

Definição do Prognóstico em Recém-Nascidos com Problemas Neurológicos – Estado da Arte

ANDRÉ GRAÇA ⁽¹⁾
FRANCES COWAN ⁽²⁾

⁽¹⁾Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa

⁽²⁾Department of Paediatrics and Neonatal Medicine, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK

Resumo

Determinar o prognóstico do neurodesenvolvimento de um recém nascido afectado por qualquer problema neurológico constitui um desafio com uma importância decisiva, quer para os pais quer para os clínicos. A utilização, em determinados contextos clínicos, de um conjunto de técnicas actualmente disponíveis, pode ajudar a definir com maior precisão o prognóstico. O objectivo desta revisão é apresentar aos neonatologistas e pediatras o modo como, no actual estado da arte, é possível estabelecer o prognóstico em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquémica, enfarte cerebral ou problemas neurológicos associados à prematuridade.

Podemos estabelecer um prognóstico bem definido em muitos destes recém-nascidos correlacionando os sinais observados no exame neurológico padrão (com índices de optimização bem definidos), com os observados com técnicas exequíveis à cabeceira do doente, tais como a ecografia cerebral transfontanelar, a medição do fluxo sanguíneo com Doppler, o electroencefalograma de amplitude integrada (ou monitor de função cerebral), e com os obtidos através de técnicas cada vez mais disponíveis, como a ressonância magnética e a espectroscopia. O conhecimento e a aplicação destes avanços pode ajudar os clínicos na difícil tarefa de aconselhamento dos pais e no planeamento do seguimento adequado a curto e a longo prazo.

Palavras-Chave: Lesão cerebral, recém-nascidos, prognóstico.

Summary

Defining Outcome of Newborns With Neurological Problems – State of the Art

Defining the neurodevelopmental outcome of a newborn baby affected by any kind of neurological problem is a challenging area of key importance for both parents and clinicians. A number of techniques, when used in defined clinical contexts, can help accurate prognosis. This review aims to provide neonatologists and paediatricians with the current state-of-the-art ways of determining outcome for newborns affected by hypoxic-ischaemic encephalopathy, cerebral infarction and neurological problems associated with prematurity.

Findings obtained from standardized clinical neurological examination with well-defined optimality scores, bedside techniques as cranial ultrasound imaging, Doppler blood flow measurements and the amplitude integrated electroencefalogram (aEEG) or cerebral function monitor (CFM), together with techniques which are becoming more widely available, such as magnetic resonance imaging and spectroscopy, can be correlated and give accurate insight into defining outcome for many babies. Awareness of these advances will help clinicians with the hard task of counselling parents and planning appropriate care and long-term support.

Key-Words: Newborn, brain injury, prognosis.

Introdução

A caracterização do prognóstico em recém-nascidos (RN) com problemas neurológicos é complexa. As dificuldades que os clínicos encontram nesta área originam um clima de incerteza e ansiedade na família, podem, pelo menos em parte, ser ultrapassadas pela aplicação de algumas técnicas disponíveis. Actualmente, entre nós, não existe nesta área uma abordagem sistemática bem desenvolvida.

Correspondência: André Graça

Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas moniz
1649-035 Lisboa
Portugal
amgraca@netcabo.pt

Recebido: 03.01.05

Aceite: 27.06.05

No Hammersmith Hospital em Londres (Reino Unido), desde há alguns anos, esta é uma área de investigação muito importante. Para determinação do prognóstico é levada a cabo uma abordagem integrada, usando um conjunto de técnicas com particular relevo para o exame neurológico padronizado, ecografia transfontanelar, avaliação por Doppler do fluxo sanguíneo cerebral, electroencefalograma de amplitude integrada ou monitor de função cerebral (aEEG/MFC), ressonância magnética convencional (RMN) e espectroscopia. A correlação dos sinais observados no exame neurológico e nestes exames complementares permite uma previsão do prognóstico, o que é de extrema importância para a família, médicos e outros profissionais envolvidos nos cuidados ao recém-nascido, bem como no planeamento dos cuidados a longo prazo, nomeadamente no que diz respeito ao apoio psico-social à família.

O objectivo deste artigo é dar a conhecer o valor preditivo das diferentes técnicas disponíveis na caracterização do prognóstico de RN com situações neurológicas diversas, tais como a encefalopatia hipóxico-isquémica, o enfarte cerebral e os problemas neurológicos associados à prematuridade, baseando-se principalmente na experiência adquirida no Departamento de Pediatria e Medicina Neonatal do *Hammersmith and Queen Charlotte's Hospitals* em Londres, Reino Unido.

Encefalopatia Hipóxico-Isquémica

A etiologia de um quadro clínico de encefalopatia neonatal nem sempre corresponde a hipóxia e/ou isquémia. No entanto, os casos que não estão associados a antecedentes de gestação complicada, dismorfias, anomalias congénitas, infecções ou anomalias estruturais do sistema nervoso central, estão, na maioria dos casos, relacionados com insultos perinatais^{1,2}. O termo mais adequado para definir esta entidade será provavelmente encefalopatia neonatal (EN) e não asfixia ou encefalopatia hipóxico-isquémica, evitando-se desta forma a presunção de que a etiologia para o quadro clínico é a hipóxia-isquémia perinatal^{1,3,4}.

É essencial que se apliquem critérios precisos na definição de hipóxia-isquémia perinatal. Quando estão presentes os critérios definidos por Yudkin *et al*⁵, utilizados na proposta de consenso por MacLennan⁶ (acidose metabólica no sangue do cordão, líquido amniótico meconial, aparecimento súbito de sinais cardiotocográficos de sofrimento fetal, índice de Apgar de 6 ou menos aos 5 minutos de vida e evidência de catástrofe obstétrica), podemos considerar que a causa provável do quadro de encefalopatia, embora o não se possa afirmar categoricamente, é a asfixia.

O quadro de encefalopatia neonatal tem sido classicamente dividido em 3 graus,^{7,8}. A maioria dos RN com encefalopatia de grau 1 têm bom prognóstico, embora existam referências a casos ocasionais de paralisia cerebral nestas crianças⁹.

No extremo oposto do espectro, a maioria dos RN com encefalopatia de grau 3 morrem ou têm um péssimo prognóstico neurológico. No caso da encefalopatia grau 2, cerca de 25% das crianças têm mau prognóstico⁴. O prognóstico tende a ser pior nos casos com convulsões frequentes e/ou prolongadas, com índice de Apgar menor que 3 aos 10 minutos ou quando subsistem dificuldades alimentares e/ou de atenção visual⁴. Apesar destes factos, não é possível definir um prognóstico com grau de confiança satisfatório, já que alguns RN com algumas destas características acabam por ter um bom desenvolvimento, enquanto que outros sem nenhuma das características acabam por ter défices neurológicos importantes. Para além disso, diferenciar clinicamente os diferentes graus de encefalopatia é uma tarefa complexa, sobretudo quando são utilizados anti-convulsivantes, analgésicos, sedativos e curarizantes ou quando existem co-morbilidades.

O exame neurológico padronizado proposto por Dubowitz *et al*¹⁰, quando efectuado entre as duas e as três semanas de vida, constitui um instrumento fiável na definição do prognóstico e correlaciona-se com os sinais observados na ressonância magnética nuclear (RMN). Os RN com lesões extensas, afectando os gânglios da base e os tálamos, evidenciam alterações graves no exame neurológico, independentemente da idade em que são examinados, e geralmente têm um mau prognóstico neurológico. Os RN com lesões focais dos gânglios da base tendem a alimentar-se precocemente, têm um nível de atenção razoável, uma hipotonia axial e irritabilidade, mas a longo prazo manifestam um défice motor significativo, apesar do crescimento cefálico normal e de funções cognitivas e visuais adequadas. Estes RN correspondem provavelmente aos descritos por Rosenbloom⁹, que apresentavam tendência para uma recuperação rápida após um quadro sem convulsões ou com convulsões breves, e sinais neurológicos subtis nos primeiros meses de vida, mas que vinham a desenvolver paralisia cerebral do tipo disquinético. Os RN com lesões significativas da substância branca e gânglios da base íntegros tendem a apresentar menos alterações no exame neurológico inicial (particularmente se efectuado após a primeira semana de vida), e a ter um desfecho motor e visual relativamente bom, mas muitos deles vem a manifestar, com o tempo, défices cognitivos, estrabismo, atrasos na maturação e problemas comportamentais⁴.

