



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Marta Lúcia Gabriel

**Aplicação Clínica da Ultra-sonografia
Craniana com Doppler em Crianças
Prematuras de Muito Baixo Peso**

São José do Rio Preto
2010

Marta Lúcia Gabriel

**Aplicação Clínica da Ultra-sonografia
Craniana com Doppler em Crianças
Prematuras de Muito Baixo Peso**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza

São José do Rio Preto
2010

Gabriel, Marta Lúcia

Aplicação clínica da ultra-sonografia craniana com Doppler em crianças prematuras de muito baixo peso / Marta Lúcia Gabriel

São José do Rio Preto, 2010

73 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares de Souza

1. Ultra-sonografia; 2. Doppler; 3. Craniano; 4. Prematuros.

Marta Lúcia Gabriel

**Aplicação Clínica da Ultra-Sonografia
Craniana com Doppler em Crianças
Prematuras de Muito Baixo Peso**

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Antonio Soares Souza**

2º Examinador: **Profa. Dra. Lílian Beani**

3º Examinador: **Profa. Dra. Vânia Belintani Piatto**

Suplente: **Profa. Dra. Telma Sakuno**

São José do Rio Preto, 07/04/2010

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas e Quadros	x
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xi
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
1. Introdução	01
1.1. Considerações Gerais	02
1.2. Classificação da Prematuridade.....	03
1.3. Hemorragia Intracraniana (HIC) e Leucomalácia Periventricular (LPV).....	04
1.3.1. Etiologia e Neuropatologia.....	05
1.3.2. Localização e Classificação.....	10
1.4. Aspectos do Doppler na Hemodinâmica Cerebral.....	11
1.5. Objetivos	13
2. Casuística e Método	14
2.1. Casuística	15
2.2. Método	15
2.2.1. Análise Estatística	26

3. Resultados	27
3.1. Alterações Cerebrais.....	28
3.2. Prognóstico	44
4. Discussão.....	46
5. Conclusões	54
6. Referências Bibliográficas.....	56
7. Anexo.....	65
8. Apêndice	67

- ✓ *Aos meus pais **Miguel Gabriel** e **Odete Nassif Gabriel** (in memorian) e aos meus irmãos **Milton Gabriel** (in memorian) e **Miriam Teresa Gabriel Siano** pelo incentivo profissional e científico.*

- ✓ *Ao meu esposo **Márcio José Soderó Jacomini** e aos meus filhos **Tomás Gabriel Jacomini** e **Marina Gabriel Jacomini** pelo apoio e consideração.*

Agradecimentos

- ✓ Ao **Prof. Dr. Antônio Soares Souza**, Chefe do Departamento de Imagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) pela orientação, amizade e sempre me incentivando nas horas mais difíceis para o crescimento profissional.

- ✓ À **Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza**, Diretora de Pesquisa, pela leitura crítica desta dissertação e pelas valiosas sugestões.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**, Vice-Diretor da FAMERP, pelas importantes sugestões durante o desenvolvimento deste trabalho.

- ✓ À **Profa. MSc. Marciali Gonçalves Fonseca Silva**, Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, pela orientação e incentivo desde o início dessa pesquisa.

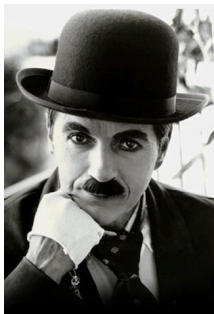
- ✓ Ao **Prof. Dr. José Antonio Cordeiro** do Departamento de Epidemiologia e Saúde Coletiva da FAMERP, pela orientação na análise estatística.

- ✓ À **Profa. Dra. Vânia Belintani Piatto** pelo apoio dispensado durante o desenvolvimento deste trabalho

- ✓ Às Doutoradas **Débora Maria Cardoso Esperancini-Tebar**, **Elza Iara Cherubini Fogaça** e **Eliane Rosin Cassiano Martinez**, médicas

radiologistas da Unidade de Ultra-sonografia do Serviço de Radiologia do HB, pela colaboração durante o mestrado.

- ✓ Aos médicos residentes da Disciplina Radiologia do Departamento de Imagem da FAMERP, **Simone Macri** e **Fernando Marum Mauad** pela amizade, apoio na coleta de dados e na escolha das melhores imagens.
- ✓ Ao **Prof. MSc. Renato Braz de Araujo**, biólogo da Universidade Estadual Paulista (UNESP), pela colaboração na formatação deste trabalho.
- ✓ Aos **funcionários do Serviço de Radiologia do HB**, em especial aos da Unidade de Ultra-sonografia do HB, pela presteza e auxílio em vários momentos.
- ✓ Às secretárias **Elaine Aparecida Sousa Teodoro** do Departamento de Imagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), **Selma Fernandes Garcia** e **Valéria Teixeira Caetano** do Base Imagem pela amizade e apoio para concretização da minha pesquisa.



*“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades.
Lembrai- vos de que as grandes proezas da história
foram uma conquista do que parecia impossível”.*

Charles Chaplin

Lista de Figuras

- Figura 1. Esquema mostrando a localização da matriz germinativa do encéfalo. VE = ventrículo esquerdo..... 07
- Figura 2. Aparelho de ultra-som ATL-HDI 3000 utilizado na avaliação de alterações cerebrais em crianças de muito baixo peso..... 17
- Figura 3. Aparelho de ultra-som ATL-HDI 5000 Sono CT utilizado na avaliação de alterações cerebrais em crianças de muito baixo peso..... 18
- Figura 4. Planos da ultra-sonografia cerebral coronal através da fontanela anterior. (A a F correspondem da frente para trás). Córtex cerebral (CC); corpo do ventrículo lateral (VL); corno frontal (CF); corno occipital (CO); núcleo caudado (NC); massa intermédia (M); recesso pineal (RP); terceiro ventrículo (3); corno temporal (CT); recesso supra-óptico (RS); recesso infundibular (RI); plexo coróide (PC); quarto ventrículo (4); cerebelo (CB). (Modificado de Rumack & Drose⁽⁹⁾)..... 20
- Figura 5. Ultra-sonografias cerebrais coronais de neonato prematuro normal. Observe que o cavo do septo pelúcido (seta em B) estende-se posteriormente e se torna o cavo *vergae* (seta em E). As fissuras de Sylvius são mais amplas (cabeça de seta em B). O cérebro é muito liso, carecendo de muitos sulcos, exceto os fragmentos do sulco do cíngulo acima do corpo caloso (seta em C). (Modificado de Rumack & Drose⁽⁹⁾)..... 21

- Figura 6. Planos sagitais utilizados no exame cerebral através da fontanela anterior; representação esquemática (A-C corresponde a linha média até a lateral.) Cerebelo (CB); córtex cerebral (CC); corpo caloso (Coc); núcleo caudado(NC); plexo coróide (PC); cavo do septo pelúcido (CSP); corno frontal (CF); forame de Monro (FM); corno occipital (CO); corno temporal (T); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4). (Modificado de Rumack & Droese⁽⁹⁾)..... 22
- Figura 7. Linha média sagital normal. A- Desenho: corpo caloso (CC); cavo do septo pelúcido (CSP); plexo coróide (PC); cavo vergae (CV); recesso pineal (RP); recesso supra-óptico (RS); recesso infundibular (RI); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4); aqueduto (A); vermis do cerebelo (CB); cisterna magna (CM); artéria pericalosa (APC); sulco do cíngulo (SC); massa intermédia (M); tentório (T); fissura occipitoparietal (FOP); B- Exame cerebral: lobo frontal (LF); lobo parietal (P); lobo occipital (LO); corpo caloso (seta curta); cavo do septo pelúcido (csp); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4); vérmis do cerebelo (CB); sulco do cíngulo (seta longa), fissura occipitoparietal (opf). (Modificado de Rumack & Droese⁽⁹⁾)..... 23
- Figura 8. Linha paramediana sagital normal. Desenho: A- lobo frontal (F); lobo parietal (P); lobo occipital (O); corno frontal (CF); sulco caudo-talâmico (CTG)- (seta branca em B)-corpo do ventrículo lateral; corno occipital (OH);corno temporal (TH); fissura silviana (SF); tálamo (T); cerebelo (CB); plexo coróide (CP); B-Ultra-sonograma sagital, tomada paramediana. Lobo frontal (FL); lobo parietal (P); tálamo (T); núcleo caudado (c); plexo coróide (C); hemisfério cerebelar (CH). (Modificado de Rumack & Droese⁽⁹⁾)..... 24

- Figura 9. Ultra-sonografia craniana transtemporal em corte axial mostrando terceiro ventrículo (3) e pedúnculo cerebral (CP). (Modificado de Fleckenstein & Trandum-Jensen⁽³³⁾)..... 25
- Figura 10. Ultra-sonografia com Doppler em corte axial mostrando polígono de Willis (ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior)..... 26
- Figura 11. Ultra-sonografia com Doppler normal e sem alteração cerebral realizada em criança prematura entre um mês e quarenta e quatro dias de vida, mostrando artéria cerebral anterior (A), polígono de Willis (B), artéria cerebral média (C), artéria cerebral posterior (D)(RN de MST, sexo masculino)..... 30
- Figura 12. Ultra-sonografia com Doppler alterado sem lesão cerebral realizada em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida mostrando artéria cerebral anterior (A), artéria cerebral média (B), artéria cerebral posterior (C) e polígono de Willis (D) (RN de RET, sexo masculino)..... 31
- Figura 13. Ultra-sonografia com Doppler alterado em criança prematura entre primeiro e quinto dia de vida, mostrando área de hemorragia intra-craniana à direita (A), artéria cerebral anterior (B), artéria cerebral média (C) e artéria cerebral posterior (D) (RN de LCO, sexo masculino)..... 34
- Figura 14. Ultra-sonografia em criança prematura realizada entre décimo e décimo sétimo dia de vida mostrando evolução para hemorragia intra-craniana grau II bilateral (RN de LCO, sexo masculino)..... 35

- Figura 15. Ultra-sonografia com Doppler normal em criança prematura entre décimo oitavo até 1 mês de vida com hemorragia intracraniana grau II bilateral em fase de absorção (A-C), mostrando artéria cerebral anterior (C), artéria cerebral média (D), artéria cerebral posterior (E) e polígono de Willis (F) (RN de LCO, sexo masculino)..... 36
- Figura 16. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre 1 mês até 44 dias de vida, mostrando hemorragia intra-craniana grau II bilateral em fase de absorção em cortes sagital (A) e coronal (B) (RN de LCO, sexo masculino)..... 37
- Figura 17. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida, mostrando leucomalácia periventricular em cortes coronais (A e B) e sagitais (C e D) (RN de VAMA, sexo feminino)..... 38
- Figura 18. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre 1 mês e 44 dias de vida, mostrando leucomalácia periventricular em cortes coronais (A e B) e sagitais (Ce D) (RN de VAMA, sexo feminino)..... 39
- Figura 19. Ultra-sonografia com Doppler alterado em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida, mostrando em corte sagital leucomalácia periventricular (A), artéria cerebral anterior (B), artéria cerebral média (C) e artéria cerebral posterior (D) (RN de AMRC, sexo feminino)..... 40

- Figura 20. Ultra-sonografia com Doppler alterado realizada em criança prematura entre 1 mês e 44 dias de vida, mostrando leucomalácia periventricular na fase cística em cortes sagital (A), coronal (B e C), artéria cerebral anterior (D), artéria cerebral média (E) e artéria cerebral posterior (F) (RN de AMRC, sexo feminino)..... 41
- Figura 21. Ultra-sonografia com Doppler realizada em criança prematura portador de toxoplasmose cerebral entre primeiro e quinto dia de vida, mostrando em cortes coronal (A e C) e axial (B) dilatação ventricular bilateral (RN de MRD, sexo masculino).... 42
- Figura 22. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre décimo oitavo até 1 mês de vida, mostrando em cortes sagital esquerdo e coronal acentuada calcificação no parênquima cerebral (C e E) e dilatação ventricular bilateral (A, B, D e F) sugestivos de piora da toxoplasmose (RN de MRD, sexo masculino)..... 43
- Figura 23. Distribuição do número de crianças prematuras submetidas à ultra-sonografia de acordo com o resultado do Doppler (alterado ou normal) e o prognóstico (piora ou não piora)..... 44
- Figura 24. Diagrama de associação por análise de dependência para comparação do prognóstico (piora ou morte) entre Doppler alterado e piora (fator 1) com Doppler normal e não piora (fator 2)..... 45

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1.	Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais dos recém-nascidos prematuros (n=50) com peso inferior a 1.500g submetidas à ultra-sonografia craniana com Doppler.....	28
Tabela 2.	Distribuição de alterações cerebrais encontradas em crianças prematuras (n=50) com peso inferior a 1.500g submetidas a ultra-sonografia craniana com Doppler.....	29
Tabela 3.	Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras sem alteração cerebral (n=13) submetidos à ultra-sonografia craniana com Doppler normal.....	32
Tabela 4.	Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras sem alteração cerebral (n = 18) submetidos à ultra-sonografia craniana com Doppler alterado.....	32
Tabela 5.	Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras com hemorragia intracraniana (n = 11) submetidos à ultra-sonografia craniana com Doppler.....	33

Lista de Abreviaturas e Símbolos

≤	- menor ou igual
ACA	- artéria cerebral anterior
ACM	- artéria cerebral média
ACP	- artéria cerebral posterior
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa
D	- diástole
DMH	- Doença da Membrana Hialina
ECN	- enterocolite necrotizante
FIO ₂	- fluxo inspiratório de oxigênio
FSC	- fluxo sanguíneo cerebral
g	- gramas
HIC	- hemorragia intracraniana
HIP	- hemorragia intraparenquimatosa
HIV	- hemorragia intraventricular
HPIV	- hemorragia periventricular
HSE	- hemorragia subependimária
IR	- índice de resistência
LPV	- leucomalácia periventricular
MHz	- mega Hertz

PCA	- persistência do canal arterial
PVS	- pico de velocidade sistólica
RM	- ressonância magnética
RN	- recém-nascido
RNPT	- recém-nascido pré-termo
S	- sístole
TC	- tomografia computadorizada
TOX	- toxoplasmose cerebral
USC	- ultra-som craniano
VDM	- velocidade diastólica média

Introdução: O ultrassom craniano (USC) com Doppler é o exame mais indicado para detectar hemorragias intracranianas (HIC) e leucomalácia periventricular (LPV) em prematuros. A técnica com Doppler demonstra os mais importantes ramos da vasculatura cerebral, notadamente as artérias principais do Polígono de Willis, determinando índice de resistência (IR) do fluxo sanguíneo nessas artérias, que pode estar alterado em sangramentos cranianos e eventos hipóxico/isquêmicos. **Objetivos:** 1. Investigar a aplicação clínica da ultra-sonografia craniana com Doppler na detecção de alterações cerebrais em crianças prematuras de muito baixo peso. 2. Avaliar o prognóstico, considerando gravidade e óbito, de acordo com presença de alterações em artérias cerebrais detectadas por Doppler nesses prematuros. **Casuística e Método:** Foram estudadas prospectivamente 50 crianças prematuras, com a idade gestacional variando entre 29 e 32 semanas ($30,8 \pm 1,5$ semanas) e peso ao nascimento de 550 a 1.500 g (1.179 ± 288 g). Todas foram submetidas a quatro exames de USC com Doppler, sendo o primeiro entre o 1º e 5º dia de vida, o segundo entre 10º e 17º, o terceiro entre 18º e 30º e o quarto entre 30º e 44º dia de vida. Os pacientes foram submetidos à técnica transfontanela anterior e transtemporal, com todos os cuidados em assepsia do aparelho e operador. **Resultados:** Foram detectadas alterações cerebrais em 16 (32%) crianças, sendo 11 (22%) casos de HIC, 4 (8%) de LPV e 1 (2%) de toxoplasmose cerebral. O estudo com Doppler apresentou valores do índice de resistência (IR), que variaram dependendo da época da realização dos

exames. O valor médio do IR nas artérias cerebrais anterior, média e posterior das crianças com HIC (n = 11) aumentou do primeiro ao terceiro exame. Houve diferença estatisticamente significativa entre valores médios de IR das artérias cerebrais anterior e posterior ($p=0,001$ e $p=0,043$, respectivamente) de crianças sem alterações cerebrais e com HIC apenas no primeiro exame.

