




Prognóstico neurológico da prematuridade

Risco de sequelas neuro-sensoriais
Meios de determinação do prognóstico

André Mendes da Graça

Serviço de Neonatologia
Clínica Universitária de Pediatria
HSM-CHLN / FML

Prognóstico neurológico prematuridade

Introdução

- ▶ As lesões cerebrais graves do prematuro têm vindo a diminuir de incidência devido a:
 - ▶ Melhoria dos cuidados perinatais
 - ▶ Cuidados neonatais menos agressivos
- ▶ Apesar da melhoria dos cuidados perinatais
 - ▶ As condições para o crescimento e desenvolvimento são piores fora do útero
 - ▶ O crescimento cerebral é provavelmente sub-óptimo
 - ▶ Continuam a ocorrer lesões cerebrais *major*
 - ▶ Aumentou muito a sobrevivência de RN com IG<32S
 - ▶ Aumentou a taxa de PC de 1,6‰ para 2,3‰
- ▶ A definição do prognóstico neurológico em grandes prematuros “saudáveis” é difícil Drummond 2002

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

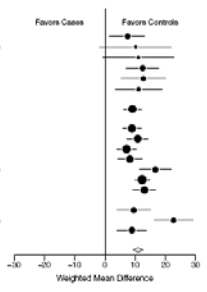
RISCO DA PREMATURIDADE: SEQUELAS NEUROLÓGICAS

Prognóstico neurológico prematuridade

Risco por idade gestacional

▶ Comparação RNPT vs. RNT

Source	Weighted Mean Difference (95% CI)
Ujord et al. ²⁷ 1999	7.40 (1.55 to 13.23)
Forney et al. ²⁸ 1998	10.00 (-2.07 to 22.07)
McDonald et al. ²⁹ 1989	11.00 (-0.91 to 22.91)
Smith and Hagk-Jones. ³⁰ 1990	12.40 (6.80 to 17.90)
Taplin et al. ³¹ 1991	12.70 (5.24 to 20.16)
Sommerfelt et al. ³² 1993	11.00 (5.20 to 18.74)
Lucy-Shall et al. ³³ 1992	0.00 (0.03 to 11.07)
Hall et al. ³⁴ 1995	8.80 (5.74 to 11.86)
Study 1	10.70 (7.24 to 14.16)
Study 2	7.00 (3.80 to 10.14)
Kommeliet et al. ³⁵ 1995	8.10 (4.18 to 12.02)
Stirling et al. ³⁶ 1990	16.70 (11.30 to 22.04)
Spinnaker and Svenningsen. ³⁷ 1990	12.20 (9.80 to 14.60)
Sawal et al. ³⁸ 2000	13.00 (9.10 to 18.91)
Taylor et al. ³⁹ 2000	9.40 (5.80 to 14.80)
Study 1	22.70 (16.31 to 29.09)
Study 2	8.80 (5.87 to 13.73)
Richard et al. ⁴⁰ 2001	10.85 (8.23 to 12.47)
Overall	10.85 (8.23 to 12.47)

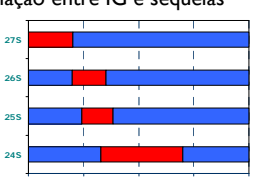


▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade

Risco por idade gestacional

▶ RNEBP - Relação entre IG e sequelas



Whyte 1993 / Lefebvre 1996 / Wood 2000

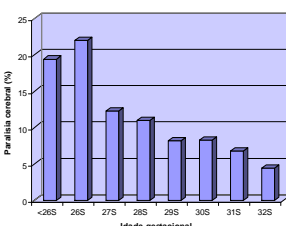
▶ Necessidade absoluta de definir critérios de risco adicionais

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade

Risco por idade gestacional

▶ Risco de paralisia cerebral

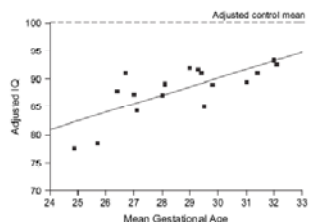


Adaptado de Ancel et al/2006

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Risco por idade gestacional

▶ Relação entre IG e QI



Bhutta. JAMA 2002;288(6):728-37
Johnson. Semin Fetal Neonatal Med 2007 (2007) 12, 363-373