O exame neurológico padronizado é de enorme valor para a avaliação do recém-nascido, especialmente nos centros onde as técnicas de imagem e neurofisiológicas não são acessíveis¹¹.

A avaliação dos movimentos globais do recém-nascido é muito útil e aplicável à cabeceira do doente¹². A presença ou ausência, nas primeiras semanas após o nascimento, de

movimentos normais, *writhing movements*, e entre a nona e décima oitava semanas dos *fidgety movements*, é um indicador preditivo, respectivamente, de um bom ou de um mau prognóstico neurológico¹³.

Existem muitas técnicas disponíveis para a predição do prognóstico após a asfixia neonatal. Durante os primeiros três dias de vida, os padrões do monitor de função cerebral e a medição por Doppler das velocidades dos fluxos arteriais cerebrais permitem a predição de um prognóstico neurológico, tornando-se menos fiáveis após este período¹⁴. As técnicas de imagem, em termos de definição de prognóstico, são mais precisas na segunda metade da primeira semana e na segunda semana de vida. Permitem a distinção entre lesões essencialmente focais e lesões extensas, e possibilitam o diagnóstico diferencial com algumas doenças metabólicas e alterações do desenvolvimento do sistema nervoso central, que também se podem revelar por um quadro de encefalopatia neonatal. Na espectroscopia observam-se alguns padrões que são úteis quer numa fase inicial, quer numa fase mais tardia.

Os padrões do aEEG/MFC têm uma boa correlação com o electroencefalograma padrão, a RMN e o prognóstico neurológico. O MFC é uma técnica simples, efectuada à cabeceira do doente, com padrões relativamente fáceis de analisar, havendo uma boa concordância entre os observadores^{15,16}, (Figura 1). Os sinais electroencefalográficos

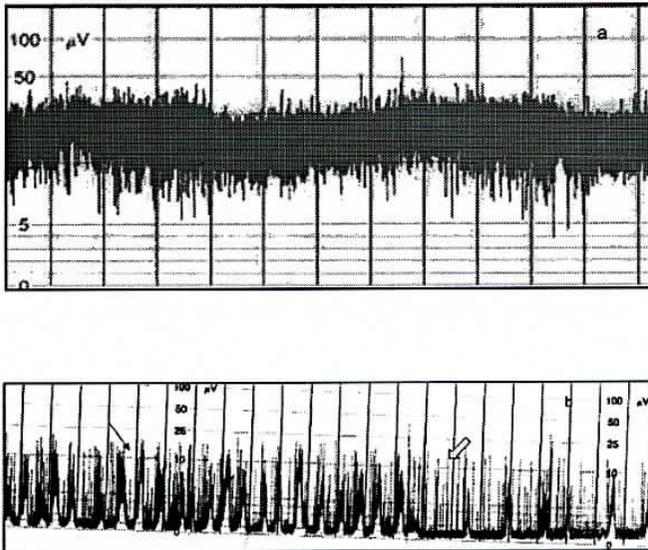


Fig. 1 – Monitor de função cerebral (aEEG). (a) aEEG normal para um RN de termo: o traçado é contínuo, a margem inferior localiza-se acima dos 5 μV e a margem superior entre 25 e 50 μV . O traçado varia em espessura reflectindo as variações no EEG associadas com o ciclo do sono-vigília. (b) Traçado de aEEG marcadamente alterado, com voltagem muito baixa e interrompido por convulsões frequentes (uma delas assinalada pela seta fina). Estas são tipicamente em V invertido e diferentes do padrão de surto-supressão observado mais à frente no traçado (seta grossa), com as quais são por vezes confundidas.

são geralmente de maior utilidade quando obtidos muito precocemente, mas alguns destes acabam por normalizar às 6-12 horas de vida,^{17,18}. As convulsões de curta duração podem não ser identificadas no MFC¹⁹. No entanto, essas convulsões não constituem um elemento essencial na determinação do prognóstico nos casos de EHI. Pelo contrário, a actividade eléctrica de base tem uma maior relevância prognóstica. Se subsistem dúvidas acerca do diagnóstico deve-se efectuar um registo completo do EEG. A realização precoce do EEG contínuo com dois canais também constitui uma ferramenta útil na determinação do prognóstico²⁰, mas o custo do equipamento e a sua difícil interpretação torna esta técnica menos útil do que o MFC na prática clínica¹⁸. A maioria dos aparelhos modernos de MFC têm a capacidade de mostrar canais de EEG (como o da *Olympic Medical*, Seattle, USA e da *Brainz Instruments Ltd*, Auckland, New Zealand) e alguns destes aparelhos permitem uma monitorização EEG mais extensa (como o *Nervus Monitor*, Taugagreining, Iceland). Os potenciais evocados visuais e somato-sensitivos também têm sido utilizados para a predição do prognóstico neurológico na EHI²¹, mas, apesar da sua fiabilidade, a aplicação prática é mais complexa e não permitem uma monitorização contínua.

A ecografia cerebral transfontanelar no contexto da EN tem algumas limitações, especialmente no que diz respeito ao prognóstico⁴. No entanto, é de aplicação relativamente fácil e tem elevado valor para: 1) Definir as principais malformações anatómicas, e uma vez que a EHI raramente se associa a anomalias estruturais a existência destas aponta para outros diagnósticos; 2) O seguimento de lesões evolutivas sugestivas de insulto pré-natal recente; 3) Detecção de hemorragia parênquimatosa significativa; 4) Detectar calcificações e quistos sugestivos de infecção viral congénita; e 5) Diagnóstico de atrofia, que sugere uma lesão pré-natal precoce. O edema generalizado que se observa frequentemente não é um sinal constante na EHI. São sinais significativos as alterações dos gânglios da base e dos tálamos bem como um aumento da ecogenicidade da substância branca. Tipicamente, após um insulto hipóxico-isquémico agudo recente, as lesões nos gânglios da base e dos tálamos, embora não sejam constantes, só se tornam evidentes após 3-4 dias (Figura 2). Algumas vezes pode observar-se, duas a três semanas depois, um aumento focal da ecogenicidade. A presença de dilatação do terceiro ventrículo às 3-4 semanas, geralmente secundária a lesões dos gânglios da base e tálamos, parece relacionar-se com um mau prognóstico motor. Estes sinais, mais subtis, são importantes na definição do prognóstico dos RN com EHI de grau 1 ou 2, especialmente quando a recuperação parece ser favorável. A ecografia cerebral transfontanelar, embora não seja uma técnica de elevado valor na definição de um prognóstico preciso nos casos de EHI, tem um papel importante no seguimento da evolução de uma determinada lesão.