Conclusões - A ultrassonografia craniana com Doppler em RN prematuras de muito baixo peso é de grande valia na detecção de alterações cerebrais como hemorragia intracraniana, leucomalácia periventricular e toxoplasmose cerebral. Alterações no IR das artérias cerebrais anterior, média e posterior detectadas pelo Doppler, embora não preditoras de morte, estão relacionadas com a gravidade do quadro clínico em crianças prematuras de muito baixo peso.

Palavras-Chave: 1. Ultrassonografia; 2. Doppler; 3. Craniano; 4. Prematuros.

Abstract

Introduction: Transcranial Doppler sonography is the technique more designate to detect intracranial hemorrhage (ICH) and periventricular leukomalacia (PVL) among preterm. This technique evidence the most important cerebral arteries, mainly arteries the circle of Willis, obtaining blood flow arteries resistance index (RI), becoming upset in cranial hemorrhage and hypoxic-ischemic injuries. **Objectives:** 1. Investigate the clinical application of Doppler sonography in detection of cerebral lesions in very low birth weight neonates. 2. Evaluate the prognosis considering severity and death according to the presence of changes in cerebral arteries detected by Doppler in these neonates. **Casuistics and Methods:** A total of 50 preterm infants with gestational age varying between 29 and 32 weeks (30.8 ± 1.5 weeks) and birth weigh 550 to 1.500g (1.179 ± 288 g) were submitted to four transcranial Doppler sonography during the intervals between 1st to 5th day of life, 10th to 17th, 18th to 30th, and 30th to 44th days of life. The preterm was submitted to the anterior and transtemporal fontanelle technique with asepsis care of equipment and operator. **Results:** Cerebral lesions in 16 (32%) preterm, 11 (22%) cases of intracranial hemorrhage, 4 (8%) of periventricular leukomalacia, and 1(2%) of cerebral toxoplasmosis were detected. The study with Doppler demonstrated that the value of RI varied according to the time of performing exam. The mean value of RI in the anterior, middle, and posterior cerebral arteries of preterm with intracranial hemorrhage (n = 11) increased of the first to third exam. There was a statistically significant difference among mean values of RI of the anterior and posterior cerebral arteries ($p = 0.001$ and $p = 0.043$, respectively) of

preterm without cerebral lesions and with ICH only the first exam. **Conclusions:** The transcranial Doppler sonography in very low birth weight neonates is useful in detection of cerebral lesions as intracranial hemorrhage, periventricular leukomalacia, and cerebral toxoplasmosis. Changes of RI of the anterior, middle, and posterior cerebral arteries detected by Doppler, although nonpredictor of death, are related with severity of the clinical presentation in these neonates.

Key-Words: 1. Ultrasound; 2. Doppler; 3. Cranial; 4. Prematures.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

De acordo com a Organização Mundial de Saúde,⁽¹⁾ é considerado prematura ou pré-termo, a criança com menos de 37 semanas de gestação. Entre as causas mais comuns do parto prematuro estão contrações uterinas regulares com alterações anatômicas do colo, ruptura da bolsa amniótica, incompetência istmo-cervical, infecções, distensões uterinas, pacientes com história anterior de parto prematuro, gestações de alto risco (hipertensão arterial, diabetes, idade materna avançada), nível de instrução, ocupação, estado civil, gravidez múltipla (inclusive, com os métodos de tratamento para infertilidade), controle inadequado do pré-natal, alimentação (uso de cafeína, guanina, chás, chocolate e refrigerante do tipo colas) e hábitos de vida (tabagismo).^(2,3)

Segundo Rades *et al.*,⁽⁴⁾ os avanços tecnológicos e científicos levaram à obtenção de resultados satisfatórios na assistência neonatal com significativa melhora nos cuidados intensivos aos recém-nascidos de muito baixo peso, possibilitando maior sobrevida desses prematuros e com isso permitindo intervenções obstétricas precoces. As principais entidades mórbidas relacionadas a curto prazo ao nascimento prematuro são doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar, sepse, enterocolite necrotizante (ECN), persistência do canal arterial (PCA), retinopatia da prematuridade, hemorragia periventricular (HPIV) e leucomalácia periventricular (LPV).⁽⁵⁾

1.2. Classificação da Prematuridade

A prematuridade é classificada em espontânea e eletiva (indicação médica por intercorrências maternas e/ou fetais), sendo que a eletiva representa 20 a 30% dos partos prematuros,⁽⁶⁾ podendo chegar a 35,2% em gestações múltiplas.⁽⁷⁾

Usher *et al.*⁽⁸⁾ classificam os recém-nascidos em grupos de acordo com idade gestacional, descritos a seguir.

- Prematuridade limítrofe (gestação de 35 a 36 semanas) - compreende crianças que pesam entre 2.200 e 2.800g, medem entre 45 e 46cm de comprimento e têm aproximadamente 32,5cm de perímetro cefálico. Correspondem a 7% de todos os nascidos vivos e 65% dos recém-nascidos pré-termo (RNPT) nascidos vivos, sendo a mortalidade neonatal muito baixa, aproximadamente 0,9%.
- Prematuridade moderada (gestação de 31 a 34 semanas) - essas crianças têm mais de 2.000g. Em centros médicos mais desenvolvidos, esses prematuros apresentam baixa mortalidade, sendo que as causas mais comuns de óbitos são doença da membrana hialina grave e asfixia perinatal. Em centros menos desenvolvidos, a infecção é muito comum nesse grupo.
- Prematuridade extrema (gestação inferior a 30 semanas) - crianças pesam menos de 1.500g, medem menos de 38cm e apresentam perímetro cefálico menor que 29cm. Os achados mais freqüentes nesse grupo são: asfixia perinatal, dificuldade na manutenção da

temperatura corpórea, insuficiência respiratória (doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar), crises de apnéia, hiperbilirrubinemia, infecções adquiridas, hipo e hiperglicemia, hipocalcemia precoce, ECN, hemorragia intracraniana (HIC), PCA, retinopatia da prematuridade, doença metabólica óssea, anemia, malformações congênitas, iatrogenias (infusão de líquidos e eletrólitos) e efeitos adversos de drogas.⁽¹⁾ A prematuridade extrema apresenta alta taxa de mortalidade e seqüelas nesses pacientes. ECN, distúrbios de coagulação e HIC representam alguns dos eventos terminais da síndrome hipóxico-isquêmica cerebral.⁽¹⁾

1.3. Hemorragia Intracraniana e Leucomalácia Periventricular

Hemorragia intracraniana (HIC) e leucomalácia periventricular (LPV) são as afecções mais comuns no cérebro do recém-nascido, sendo as crianças prematuras as mais afetadas.⁽⁹⁻¹¹⁾ Essas afecções são de causas multifatoriais em que podem estar envolvidos fatores vasculares, hemodinâmicos, inflamatórios e infecciosos, podendo causar seqüelas neuropsicomotoras e levar à paralisia cerebral e/ou déficit cognitivo e comportamental.⁽⁵⁾

A incidência de HIC em RN com peso inferior a 1500g é variável devido à diferença entre populações estudadas, disponibilidade de métodos de diagnóstico e uso de diferentes protocolos.⁽¹²⁾ Segundo Plese *et al.*⁽¹³⁾ a incidência varia de 35 a 45%, sendo inversamente proporcional ao peso do RN. Em RN com peso inferior a 1000g pode atingir 50 a 60%, mantendo

porcentagem de 10 a 20% quando o peso está entre 1000 e 1500g. Em relação à idade gestacional, sua incidência é de 40 a 45% de todos os RN com menos de 35 semanas, atingindo valor máximo no período de 28 a 32 semanas. No Brasil, a incidência de HIC varia de 15 a 51%.⁽¹⁴⁾ Por outro lado, a LPV ocorre em 7 a 26% dos prematuros com peso inferior a 1500g, sendo muito comum a paralisia cerebral como seqüela. A sua incidência é maior na medida em que se reduzem as taxas de mortalidade nos RN de muito baixo peso.⁽⁵⁾

Achados clínicos de HIC são inespecíficos. Podem ser observados abalos musculares, movimentos de membros inferiores (“pedalar”), crises convulsivas, apnéia, palidez, déficit de perfusão periférica, queda repentina do hematócrito e da hemoglobina em associação com sinal clínico de fontanela bregmática mais ampla, tensa ou abaulada.⁽⁵⁾ Esse quadro ocorre nas primeiras 72 horas de vida pós-natal ou até o final da primeira semana.

O método diagnóstico mais indicado é a ultrassonografia craniana, sendo que o Doppler analisa vasculatura cerebral e variações da velocidade do fluxo sanguíneo na hemodinâmica cerebral. Os achados propiciam melhor conduta no tratamento do prematuro durante sua internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, minimizando as seqüelas causadas pelas alterações cerebrais.

1.3.1. Etiologia e Neuropatologia

A lesão básica da HIC é o sangramento da matriz germinativa subependimária.⁽¹¹⁾ No desenvolvimento anatômico cerebral, a matriz

germinativa é uma região de células primitivas localizada ventrolateralmente aos ventrículos laterais no forame de Monro e altamente vascularizada (Figura 1). Desenvolve-se profunda ao epêndima e consiste em células proliferativas frouxamente organizadas, que dão origem aos neurônios e neuróglias do córtex cerebral e gânglios da base. Seu leito vascular é a região mais perfundida do cérebro em desenvolvimento, sendo sua parede constituída apenas de endotélio, não se observando musculatura lisa, elastina ou colágeno.⁽⁵⁾ É o local anatômico típico de ocorrência de HIC em prematuros com menos de 32 semanas de gestação. Após esse período essa área praticamente desaparece, reduzindo a probabilidade de ocorrer hemorragia.⁽¹¹⁾

A LPV é a principal lesão isquêmica cerebral não hemorrágica do prematuro, sendo infarto e necrose da substância branca periventricular. Os principais fatores para o desenvolvimento da LPV incluem vascularização imatura no limite periventricular, ausência de auto-regulação vascular em lactentes prematuros (principalmente da substância branca) e vulnerabilidade da célula precursora oligodendroglial dependente de maturação, que é lesionada na LPV por radicais livres produzidos durante o processo de isquemia e reperfusão.⁽⁹⁾

Com o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e a utilização mais freqüente da ultrassonografia craniana (USC), maior número de HIC e LPV têm sido diagnosticado nos prematuros com menos de 32 semanas de gestação, com auxílio na conduta terapêutica e melhora na sobrevivência.

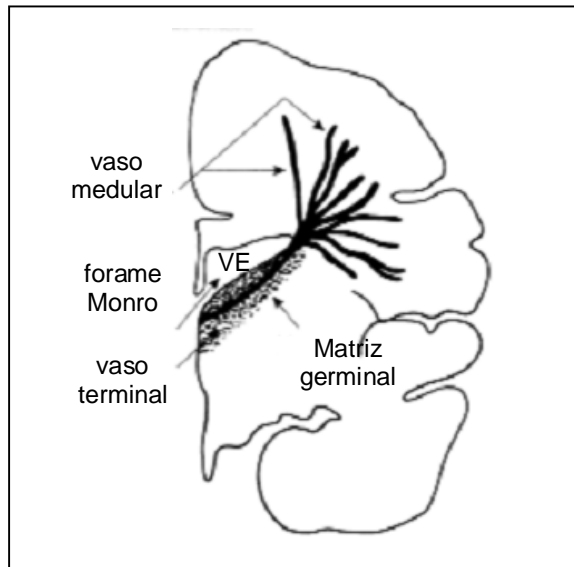


Figura 1. Esquema mostrando a localização da matriz germinativa do encéfalo. VE = ventrículo esquerdo (Modificado de Plese *et al.*⁽¹³⁾).

De acordo com Plese *et al.*⁽¹³⁾ a patogênese da HIC na criança é multifatorial e depende de fatores intra-vasculares, vasculares e extra-vasculares. Fatores intra-vasculares são aqueles que controlam o fluxo sanguíneo e a pressão nos vasos da matriz germinativa, relacionados à interação entre plaquetas e capilares e aos distúrbios de coagulação. Alguns fatores intra-vasculares são descritos a seguir.

- Flutuações excessivas no fluxo sanguíneo cerebral (principalmente nas artérias cerebrais anteriores) como hipovolemia, hipoatividade, persistência do canal arterial, fluxo inspiratório de oxigênio (FIO₂) elevada (principalmente mecânica ventilatória do RN pré-termo portador da síndrome do estresse respiratório), criança que respira fora de sincronia com o ventilador e drogas sedativas.

- Aumento do fluxo sanguíneo cerebral levando a HIC devido à ausência de auto-regulação na circulação do prematuro, ficando exposto ao regime pressórico sistêmico como a elevação abrupta da pressão arterial devido a estímulos dolorosos, uso de midriáticos, pneumotórax, exangüíneo-transfusões, infusões rápidas de colóides, crises convulsivas e ligadura de canal arterial persistente. A hipercarbia e a infusão rápida de soluções hiperosmolares como bicarbonato de sódio, quedas no hematócrito ou glicemia baixa também aumenta a incidência de HIC.
- Aumento da pressão venosa cerebral podem ser ocasionadas por trabalho de parto (duração maior que 10 a 12 horas pelo parto via vaginal), asfixia neonatal, distúrbios respiratórios associados a picos de pressão no ventilador, pneumotórax, sucção traqueal, ventilação assíncrona.
- Queda no fluxo sanguíneo cerebral, antes ou após o nascimento, como na asfixia neonatal, bradicardia e apnéia.
- Distúrbios de coagulação ou de adesividade plaquetária. Demonstraram que crianças com início precoce de um estado de hipercoagulabilidade apresentavam posteriormente incidência aumentada para HIC, como na contagem plaquetária abaixo de 100.000 em prematuros menor que 1500g.^(14,15)

Os fatores vasculares são inerentes aos vasos da matriz germinativa, sendo mais largos que os capilares, carecendo de uma camada muscular e de colágeno, portanto mais susceptíveis ao rompimento e a lesões hipóxico-

isquêmicas, uma vez que a matriz germinativa está localizada na fronteira vascular. Os vasos possuem células endoteliais com mais mitocôndrias que as do sistema capilar e, portanto, requerem mais oxigênio, explicando a suscetibilidade a agressões isquêmicas.