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas da prematuridade

▶ Risco de sequelas 10-50%

Semin Neonatal 2000; 5: 89-106
Pediatrics 2001; 108:135-41
N Eng J Med 2000; 343 (6): 378-84

▶ Tipo de sequelas

- ▶ Major (ex: paralisia cerebral)
- ▶ Minor (ex: SHDA, perturbações linguagem)

▶ Grande maioria será autónoma na idade adulta

Zwicker JG, Harris SR. Pediatrics 2008; 121 (2): e366-e376

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas da prematuridade *minor*

▶ Dificuldades características nos testes de desenvolvimento

- ▶ Performance não verbal (raciocínio não verbal, orientação espacial e percepção)
- ▶ Processamento de tarefas simultâneas (em relação a tarefas sequenciais)

Wolke D, Meyer R. Dev Med Child Neurol 1999;41:94-109

▶ Aumento SHDA (OR=2,6; CI=1,9-3,8)

- ▶ Predomínio défice atenção puro

Bhutta JAMA 2002;288(6):728-37

▶ Alterações comportamento (OR=1,6; CI=1,2-2,2)

- ▶ Depressão / Ansiedade / Somatização ($\varphi > \sigma$)
- ▶ Agressividade / Delinquência ($\sigma > \varphi$)

Reijneveld. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 2006;91:F423-8

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas da prematuridade

▶ Factores determinantes conhecidos

- ▶ Lesão cerebral *major* por ecografia cerebral
- ▶ Idade gestacional

▶ Factores determinantes em estudo

- ▶ Lesão cerebral só detectável por RMN
- ▶ Critérios de atrofia cerebral

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Ferramentas para determinar o prognóstico

▶ Low-tech

- ▶ Exame neurológico padronizado
 - ▶ Dubowitz
 - ▶ Brazelton
 - ▶ Prechtl
- ▶ Ecografia cerebral
- ▶ Monitor de função cerebral / EEG

▶ High-tech

- ▶ Ressonância magnética

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

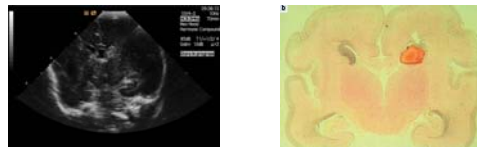
**LESÕES ECOGRÁFICAS:
SIGNIFICADO E RISCO**

Prognóstico neurológico prematuridade Lesões ecográficas típicas

- ▶ Hemorragia intra-ventricular
 - ▶ Hemorragia isolada da matriz germinal
 - ▶ Hemorragia intra-ventricular sem dilatação
 - ▶ Hemorragia intra-ventricular com dilatação
 - ▶ Enfarte hemorrágico peri-ventricular
- ▶ Leucomalácia peri-ventricular
 - ▶ Não quística
 - ▶ Quística

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

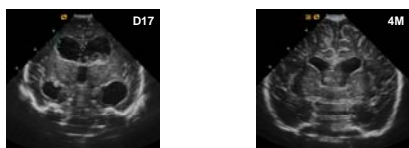
Prognóstico neurológico prematuridade HMG-HIV sem dilatação



- ▶ Valor prognóstico muito variável em diferentes estudos
- ▶ Risco alteração do DPM ligeiramente superior a uma ecografia normal
- ▶ Prognóstico muito dependente da IG

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Hidrocefalia pós-hemorrágica

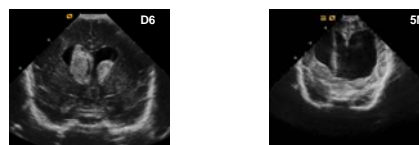


- ▶ HIV evolui para dilatação em 1/3 casos
- ▶ Destes cerca de 15-35% requerem SDVP
- ▶ Doentes sem necessidade de SDVP - risco de PC 18%

Ansel P-Y. *Pediatrics* 2006; 117(3):828-35

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

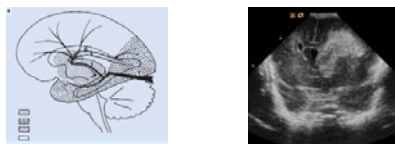
Prognóstico neurológico prematuridade Hidrocefalia com derivação



