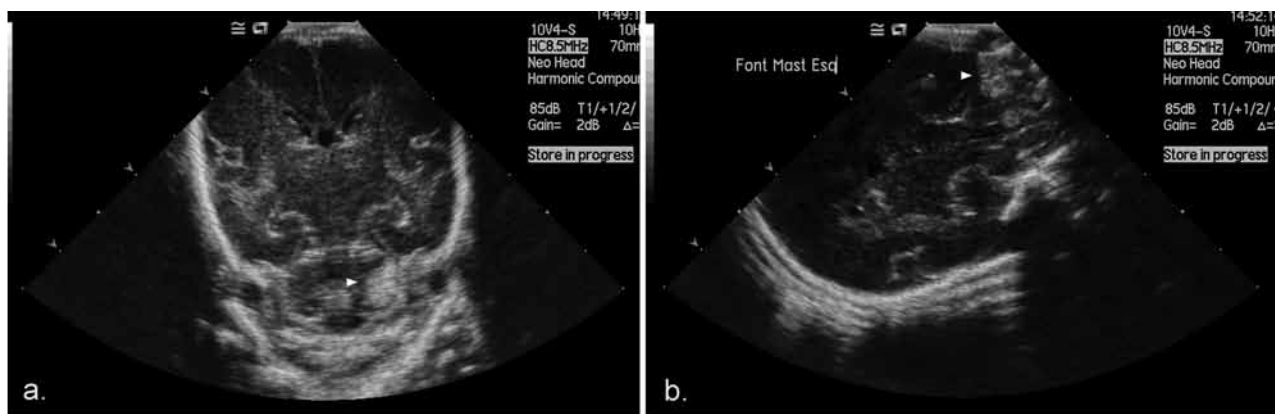
DVPH, mas aumenta o seu risco e, mesmo na ausência desta evolução, o risco de paralisia cerebral é superior à HPIV de grau 1 ou 2, cifrando-se em valores de 12% a 28%, conforme as séries<sup>62</sup>.

#### Hemorragia do cerebello

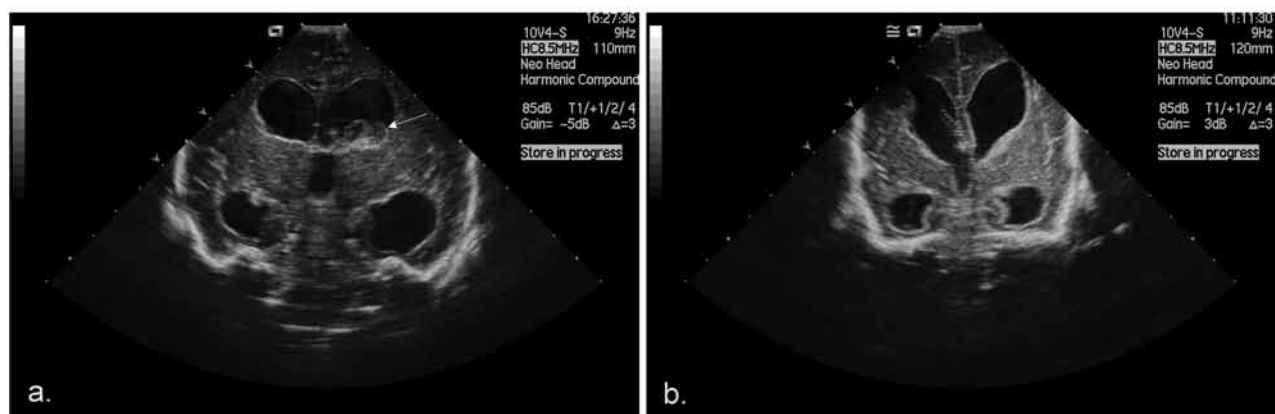
A hemorragia do cerebello (Figura 3) associa-se com frequência à HPIV, mas só recentemente e com recurso à utilização sistemática de janelas acústicas acessórias (Figura 3b)<sup>63,64</sup>, é que a sua importância foi reconhecida, estando reportadas incidências de hemorragia do cerebello reconhecida por ecografia cerebral no grande pré-termo que variam entre 1,3% e 9%<sup>65,66</sup>. A hemorragia do cerebello frequentemente acompanha uma HPIV, pelo que o seu significado prognóstico depende habitualmente da gravidade da lesão supratentorial. No entanto, quando estudados exclusivamente casos de hemorragia isolada do cerebello detetada ecograficamente, verificou-se uma incidência elevada no terceiro ano de vida de alterações motoras (48%), linguagem expressiva (42%), cognição (40%) e rastreio do autismo positivo (37%)<sup>67</sup>.