Os fatores extra-vasculares acometem o espaço de sustentação da matriz germinativa. Não há estroma que sustente esses vasos e, portanto, pouco suporte para eles. Além disso, há atividade fibrinolítica aumentada na matriz, que é um tecido não permanente e que sofre remodelação, podendo permitir que pequenos focos de hemorragia possam evoluir para lesões maiores, estendendo o tamanho das lesões na matriz. Segundo Plese *et al.*⁽¹³⁾ em crianças prematuras com menos de 1500g, o parto via vaginal apresentaria maior incidência de HIC associado a alguns outros fatores de risco (gemelaridade, apresentações anômalas, traumatismo obstétrico e infecções do trato urinário). Por isso, nesses casos é indicada a cesariana.

A patogênese da LPV parece ser multifatorial. Diversos trabalhos mostram a influência do tempo de sofrimento próximo ao parto resultando em LPV, mas o tempo exato do dano cerebral ainda permanece desconhecido. A isquemia crônica iniciada um dia após o nascimento e a oclusão intermitente do cordão umbilical do feto de carneiros podem resultar no desenvolvimento de LPV.^(16,17) A corioamnionite está associada com LPV⁽⁹⁾ e a inflamação do cordão umbilical (como detectado em amostras de placentas) é um dos fatores de risco para LPV.⁽¹⁸⁾ Níveis elevados de interleucinas IL-6; IL-8, TNF-alfa e IL-1beta no sangue do cordão umbilical algumas vezes estão associados com subsequente LPV.⁽⁵⁾ Essas pesquisas sugerem que LPV ocorre no período pré-

natal.⁽¹⁹⁾ Deficiência na auto-regulação cerebrovascular, especialmente em crianças prematuras, está associada com a ocorrência de LPV.⁽²⁰⁾

1.3.2. Localização e Classificação

Em RN prematuros a HIC mais freqüente é a subependimária, intraventricular e intraparenquimatosa (HSE, HIV e HIP), enquanto na criança a termo, a hemorragia intracraniana é rara, localizando-se nos espaços subdural e subaracnóide, no córtex cerebral e plexo coróide.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, na LPV a localização mais comum inclui a substância branca peritrigonal occipital adjacente ao forame interventricular, na coroa radiada, onde se encontram as artérias ventriculopetais e ventriculofugais, consideradas as áreas de fronteira ou áreas de irrigação no cérebro do RN prematuro.⁽¹⁰⁾

A gravidade de HIC em lactentes prematuros pode ser avaliada de acordo com a classificação de Papile *et al.*,⁽²¹⁾ que é o sistema mais usado. Essa classificação foi estabelecida com base na localização topográfica da hemorragia e na presença de dilatação ventricular, sendo considerados os graus I e II leve, III moderado e IV grave. Papile *et al.*⁽²¹⁾ verificaram que a incidência de HIC em recém-nascidos de baixo peso correspondeu a 70% de hemorragia leve (40% grau I e 30% grau II), 20% de moderada (grau III) e 10% de grave (grau IV). A seguir são apresentadas e definidos os referidos graus para a gravidade de HIC.

- Grau I - hemorragia é de matriz germinativa ou periventricular isolada.

- Grau II - hemorragia é de matriz germinativa e intraventricular, sem dilatação ventricular.
- Grau III - hemorragia é de matriz germinativa e intraventricular, com dilatação ventricular.
- Grau IV - ocorre qualquer das três situações acima citadas associadas à hemorragia intraparenquimatosa cerebral.

A propósito, o desenvolvimento da LPV em crianças recém-nascidas ocorre em três fases, de acordo com o diagnóstico morfológico descrito por Vlasiuk:⁽²²⁾ 1) desenvolvimento de necrose; 2) reabsorção e, 3) formação de cicatriz ou cisto glial.

1.4. Aspectos do Doppler na Hemodinâmica Cerebral

Muitas crianças, apesar de terem asfixia intraparto, apresentam prognóstico favorável por meio de monitorização da pressão intracraniana⁽²³⁾ e de métodos de diagnóstico por imagem como US,^(24,25) US com Doppler,⁽²⁶⁾ TC,⁽²⁷⁾ RM⁽²⁸⁾ e espectroscopia de prótons por RM⁽²⁹⁾ que têm sido utilizados para prever resultados. O estudo do US com Doppler, além de possibilitar o diagnóstico por imagem, fornece informações relativas à perfusão cerebral vascular como pico de velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica média (VDM) e índice de resistência (IR).

Na hemodinâmica cerebral normal, são estudados os ramos principais do polígono de Willis (artérias cerebrais anterior, média e posterior direita e esquerda). As artérias cerebrais anterior e posterior são analisadas pela

abordagem transfontanela e a artéria cerebral média pela abordagem do osso temporal (transtemporal).⁽³⁰⁾ Nesse contexto, em crianças pré-termo o IR normal na artéria cerebral varia de 0,60 a 0,80.⁽³¹⁾

Apesar do desenvolvimento de sofisticadas técnicas de tratamento, a incidência de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor permanece elevada entre sobreviventes de UTI neonatal. Nas últimas décadas observou-se aumento das taxas de sobrevivência em prematuros de muito baixo peso.⁽³²⁾ Entretanto, a incidência de paralisia cerebral não teve alteração nos últimos 10 anos, a população de neonatos com risco de alterações no desenvolvimento neurológico e o número de crianças com dificuldades na escola têm aumentado. A avaliação clínica desses prematuros não oferece diagnóstico adequado ou informações prognósticas, sendo então o estudo com neuroimagem, notadamente o USC freqüentemente utilizado.

Na avaliação do prematuro a neuroimagem é fundamental, pois pode diagnosticar alterações cerebrais nos pacientes em risco, propiciando conduta adequada no tratamento. Além disso, pode detectar lesões cerebrais em prematuros com alterações no desenvolvimento neurológico a longo prazo. Assim, justifica-se averiguar a aplicabilidade do Doppler na avaliação de alterações cerebrais, pelo USC, visando novas informações que propiciem melhor conduta terapêutica e desenvolvimento neurológico.

1.5. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

1. estudar a aplicação clínica da ultra-sonografia craniana com Doppler na detecção de alterações cerebrais em crianças prematuras de muito baixo peso ;
2. avaliar o prognóstico, considerando gravidade e óbito, de acordo com presença de alterações em artérias cerebrais detectadas por Doppler em crianças prematuras de muito baixo peso.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Casuística

Foram estudadas prospectivamente 50 crianças prematuras de muito baixo peso ., independente da raça e gênero (Apêndice 1).

No período de janeiro a setembro/2005 esses pacientes foram examinados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neonatal) e, quando possível, na Unidade de Ultra-sonografia, ambas do Hospital de Base (HB) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

Os dados de cada paciente foram obtidos em prontuários de atendimento clínico, no qual constavam: idade, sexo, data de nascimento, número de registro do prontuário, endereço e informações clínicas.

Antes do início da pesquisa, os pais e ou responsáveis por esses pacientes foram informados sobre a importância e o objetivo deste estudo. Somente após assinatura do termo de consentimento pós-esclarecido (Anexo 1), iniciou-se a coleta de dados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FAMERP.

2.2. Método

Os pacientes foram submetidos à USC seriada pela técnica transfontanela anterior e transtemporal (fontanela mastoidea), com todos os cuidados em assepsia do aparelho e operador. Durante a realização dos

exames, foram feitos cortes através da fontanela nos planos coronal (anterior, médio e posterior), sagital (mediano e paramediano) e axial.

Os exames foram realizados pelo mesmo operador e assistente devidamente treinado. As imagens foram gravadas e ou impressas.

O gel e o ambiente foram previamente aquecidos. Os prematuros foram submetidos a quatro exames de USC, sendo o primeiro entre primeiro e quinto dia de vida, o segundo entre décimo e décimo sétimo dia de vida, o terceiro entre décimo oitavo até um mês de vida e o quarto entre um mês e quarenta e quatro dias de vida.

Os exames foram realizados em aparelhos de ultra-som ATL-HDI 3000 e ATL-HDI 5000 Sono CT (Figuras 2 e 3), ambos fabricados pela Philips Medical Systems Company (Botheel, WA, EUA), com transdutor de alta frequência convexo de 8,5 MHz e com Doppler colorido.

Com auxílio do Doppler foram estudadas anatomia e vasculatura cerebral, demonstrando ramos do polígono de Willis. O Doppler facilita a visualização do vaso sangüíneo e é útil para quantificar variações relativas do fluxo sangüíneo cerebral (FSC) em determinado período de tempo e possibilita a medição do IR. Com esse recurso, a resistência do fluxo sangüíneo (IR) nas artérias cerebrais foi avaliada, visando constatar se houve alteração em sangramentos cranianos e em eventos hipóxico-isquêmicos. O IR foi calculado por meio da fórmula $IR = S-D / S$, onde S corresponde a velocidade do fluxo sistólico e D a velocidade do fluxo diastólico. Neste estudo foi considerado IR na artéria cerebral normal entre 0,60 e 0,80.⁽³¹⁾



Figura 2. Aparelho de ultra-som ATL-HDI 3000 utilizado na avaliação de alterações cerebrais em crianças prematuras de muito baixo peso.



Figura 3. Aparelho de ultra-som ATL-HDI 5000 Sono CT utilizado na avaliação de alterações cerebrais em crianças prematuras de muito baixo peso.

Os planos analisados na USC coronal através da fontanela anterior encontram-se na Figura 4. Ultra-sonografias cerebrais coronais de neonato prematuro normal estão na Figura 5. Para avaliação USC realizaram-se cortes coronais anterior, médio e posterior. No corte coronal anterior foram obtidas imagens de placa crivosa do etmóide, órbitas, parênquima frontal e cornos

anteriores dos ventrículos laterais. No corte coronal médio foram observados fissura inter-hemisférica, corpo caloso, cavum do septo pelúcido, forames de Monro, terceiro ventrículo, plexos coróides dos ventrículos, matriz germinativa, *caput* do núcleo caudado, tálamos, fissura de Sylvius, ínsula, globo pálido e putâmen e regiões parietais e temporais do parênquima cerebral. No corte coronal posterior foram obtidas imagens de região atrial dos ventrículos laterais, plexos coróides, cornos occipitais dos ventrículos laterais, região posterior ao átrio dos ventrículos laterais, cerebelo, cisterna magna e lobo occipital.

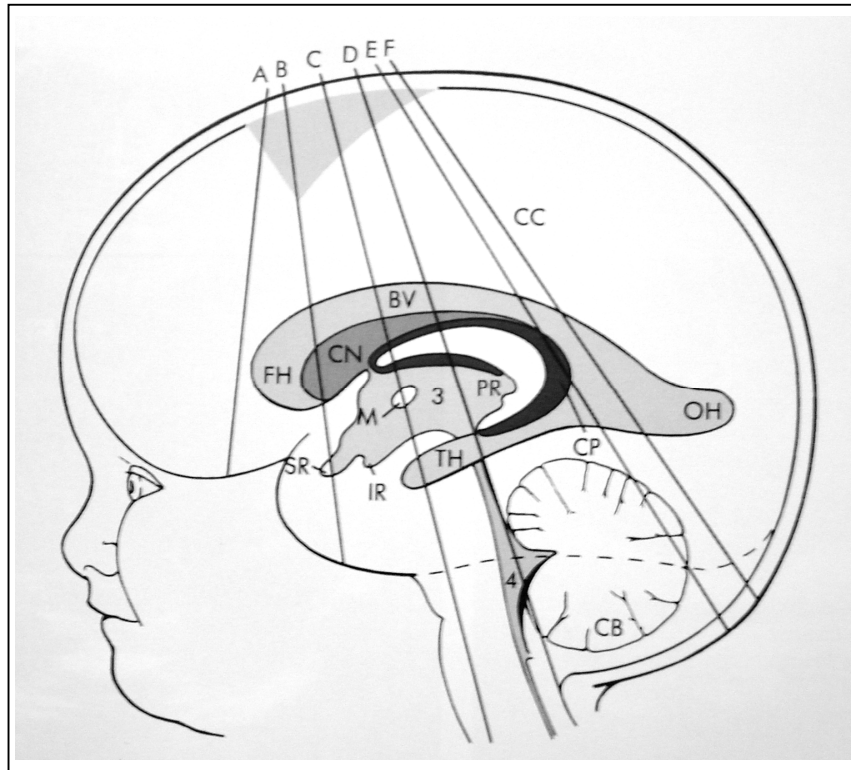


Figura 4. Planos da ultra-sonografia cerebral coronal através da fontanela anterior. (A a F correspondem da frente para trás). Córtex cerebral (CC); corpo do ventrículo lateral (VL); corno frontal (CF); corno occipital (CO); núcleo caudado (NC); massa intermédia (M); recesso pineal (RP); terceiro ventrículo (3); corno temporal (CT); recesso supra-óptico (RS); recesso infundibular (RI); plexo coróide (PC); quarto ventrículo (4); cerebelo (CB) (Modificado de Rumack & Droese⁽⁹⁾).

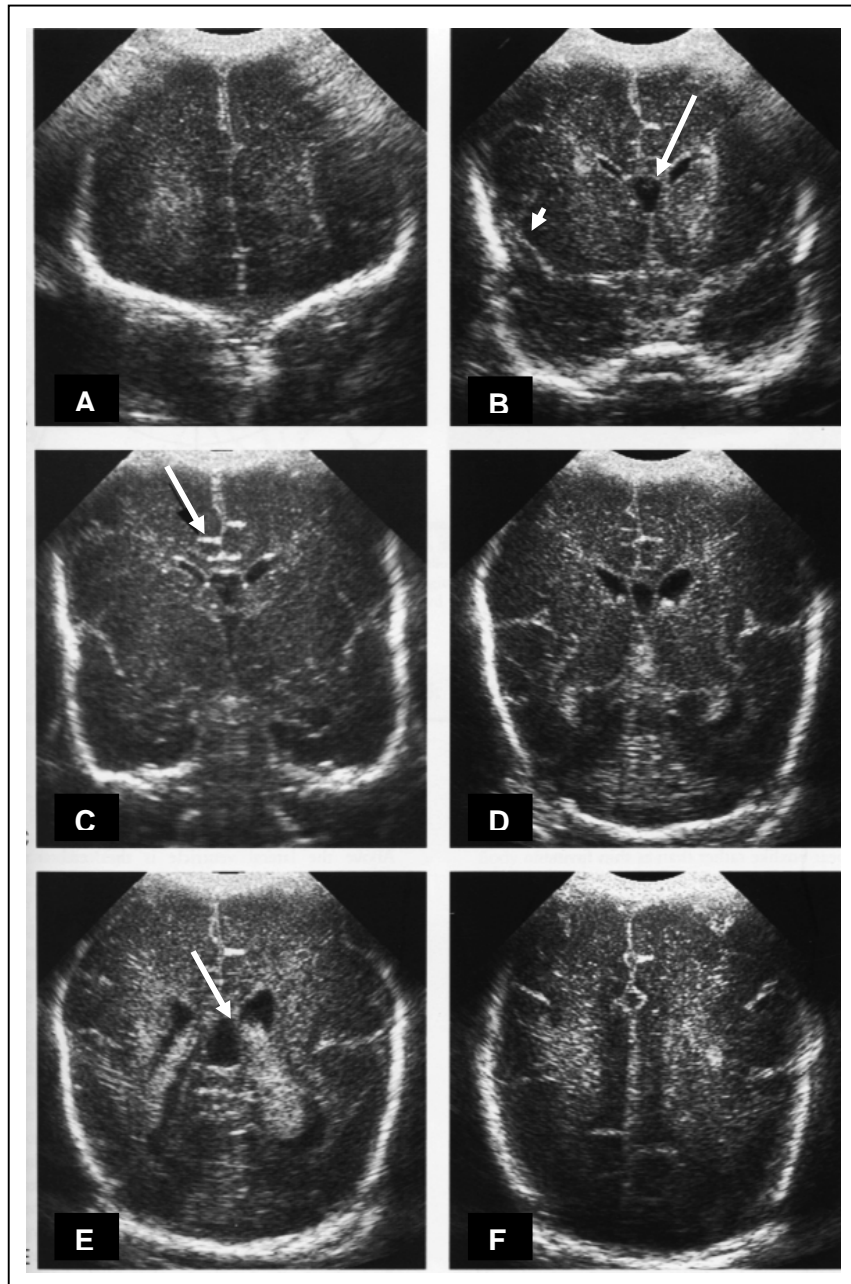


Figura 5. Ultra-sonografias cerebrais coronais de neonato prematuro normal. Observe que o cavo do septo pelúcido (seta em B) estende-se posteriormente e se torna o cavo *vergae* (seta em E). As fissuras de Sylvius são mais amplas (cabeça de seta em B). O cérebro é muito liso, carecendo de muitos sulcos, exceto os fragmentos do sulco do cíngulo acima do corpo caloso (seta em C). (Modificado de Rumack & Drose⁽⁹⁾).