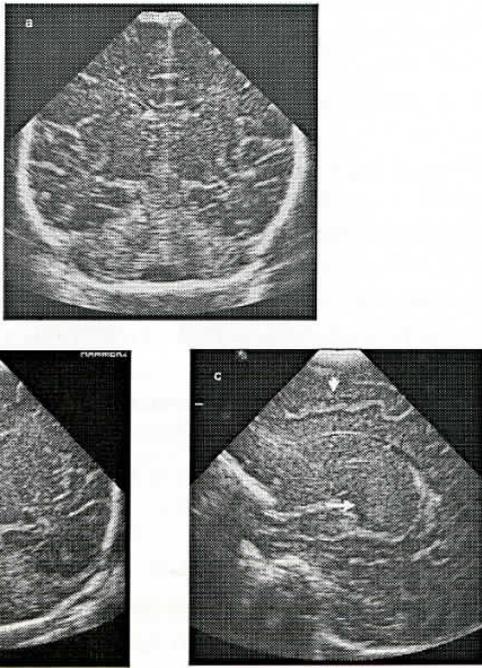


Fig. 2 – Aspectos ecográficos na encefalopatia hipoxico-isquêmica. (a) Plano ecográfico coronal normal, ao nível do corpo dos ventrículos laterais, lobos parietal e temporal, gânglios da base, tálamos e cerebelo (b,c). Planos ecográficos coronal e para-sagital evidenciando ecogenicidade anormal nos gânglios da base e tálamos (setas) num RN com EHI de grau II. A substância branca apresenta-se ligeiramente ecogénica e o córtex (cabeça de seta) evidencia-se como uma proeminente banda hipocogénica marginando o sulco cingulado.

A avaliação do fluxo arterial cerebral por Doppler e a medição do índice de resistência (IR) (Pourcelot, 1975), calculado pela equação $IR = (Vs - Vd)/Vs$ [(Velocidade sistólica – Velocidade diastólica) / Velocidade sistólica], quando efectuada entre o 2º e o 4º dia de vida, é útil na predição do prognóstico em RN com EHI²² (Figura 3). Um

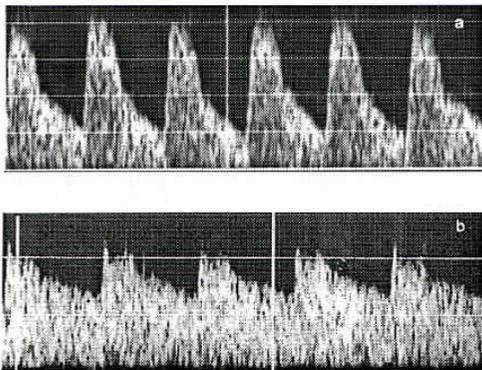


Fig. 3 – Aspectos em Doppler na encefalopatia hipoxico-isquêmica. (a) Doppler normal obtido numa artéria cerebral de um RN, mostrando um fluxo anterógrado contínuo durante o ciclo cardíaco e um índice de resistência de 0.8. (b) Doppler alterado, evidenciando uma velocidade diastólica elevada e um índice de resistência baixo de 0.35, apesar do nível arterial de CO₂ e da pressão arterial serem normais.

IR menor do que 0,55 associa-se a um risco relativo de 5,1 para morte ou sequelas neurológicas graves, enquanto que a existência de um IR normal (0,55-0,75) exclui virtualmente sequelas neurológicas detectáveis aos 18 meses²³. Estas medições, quando efectuadas no primeiro dia de vida, são geralmente normais, mas quando presentes estão geralmente associadas a mau prognóstico, apontando para um insulto pré-natal¹⁴.

Nos RN com EHI, a RMN constitui o melhor método para prever padrões específicos de sequelas neurológicas, sendo claramente superior à tomografia axial computadorizada, que não tem actualmente lugar na avaliação da EHI. A correlação entre as imagens obtidas no período neonatal e as obtidas após o primeiro ano de vida é boa, começando a definir-se padrões de lesão que correspondem a determinados padrões de sequelas neurológicas^{24,25,26}. Actualmente já existem ventiladores neonatais e monitores compatíveis com a realização de uma RMN em RN gravemente doentes, sendo essencial que durante a realização do exame estejam ao cuidado de pessoal treinado. A interpretação das imagens requer conhecimentos específicos desta área, existindo já alguns centros com grande experiência¹. A RMN tem como vantagens adicionais o facto de permitir uma datação correcta das lesões²⁷ e o de possibilitar o diagnóstico diferencial com outras causas de encefalopatia neonatal, como algumas doenças metabólicas e alterações do desenvolvimento do SNC. Estudos por RMN demonstraram uma baixa incidência de causas pré-natais para lesões cerebrais estabelecidas no contexto de encefalopatia neonatal²⁷. Num artigo recente, em que foram realizados estudos anatomopatológicos de RN que faleceram com quadros de encefalopatia neonatal²⁸, sugere-se que as lesões recentes, mas anteriores ao início do trabalho de parto, são comuns. No entanto, este estudo baseia-se em números pequenos e não é claro que as lesões descritas, essencialmente da substância branca, tivessem sido significativas em termos da morte do RN.

O momento ideal para a realização de uma RMN com a finalidade de estabelecer o prognóstico situa-se entre a segunda e quarta semana de vida nos recém-nascidos de termo. A realização da RMN nos primeiros 2 dias de vida, quando as lesões ainda se encontram em evolução e existe edema, torna difícil a sua interpretação. No entanto, a presença de lesões estabelecidas nesse momento é a favor de causa pré-natal. A técnica de difusão pode ser aplicada nos primeiros dias de vida, mas quando apresenta alterações estas relacionam-se mais com a lesão da substância branca do que com lesões dos núcleos da base ou do córtex²⁹. Com os avanços recentes nas sequências de difusão, nomeadamente com a medição do coeficientes aparente de difusão³⁰, e de outros parâmetros, é provável que a especificidade e a sensibilidade da RMN muito precoce na definição de prognóstico venha a melhorar.

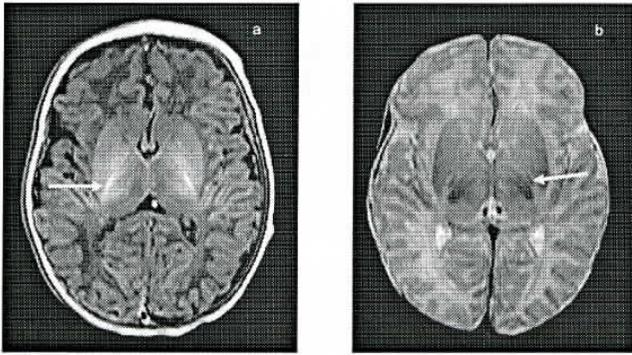


Fig. 4 – RM cerebral normal num RN de termo, plano axial ao nível dos gânglios da base, sequências ponderadas em (a) T1 - IR (*inversion recovery*) e (b) T2. A mielina no braço posterior da cápsula interna (setas) é visualizada como um hipersinal em cerca de metade do seu comprimento em (a) mas em menor extensão na sequência ponderada em T2 (b), onde se apresenta hipointensa. Um aspecto normal da cápsula interna é um sinal de bom prognóstico após insulto hipoxico-isquêmico.