- ▶ Risco médio de sequelas:
 - ▶ Paralisia cerebral > 50% (75% se lesão SB)
 - ▶ Dificuldades de aprendizagem 50%
 - ▶ Epilepsia 30%
 - ▶ Défice visual 9%

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Enfarte hemorrágico periventricular

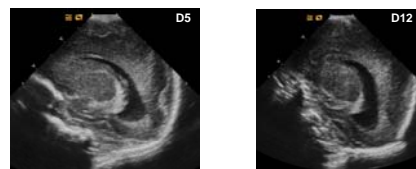


- ▶ Provável hemiplegia contra-lateral
- ▶ RMN pode confirmar risco de hemiplegia (alteração BPCI)
- ▶ Localização exclusivamente anterior tem melhor prognóstico
- ▶ Na ausência de outras lesões prognóstico nas restantes vertentes do DPM pode ser favorável

de Vries. *Eur J Pediatr Neurol* 2001; 5:139-49
de Vries. *Neuropediatrics* 1999; 30:314-9

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Leucomalácia não quística

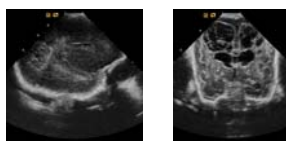
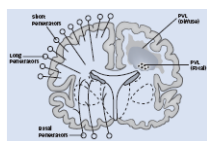


- ▶ Ecodensidade significativa que persiste mais de 7-14 dias
- ▶ Incidência 7,5%
- ▶ Risco de PC 17-23%

Jongmans M. *Arch Dis Child* 1993; 69:9-13
Ansel P-Y. *Pediatrics* 2006; 117(3):828-35

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Leucomalácia quística



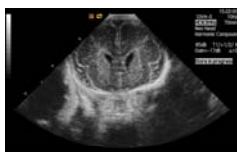
- ▶ Incidência tem vindo a diminuir (<5%)
 - ▶ Risco elevado de sequelas *major*
 - ▶ LPVQ frontal (grau 2) – 5-6% PC / 12% QI<70
 - ▶ LPVQ parieto-occipital (grau 3) - >75% PC
 - ▶ LPVQ sub-cortical (grau 4) – 100% PC
 - ▶ Risco défice motor melhor definido por RMN no termo
 - ▶ Risco elevado de SHDA, alterações visuais e epilepsia
- Ansel P-Y. Pediatrics 2006; 117(3):828-35

Prognóstico neurológico prematuridade Achados em ecografia cerebral

	Normal	Sequelas major
LPV 3/4	0%	100%
LPV 2	23%	77%
HIV 3 c/SDVP	24%	59%
HIV 4	36%	64%
HIV 3 s/SDVP	56%	34%
LPV I	69%	22%
HIV não complicada	83%	13%
HIV I - HMG	88%	7%
Eco normal	90%	6%

Rennie J, 1997
de Vries et al. J Pediatr 2004

Prognóstico neurológico prematuridade Ecografia cerebral normal



- ▶ Indicador importante de prognóstico favorável (>90%)
 - ▶ Risco de sequelas *major* 3-4% (geralmente PC)
 - ▶ Risco de sequelas *minor* relacionado com a IG
 - ▶ Haverá forma de definir com mais precisão o prognóstico destes prematuros "saudáveis"?
- Ng, Acta Paediatr Scand 1990 Mar;79(3):286-91

Prognóstico neurológico prematuridade Ecografia cerebral - investigação

- ▶ Alterações subtis da substância branca
 - ▶ Importância dos halos peri-ventriculares persistentes (LPV não quística)
 - ▶ Estas alterações podem associar-se a défices cognitivos na idade escolar
- ▶ Importância dos sinais de crescimento sub-ótimo
 - ▶ Aumento espaço sub-aracnoideu
 - ▶ Alargamento fenda inter-hemisférica
 - ▶ Diminuição da complexidade das circunvoluções