Os planos da ultra-sonografia cerebral sagital através da fontanela anterior estão nas Figuras 6 a 8. No corte sagital mediano foram obtidas imagens da fissura inter-hemisférica, corpo caloso, cavum do septo pelúcido, terceiro ventrículo, quarto ventrículo e cisterna magna, aqueduto cerebral, vermis cerebelar, ponte e bulbo. No corte sagital paramediano foram obtidas imagens dos cornos anteriores, temporais e occipitais dos ventrículos laterais, líquido cefalorraquidiano, plexos coróides dos ventrículos laterais, matriz geminativa, tálamos, hipotálamos e núcleos da base, fissura de Sylvius, regiões temporal, parietal e occipital do parênquima cerebral.

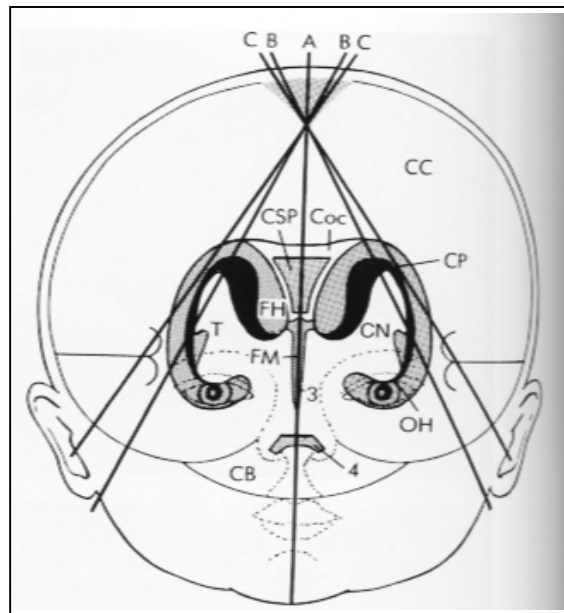


Figura 6. Planos sagitais utilizados no exame cerebral através da fontanela anterior; representação esquemática (A-C corresponde a linha média até a lateral.) Cerebelo (CB); córtex cerebral (CC); corpo caloso (Coc); núcleo caudado(NC); plexo coróide (PC); cavo do septo pelúcido (CSP); corno frontal (CF); forame de Monro (FM); corno occipital (CO); corno temporal (T); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4). (Modificado de Rumack & Drose⁽⁹⁾).

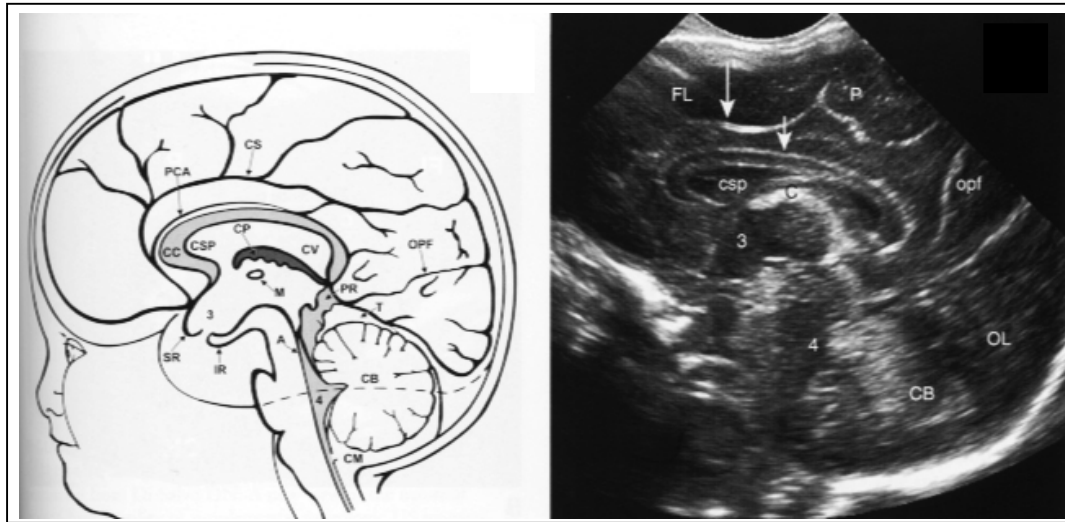


Figura 7. Linha média sagital normal. A- Desenho: corpo caloso (CC); cavo do septo pelúcido (CSP); plexo coróide (PC); cavo vergae (CV); recesso pineal (RP); recesso supra-óptico (RS); recesso infundibular (RI); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4); aqueduto (A); vermis do cerebelo (CB); cisterna magna (CM); artéria pericalosa (APC); sulco do cíngulo (SC); massa intermédia (M); tentório (T); fissura occipitoparietal (FOP). B- Exame cerebral: lobo frontal (LF); lobo parietal (P); lobo occipital (LO); corpo caloso (seta curta); cavo do septo pelúcido (csp); terceiro ventrículo (3); quarto ventrículo (4); vérmis do cerebelo (CB); sulco do cíngulo (seta longa), fissura occipitoparietal (opf). (Modificado de Rumack & Drose⁽⁹⁾).

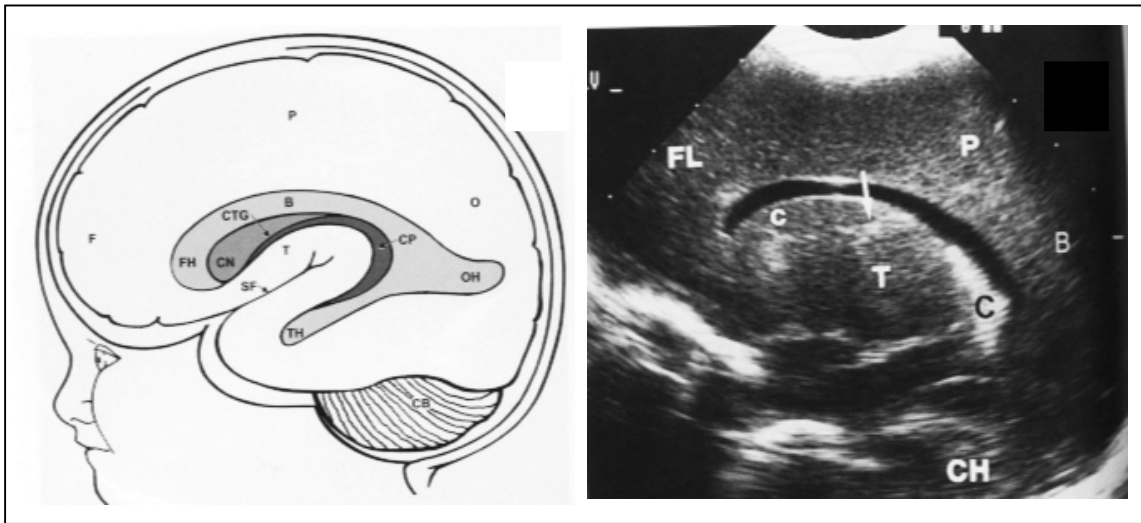


Figura 8. Linha paramediana sagital normal. A- Desenho indicando lobo frontal (F); lobo parietal (P); lobo occipital (O); corno frontal (CF); sulco caudo-talâmico (CTG)- (seta branca em B)-corpo do ventrículo lateral; corno occipital (OH);corno temporal (TH); fissura silviana (SF); tálamo (T); cerebelo (CB); plexo coróide (CP); B-Ultrasomograma sagital, tomada paramediana. Lobo frontal (FL); lobo parietal (P); tálamo (T); núcleo caudado (c); plexo coróide (C); hemisfério cerebelar (CH). (Modificado de Rumack & Droese⁽⁹⁾).

Ultra-sonografias cerebrais em corte axial sem e com Doppler através da fontanela transtemporal encontram-se nas Figuras 9 e 10.

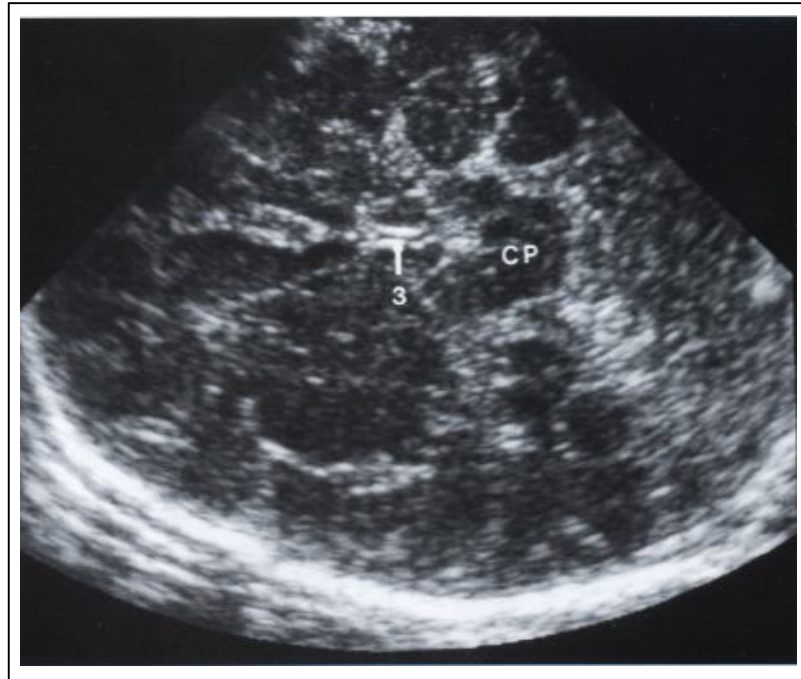


Figura 9. Ultra-sonografia craniana transtemporal em corte axial mostrando terceiro ventrículo (3) e pedúnculo cerebral (CP) (Modificado de Fleckenstein & Tranum-Jensen⁽³³⁾).

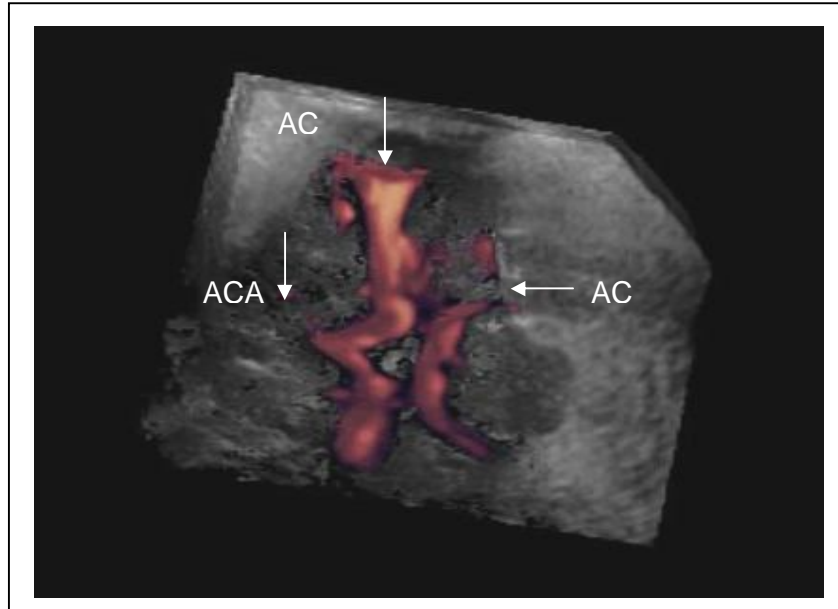


Figura 10. Ultra-sonografia com Doppler em corte axial mostrando polígono de Willis (ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior).

2.2.1. Análise Estatística

Os dados foram avaliados empregando-se estatística descritiva e análises comparativas. Nesse caso, para avaliar a diferença entre os valores médios do IR das artérias cerebrais (anterior, média e posterior) de crianças prematuras sem alterações cerebrais e com HIC submetidas à ultrassonografia nos quatro exames realizados, aplicou-se o teste t com correção de Welch.⁽³⁴⁾

O prognóstico (piora ou morte), segundo Doppler alterado ou não, foi obtido pelo teste qui-quadrado por análise de dependência.⁽³⁵⁾ Admitiu-se nível de significância para valor $p \leq 0,05$.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Alterações Cerebrais

Foram estudados 50 RN prematuros de muito baixo peso, sendo 24(48%) do gênero masculino e 26(52%) do gênero feminino. A idade gestacional variou de 29 a 32 semanas ($30,8 \pm 1,5$ semanas) e o peso ao nascimento permaneceu entre 550 a 1.500g (1.179 ± 288 g). Os valores de IR que variaram dependendo da época da realização dos exames. Os valores médios do IR para as artérias cerebrais anterior, média e posterior encontram-se na Tabela 1. Notou-se aumento gradativo nos valores de IR nas três artérias do primeiro ao último exame.

Tabela 1. Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras (n=50) com peso inferior a 1.500g submetidas à ultra-sonografia craniana com Doppler.

Exame (d)	ACA	ACM	ACP
1-5	$0,65 \pm 0,09$	$0,74 \pm 0,11$	$0,69 \pm 0,09$
10-17	$0,69 \pm 0,09$	$0,77 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,09$
18-30	$0,72 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,09$	$0,74 \pm 0,09$
30-44	$0,75 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,07$

ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior; d = dia

Nas ultra-sonografias realizadas entre primeiro e quinto dia de vida e entre décimo e décimo sétimo dia de vida, foram encontradas alterações

cerebrais em 16 (32%), sendo 11 casos de HIC (22%), 4 de LPV (8%) e 1 de toxoplasmose cerebral (TOX) (2%) (Tabela 2). Os casos de LPV foram confirmados nos exames realizados entre décimo oitavo até 1 mês de vida e com mais de 1 mês de vida, enquanto os de HIC foram reduzidos de 11 para 10 casos no exame realizado do décimo oitavo a 1 mês de vida e para 9 com mais de 30 dias devido à ocorrência de 2 óbitos.