Perante uma RMN normal (Figura 4) ou com alterações ligeiras (*cortical highlighting* ligeiro, com ou sem alterações ligeiras a moderadas da substância branca) (Figura 5), o prognóstico é quase sempre bom⁴. A existên-

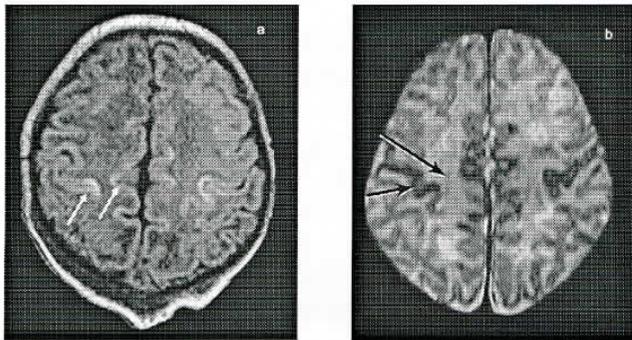


Fig. 5 – Aspectos em RMN da encefalopatia hipoxico-isquêmica. (a) Imagem axial ponderada em T1, mostrando discreto hipersinal cortical - *cortical highlighting* (setas brancas) na região do sulco central e ao longo da fenda inter-hemisférica. (b) Imagem axial ponderada em T2, mostrando hipersinal discreto na substância branca (seta preta longa). O hiposinal visualizado no córtex do sulco central (seta preta curta) é equivalente ao córtex hiperintenso observado em (a). Cada uma destas alterações em contexto de EHI, quando isolada, associa-se a um bom prognóstico.

cia de envolvimento importante do córtex ou da substância branca (Figura 6) está geralmente associado a problemas motores e cognitivos significativos. Alguns destes RN podem parecer relativamente normais durante o primeiro ano de vida, apesar de existirem, na maioria dos casos, alterações no tônus muscular e microcefalia relativa. As lesões moderadas e localizadas dos gânglios da base e dos tálamos (confinadas às regiões postero-laterais dos núcleos lenticulares e núcleos ventro-laterais dos tálamos) (Figura 7a) associam-se a quadriplegia atetóide, mas estas crianças têm um bom desenvolvimento social (respostas visuais

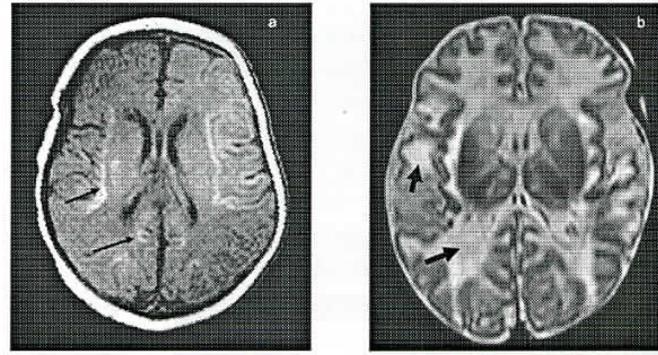


Fig. 6 – Aspectos em RMN da encefalopatia hipoxico-isquêmica. (a) Imagem axial ponderada em T1 evidenciando extenso *cortical highlighting* (setas finas). (b) Imagem axial ponderada em T2 evidenciando enfarte extenso da substância branca (setas grossas). Todos estes aspectos, na ausência de lesões dos gânglios da base, associam-se a défices cognitivos significativos e a défices motores ligeiros a moderados.

precoces e problemas alimentares ligeiros ou ausentes), um desenvolvimento cognitivo habitualmente normal e raramente têm convulsões. A presença de lesões graves e difusas dos gânglios da base e tálamos (Figura 7b) associa-se sempre a quadriplegia espástica, dificuldades alimentares, contacto social pobre e por vezes convulsões de difícil controlo.

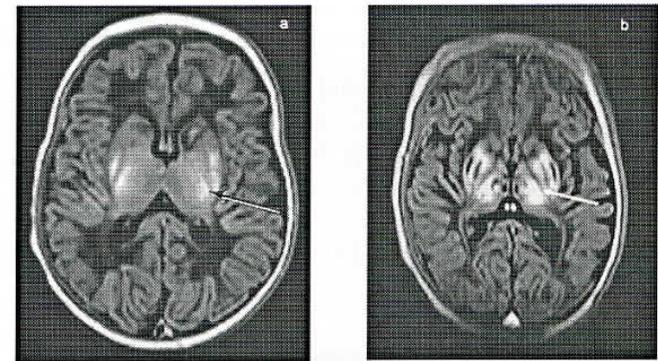


Fig. 7 – Imagens em RMN axiais ponderadas em T1, passando ao nível dos gânglios da base e mostrando: (a) alteração de sinal traduzida por hipersinal moderado nos núcleos lenticulares e discreto nos tálamos e (b) acentuada alteração de sinal traduzida por regiões de hiper e hiposinal nos gânglios da base e tálamos. Em ambos os casos a cápsula interna (setas) apresenta-se anormal (comparar com a figura 4). O caso (a) estará provavelmente associado a uma quadriplegia com um padrão atetóide ligeiro e a uma relativa preservação de outros domínios do desenvolvimento, mas o caso (b) estará associado a uma quadriplegia distônica espástica muito grave com necessidade de alimentação por sonda, microcefalia e convulsões.

Nas crianças cujas alterações iniciais no período neonatal foram apenas de edema cerebral, podem surgir alterações focais da substância branca periventricular na ponderação T2 no exame efectuado aos 18-24 meses. Embora estes sinais não pareçam associar-se a mau prognóstico, será necessário estudar, na idade escolar, a sua

associação com défices cognitivos e motores ligeiros³¹.

A espectroscopia por RMN tem igualmente um papel na definição do prognóstico em RN com EHI. Num estudo realizado com espectroscopia protónica³² foram calculadas a relação lactato/creatina nas primeiras 18 horas de vida em 31 RN com suspeita de asfixia perinatal e em sete controlos normais, tendo sido concluído que a presença de uma relação lactato/creatina anormal (>1.0) estava associada a um mau prognóstico (morte no período neonatal ou desenvolvimento psicomotor anormal ao ano de idade) (Figura 8a). Num outro estudo foi descrita a associação entre a elevação persistente do lactato após o primeiro mês de vida e alterações graves do desenvolvimento psicomotor ao ano de idade, o que sugere a existência de um processo patológico persistente nos RN que virão a desenvolver um quadro neurológico adverso³³. No entanto, o melhor indicador do prognóstico fornecido pela espectroscopia em casos de EHI parece ser dado pela espectroscopia de fósforo (Figura 8b)³⁴, técnica que raramente se encontra disponível nos aparelhos de RMN convencional.

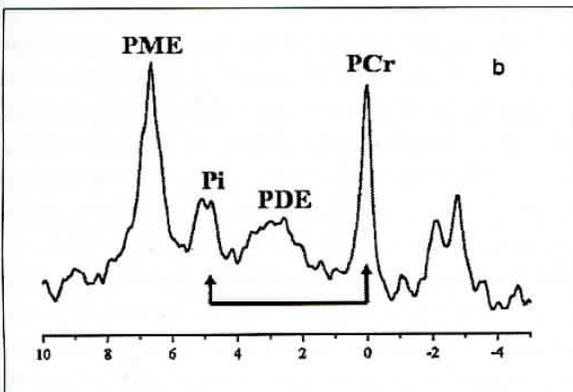
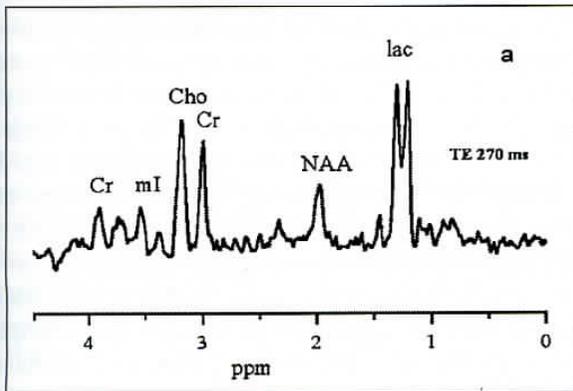


Fig. 8 – Aspectos em espectroscopia. (a) Espectroscopia protónica obtida com TE de 270ms evidenciando um pico de NAA reduzido e um pico de lactato elevado, aspectos típicos de lesão hipóxico-iscémica severa (b) Espectroscopia de fósforo mostrando a distância entre os picos de Pi e PCr, através da qual é possível calcular o pH tecidual. (agradecimento à Dra. NJ Robertson).