#### Dilatação ventricular pós-hemorrágica

A DVPH (Figura 4) é uma consequência temível da presença de sangue intraventricular. Na sua gênese está



**Figura 3.** Hemorragia do hemisfério cerebeloso esquerdo (pontas de seta) detetável por ecografia através da fontanela anterior (a) e mastóide (b).



**Figura 4.** Dilatação ventricular pós-hemorrágica: a. Antes da colocação de reservatório ventricular, ainda sendo observáveis alguns coágulos em reabsorção (seta), balonização dos ventrículos e sinais de ventriculite secundária à presença de sangue intraventricular; b. Após colocação de reservatório ventricular no ventrículo lateral direito.

fundamentalmente a interferência do sangue com a absorção do liquor, devido à obstrução das vilosidades aracnoideias<sup>68</sup>. A produção do liquor mantém-se relativamente constante e a acumulação progressiva vai provocar compressão da substância branca periventricular (SBPV)<sup>58,69</sup>, o que pode ocorrer em tempo e intensidade variáveis, obrigando a monitorização ecográfica para determinação do momento atempado para intervenção<sup>68,70,71</sup>.

A presença de DVPH aumenta significativamente o risco de sequelas, sobretudo quando tem gravidade suficiente para requerer a colocação de reservatório ventricular ou de sistema de derivação ventriculoperitoneal (SDVP), o que ocorre em cerca de 30-40% dos casos, sendo que cerca de 60% dos RN em que é colocado um reservatório ventricular vêm a necessitar de um SDVP<sup>69,71</sup>. A evolução para DVPH e, principalmente, a evolução para uma hidrocefalia que justifique a colocação de reservatório ventricular, implica uma gravidade clínica que se traduz num agravamento muito significativo do prognóstico neurológico (queda de sete e 21 pontos, respetivamente, no QG)<sup>72</sup>.

#### *Lesões da substância branca*

As lesões ecográficas inequívocas da substância branca periventricular, como o enfarte hemorrágico periventricular e a LPVQ, são as que acarretam um maior risco de paralisia cerebral. Esse risco varia com a natureza da lesão e com a sua localização em relação com o potencial envolvimento da via piramidal, sendo em alguns casos necessário recorrer à RM para esclarecer a localização precisa das lesões em relação a essa área crítica do cérebro.

O enfarte hemorrágico periventricular (Figura 2d), outrora classificado como hemorragia intraventricular de grau 4 na classificação de Papile<sup>73</sup>, atualmente é registado em notação separada<sup>59</sup>. A razão para a mudança de classificação prende-se com razões fisiopatológicas e clínicas, uma vez que o enfarte hemorrágico se pode associar a qualquer grau de HPIV, já que na sua génese está a obstrução à drenagem venosa por compressão da veia terminal que atravessa a matriz germinativa<sup>74</sup>. Esta lesão habitualmente ocorre nos primeiros dias de vida e evolui para cavitação, que pode ter dimensão e localização variável, muitas vezes comunicando com o ventrículo lateral. Sendo geralmente unilateral, evolui



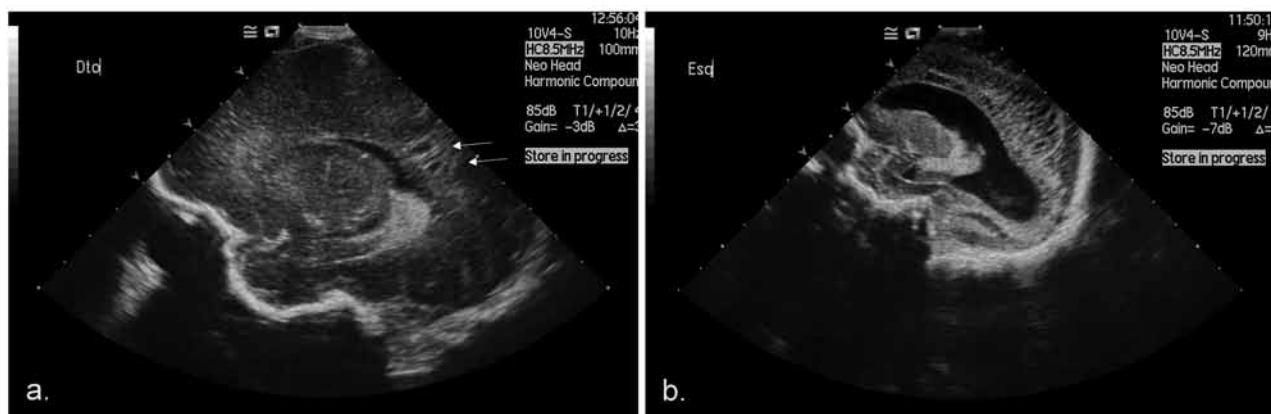
em cerca de 50% dos casos para paralisia cerebral espástica unilateral de gravidade variável<sup>1</sup>, o que depende sobretudo, do grau de envolvimento da via piramidal. O facto de a ecografia cerebral não ser suficientemente precisa no estabelecimento desta localização resulta em resultados contraditórios entre estudos ecográficos que procuraram estabelecer uma relação entre a localização ecográfica e o prognóstico<sup>75,76</sup>. Assim sendo, é relativamente consensual que todos os casos de enfarte hemorrágico periventricular têm indicação formal para a realização de RM na IET, com o objetivo de melhor definir a localização e avaliar a mielinização do braço posterior da cápsula interna<sup>77</sup> que, quando alterado, pode refletir um processo de degenerescência *walleriana* e associar-se à ocorrência de uma sequela motora provavelmente significativa.