Tabela 2. Distribuição de alterações cerebrais encontradas em crianças prematuras (n=50) com peso inferior a 1.500g submetidas à ultrasonografia craniana com Doppler.

Exame (d)	HIC	LPV	TOX	Total
1-5	11 (22 %)	4(8%)	1(2 %)	16 (32 %)
10-17	11 (22 %)	4(8 %)	1(2 %)	16 (32 %)
18-30	10 (20 %)	4(8 %)	1(2%)	15 (30 %)
30-44	9 (18 %)	4(8 %)	1(2 %)	14 (28 %)

d = dia; HIC= hemorragia intra-craniana; LPV= leucomalácia intraventricular; TOX = toxoplasmose cerebral

Em 34(68%) casos não foram detectadas alterações cerebrais, sendo o Doppler normal em 13 (38%) casos (Figura 11), alterado em 18 (53%) (Figura 12) e não realizado em 3(9%) devido a complicações dos pacientes. Nos casos com Doppler normal apenas 1 foi a óbito. Naqueles com Doppler alterado, 3 foram a óbito.

Os resultados, expressos em média e desvio-padrão, do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras sem alteração cerebral (n=13) e Doppler normal e sem alteração (n = 18) e Doppler alterado encontram-se nas Tabelas 3 e 4.

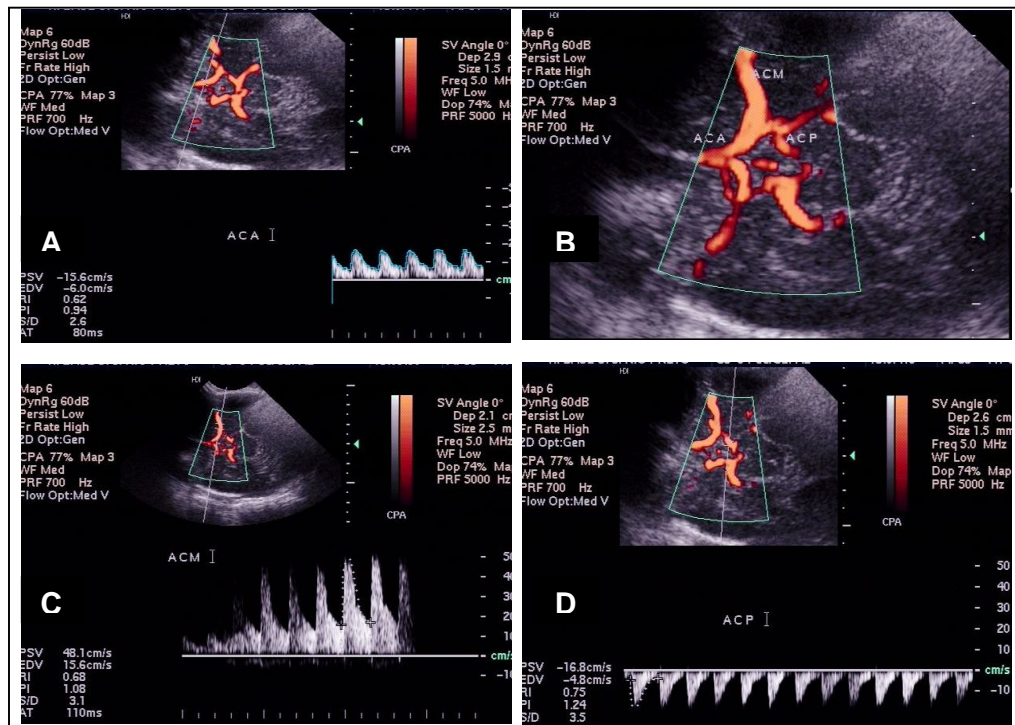


Figura 11. Ultra-sonografia com Doppler normal e sem alteração cerebral realizada em criança prematura entre um mês e quarenta e quatro dias de vida, mostrando artéria cerebral anterior (A), polígono de Willis (B), artéria cerebral média (C), artéria cerebral posterior (D) (RN de MST, sexo masculino).

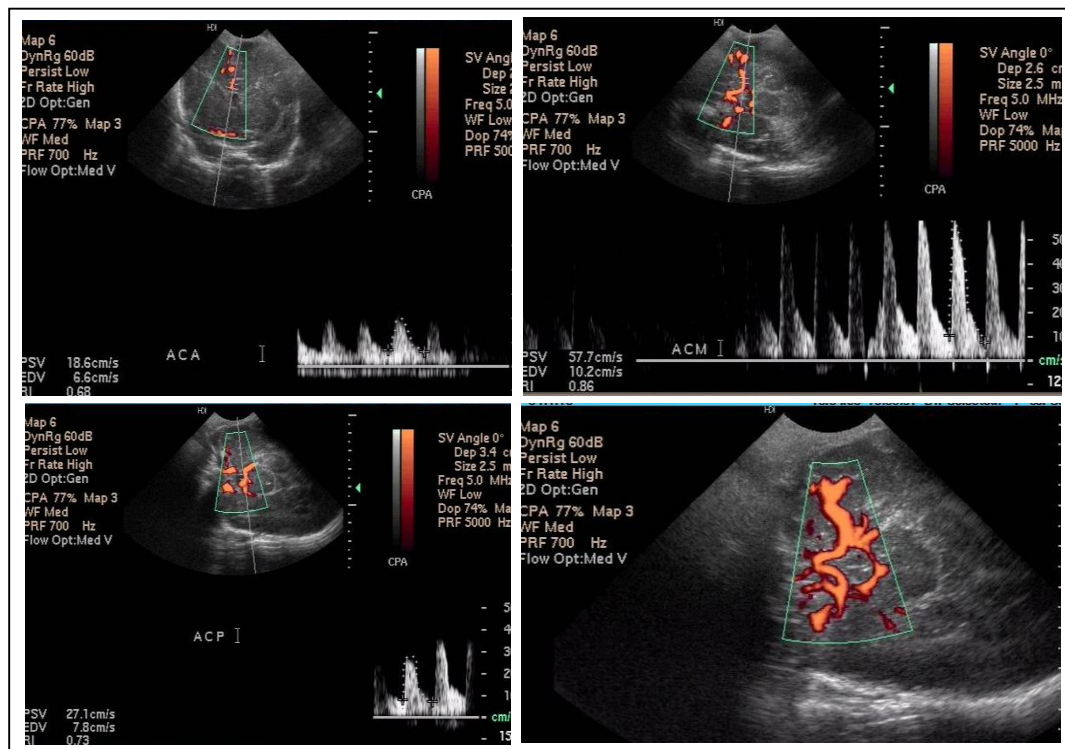


Figura 12. Ultra-sonografia com Doppler alterado sem lesão cerebral realizada em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida mostrando artéria cerebral anterior (A), artéria cerebral média (B), artéria cerebral posterior (C) e polígono de Willis (D) (RN de RET, sexo masculino).

Tabela 3. Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras sem alteração cerebral (n=13) submetidas à ultra-sonografia craniana com Doppler normal.

Exame (d)	ACA	ACM	ACP
1-5	0,72 ± 0,03	0,72 ± 0,09	0,69 ± 0,06
10-17	0,70 ± 0,07	0,76 ± 0,03	0,73 ± 0,05
18-30	0,69 ± 0,05	0,70 ± 0,07	0,73 ± 0,07
30-44	0,74 ± 0,04	0,75 ± 0,05	0,75 ± 0,05

ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior; d = dia.

Tabela 4. Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras sem alteração cerebral (n = 18) submetidas à ultra-sonografia craniana com Doppler alterado.

Exame (d)	ACA	ACM	ACP
1-5	0,68 ± 0,08	0,79 ± 0,06	0,72 ± 0,1
10-17	0,73 ± 0,08	0,79 ± 0,08	0,75 ± 0,06
18-30	0,75 ± 0,06	0,77 ± 0,09	0,73 ± 0,1
30-44	0,74 ± 0,1	0,80 ± 0,1	0,76 ± 0,07

ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior; d = dia.

Dentre os casos de HIC (n = 11) durante todo estudo 5 foram classificadas em grau I (Figura 13), 2 em grau II (Figuras 14 a 16), 3 em grau III e uma em grau IV. Houve alteração no valor do IR em 10 pacientes pelo menos em uma das artérias cerebrais, sendo 4 casos em uma, 2 em duas e 4 nas três artérias. Não houve diferença entre o número de casos de HIC com IR alterado nas três artérias cerebrais. O valor médio do IR nas artérias cerebrais anterior,

média e posterior das crianças com HIC (n = 11) aumentou do primeiro ao terceiro exame, estando abaixo do limite de referência (0,60 a 0,80) o IR na ACA no primeiro exame (0,57) e acima desse limite o IR na ACM no terceiro exame (0,85) (Tabela 5).

Os resultados do teste t com correção de Welch mostraram diferença significativa entre valores médios de IR das artérias cerebrais anterior e posterior ($p = 0,001$ e $p = 0,043$, respectivamente) de crianças sem alterações cerebrais e com hemorragia intracraniana apenas no primeiro exame.

Tabela 5. Valores de média e desvio-padrão do índice de resistência de artérias cerebrais das crianças prematuras com hemorragia intracraniana (n = 11) submetidas à ultra-sonografia craniana com Doppler.

Exame (d)	ACA	ACM	ACP
1-5	0,57 ± 0,06	0,68 ± 0,10	0,64 ± 0,07
10-17	0,63 ± 0,16	0,75 ± 0,12	0,66 ± 0,17
18-30	0,71 ± 0,04	0,85 ± 0,07	0,78 ± 0,10
30-44	0,74 ± 0,11	0,75 ± 0,05	0,72 ± 0,04

ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior; d = dia

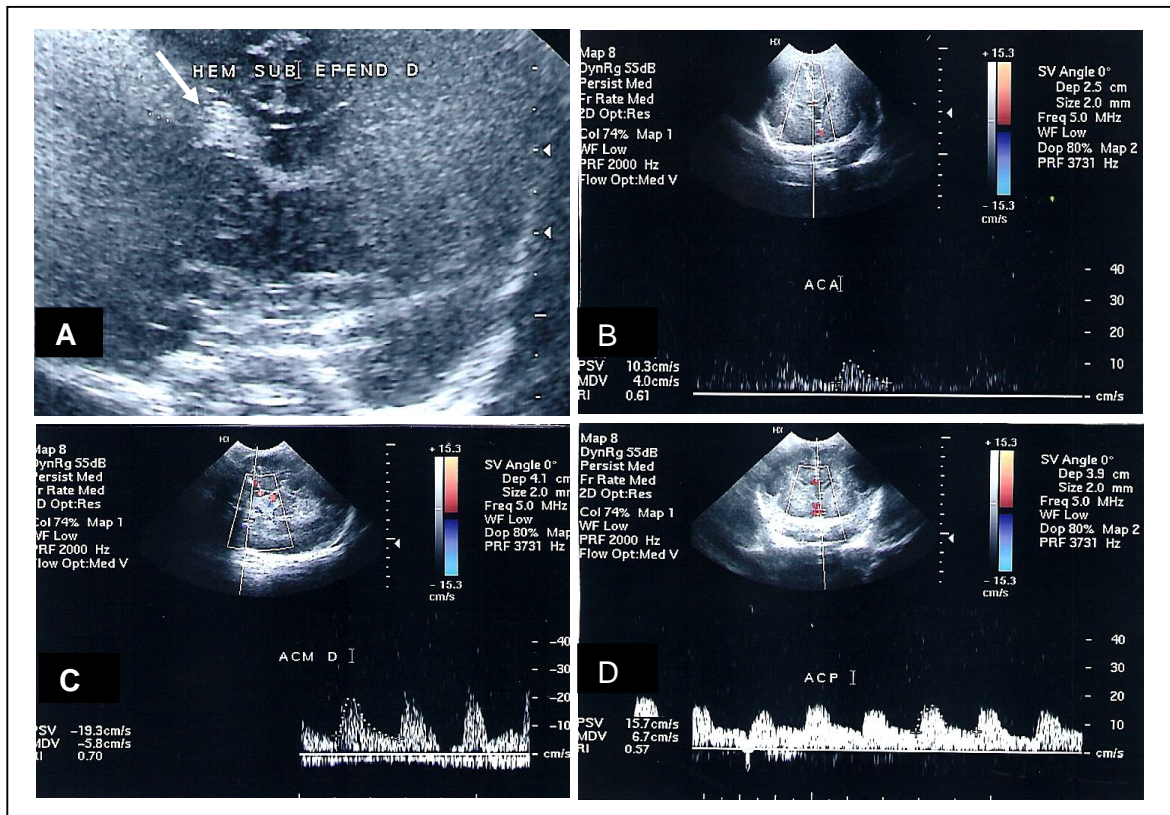


Figura 13. Ultra-sonografia com Doppler alterado em criança prematura entre primeiro e quinto dia de vida, mostrando área de hemorragia intracraniana à direita (A), artéria cerebral anterior (B), artéria cerebral média (C) e artéria cerebral posterior (D) (RN de LCO, sexo masculino).

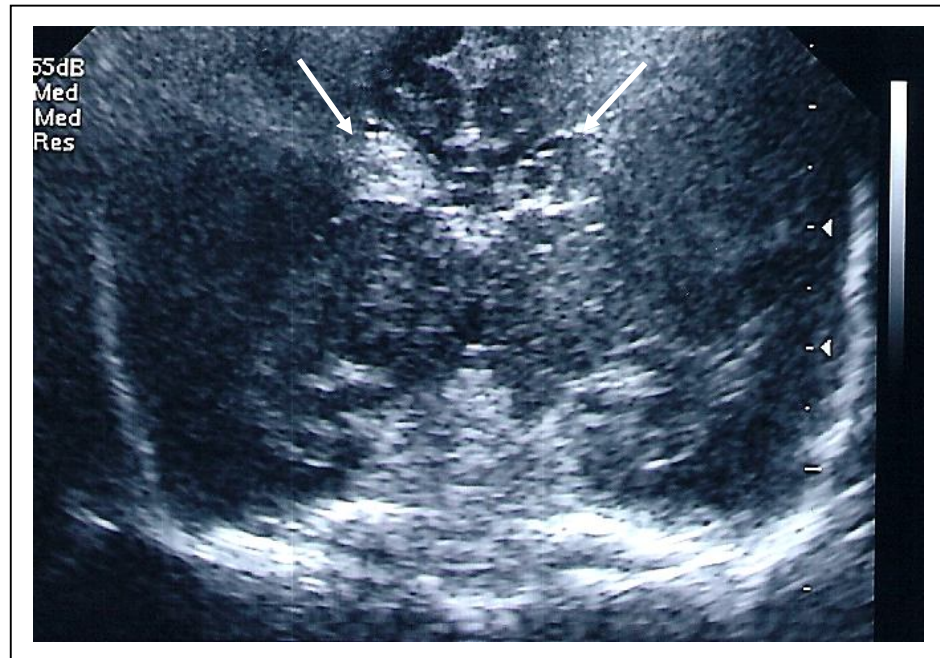


Figura 14. Ultra-sonografia em criança prematura realizada entre décimo e décimo sétimo dia de vida mostrando evolução para hemorragia intra-craniana grau II bilateral (RN de LCO, sexo masculino).