O compromisso do crescimento cefálico no contexto da EHI encontra-se principalmente em RN com lesões significativas da substância branca, e a sua presença associa-se essencialmente a problemas cognitivos. Um estudo efectuado com o objectivo de avaliar a correlação entre os achados em RMN e o crescimento cefálico em RN com EHI³⁵ mostrou que 53% dos RN com EHI apresentavam aumento sub-óptimo do perímetro cefálico ao ano de idade (definido por queda igual ou superior a 2 desvios-padrão no perímetro cefálico, com ou sem o desenvolvimento de microcefalia), e que este se associava a padrões específicos na RMN, nomeadamente alterações graves da substância branca, gânglios da base e tálamos. Apesar do crescimento cefálico sub-óptimo aos 12 meses se associar a um mau prognóstico, a ocorrência de défices motores importantes nestas crianças relaciona-se essencialmente com a presença de lesões nos núcleos da base. O exame neurológico padronizado concebido no Hammersmith Hospital,³⁶ quando realizado aos 12 meses de idade, demonstrou ter capacidade de prever o prognóstico em relação à motricidade grosseira, ou seja, à capacidade para uma determinada criança para andar ou sentar-se sem apoio aos 2 anos ou para andar sem ajuda aos 4 anos. Os sinais observados neste exame neurológico mostram igualmente correlação com a gravidade dos sinais observados na RMN³⁷.

Enfarte Cerebral Perinatal

A manifestação clínica típica de um enfarte cerebral agudo perinatal no RN de termo é a ocorrência de convulsões entre o final do primeiro e o terceiro dia. Na maioria destes RN os índices de Apgar e as gasimetrias realizadas no sangue do cordão são normais. Alguns destes RN podem manifestar igualmente alterações transitórias da capacidade alimentar, sonolência ligeira, apneia ou convulsões de curta duração que podem passar despercebidas⁴. Na maioria dos RN de termo não se identificam causas para estes episódios, que ocorrem mais frequentemente nos casos de síndrome de transfusão feto-fetal, cardiopatia, oxigenação por membrana extra-corporal (ECMO, *extra-corporeal membrane oxygenation*), sépsis, cateteres centrais ou em estados pro-trombóticos^{38,39}.

Num trabalho em que se estudaram por RMN 90 recém-nascidos com convulsões precoces no período neonatal (sem encefalopatia), observou-se em 39% dos casos evidência de enfarte cerebral agudo numa distribuição arterial ou para-sagital, em 30% diversos tipos de hemorragia e em apenas dois RN evidência de lesão pré-natal estabelecida²⁷. Ao contrário do que acontece na EHI, cerca de um terço dos RN com este quadro clínico têm na sua base situações genéticas, metabólicas ou do desenvolvimento cerebral diagnosticáveis, na maioria dos casos, por RMN.

A maioria dos enfartes envolve um ou mais ramos da artéria cerebral média, especialmente à esquerda⁴⁰. Os enfartes nos territórios de barragem para-sagitais são frequentemente bilaterais, mas assimétricos. A ecografia transfontanelar efectuada logo após as convulsões, num RN sem outras manifestações neurológicas, detecta a maioria das lesões hemorrágicas, mas não detecta alguns enfartes. No entanto, a repetição no final da primeira semana, evidencia a maioria dos enfartes (Figura 9 a,b). Contudo, enfartes de menores dimensões, nas regiões posteriores, podem não ser identificados⁴¹. A RMN convencional detecta todas as lesões e fornece detalhes anatómicos em relação à sua extensão (Figura 9 c,d), o que é importante para o prognóstico. A difusão pode ajudar na detecção do infarte numa fase muito precoce, evidenciando restrição à difusão da água, que surge antes do aparecimento de alterações típicas de infarte na RMN convencional²⁹.

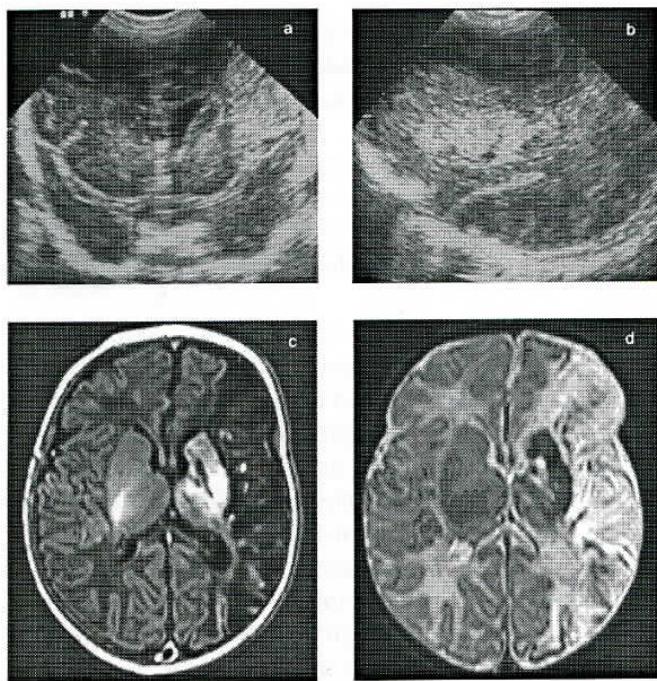


Fig. 9 – Aspectos imagiológicos do infarte cerebral perinatal. Imagem ecogénica em forma de cunha observada num plano coronal (a) e imediatamente acima da vala silvica no plano para-sagital (b), características de infarte do território de um ramo principal da artéria cerebral média. Imagens em RMN, no plano axial, sequências ponderadas em T1 (c) e T2 (d), mostrando claramente o infarte. O envolvimento dos gânglios da base não é claro no estudo ecográfico. O desenvolvimento de uma hemiplegia direita é previsível devido ao envolvimento de parênquima hemisférico, gânglios da base e cápsula interna pelo infarte.

O prognóstico após infarte focal é variável conforme os estudos⁴². Alguns estudos reportam uma incidência elevada de hemiplegia tardia, enquanto outros estudos descrevem um excelente prognóstico motor na maioria dos casos, com uma incidência global de hemiplegia entre 20 e

30%^{40,43,44}. O prognóstico motor é determinado fundamentalmente pela localização das lesões. Em estudos de seguimento de crianças com infarte focal perinatal em diferentes áreas^{40,44}, apenas os casos com envolvimento simultâneo do parênquima hemisférico, gânglios da base e braço posterior da cápsula interna (Figura 9, Quadro I) têm risco

Quadro I

Alterações na RMN	Número de RN	Sequelas neurológicas	
		Assimetria	Hemiplegia
Apenas tecido hemisférico	13	-	-
Hemisfério e gânglios da base	6	-	-
Hemisfério e cápsula interna	4	-	-
Gânglios da base e cápsula interna	5	-	-
Hemisfério, gânglios da base e cápsula interna	12	2	10

Predição de hemiplegia através dos achados em RMN cerebral, num estudo efectuado em 40 lactentes com infarte cerebral perinatal (Cowan F, dados não publicados).

elevado de problemas motores significativos (assimetria ou hemiplegia). Num desses estudos⁴⁰, o EEG precoce mostrou valor prognóstico como indicador de futuros problemas motores, que tendem a associar-se a actividade de base anómala e não à ocorrência de convulsões num RN com actividade de base normal. Embora o exame neurológico inicial raramente detecte assimetrias claras e não tenha valor prognóstico, o padrão de movimentos globais parece ter valor na predição de hemiplegia⁴⁵. Num estudo de seguimento a longo prazo do mesmo grupo de crianças⁴³ observou-se que na idade escolar menos de 30% tinham hemiplegia, o que estava de acordo com os sinais observados numa idade mais precoce. Contudo, em 28% das crianças observou-se outro tipo de dificuldades motoras (assimetria evidente ou mau desempenho na *Movement Assessment Battery for Children*⁴⁶), e constatou-se que o envolvimento da cápsula interna e dos gânglios da base ou do hemisfério cerebral (não de ambos) na RMN efectuada no período neonatal se associava a estas dificuldades⁴³. No seguimento, a hemiplegia, quando presente, foi diagnosticada precocemente em todos os casos excepto um.