A lesão cerebral mais devastadora no grande pré-termo, pouco frequente no momento atual (menos de 5%), é a LPVQ, que é uma lesão hipoxico-isquémica simétrica da substância branca, associada a vários fatores de risco, que podem ser pré-natais (restrição do crescimento fetal, corioamnionite, ausência de indução maturativa), perinatais (descolamento da placenta, sinais de hipoxia fetal no cardiocitograma, índice de Apgar baixo e acidose do sangue do cordão) e pós-natais (sépsis, enterocolite necrosante, patência do canal arterial, doença pulmonar crónica e hipocapnia)<sup>78</sup>. Existem graus variáveis de LPVQ conforme a sua localização e extensão<sup>51</sup>. Mesmo quando se localiza exclusivamente na região frontoparietal (grau 2) acarreta um risco de paralisia cerebral superior a 50% e quando é mais extensa (grau 3 ou 4) (Figura 5), acarreta um risco de paralisia cerebral superior a 90%<sup>1</sup>. Nos casos mais graves é fácil estabelecer um prognóstico com base na ecografia, mas em casos moderados será recomendável a realização de RM para melhor definição do prognóstico.

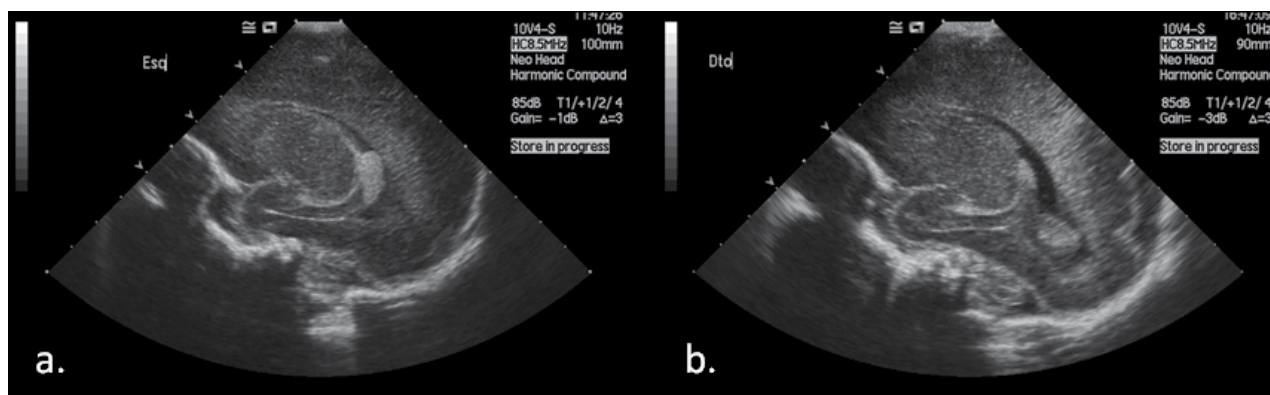
A lesão isquémica da substância branca periventricular sem evolução para doença quística tem duas traduções ecográficas distintas: a persistência de hiperecogenicidade periventricular significativa, habitualmente detetada precocemente, e a diminuição do volume da substância branca, habitualmente detetável perto do termo.

A persistência de hiperecogenicidade periventricular significativa (Figura 6), também designada por alguns autores como leucomalácia periventricular não quística (LPVNQ) ou de leucomalácia periventricular de grau 1 na classificação de Linda de Vries<sup>51</sup>, tem sido considerada por alguns como elemento valorizável na determinação do prognóstico<sup>79,80</sup>, mas contestada por outros, sendo fundamentos para esta contestação sobretudo a baixa fiabilidade intra e inter-observador e a ausência de correlação com o volume cerebral na IET<sup>81</sup>.