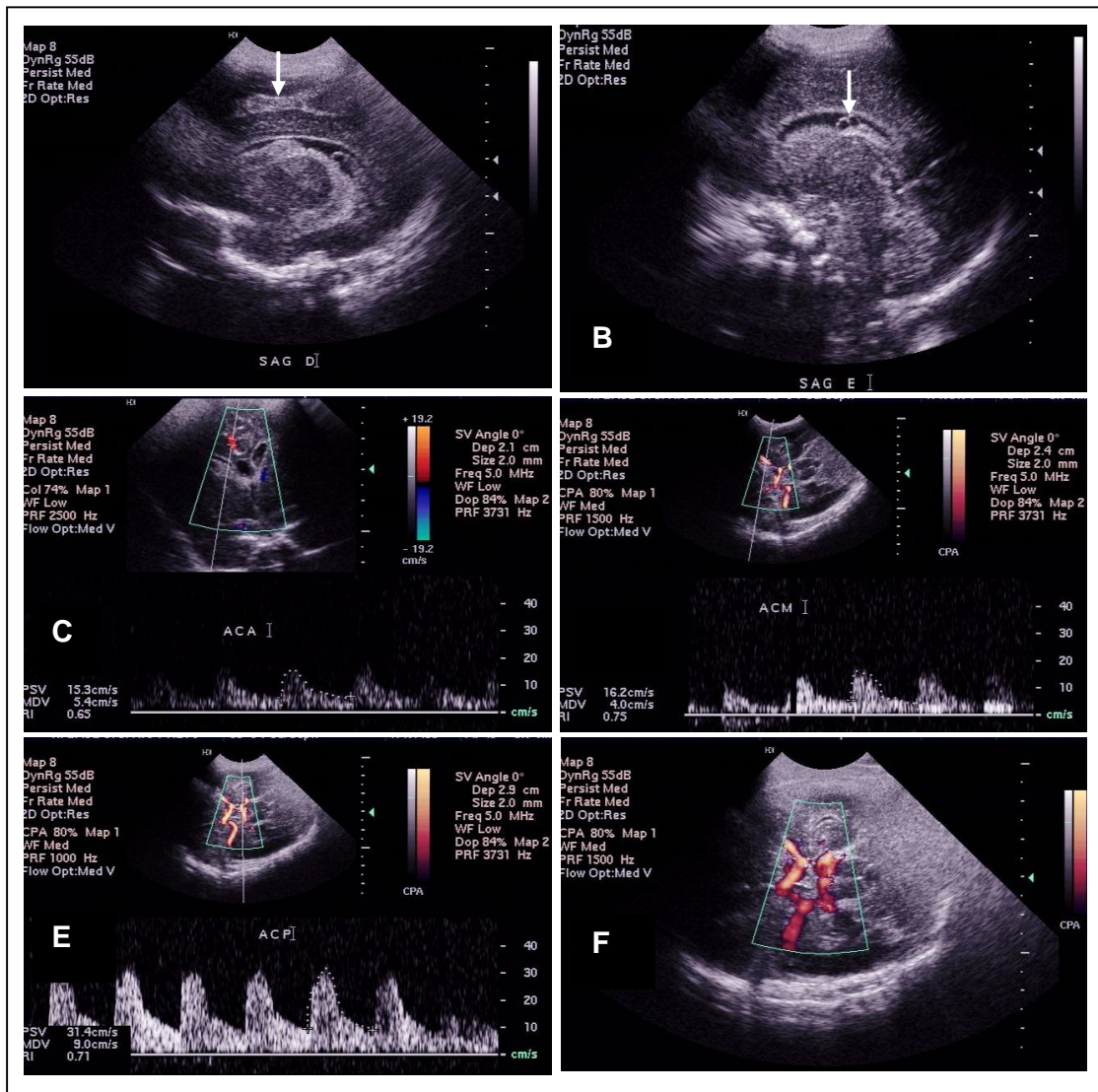


Figura 15. Ultra-sonografia com Doppler normal em criança prematura entre décimo oitavo até 1 mês de vida com hemorragia intra-craniana grau II bilateral em fase de absorção (A-C), mostrando artéria cerebral anterior (C), artéria cerebral média (D), artéria cerebral posterior (E) e polígono de Willis (F) (RN de LCO, sexo masculino).

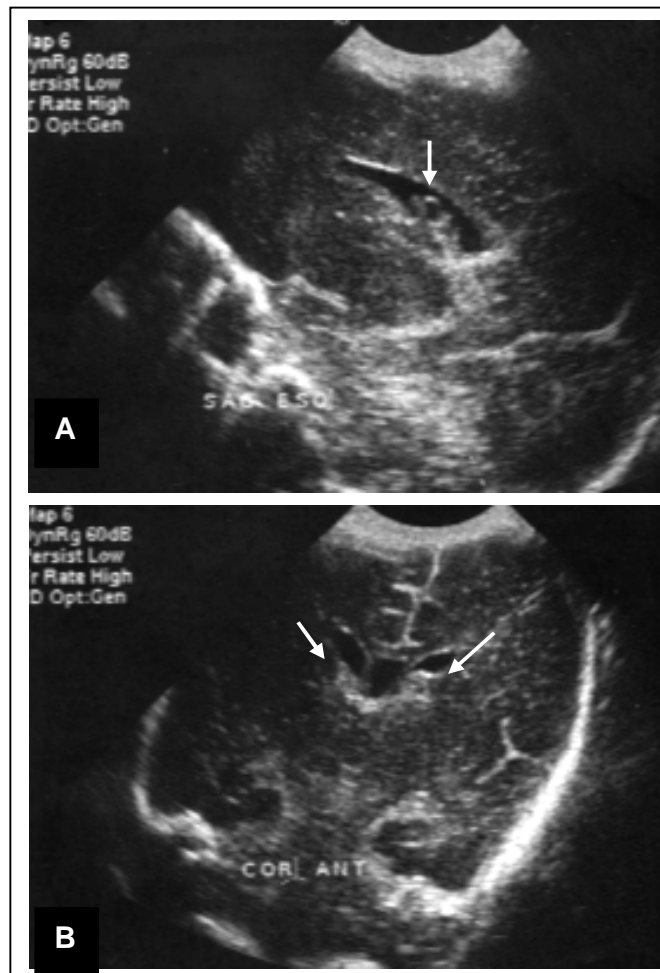


Figura 16. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre 1 mês até 44 dias de vida, mostrando hemorragia intra-craniana grau II bilateral em fase de absorção em cortes sagital (A) e coronal (B) (RN de LCO, sexo masculino).

Nos casos de LPV (n = 4) apenas 2 apresentaram alteração no valor do IR, sendo um nas três artérias e o outro em duas. O IR na ACA variou de 0,59 a 0,95; na ACM de 0,56 a 0,93 e na ACP de 0,62 a 0,94. A Figura 17 mostra exame ultra-sonográfico de paciente com LPV feito entre o décimo e décimo

sétimo dia de vida em cortes coronal e sagital. A fase cística da LPV e dilatação do sistema ventricular na mesma criança entre 1 mês e 44 dias de vida são mostradas na Figura 18. A ultra-sonografia com Doppler feito entre o décimo e décimo sétimo dia de vida é apresentada na Figura 19, mostrando ecogenicidade aumentada nas áreas periventriculares. A Figura 20 mostra esse exame realizado entre 1 mês e 44 dias de vida no mesmo paciente, com áreas císticas adjacentes aos ventrículos indicando seqüela da LPV.

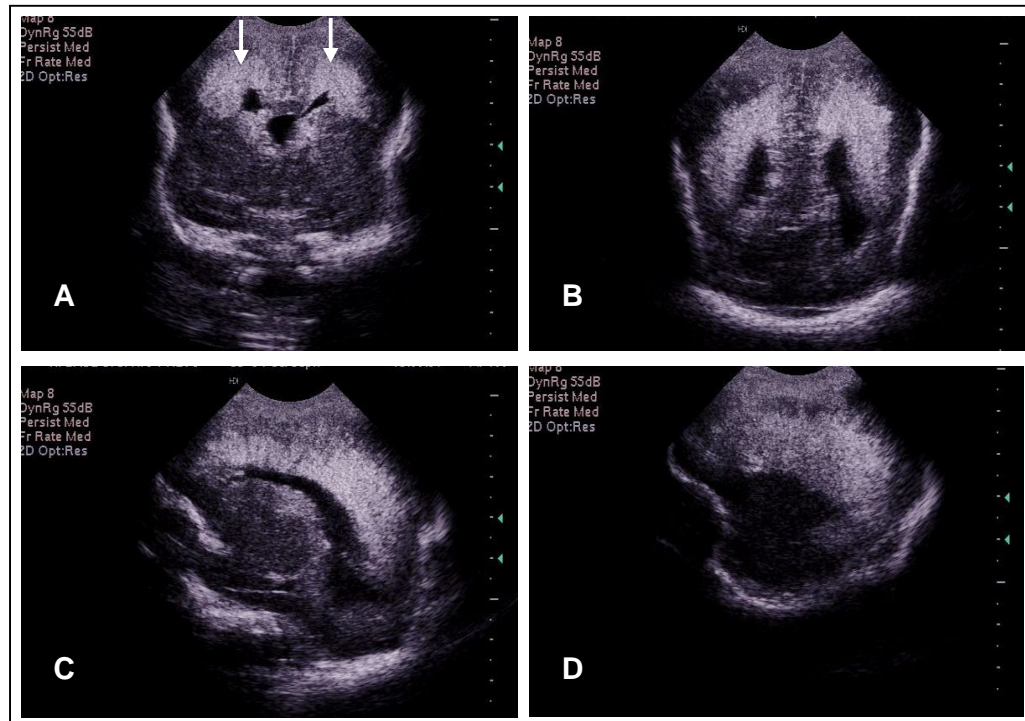


Figura 17. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida, mostrando leucomalácia periventricular em cortes coronais (A e B) e sagitais (C e D) (RN de VAMA, sexo feminino).

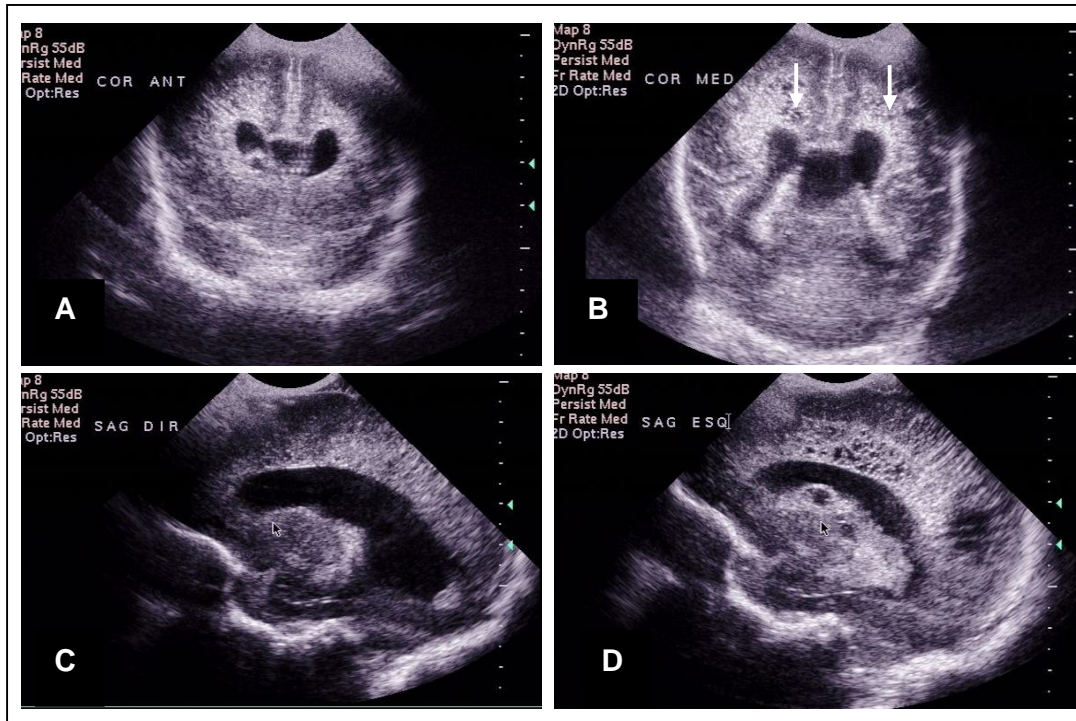


Figura 18. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre 1 mês e 44 dias de vida, mostrando leucomalácia periventricular em cortes coronais (A e B) e sagitais (C e D) (RN de VAMA, sexo feminino).

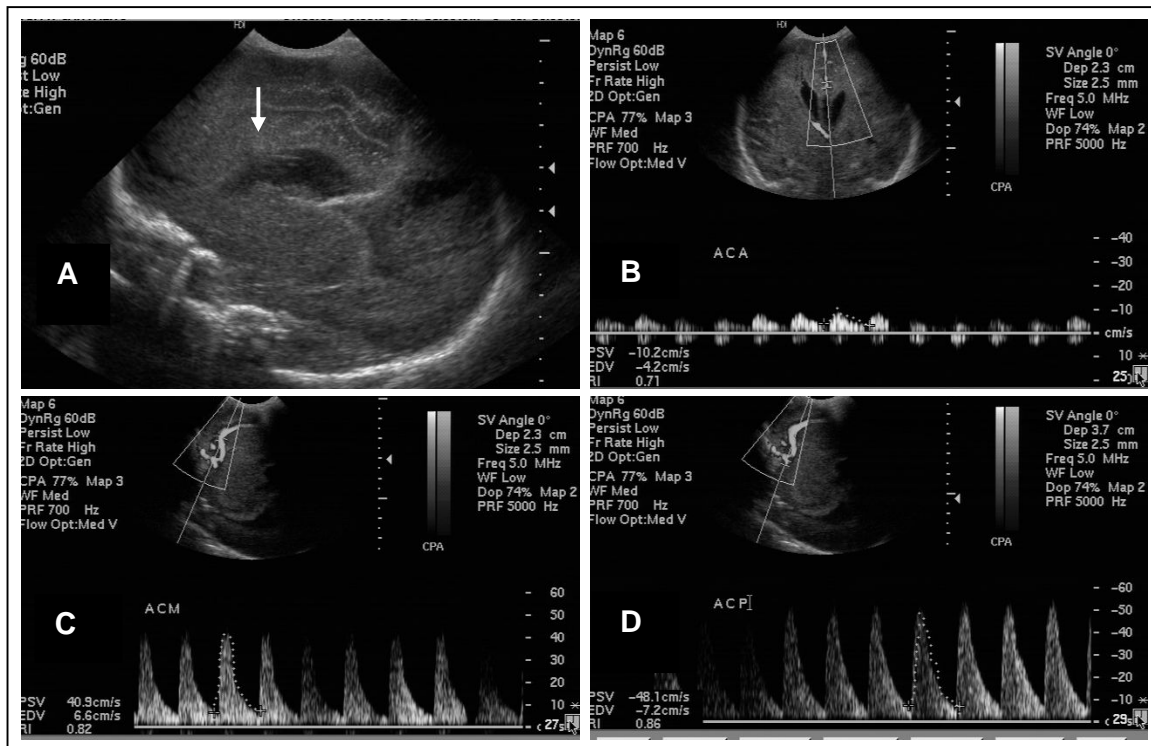


Figura 19. Ultra-sonografia com Doppler alterado em criança prematura entre décimo e décimo sétimo dia de vida, mostrando em corte sagital leucomalácia periventricular (A), artéria cerebral anterior (B), artéria cerebral média (C) e artéria cerebral posterior (D) (RN de AMRC, sexo feminino).