O prognóstico visual é variável e geralmente melhor do que o que seria de esperar perante as estruturas cerebrais envolvidas. A presença de infarte envolvendo as vias visuais centrais pode associar-se a visão preservada. Num estudo para avaliação objectiva de um grupo de 16 crianças com infarte cerebral neonatal, a incidência de anomalias visuais foi de 28%, sendo estas mais frequentes quando existe envolvimento extenso do território da artéria cerebral média⁴⁷. Os problemas na linguagem, convulsões recorrentes e alterações do comportamento são raros nas

crianças com pequenos enfartes cerebrais perinatais⁴², mas estão descritos e podem ser significativos em algumas crianças, particularmente naquelas que vêm a desenvolver hemiplegia.

Problemas Neurológicos Associados à Prematuridade

Os RN prematuros, especialmente se nascidos antes das 30 semanas de gestação, encontram-se em risco de virem a sofrer de problemas neurológicos graves. As taxas de sequelas neurológicas variam consoante os estudos entre 10 e 50%, sendo importante referir que nos diversos estudos foram incluídos RN com idades gestacionais diferentes^{48,49,50}. As crianças ex-prematuros que não manifestam problemas neurológicos graves têm ainda risco de virem a ter problemas na motricidade fina, cognição, atenção e concentração, mas a maioria virá a ser autónoma na idade adulta^{51,52}.

Um estudo recente utilizando o exame neurológico concebido no Hammersmith Hospital (com índices previamente padronizados para o RN de termo com baixo risco)³⁶ aplicado aos 9-18 meses em RN nascidos antes das 31 semanas (6 a 15 meses de idade corrigida) mostrou que pode ser utilizado de forma fiável na predição da motricidade grosseira aos 2 anos de idade³³. No entanto, neste estudo cerca de um terço das crianças que vieram a andar autonomamente aos 2 anos apresentavam índices ligeiramente sub-óptimos. Permanece a dúvida se estes índices são úteis na predição de alterações motoras discretas na infância. Este estudo também pretendeu estabelecer uma correlação entre os sinais observados na ecografia transfontanelar (realizada precocemente e na idade equivalente ao termo) e o prognóstico. Os resultados obtidos mostraram que os RN com ecografias normais ou com lesões ligeiras (hiperrecogenecidade periventricular, ventriculomegalia ou atrofia ligeiras) tendem a ter um exame neurológico normal e um prognóstico motor favorável aos dois anos, enquanto que os RN com leucomalácia periventricular quística tendem a ter um exame neurológico sub-óptimo e prognóstico motor adverso. Outros achados na ecografia transfontanelar (hiperrecogenecidade periventricular moderada a grave, hemorragia da matriz germinal ou intra-ventricular e enfarte hemorrágico) tendem a associar-se quer a um exame neurológico normal, quer a alterações no exame neurológico.

A observação dos padrões de movimentos globais tem sido apontada por diversos estudos como um bom indicador para predição de prognóstico motor no RN pré-termo^{54,55,56}.

Numa meta-análise feita por Rennie⁵⁷, quer uma ecografia transfontanelar normal, quer a hemorragia da matriz germinal isolada e hemorragia intra-ventricular sem dilatação associam-se a um prognóstico neurológico razoável (Quadro II). Por outro lado, a hidrocefalia com

necessidade de derivação e a leucomalácia peri-ventricular quística associam-se a um risco elevado de problemas neurológicos. A hidrocefalia sem necessidade de derivação parece ter um prognóstico intermédio. A extensão e gravidade da leucomalácia periventricular tem igualmente valor prognóstico⁵⁸. As crianças que apresentaram leucomalácia grau I geralmente vêm a ter marcha autónoma. Alguns RN com leucomalácia grau II não terão problemas motores e a maioria atinge a marcha autónoma, enquanto que aqueles com leucomalácia grau III terão com grande probabilidade sequelas motoras e dificilmente atingirão a autonomia na marcha.

Quadro II

Achados na ecografia cerebral	Evolução neurológica	
	Normal	Sequelas major
Normal	90%	6%
Hemorragia da matriz germinal isolada	88%	7%
Hemorragia intraventricular não complicada	83%	13%
Hidrocefalia sem necessidade de derivação	56%	34%
Hidrocefalia com necessidade de derivação	24%	59%
Leucomalácia periventricular	10%	90%

Correlação entre os achados em ecografia cerebral e o prognóstico em termos de probabilidade de ausência de sequelas e da presença de sequelas significativas. (adaptado da referência 57)

Num artigo recente⁵⁹, em que se realizaram ecografias semanais até à data da alta e na idade equivalente ao termo, utilizando uma sonda de 7,5MHz, descreve-se um valor preditivo negativo excelente (99%) na exclusão de risco de paralisia cerebral em RN pré-termo de todas as idades gestacionais. Quanto ao valor preditivo positivo, este foi bom (83%) para RN nascidos entre as 33 e 36 semanas e razoável (48%) para os nascidos antes das 33 semanas. A predição da paralisia cerebral depende evidentemente da localização e do tipo das lesões encontradas. As lesões de localização anterior, por exemplo, não se associam a défice motor^{59,60}, (Figura 10). Naquele estudo foram consideradas lesões significativas a leucomalácia periventricular de graus II a IV (classificação de deVries), a hemorragia intra-ventricular de graus III ou IV (classificação de Papile), lesões dos gânglios da base e enfarte focal. De referir que cerca de 50% das lesões quísticas menores não foram observadas antes das 4 semanas de idade pós-natal e que em algumas crianças essas lesões não foram identificadas na idade equivalente ao termo, pelo que passariam seguramente despercebidas se utilizados os protocolos publicados por Ment⁶¹. No excelente estudo de deVries todas as crianças tiveram seguimento e apenas 6% das que vieram a desenvolver paralisia cerebral não apresentavam alterações nas ecografias

efectuadas no período neonatal, sendo que neste grupo se incluem gémeos monozigóticos, cujas lesões podem ter ocorrido no período pré-natal, e crianças com lesões cerebelosas, difíceis de visualizar na ecografia transfontanelar. É igualmente importante mencionar que, no estudo referido, a frequência de paralisia cerebral nas crianças de 33 a 36 semanas admitidas numa unidade de cuidados intensivos terciária é a mesma que no grupo com menos de 33 semanas.

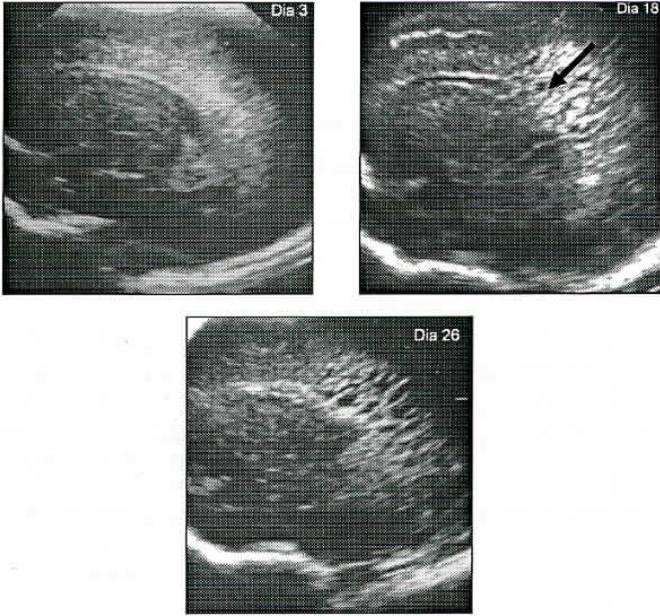


Fig. 10 – Leucomalácia periventricular em evolução, expressa em estudos ecográficos cerebrais realizados nos dias 3, 18 e 26 após o nascimento num lactente pré-termo. Os quistos desenvolvem-se na substância branca ecogénica, têm morfologia alongada e irregular e formam geralmente ângulo recto com o ventrículo lateral. Os quistos estendem-se inferiormente em relação ao trígono (assinalado pela seta) tornando a probabilidade de paralisia cerebral elevada. O mesmo critério de predição de hemiplegia após um enfarte parenquimatoso hemorrágico pode ser utilizado através da análise da relação entre a localização da lesão e a linha do trígono num plano para-sagital de um estudo ecográfico.