Horsch, Acta Paediatr 2005

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

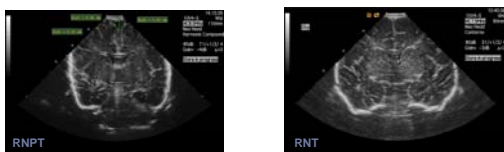
- ▶ Estudo prospectivo
- ▶ Comparação do crescimento cerebral
 - ▶ RNPT na idade equivalente ao termo
 - ▶ RNT (grupo de controlo)
- ▶ Medições de estruturas cerebrais por eco
- ▶ Resultados ainda preliminares (1/3 amostra)
- ▶ Avaliação desenvolvimento até 7 anos

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

Somatometria no dia da avaliação	RNPT	RNT	p
Número recém-nascidos	20	14	
Idade (semanas)	11,8	0,7	<0,001
Idade corrigida (semanas)	39,3	38,3	0,022
Peso (gramas)	2807	2924	NS
Comprimento (cm)	45,8	47,7	0,07
Perímetro cefálico na ecografia (cm)	35,0	34,0	NS

Graça 2009 (dados não publicados)

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

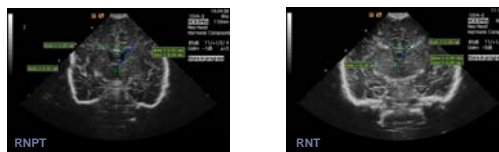


Espaço extra-cerebral	RNPT	RNT	p
Espaço extra-cerebral (cm)	0,16	0,02	0,001
Fenda inter-hemisférica (cm)	0,19	0,02	<0,001

Graça 2009 (dados não publicados)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

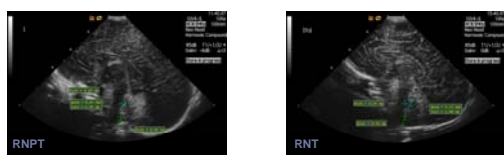


Ventrículos	RNPT	RNT	p
Índice ventricular de Levene	1,17	1,05	0,044
Área ventrículos laterais	0,27	0,08	<0,001
Largura III ventrículo	0,20	0,23	NS

Graça 2009 (dados não publicados)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

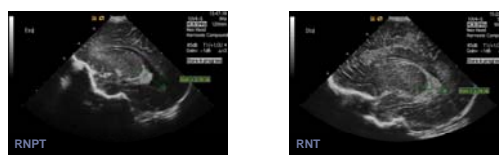


IV e cisterna magna	RNPT	RNT	p
Área IV ventrículo	0,10	0,09	NS
Profundidade IV ventrículo	0,41	0,43	NS
Altura cisterna magna	0,58	0,61	NS

Graça 2009 (dados não publicados)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

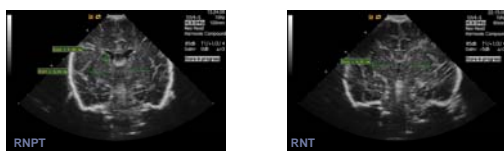


Ventrículos laterais	RNPT	RNT	p
Distância tálamo-occipital	2,01	1,51	<0,001

Graça 2009 (dados não publicados)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

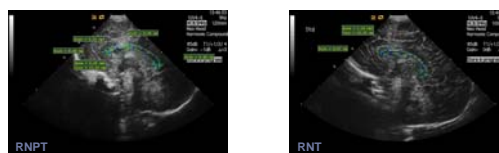


Substância cinzenta central	RNPT	RNT	p
Diâmetro cabeça caudado (cm)	0,53	0,51	NS
Largura total núcleos da base (cm)	4,29	4,33	NS

Graça 2009 (dados não publicados)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco



Corpo caloso	RNPT	RNT	p
Espessura coronal corpo caloso (cm)	0,23	0,24	NS
Comprimento corpo caloso (cm)	4,85	4,50	0,008
Área corpo caloso (cm ²)	1,73	1,32	0,004
Espessura joelho do corpo caloso (cm)	0,54	0,50	NS
Espessura corpo do corpo caloso (cm)	0,23	0,22	NS
Espessura esplénio do corpo caloso (cm)	0,50	0,51	NS