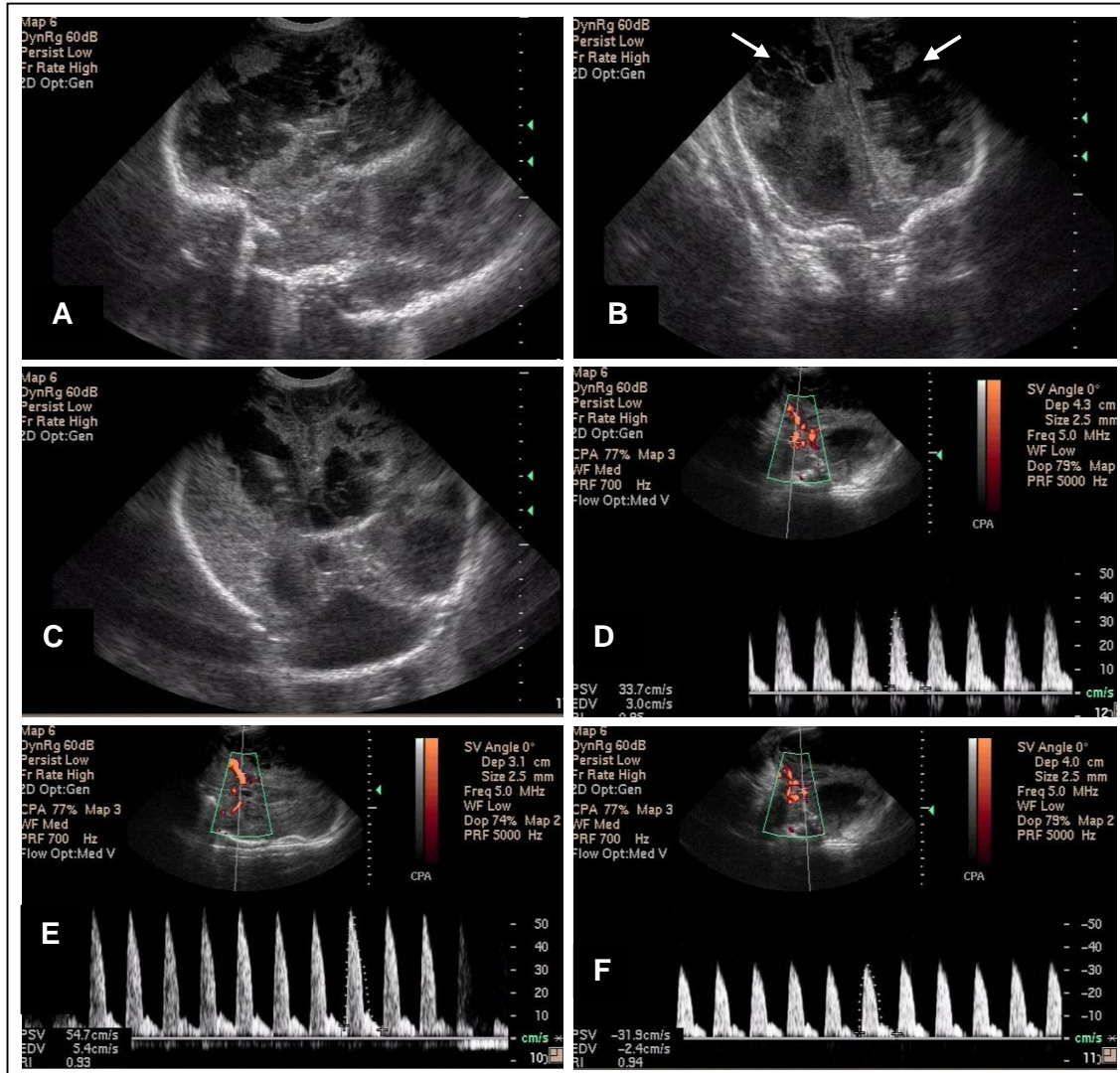


Figura 20. Ultra-sonografia com Doppler alterado realizada em criança prematura entre 1 mês e 44 dias de vida, mostrando leucomalácia periventricular na fase cística em cortes sagital (A), coronal (B e C), artéria cerebral anterior (D), artéria cerebral média (E) e artéria cerebral posterior (F) (RN de AMRC, sexo feminino).

No único caso de toxoplasmose cerebral (Figuras 21 e 22) houve aumento progressivo do IR, que na ACA variou de 0,51 a 0,70; na ACM de 0,42 a 0,75 e na ACP de 0,61 a 0,71.

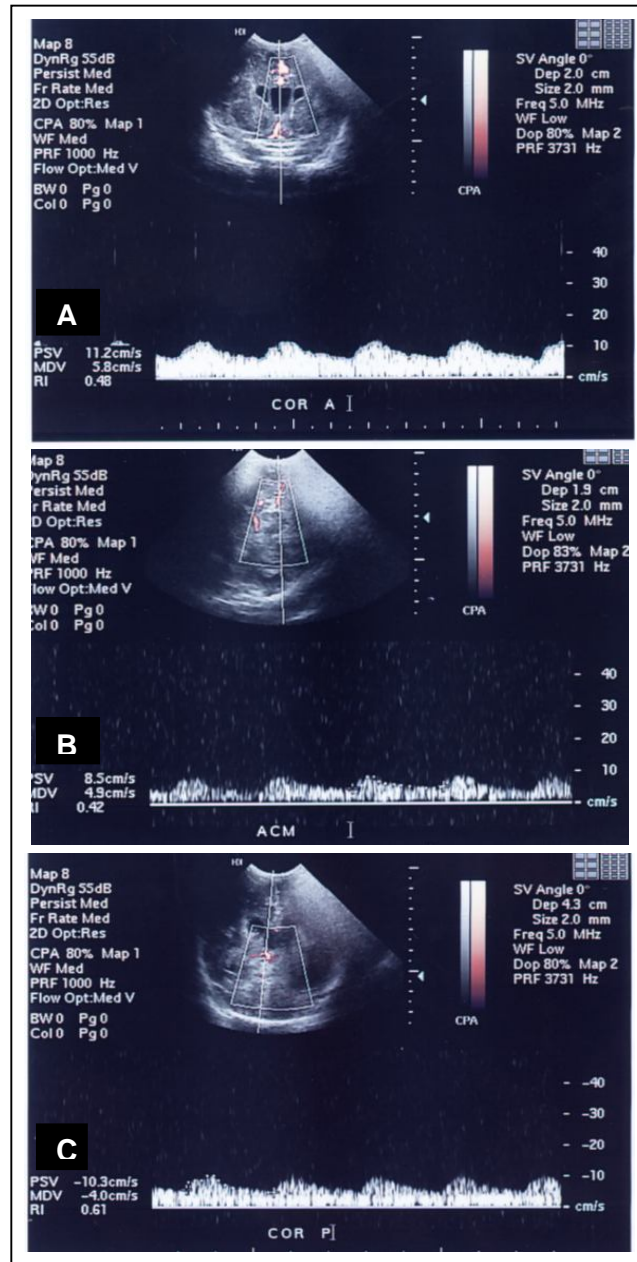


Figura 21. Ultra-sonografia com Doppler realizada em criança prematura portadora de toxoplasmose cerebral entre primeiro e quinto dia de vida, mostrando em cortes coronal (A e C) e axial (B) dilatação ventricular bilateral (RN de MRD, sexo masculino).

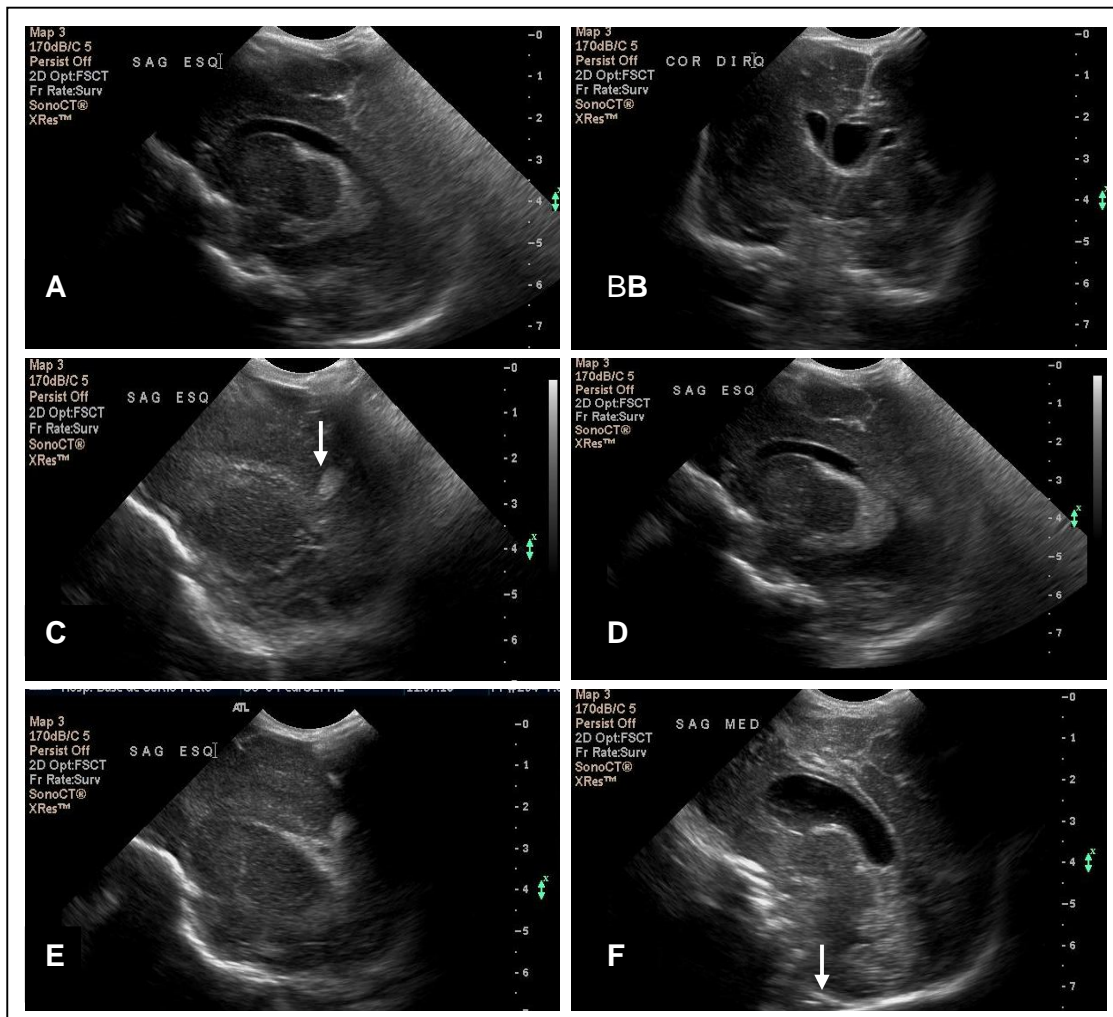


Figura 22. Ultra-sonografia realizada em criança prematura entre décimo oitavo até 1 mês de vida, mostrando em cortes sagital esquerdo e coronal acentuada calcificação no parênquima cerebral (C e E) e dilatação ventricular bilateral (A, B, D e F) sugestivos de piora da toxoplasmose (RN de MRD, sexo masculino).

3.2. Prognóstico

A Figura 23 mostra os resultados obtidos nos exames das 50 crianças estudadas considerando o resultado do Doppler com ou sem alterações cerebrais e o prognóstico.

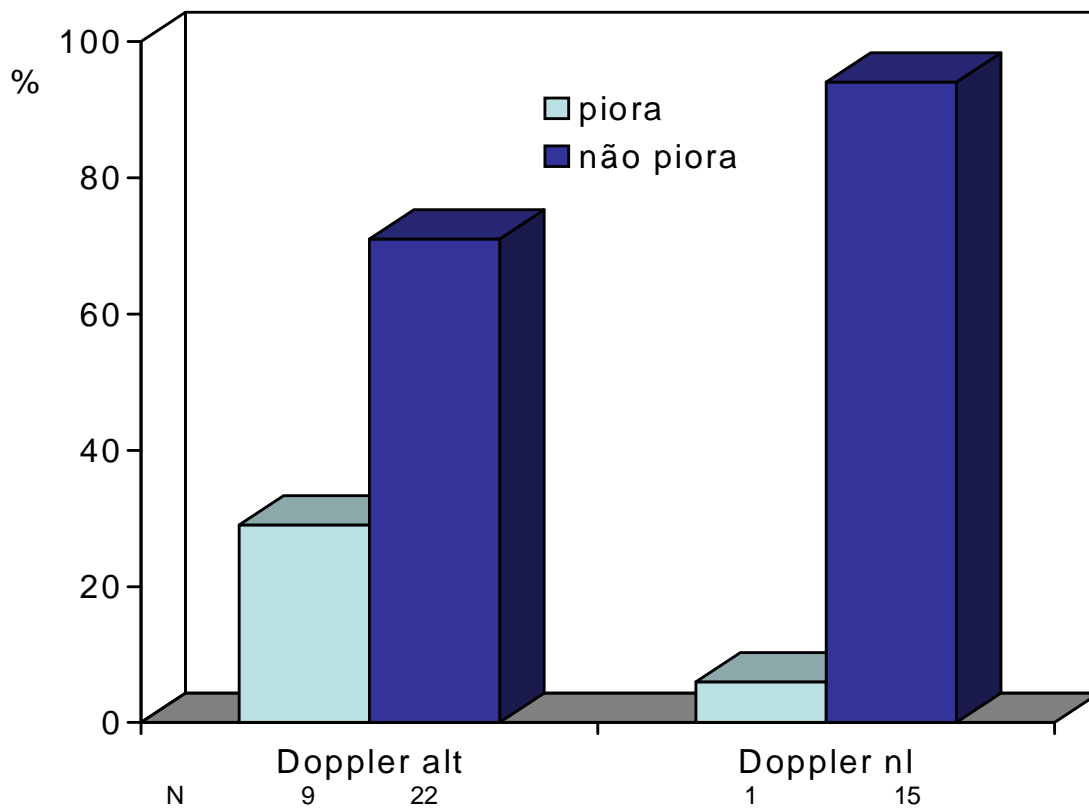


Figura 23. Distribuição do número de crianças prematuras submetidas à ultrassonografia de acordo com o resultado do Doppler (alterado ou normal) e o prognóstico (piora ou não piora).