Nos RN prematuros, os padrões de RMN estão actualmente bem definidos⁶², e parecem correlacionar-se bem com os padrões de ecografia cerebral em todos os grupos etários^{63,64}, excepto no que respeita a lesões moderadas, tais como leucomalácia não quística, lesões hemorrágicas punctiformes⁶⁵ e hiperecogenecidade da fossa posterior⁶³. Uma ecogenicidade normal, apesar de reduzir a probabilidade de anomalias na RMN, não constitui um bom factor preditivo de intensidade de sinal normal na RMN^{63,65}. Uma RMN precoce, efectuada por volta das 3 semanas de vida, apresenta uma excelente correlação com a RMN efectuada na idade equivalente ao termo⁶⁵.

A presença de hiper-intensidade difusa na ponderação T2 (DEHSI, *diffuse excessive high signal intensity*) na RMN efectuada na idade equivalente ao termo representa

lesão difusa da substância branca e está associada a padrões na sequência de difusão semelhantes aos observados na lesão estabelecida da substância branca⁶⁶ (Figura 11). A presença de DEHSI é geralmente encontrada em mais de metade dos RN extremamente prematuros⁶⁷ e foi demonstrada a sua associação com uma redução estatisticamente significativa do desempenho quando aplicadas as escalas de Griffiths aos 2 anos de idade corrigida⁶⁸.

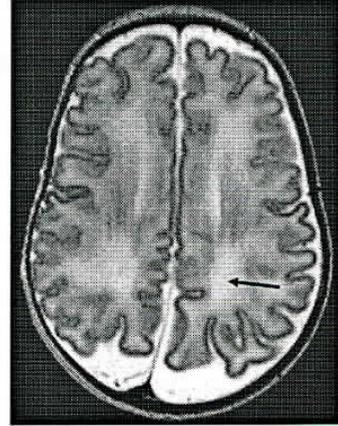


Fig. 11 – Imagem por RMN, plano axial, sequência ponderada em T2 obtida num lactente pré-termo a uma idade equivalente ao termo. A substância branca apresenta hipersinal uniforme (seta). Este aspecto imagiológico designa-se *Diffuse Excessive High Signal Intensity (DEHSI)*. A substância branca evidenciando DEHSI apresenta valores alterados no estudo de difusão por RMN, tal como patologia focal evidente como a leucomalácia periventricular quística. A ocorrência deste padrão nos lactentes ex-prematuros estudados na idade de termo, associa-se a um quociente de inteligência mais baixo aos 2 anos de idade corrigida, quando estes são comparados com os ex-prematuros que o não apresentam.

A RMN na idade equivalente ao termo permite a avaliação da mielinização do braço posterior da cápsula interna⁶⁴. A assimetria do sinal dos braços posteriores das cápsulas internas em crianças com envolvimento parenquimatoso unilateral é um bom indicador para predizer a hemiplegia subsequente. A presença de anomalia bilateral na intensidade de sinal nos braços posteriores das cápsulas internas constitui um indicador razoável na predição de diplegia ou quadriplegia na leucomalácia periventricular quística bilateral.

Mesmo na ausência de lesões cerebrais significativas relacionáveis com a prematuridade, e apesar de um crescimento cefálico apropriado, existe uma redução estatisticamente significativa na superfície cortical e no índice de giração cortical em crianças ex-prematuros^{69,70}. Este facto pode resultar de um efeito lesivo directo da prematuridade no córtex ou reflectir uma lesão discreta da substância branca, tálamos ou matriz germinal. Estes dados podem constituir uma das explicações para a elevada frequência de défices cognitivos nos ex-prematuros que não são afectados por défice motor grave^{51,52}.

Conclusões

Perante um RN com EHI é possível, em casos extremos, predizer clinicamente o prognóstico. Nos casos mais graves (grau 3 na classificação de Sarnat), a mortalidade é elevada e os sobreviventes apresentam quase sempre défices neurológicos graves. Nos casos de menor gravidade (graus 1 ou 2 na classificação de Sarnat) o prognóstico é geralmente favorável, mas a sua definição pode ser melhorada com o recurso a técnicas efectuadas à cabeceira do doente como a monitorização da função cerebral (ou electroencefalograma de amplitude integrada) nas primeiras horas de vida ou através da medição dos fluxos sanguíneos cerebrais por Doppler no segundo dia de vida. Dentro dos limites mencionados a utilização regular da ecografia transfontanelar é útil. O exame neurológico padronizado após a segunda semana de vida e a observação dos movimentos globais podem igualmente ajudar na definição do prognóstico. Em relação à RMN, embora entre nós a sua disponibilidade seja limitada, fornece numa fase precoce informações preciosas e é actualmente o método de eleição na definição do prognóstico nos casos de EHI. Observações mais tardias, tais como o padrão de crescimento cefálico e a realização do exame neurológico padronizado aos 9 meses, permitem igualmente acrescentar dados com valor prognóstico para estas crianças.

Com o desenvolvimento da RMN, o enfarte cerebral no período neonatal é diagnosticado com maior frequência do que o descrito anteriormente, sendo uma das causas mais frequentes de convulsões neonatais em RN não encefalopáticos, que podem não apresentar quaisquer outros sintomas para além das convulsões. A ecografia permite a detecção de alguns enfartes em RN com convulsões, mas, tal como acontece na EHI, a combinação da RMN convencional com a difusão constitui o método de eleição para o diagnóstico e prognóstico, podendo ser realizadas precocemente nos centros em que estão disponíveis. Um EEG precoce que demonstre actividade de base normal, independentemente da presença de actividade epiléptica, geralmente associa-se a um bom prognóstico. A maioria dos enfartes tem um prognóstico favorável. No entanto, os casos em que existe envolvimento simultâneo do hemisfério cerebral, gânglios da base e braço posterior da cápsula interna, o prognóstico motor tende a ser adverso.

O aumento da sobrevivência de RN prematuros está associado a um risco acrescido de problemas neurológicos, sendo que a magnitude desse risco depende essencialmente da idade gestacional. Os diferentes sinais detectados com a ecografia transfontanelar têm significados prognósticos distintos. A leucomalácia periventricular associa-se classicamente a um mau prognóstico motor, embora este dependa da extensão e da localização das lesões. As crianças com ecografias normais ou com lesões de menor gravidade

(hiperrecogencidade ligeira, hemorragia da matriz germinal ou intra-ventricular ligeira, ventriculomegalia ou atrofia ligeiras) tendem a ter um prognóstico favorável. No entanto, em RN prematuros, mesmo com ecografias normais, o risco de sequelas neurológicas *major* é de aproximadamente 6%. Os padrões de RMN em prematuros, para além de aumentarem a fiabilidade do prognóstico em RN com alterações menos graves na ecografia transfontanelar, também fornecem informação complementar em termos de maturação cerebral, como é o caso do aparecimento de DEHSI ou do grau de giração cortical. Estes últimos sinais são importantes para o prognóstico, nomeadamente no que diz respeito a alterações motoras mais subtis, e a défices cognitivos e da atenção que são frequentes nas crianças ex-prematuros. Devemos, no entanto, acrescentar que ainda não estão disponíveis estudos que correlacionem, de uma forma clara, os sinais observados na RMN com o prognóstico a longo prazo.