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco



Tronco cerebral e cerebelo	RNPT	RNT	p
Protuberância – diâmetro AP (cm)	1,79	1,75	NS
Vérnis cerebeloso - altura (cm)	2,46	2,29	0,062
Vérnis cerebeloso - diâmetro AP (cm)	2,25	2,06	0,040
Hemisférios cerebelosos – largura (cm)	5,00	4,81	NS

Graça 2009 (dados não publicados)

Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

- ▶ RNMPB com IG<32S, quando comparados com RN termo
 - ▶ Idade corrigida superior
 - ▶ Perímetro cefálico semelhante
 - ▶ Espaço extra-cerebral maior
 - ▶ Ventriculos laterais maiores
 - ▶ Corpo caloso e cerebelo maiores

Crescimento cerebral
inadequado

Menor volume
substância branca

Graça 2009 (dados não publicados)

Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Avaliação do crescimento cerebral por eco

- ▶ A ecografia cerebral pode ser uma boa ferramenta na determinação do prognóstico
 - ▶ Disponível em todos os centros, à cabeceira
 - ▶ Técnica segura
- ▶ Perante lesões cerebrais *major* existem dados para estabelecer o prognóstico com base nos achados ecográficos
- ▶ É recomendável RMN na idade equivalente ao termo nas situações *borderline*
- ▶ A informação prognóstica aos pais de RNMPB sem lesões cerebrais *major* é actualmente difícil, baseada em:
 - ▶ Dados estatísticos
 - ▶ Exames complementares complexos, apenas exequíveis em protocolos de investigação

Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

PAPEL DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Prognóstico neurológico prematuridade Ressonância magnética

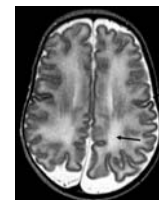
- ▶ Momento ideal – idade equivalente ao termo
- ▶ Aspectos práticos
 - ▶ RMN na UCIN
 - ▶ Incubadora de transporte
 - ▶ Ventilador compatível
 - ▶ Sedação com hidrato cloral (dispensa presença anestesista)



Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Ressonância magnética

- ▶ Padrões bem definidos
 - ▶ Sequências básicas
 - ▶ Difusão
 - ▶ Tracografia
- ▶ Sensibilidade
 - ▶ Boa correlação com lesões ecográficas *major*
 - ▶ Maior sensibilidade na detecção de lesões moderadas
- ▶ Predição prognóstico
 - ▶ Hemiplegia – Alterações BPCI
 - ▶ Défice cognitivo
 - ▶ DEHSI – lesão subtil da SB em T2
 - ▶ Diminuição superfície cortical



Diffuse
Excessive
High
Signal
Intensity

Counsell 2003

Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

SEQUELAS SENSORIAIS: VISÃO E AUDIÇÃO

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas visuais

- ▶ Risco de défice visual 25x superior no RNMBP em relação ao RNT
 - ▶ Incidência de cegueira aos 3-4 anos é de 0,8%
Holmstrom G et al. Br J Ophthalmol 1999; 83(2):143-50
 - ▶ Sub-normal Visual Acuity Syndrome (SVAS) – incidência RNMBP 19% vs. RNT 1,9%
O'Connor et al. Br J Ophthalmol 2004; 88(9): 1149-53
- ▶ Risco défice visual no RNPT
 - ▶ Lesão cerebral (substância branca PV)
 - ▶ Retinopatia da prematuridade (ROP)
- ▶ Fundamental avaliação no início da idade escolar para definição precisa da visão e detecção de eventuais sequelas tardias não detectáveis anteriormente

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas visuais

- ▶ Retinopatia da prematuridade
 - ▶ ROP ligeira (I/II) – sequelas ausentes ou minor
 - ▶ ROP grave (≥III)
 - ▶ Sequelas variáveis (cegueira - visão normal)
 - ▶ Risco de descolamento tardio da retina
CRYO-ROP Cooperative Group. Arch Ophthalmol 2001;119:1110-8
 - ▶ Risco de defeitos moderados dos campos visuais após laser ou crioterapia
Palmer et al. Arch Ophthalmol 2005;123(3):311-8
- ▶ Risco de defeitos moderados dos campos visuais após laser ou crioterapia
Ospina et al. Eye 2005;19(11):1213-8
CRYO-ROP Cooperative Group. Arch Ophthalmol 2001;119:1110-8