O diagnóstico de LPVNQ faz-se habitualmente quando uma hiperecogenicidade da SBPV pelo menos comparável ao plexo coroideu adjacente persiste por mais de sete ou 14 dias, consoante os autores. Esta variação nos critérios de valorização tem consequências no cálculo da incidência e no valor prognóstico. A utilização da fontanela posterior<sup>63</sup>, que é de grande utilidade no diagnóstico da HPIV<sup>64</sup>, pode igualmente contribuir para a valorização da ecogenicidade periventricular, uma vez que a utilização de abordagens perpendiculares entre si pode neutralizar o efeito de hiperecogenicidade dado pela insonação de feixes nervosos perpendiculares<sup>82</sup>, uma vez que esse efeito apenas se verificará numa das abordagens. Na tentativa de quantificar a intensidade da hiperecogenicidade foram descritas metodologias computadorizadas, que são complexas, mas parecem aumentar a sensibilidade e especificidade na valorização da LPVNQ<sup>83,84</sup>. A incidência descrita num estudo populacional francês para hiperecogenicidade persistente por mais de 14 dias ronda os 7,5%<sup>9</sup> e o risco de paralisia cerebral nesses RN foi de 17%.



**Figura 5.** Graus mais graves de leucomalácia periventricular: a. Grau 3 – quistos envolvendo a região do trígono (setas); b. Grau 4 – leucomalácia generalizada envolvendo as regiões periventricular e subcortical.



**Figura 6.** Diferentes intensidades da hiperecogenicidade periventricular: a. Não significativa, com intensidade inequivocamente inferior ao plexo coroídeo adjacente; b. Significativa, com intensidade igual a superior ao plexo coroídeo adjacente.

A diminuição de volume da substância branca não pode ser medida diretamente com recurso à ecografia, mas pode ser observada indiretamente através da constatação de uma ventriculomegalia “passiva” na IET e/ou de um alargamento do espaço extracerebral (EEC). Na ausência de lesões focais o risco destes RN é sobretudo de défice cognitivo, quer na idade pré-escolar<sup>85</sup>, quer na idade escolar, embora tenha sido descrito um risco baixo de défice cognitivo na idade escolar para a ventriculomegalia na ausência de HPIV antecedente, sendo os grandes pré-termo com ventriculomegalia na IET sem HPIV comparáveis aos grandes pré-termo sem lesões ecográficas<sup>86</sup>. A constatação ecográfica de diminuição de volume da substância branca tem sido descrita de forma qualitativa, logo subjectiva<sup>85</sup>. A estimativa quantitativa, por seu lado, pode ser obtida usando técnicas de ecografia tridimensional<sup>87</sup>, que têm o grande inconveniente de não estarem facilmente disponíveis. Recentemente, foi descrito pelo nosso grupo um modelo quantitativo que permite estimar, com recurso à ecografia bidimensional, o volume cerebral estimado do grande pré-termo e compará-lo com o volume estimado do RNT<sup>88</sup>.

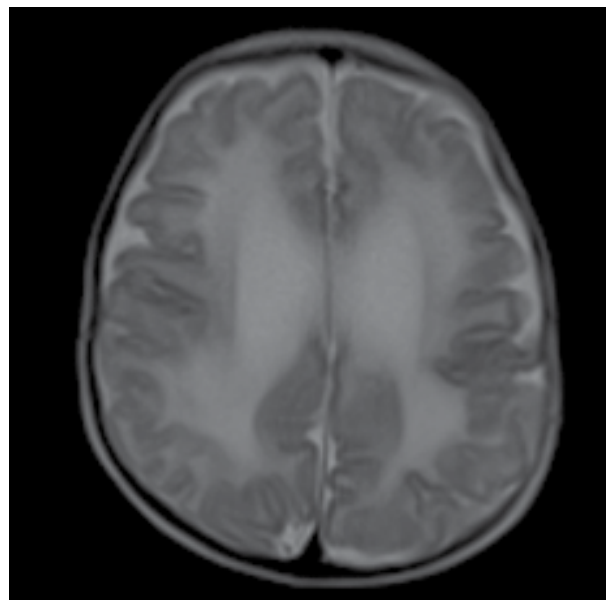
### Ressonância magnética

Algumas alterações ecográficas justificam plenamente a realização de uma RM para melhor caracterização e avaliação prognóstica, especialmente nos casos em que as lesões são mais localizadas e não pode ser estabelecido um prognóstico preciso na ausência de uma melhor localização das lesões (por exemplo, no enfarte hemorrágico ou nos casos de LPVQ mais localizada), sendo a informação dada pela mielinização do braço posterior da cápsula interna fundamental para o estabelecimento do prognóstico motor<sup>62,89</sup>.

Os grandes pré-termo com outro tipo de lesões ecográficas de significado ainda mais incerto, como

é o caso da LPVNQ, poderiam ser bons candidatos à realização de RM, já que o diagnóstico ecográfico de LPVNQ acarreta, como já foi descrito, um certo grau de subjetividade e uma baixa fiabilidade inter-observador. Infelizmente a RM não parece ajudar muito na discriminação dos RN que virão a desenvolver paralisia cerebral<sup>62</sup> (que habitualmente é ligeira nestes casos) ou alterações cognitivas.