Bibliografia

1. Rutherford M (Editor): MRI of the Neonatal Brain, 1st Edition, London, Saunders, 2001.
2. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P (on behalf of the Groupe d'Etudes en Epidémiologie Périnatale). Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 257-61.
3. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM *et al.* Intra-partum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1554-8.
4. Cowan F. Outcome after intra-partum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000; 5: 127-40.
5. Yudkin P, Johnson A, Clover L, Murphy K. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age 5 years. *British J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 774-81.
6. MacLennan A (for the International Cerebral Palsy Task Force). A template for defining the causal relation between acute intra-partum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9.
7. Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
8. Levene M, Sands C, Grindulis H, Moore J. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 67-8.
9. Rosenbloom L. Dyskinetic cerebral palsy and birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 285-9.
10. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998; 133: 406-16.
11. Mercuri E, Guzzetta A, Haataja L *et al.* Neonatal neurological examination in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: correlation with MRI findings. *Neuropediatrics* 1999; 30: 83-9.
12. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. *Early Hum Dev* 1997; 50(1): 47-60.
13. Einspieler C, Cioni G, Paolicelli PB *et al.* The early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2002; 33(2): 73-8.
14. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term

- infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73(2): 75-80.
15. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosén I (editors). Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn. *CRC Press*, 2002.
 16. Hellström-Westas L, Rosen I. Amplitude-integrated electroencephalogram in newborn infants for clinical and research purposes. *Acta Paediatr* 2002; 91 (10): 1028-30.
 17. terHorst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res* 2004; 55(6): 1026-33.
 18. Naqeeb N, Edwards D, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103 (6): 1263-9.
 19. Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(1): 37-40.
 20. Azzopardi D, Guarino I, Brayshaw C *et al.* Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. *Early Human Development* 1999; 55: 113-23.
 21. Taylor MJ, Murphy WJ, Whyte HE. Prognostic reliability of somatosensory and visual evoked potentials of asphyxiated term infants. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 507-15.
 22. Brackley K, Kilby M, Evans D. Doppler assessment of the fetal and neonatal brain. In Levene M (editor): *Fetal and neonatal Neurology and Neurosurgery*, 3rd Edition, London, Churchill-Livingstone, 2001, Chapter 9: 121-37.
 23. Archer L, Levene M, Evans D. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1116-8.
 24. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: 145-51.
 25. Rutherford M, Pennock J, Counsell S *et al.* Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998; 102 (2): 323-8.
 26. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M *et al.* Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics* 2002; 33: 1-7.
 27. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F *et al.* Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *The Lancet* 2003; 361: 736-42.
 28. Becher JC, Bell JE, Keeling JW, McIntosh N, Wyatt B. The Scottish perinatal neuropathology study: clinicopathological correlation in early neonatal deaths. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(5): F399-407.
 29. Cowan F, Pennick J, Hanrahan J *et al.* Early detection of cerebral infarction and hypoxic-ischaemic encephalopathy using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 1994; 25: 1658-70.
 30. Rutherford M, Counsell S, Allsop J *et al.* Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Term Perinatal Brain Injury: A Comparison With Site of Lesion and Time From Birth. *Pediatrics* 2004; 114: 1004-14.
 31. Barnett A, Guzzetta A, Mercuri E *et al.* Can the Griffiths scales predict neuromotor and perceptual-motor impairment in term infants with neonatal encephalopathy? *Arch Dis Child* 2004; 89: 637-43.
 32. Hanrahan J, Cox I, Azzopardi D *et al.* Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1999; 41: 76-82.
 33. Hanrahan J, Cox I, Edwards D *et al.* Persistent increases in cerebral lactate concentration after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 44 (3): 304-11.
 34. Robertson NJ, Cowan FM, Cox IJ, Edwards AD. Brain alkaline intracellular pH after neonatal encephalopathy. *Ann Neurol* 2002; 52(6): 732-42.
 35. Mercuri E, Ricci D, Cowan F *et al.* Head growth in infants with HIE: correlation with neonatal MRI imaging. *Pediatrics* 2000; 106: 235-43.
 36. Haataja L, Mercuri E, Regev R *et al.* Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999; 135: 154-61.
 37. Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A *et al.* Neurologic examination in infants with HIE at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with MRI findings. *J Pediatr* 2001; 138: 332-7.
 38. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004 Mar; 3(3): 150-8.
 39. Mercuri E, Cowan F, Gupta G *et al.* Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1400-4.
 40. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, *et al.* Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram and MRI study. *Pediatrics* 1999; 103 (1): 39-46.
 41. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Pennock J, Dubowitz L. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 67-74.
 42. Mercuri E, Cowan F. Cerebral infarction in the newborn infant: review of the literature and personal experience. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 255-63.
 43. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M *et al.* Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics* 2004; 113 (1): 95-100.
 44. Cowan F, dados não publicados.
 45. Guzzetta A, Mercuri E, Rapisardi G *et al.* General movements detect early signs of hemiplegia in term infants with neonatal cerebral infarction. *Neuropediatrics* 2003; 34(2): 61-6.
 46. Henderson S, Sugden D. The Movement Assessment Battery for Children. Kent, United Kingdom: *The Psychologic Corporation*, 1992.
 47. Mercuri E, Anker S, Guzzetta A *et al.* Neonatal cerebral infarction and visual function at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 487-91.
 48. Hack M, Fanaroff A. Outcomes of children of extremely low birth-weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5: 89-106.
 49. Doyle L *et al.* Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: Refining the prognosis. *Pediatrics* 2001; 108:135-41.
 50. Wood N, Marlow N, Costeloe K *et al.* Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Eng J Med* 2000; 343 (6): 378-84.
 51. Johnson A, Bowler U, Yudkin P *et al.* Health and school performance of teenagers born before 29 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 190-8.
 52. Jongmans M, Mercuri E, de Vries L, Dubowitz L, Henderson S. Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 9-14.
 53. Frisone M, Mercuri E, Laroche S *et al.* Prognostic value of the neurologic optimality score at 9 and 18 months in preterm infants born before 31 weeks' gestation. *J Pediatr* 2002; 1: 57-60.
 54. Garcia JM, Gherpelli JL, Leone CR. The role of spontaneous general movement assessment in the neurological outcome of cerebral lesions in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(4): 296-305.
 55. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C *et al.* Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(5): 460-7.

56. Bos AF, Martijn A, Okken A, Prechtl HF. Quality of general movements in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatr* 1998; 87(3): 328-35.
57. Rennie J. Neonatal Cranial Ultrasound and Prognosis. In: Rennie J (editor): Neonatal Cranial Ultrasound, 1st Edition, Cambridge, Cambridge University Press, 1997, Chapter 12: 210-34.
58. Pierrat V, Duqennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001, 151-6.
59. deVries L, van Haastert I, Rademaker K *et al.* Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144 (6): 815-20.
60. 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 (6): 602-8.
61. Ment LR, Bada HS, Barnes P *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 (12): 1726-38.
62. Counsell S, Rutherford M, Cowan F, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of the preterm brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 269-74.
63. Maalouf E, Duggan P, Cousell S *et al.* Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 107: 719-27.
64. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek E, Eken P, van Haastert IC, deVries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001; 32: 80-9.
65. Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 88(4): 275-9.
66. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards AD, Rutherford MA. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003; 112 (1 Pt 1):1-7.
67. Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, *et al.* Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 1999; 135: 351-7.
68. Dyet L, Kennea N, Counsell S *et al.* Diffuse white matter abnormalities on magnetic resonance imaging of the brain in preterm infants at term and neurodevelopmental outcome (abstract). *Summer meeting of the Neonatal Society. Cambridge, UK, July 2004.*
69. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan F, Rutherford M, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000; 356: 1162-3.
70. Inder TE, Huppi PS, Warfield S *et al.* Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 1999; 46(5): 755-60.