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas visuais

- ▶ Estrabismo
 - ▶ Prevalência 12-20% nos RNMBP
Holmstrom et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2006; 43(6):346-52
 - ▶ Maior risco nos bebés com ROP I/II e alterações ecográficas moderadas a graves
VanderVeen et al. Arch Ophthalmol 2006;124(6):766-73
Christiansen et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002;39(3):157-65
- ▶ Visão binocular deficiente (muito frequente, mesmo sem estrabismo)
Powls et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76(2):F82-7

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas visuais

- ▶ Defeitos refractivos
 - ▶ Prevalência de alterações refractivas muito aumentada no ex-RNMBP
 - ▶ Miopia, hipermetropia, anisometropia
 - ▶ Astigmatismo
 - ▶ Risco ambliopia se não corrigidas
 - ▶ ROP grave e seu tratamento aumentam muito risco de miopia
O'Connor et al. Br J Ophthalmol 2004; 88(9): 1149-53

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas auditivas

- ▶ Surdez de Transmissão
 - ▶ Devido à presença de líquido no ouvido médio, muito frequente nos recém-nascidos internados em Unidades de Cuidados Intensivos
 - ▶ Geralmente transitória, resolve espontaneamente nas primeiras semanas de vida
- ▶ Surdez Neurosensorial
 - ▶ Lesão coclear ou retrococlear
 - ▶ Causa mais frequente de surdez profunda com importante repercussão no desenvolvimento linguístico, cognitivo e social da criança

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas auditivas

▶ Prevalência de surdez neurosensorial no recém nascido:

- ▶ RN termo saudável: 0,1-0,3%
- ▶ RN pretermo (<37S): 2-4%
- ▶ RNMBP (< 1500g): 4-10%

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas auditivas – factores predisponentes

- ▶ Muito baixo peso (<1500g)
- ▶ Aminoglicosidos (gentamicina, vancomicina)
- ▶ Diureticos de ansa (furosemida)
- ▶ Trauma acústico (ruído)
- ▶ Hiperbilirrubinemia (RNPT>RNT)
- ▶ Hipoxia
 - ▶ Apgar 1' <4 / 5' <6
 - ▶ SDR, ventilação prolongada
 - ▶ Apneias
- ▶ Hemorragia intracraniana (HIV)
- ▶ Infecção
 - ▶ Meningite bacteriana
 - ▶ TORCHS (especialmente CMV e rubéola)

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

Prognóstico neurológico prematuridade Sequelas auditivas – rastreio e avaliação

▶ Na UCIN

- ▶ Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral (PEA)
 - ▶ Traduzem a actividade do nervo auditivo até ao tronco cerebral
 - ▶ Teste de alta sensibilidade que permite detectar lesões a nível retrococlear
- ▶ Se alterado referenciar a ORL

▶ Após a alta se PEA normais

- ▶ Vigilância da audição nos primeiros anos de vida pelo médico assistente, pela família e pelos educadores
- ▶ Avaliação por ORL
 - ▶ Até 24-30 meses
 - ▶ Antes 24 meses se meningite, TORCHS, suspeita de surdez, história familiar de surdez, síndromes associados a surdez

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010

CONCLUSÕES

Prognóstico neurológico prematuridade Conclusões

▶ Melhoria dos cuidados perinatais

- ▶ Obstétricos – indução maturativa, transferência *in utero*, centros de referência
- ▶ Neonatais – transporte, surfactante, nCPAP

- ▶ Menor prevalência lesões cerebrais *major*
- ▶ Maior sobrevivência de RN muito imaturos

- ▶ Aumento da incidência de paralisia cerebral e sequelas *minor*
- ▶ O risco de sequelas é inversamente proporcional à idade gestacional
- ▶ As lesões cerebrais detectáveis por ecografia têm uma correlação com o prognóstico que está bem estudada

- ▶ A adequada definição do prognóstico é vital para informar os pais e estabelecer um plano adequado

▶ Pediatria II Prognóstico neurológico da prematuridade 2009/2010