Por outro lado, o diagnóstico de lesão difusa da substância branca em RM (DEHSI – *diffuse excessive high signal intensity*) (Figura 7), de significado incerto mas provavelmente relacionado com edema vasogénico, lesão dos oligodendrocitos ou diminuição do diâmetro axonal, não parece acarretar qualquer significado prognóstico motor ou cognitivo<sup>90-92</sup>, apesar de se ter considerado uma ferramenta promissora quando foi descrita há mais de dez anos<sup>4,93</sup>.



**Figura 7.** Exemplo de DEHSI (diffuse excessive high signal intensity) na sequência ponderada em T2 num grande pré-termo na idade equivalente ao termo. (Cortesia Prof<sup>ª</sup> Frances Cowan).

Na mesma linha estão as lesões hemorrágicas do cerebelo apenas detetáveis por RM<sup>94</sup> que, ao contrário do que acontece com as lesões diagnosticáveis por ecografia, parecem não ter um significado prognóstico inequívoco.

A utilização de técnicas avançadas de RM, que permitem quantificar lesão da substância branca, avaliar volumes globais ou regionais do cérebro, assim como de técnicas que permitem estudar as vias neuronais ou a complexidade do córtex são campos de ativa investigação neste momento e que podem ajudar a compreender os mecanismos subjacentes às consequências das lesões cerebrais do grande pré-termo, assim como trazer informação adicional quanto ao prognóstico neurológico<sup>95</sup>.

O cálculo do coeficiente de difusão aparente evidenciou valores aumentados em grandes pré-termo com DEHSI que eram similares aos com LPVQ<sup>96</sup>. Outras técnicas quantitativas, como o tensor-difusão, também mostram que alterações da anisotropia fracional no braço posterior da cápsula interna permitem identificar os grandes pré-termo em maior risco de sequelas<sup>97</sup>.

A tratrografia permite avaliar a estrutura da substância branca e estudar consequências de lesões focais em locais distantes, mas funcionalmente relacionados com as regiões lesadas, por exemplo a observação de uma diminuição da anisotropia relativa no braço posterior da cápsula interna em lesões com envolvimento da área motora<sup>95,98</sup>.

Técnicas de pós-processamento tridimensional para cálculo de volumes cerebrais globais e volume de liquor demonstraram uma diferença muito significativa no volume cerebral e no volume de liquor entre grandes pré-termo na IET e um grupo de controlo composto por RNT<sup>99</sup>. A avaliação da complexidade cortical tem também sido descrita como de potencial utilidade, sendo possível avaliar *in vivo* o desenvolvimento das circunvoluções cerebrais, assim como detetar o atraso do processo de giração nos grandes pré-termo com patologia da substância branca<sup>100</sup>.

Um pequeno número de grupos europeus e norte-americanos realiza, quase exclusivamente no contexto de projetos de investigação clínica, RM a todos os grandes pré-termo nascidos antes das 28 ou das 30 semanas, geralmente perto da alta ou na IET, e são ainda mais escassos os que o fazem de forma seriada ao longo do período neonatal<sup>4</sup>, o que requer recursos, experiência e organização. A indicação para RM na IET a todos os grandes pré-termo com uma finalidade prognóstica é defendida por uns<sup>101</sup>, mas refutada por outros<sup>1,102</sup>. A diversidade de achados em RM com significado prognóstico incerto, aliada aos custos elevados, riscos associados à sedação<sup>103-107</sup> (muitas

vezes necessária) e à indisponibilidade de RM em algumas unidades concorrem para uma não recomendação da RM universal a todos os grandes pré-termo<sup>102,108,109</sup>. Também não pode ser esquecido o impacto que a informação obtida pode ter nos pais, em especial quando a RM fornece um diagnóstico inesperado e com significado incerto<sup>108,109</sup>.

## CONCLUSÃO

No momento atual, a ecografia cerebral mantém um papel de destaque na definição do prognóstico neurológico da prematuridade, devendo a RM ser reservada para situações particulares, não existindo qualquer motivo para a fazer por rotina em qualquer idade gestacional. Técnicas de monitorização contínua como o aEEG e o NIRS podem vir a ser relevantes na prática clínica, mas ainda carecem de alguns anos de investigação para que se possa compreender a sua verdadeira utilidade no grande pré-termo.

Para maximizar a sua capacidade prognóstica, a ecografia cerebral deverá ser realizada com assiduidade, pois a omissão de alguns momentos críticos, como os primeiros dias de vida e a IET, assim como o alargamento excessivo dos intervalos entre ecografias, poderá levar à perda de informação relevante em relação a dados diagnósticos e prognósticos.

A aprendizagem de ecografia cerebral, outrora realizada de forma particular dentro das unidades, está neste momento bem estabelecida a nível nacional, o que contribuirá seguramente para a melhoria significativa do valor prognóstico desta técnica no futuro próximo.

## CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## CORRESPONDÊNCIA

André M. Graça  
amgraca@campus.ul.pt

**Recebido:** 05/06/2014

**Aceite:** 25/07/2014

## REFERÊNCIAS

1. De Vries LS, Van Haastert IC, Rademaker K, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004;144:815-820.
2. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1726-1738.
3. Boardman JP, Craven C, Valappil S, Counsell SJ, Dyet LE, Rueckert D, et al. A common neonatal image phenotype predicts adverse neurodevelopmental outcome in children born preterm. *Neuroimage* 2010;52:409-414. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.261.
4. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118:536-548.
5. Hart A, Whitby EEW, Griffiths PPD, Smith MFM. Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:655-663. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03050.x.
6. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Heal (Oxf)* 2012;34:209-216. doi: 10.1093/pubmed/fdr024.
7. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:728-737.
8. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:222-225. doi: 10.3109/14767058.2012.715006.
9. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828-835.
10. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson D, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118:e1621-e1626.
11. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X - Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010;99:1337-1343. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01819.x.
12. Hintz S, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011;127:62-70. doi: 10.1542/peds.2010-1150.
13. EXPRESS group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978-992. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x.
14. Noble Y, Boyd R. Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:129-139. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03903.x.
15. Dubowitz L, Dubowitz V. *The Neurological Assessment Of The Preterm And Full-Term Newborn Infant*. London: Spastics International Medical Publications/ William Heinemann Medical Books; 1981.
16. Prechtl HFR. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997;50:1-11.
17. Brazelton TB. The Brazelton neonatal behavior assessment scale: introduction. *Monogr Soc Res Child Dev* 1978;43:1-13.
18. Bruggink JLM, Cioni G, Einspieler C, Maathuis CG, Pascale R, Bos AF. Early motor repertoire is related to level of self-mobility in children with cerebral palsy at school age. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:878-885. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03294.x.
19. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, et al. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:460-467.
20. Bruggink JLM, Einspieler C, Butcher PR, Stremmelaar EF, Prechtl HFR, Bos AF. Quantitative aspects of the early motor repertoire in preterm infants: do they predict minor neurological dysfunction at school age? *Early Hum Dev* 2009;85:25-36. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.05.010.
21. Gomes-Pedro J, Patrício M, Carvalho A, Goldschmidt T, Torgal-Garcia F, Monteiro MB. Early intervention with Portuguese mothers: a 2-year follow-up. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16:21-28.
22. Ricci D, Romeo DMM, Haataja L, van Haastert IC, Cesarini L, Maunu J, et al. Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev* 2008;84:751-761. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.05.007.
23. Romeo DM, Ricci D, van Haastert IC, de Vries LS, Haataja L, Brogna C, et al. Neurologic assessment tool for screening preterm infants at term age. *J Pediatr* 2012;161:1166-1168. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.037.
24. Maynard DE, Prior P, Scott D. Device for Continuous Monitoring of Cerebral Activity in Resuscitated Patients. *BMJ* 1969;4:545-6.
25. Prior P, Maynard DE. *Monitoring Cerebral Function. Long Term Recordings of Cerebral Electrical Activity and Evoked Potentials*. Amsterdam: Elsevier; 1979.
26. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr* 1984;15:185-192.
27. Graça AM, Sampaio I, Moniz C, Machado MC. Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) no recém-nascido com patologia neurológica - uma técnica a generalizar. *Acta Pediatr Port* 2012;43:202-209.
28. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev* 2009;85:77-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007.
29. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev*

- 2011;87:217-221. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.12.008.
30. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res* 2011;70:102-108. doi: 10.1038/pr.2011.327.
31. Wikström S, Pupp IH, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, *et al.* Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:719-726. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02677.x.
32. Ter Horst HJ, Jongbloed-Pereboom M, van Eykern L, Bos AF. Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early Hum Dev* 2011;87:385-390. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.02.006.
33. Shah D, Paradisis M, Bowen JR. Relationship between systemic blood flow, blood pressure, inotropes, and aEEG in the first 48 h of life in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2013;74:314-320. doi: 10.1038/pr.2013.104.
34. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:625-630. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.02.008.
35. El-Dib M, Massaro AN, Glass P, Bulas D, Badrawi N, Orabi A, *et al.* Early amplitude integrated electroencephalography and outcome of very low birth weight infants. *Pediatr Int* 2011;53:315-321. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03270.x.
36. Niemarkt HJ, Jennekens W, Pasman JW, Katgert T, Van Pul C, Gavilanes AW, *et al.* Maturation changes in automated EEG spectral power analysis in preterm infants. *Pediatr Res* 2011;70:529-534. doi: 10.1038/pr.2011.754.
37. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, *et al.* Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2004;113:e61-e66.
38. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: A new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 2003;112:855-861.
39. Chalak LF, Sikes NC, Mason MJ, Kaiser JR. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 2011;44:364-369. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.018.
40. Herbertz S, Pulzer F, Gebauer C, Panhofer M, Robel-Tillig E, Knüpfer M. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: results of a prospective study. *Acta Paediatr* 2006;95:1394-1399.
41. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LGM, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005;115:327-332.
42. Murkin JM. NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *J Extra Corpor Technol* 2009;41:11-14.
43. 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? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011;369:4440-4451. doi: 10.1098/rsta.2011.0261.
44. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology* 2011;100:233-240. doi: 10.1159/000325149.
45. Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop periventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2013;162:698-704.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038.
46. Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, *et al.* Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2013;131:e1865-e1873. doi: 10.1542/peds.2012-2779.
47. Greisen G. SafeBoosC - a Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590316?term=NCT01590316&rank=1>. Acedido em 11 de maio de 2013.
48. Pape KE, Blackwell RJ, Cusick G, Sherwood A, Houang MT, Thorburn RJ, *et al.* Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet* 1979;1:1261-1264.
49. Anderson N, Allan R, Darlow B, Malpas T. Diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn: value of sonography via the posterior fontanelle. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:893-896.
50. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert I-L, Ernst M, Guillely N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F151-F156.
51. De Vries LS, Eken P, Dubowitz L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
52. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Cowan FM. Assessment of gestational age using cerebellar measurements at cranial ultrasound: What is the best approach? *Early Hum Dev* 2013;89:1-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.008.
53. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-423.
54. Sasidharan K, Dutta S, Narang A. Validity of New Ballard Score until 7th day of postnatal life in moderately preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F39-F44. doi: 10.1136/adc.2007.122564.
55. Taborda A, Pereira A, Graça AM, Conceição C, Faria C, Trindade C, *et al.* Consenso nacional de neuro-imagiologia neonatal 2010. <http://www.lusoneonatologia.com/pt/consenso/26/consensos-em-neuroimagem/>. Acedido em 8 de fevereiro de 2013.
56. Quante M, Pulzer F, Bläser A, Gebauer C, Kluge J, Robel-Tillig E. Effects of anaemia on haemodynamic and clinical parameters in apparently stable preterm infants. *Blood Transfus* 2013;11:227-232. doi: 10.2450/2012.0171-11.
57. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants:

- gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003;112:1108-1114.
58. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, *et al.* White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003;143:477-483.
59. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part II. *Ann Neurol* 1989;25:109-116.
60. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-173.
61. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 2004;30:227-235.
62. De Vries LS, van Haastert IC, Benders MJNL, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:279-287.
63. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev* 2009;85:93-99.
64. Correa F, Enríquez G, Rosselló J, Lucaya J, Piqueras J, Aso C, *et al.* Posterior fontanelle sonography: an acoustic window into the neonatal brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1274-1282.
65. McCarthy LK, Donoghue V, Murphy JFA. Ultrasonically detectable cerebellar haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F281-F285. doi: 10.1136/adc.2010.183889.
66. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, *et al.* Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics* 2005;116:717-724.
67. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL Jr, Sullivan NR, Benson CB, *et al.* Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007;120:584-593.
68. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F229-233. doi: 10.1136/adc.2010.190173.
69. Murphy BP, Inder T, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, *et al.* Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F37-F41.
70. Brouwer AJ, Brouwer MJ, Groenendaal F, Benders MJNL, Whitelaw A, de Vries LS. European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F50-F55. doi: 10.1136/adc.2010.207837.
71. Alan N, Manjila S, Minich N, Bass N, Cohen AR, Walsh M, *et al.* Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:357-364. doi: 10.3171/2012.7.PEDS11504.
72. Srinivasakumar P, Limbrick D, Munro R, Mercer D, Rao R, Inder T, *et al.* Posthemorrhagic ventricular dilatation--impact on early neurodevelopmental outcome. *Am J Perinatol* 2012;30:207-214. doi: 10.1055/s-0032-1323581.
73. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
74. De Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker K, Van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:139-149.
75. Rademaker KJ, Groenendaal F, Jansen GH, Eken P, de Vries LS. Unilateral haemorrhagic parenchymal lesions in the preterm infant: shape, site and prognosis. *Acta Paediatr* 1994;83:602-608.
76. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, Feldman HA, Ringer SA, Veracruz E, *et al.* Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006;117:2111-2118.
77. De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert I-L, Eken P, Rademaker KJ, Meiners LC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics* 1999;30:314-319.
78. Rennie J, Hagmann C, Robertson N. The baby who had ultrasound as part of a preterm scanning protocol. In: Rennie J, Hagmann C, Robertson N, editors. *Neonatal Cerebral Investigation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 173-209.
79. Resch B, Jammerneegg A, Perl E, Riccabona M, Maurer U, Müller WD. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2006;36:810-815.
80. Van Wezel-Meijler G, De Bruine FT, Steggerda SJ, Van den Berg-Huysmans A, Zeilemaker S, Leijser LM, *et al.* Ultrasound detection of white matter injury in very preterm neonates: practical implications. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:(29-34). doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04060.x.
81. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Cowan F. Persistent Periventricular echogenicities in preterms are not related to smaller brains at term-equivalent age. *Neonatology* 2014;106:42-48. doi: 10.1159/000357937.
82. DiPietro MA, Brody BA, Teele RL. Peritrigonal echogenic "blush" on cranial sonography: pathologic correlates. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1067-1072.
83. Tenorio V, Bonet-Carne E, Botet F, Marques F, Amat-Roldan I, Gratacos E. Correlation between a semiautomated method based on ultrasound texture analysis and standard ultrasound diagnosis using white matter damage in preterm neonates as a model. *J Ultrasound Med* 2011;30:1365-1377.
84. Vansteenkiste E, Govaert P, Conneman N, Lequin M, Philips W. Segmentation of white matter flaring areas in ultrasound images of very-low-birth-weight preterm infants. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:991-1004. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.12.009.
85. Horsch S, Muentjes C, Franz A. Ultrasound diagnosis of

- brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2005;94:1815-1821.
86. Vollmer B, Roth S, Riley K, Sellwood MW, Baudin J, Neville BG, *et al.* Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:348-352.
87. Csutak R, Unterassinger L, Rohrmeister C, Weninger M, Vergesslich KA. Three-dimensional volume measurement of the lateral ventricles in preterm and term infants: evaluation of a standardised computer-assisted method in vivo. *Pediatr Radiol* 2003;33:104-109.
88. Graça AM, Cardoso K, Costa J, Cowan FM. Cerebral volume at term age: Comparison between preterm and term-born infants using cranial ultrasound. *Early Hum Dev* 2013;89:643-648. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.012.
89. Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:461-474.
90. Hart A, Whitby E, Wilkinson S, Alladi S, Paley M, Smith M. Neuro-developmental outcome at 18 months in premature infants with diffuse excessive high signal intensity on MR imaging of the brain. *Pediatr Radiol* 2011;41:1284-1292. doi: 10.1007/s00247-011-2155-7.
91. Jeon TY, Kim JH, Yoo SY, Eo H, Kwon JY, Lee J, *et al.* Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. *Radiology* 2012;263:518-526. doi: 10.1148/radiol.12111615.
92. De Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM, Rijken M, Steggerda SJ, van der Grond J, *et al.* Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology* 2011;261:899-906. doi: 10.1148/radiol.11110797.
93. Maalouf E, Duggan P, Counsell S, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, *et al.* Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-727.
94. Tam EWY, Rosenbluth G, Rogers EE, Ferriero DM, Glidden D, Goldstein RB, *et al.* Cerebellar hemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome. *J Pediatr* 2011;158:245-250. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.049.
95. Ment L, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol* 2009;8:1042-1055. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70257-1.
96. Counsell S, Allsop J, Harrison M, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, *et al.* Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003;112:1-7.
97. Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, Woolley K, Ariagno RL, Moseley ME, *et al.* Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1646-1653.
98. Hüppi PS, Murphy BP, Maier S, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, *et al.* Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2001;107:455-460.
99. Inder T, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115:286-294.
100. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000;356:1162-1163.
101. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, *et al.* Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:992-998.
102. De Vries LS, Cowan FM. Should cranial MRI screening of preterm infants become routine? *Nat Clin Pr Neurol* 2007;3:532-533.
103. Battin M, Maalouf E, Counsell S, Herlihy A, Hall A, Azzopardi D, *et al.* Physiological stability of preterm infants during magnetic resonance imaging. *Early Hum Dev* 1998;52:101-110.
104. Litman RS, Soin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg* 2010;110:739-746. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ca12a8.
105. Merchant N, Groves A, Larkman DJ, Counsell SJ, Thomson MA, Doria V, *et al.* A patient care system for early 3.0 Tesla magnetic resonance imaging of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2009;85:779-783. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.10.007.
106. Plaisier A, Raets MM, van der Starre C, Feijen-Roon M, Govaert P, Lequin MH, *et al.* Safety of routine early MRI in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2012;42:1205-1211.
107. Van Wezel-Meijler G, Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ. Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects. *Early Hum Dev* 2009;85:85-92. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.009.
108. Janvier A, Barrington K. Trying to predict the future of ex-preterm infants: who benefits from a brain MRI at term? *Acta Paediatr* 2012;101:1016-1017. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02788.x.
109. Pearce R, Baardsnes J. Term MRI for small preterm babies: do parents really want to know and why has nobody asked them? *Acta Paediatr* 2012;101:1013-1015. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02767.x.