No diagrama de associação por análise de dependência (Figura 24) para comparação do prognóstico (piora ou morte) entre Doppler alterado e piora (fator 1) com Doppler normal e não piora (fator 2), constatou-se que o Doppler alterado não é preditor de morte mas está relacionado com a piora do quadro ($p= 0,032$).

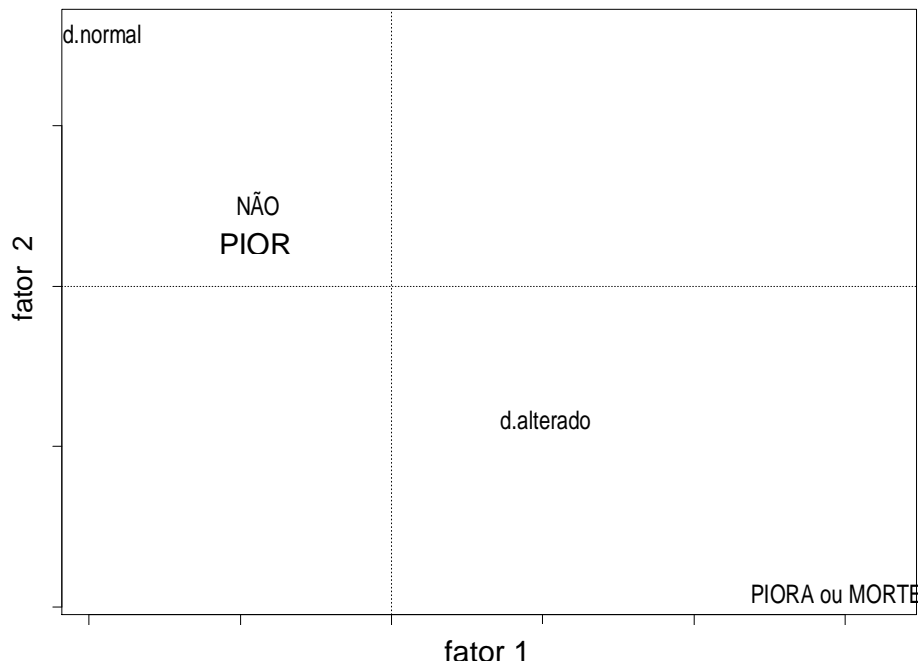


Figura 24. Diagrama de associação por análise de dependência para comparação do prognóstico (piora ou morte) entre Doppler alterado e piora (fator 1) com Doppler normal e não piora (fator 2).

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

A ultra-sonografia craniana com Doppler em crianças prematuras de muito baixo peso mostra-se útil na detecção de alterações cerebrais como HIC, LPV e TOX. Os resultados mostraram que a aplicação clínica desse método de diagnóstico por imagem é de grande valia na avaliação do prematuro, especialmente se realizado até o quinto dia de vida, pois esse exame pode fornecer novas informações, contribuindo para melhor conduta terapêutica e desenvolvimento neurológico desses pacientes pediátricos. Além disso, medidas de suporte vital aplicadas nesses prematuros, o quanto antes possível, são essenciais para evitar piora nas lesões hipóxico-isquêmicas e infecciosas, assim como possibilitar acompanhamento evolutivo.

A prematuridade gera risco aumentado de lesão hipóxico-isquêmica cerebral devido a alterações associadas como a síndrome da dificuldade respiratória, complicações inerentes à assistência respiratória mecânica, instabilidade cardiovascular e asfixia perinatal.⁽¹⁾ Nesses prematuros, o IR nas primeiras 6 horas de vida apresenta diferenças significativas, mostrando elevada resistência, que caso persista pode indicar dano neurológico.⁽¹⁾ Nessa situação, o uso de indometacina (ciclo oxigenase inibidora da prostaglandina sintetase) pode auxiliar no fechamento do canal arterial, visando redução do IR e, por conseguinte, evitando possível lesão cerebral. Caso esse antiinflamatório não feche o canal arterial, deve ser indicado tratamento cirúrgico.

Neste estudo, a ultra-sonografia craniana com Doppler normal não detectou alteração cerebral em 13 crianças prematuras. O valor médio do IR da

artéria cerebral anterior foi 0,72 no exame realizado entre o primeiro e quinto dia de vida. Deeg & Rupprecht,⁽³⁶⁾ estudando 121 crianças saudáveis, encontraram IR médio de 0,73 nessa artéria. Entretanto, além de incluir em sua amostra pacientes prematuros e a termo, os referidos autores informaram que a idade gestacional corrigida variou de 29 a 45 semanas. Essas informações impossibilitam comparação com este trabalho, pois não mencionam com quantos dias de vida foi realizado o exame.

A hemorragia com evolução para lesão isquêmica cerebral, LPV com evolução cística e a lesão difusa da substância branca cerebral são as lesões mais freqüentes em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

Na presente pesquisa foram registrados 11 casos de HIC. Desses pacientes, 2 foram a óbito, provavelmente devido a fatores como muito baixo peso (655 e 675g), tipo de parto (via vaginal) e necessidade de cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita (persistência do canal arterial). De acordo com Haro *et al.*⁽³⁷⁾ a persistência do canal arterial é um problema comum em prematuros com idade gestacional inferior a 33 semanas e muito baixo peso. Essas informações confirmam a idade gestacional que neste estudo variou de 29 a 32 semanas. A propósito, Shinnar *et al.*⁽³⁸⁾ verificaram que a idade gestacional foi melhor fator preditivo do que o peso ao nascimento em crianças com HIC. Com relação ao tipo de parto, segundo Silveira & Procianny,⁽⁵⁾ o risco de HIC é maior quando ocorre fase ativa de trabalho de parto, tendo o parto via vaginal maior risco que o cesáreo. Neste estudo, do total de prematuros com HIC em 6(54,5%) casos o parto foi via vaginal, não

sendo possível estabelecer alguma inferência devido ao pequeno tamanho da amostra (n = 11).

Os resultados mostraram que o valor médio do IR nas artérias cerebrais anterior, média e posterior das crianças com HIC aumentou do primeiro ao terceiro exame, estando abaixo do limite de referência o IR na ACA no primeiro e acima desse limite o IR na ACM no terceiro exame. Esse aumento pode ser devido à estabilização da hemorragia, conforme demonstrado no terceiro e quarto exames de uma criança com HIC inicialmente grau I à direita, que evoluiu para grau II bilateral. Entretanto, Mires *et al.*,⁽³⁹⁾ estudando 57 crianças prematuras durante os primeiros 10 dias de vida, constataram ausência de diferença entre o valor de IR nas artérias cerebrais anterior e média em pacientes com HIC leve (graus I e II), quando comparado com prematuras normais. Por outro lado, os prematuros com HIC moderada e grave (graus III e IV, respectivamente) apresentaram valor do IR significativamente maior, em relação às crianças prematuras normais. Segundo os autores, esses achados sugerem que alterações na resistência vascular cerebral ocorrem com o desenvolvimento ou como consequência de lesões hipóxico-isquêmicas no recém-nascido. Vale ressaltar que nesse trabalho não foram informados os valores médios do IR tanto para HIC leve como para moderada e grave. Hemorragias intracranianas ocorrem mais freqüentemente na primeira semana de vida e 97% dos casos são detectados pela ultra-sonografia craniana.⁽³⁾ Isso foi confirmado por Assis & Machado⁽⁴⁰⁾ que observaram no sétimo dia de vida IR mais elevado em crianças normais quando comparado ao de crianças com HIC. Segundo os autores, isso poderia explicar que para IR muito menor no

sétimo dia de vida em pacientes com HIC, há maior acentuação na evolução da hemorragia cerebral. Entretanto, nesse trabalho não são mencionados os valores médios do IR obtidos em crianças com HIC, impossibilitando a comparação com os dados do presente estudo. Além disso, a idade gestacional (28 a 32 semanas) e o peso ao nascimento (720 a 2.530g) diferem daqueles utilizados neste estudo, ou seja, 29 a 32 semanas e 550 e 1.500g (1179 ± 288 g).

Na literatura as diferenças com relação ao protocolo, tempo de exame, artérias cerebrais analisadas, quantidade de prematuros, idade gestacional, peso ao nascimento e IR dificultam a comparação entre os estudos.

Kuban *et al.*,⁽⁴¹⁾ estudando recém-nascidos prematuros nos 3 primeiros dias de vida, determinaram o IR na ACA e compararam valores para essa artéria nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo em grupos distintos de RN (sem HIC, com HIC unilateral e com HIC bilateral). Os autores observaram que o coeficiente de variação do lado da hemorragia não diferiu significativamente daquele do lado não afetado. No presente estudo, não houve preocupação com o lado a ser examinado, pois evitou-se ao máximo movimentar a criança e também uma maior pressão do transdutor sobre a fontanela anterior. Com a movimentação do prematuro, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca e redução artificial do IR, pois a velocidade diastólica é medida em meados da diástole quando a velocidade é maior.⁽³⁰⁾ Já a pressão do transdutor sobre a fontanela anterior pode aumentar transitoriamente a pressão intra-craniana, reduzindo o fluxo durante a diástole e aumentando o IR.⁽³⁰⁾

Neste estudo, foram registrados 4 casos de LPV, havendo alteração no valor do IR em apenas 2. Desses pacientes apenas em 1 foi possível realizar exame ultra-sonográfico com Doppler entre o primeiro e quinto dia de vida, cujo valor do IR da ACA foi 0,74. Argollo *et al.*,⁽⁴²⁾ investigando o IR da ACA nas primeiras 72 horas de vida de 53 neonatos com lesão da substância branca cerebral, verificaram sua variação entre 0,61 e 0,76 em 19 crianças consideradas como portadoras de IR normal. Portanto, o valor de IR obtido neste estudo corrobora os resultados dos referidos autores.

O IR alterado está associado com complicações na evolução da lesão da substância branca cerebral sendo, portanto, importante parâmetro a ser avaliado em neonatos. Esse tipo de lesão pode causar seqüelas neuropsicomotoras graves e levar à paralisia cerebral e ou déficit cognitivo e comportamental.^(43,44) O diagnóstico precoce e uma estratégia terapêutica adequada podem minimizar seqüelas causadas por essas lesões. Segundo Silveira & Procianoy,⁽⁵⁾ a prevenção da prematuridade constitui a principal medida preventiva a ser adotada.

Neste estudo, em 2 crianças houve piora na LPV. Uma delas evoluiu da fase de desenvolvimento de necrose (exame feito entre décimo e décimo sétimo dia de vida) para fase cística (entre um mês e 44 dias de vida). A outra criança apresentou hidrocefalia moderada em exame realizado entre décimo e décimo sétimo dia de vida, evoluindo para acentuada entre um mês e 44 dias de vida, de acordo com classificação de Garrett *et al.*⁽⁴⁵⁾

No presente estudo, o único caso de criança prematura com TOX foi evidenciado ao ultra-som, realizado entre primeiro e quinto dia de vida,

detectando-se calcificações no parênquima cerebral e moderada dilatação do sistema ventricular. Entretanto, em exame feito entre décimo oitavo até um mês de vida observou-se acentuada dilatação ventricular bilateral, sugerindo piora na lesão da TOX. Tanto a calcificação no parênquima como a dilatação ventricular detectadas no exame ultra-sonográfico são características de infecções intracranianas como a TOX.⁽⁴⁶⁾ Esses achados confirmaram resultado de exame laboratorial realizado durante acompanhamento pré-natal. Considerando que a sobrevivência de RN com menos de 1.000 g é cada vez maior e o número de prematuros aumentou consideravelmente nos últimos anos, tornando HIC e LPV, doenças de prevalência significativa entre crianças prematuras,⁽¹²⁾ estudos como este são instrumentos de predição do risco no período neonatal para alterações no território vascular cerebral correspondente e o prognóstico neurológico em médio e longo prazo.

Os métodos de diagnóstico por imagem, como a ultra-sonografia com Doppler possui vantagens como baixo custo econômico, versatilidade e mobilidade do aparelho tornando factível o exame à beira do leito, inocuidade do método, ausência de emissão de radiação,⁽⁴⁷⁾ podendo o exame ser repetido várias vezes sem a necessidade de sedação do paciente.⁽⁴⁸⁾ No entanto, esse método apresenta desvantagens como menor sensibilidade e especificidade para lesões parenquimatosas, principalmente em alterações isquêmicas em relação à TC e RM. A RM é mais sensível que o US e a TC na avaliação da extensão de lesões de substância branca, porque pode detectar áreas de desmielinização e formação de cicatrizes gliais.⁽⁴⁹⁾ Entretanto, exames como TC ou RM são difíceis de realizar no prematuro pelo controle da

temperatura corpórea e do ambiente, necessidade de deslocamento e sedação na maioria dos exames.⁽⁴⁸⁾ Segundo Ment *et al.*⁽⁴⁸⁾ não existe ainda indicação de RM como rotina em exames de US alterados.

Todos os dados obtidos durante esta investigação nos permite considerar que a mensuração seriada do IR das artérias intra-cranianas, utilizada na técnica com Doppler, nos informa seguramente acerca de modificações na circulação cerebral no recém-nascido prematuro. E que, ao permitir a observação das modificações e flutuações na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, em RN com determinadas enfermidades que predispõem à ocorrência de hemorragia cerebral, tais como síndrome da angústia respiratória, aumentos na pressão venosa central e pressão arterial média, possibilita ao neonatologista instituir medidas terapêuticas que reduzam a sua ocorrência ou minorem a sua gravidade.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

1. a ultrassonografia craniana com Doppler em crianças prematuras de muito baixo peso é útil na detecção de alterações cerebrais como hemorragia intracraniana, leucomalácia periventricular e toxoplasmose cerebral;
2. alterações nas artérias cerebrais anterior, média e posterior detectadas pela ultra-sonografia craniana com Doppler, embora não preditoras de morte, estão relacionadas com a gravidade do quadro clínico em crianças prematuras de muito baixo peso.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leone CR, Ramos JLA, Vaz FAC. O recém-nascido pré-termo. In: Marcondes E, *et al.*, editores. *Pediatria básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 348-52.
2. Bahamondes L, Pinto e Silva JL. Resultados perinatais de crianças nascidos por fertilização assistida. *Reprod & Clim* 2003;18:93-99.
3. Bittar RE, Zugaib M. Parto prematuro: fatores predisponentes e prevenção. In: Marcondes E, *et al.*, editores. *Pediatria básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 337-45.
4. Rades E, Bittar RE, Zugaib M. Determinantes diretos do parto prematuro eletivo e os resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26:655-62.
5. Silveira RC, Procionoy RS. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *J Pediatr* 2005;81(1Supl):23-32.
6. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991;77:343-7.

7. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:467-71.
8. Usher R, McLean F, Scott KE. Judgment of fetal age. II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment. *Pediatr Clin North Am* 1966;13:835-62.
9. Rumack CM, Drose JA. Exame cerebral do neonato e do lactente. In: Rumack CM, *et al.*, editores. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p.1623-701.
10. Abrão N, Moreira MT, Amaro Junior E. Afecções hemorrágicas e hipóxico-isquêmicas. In: Abrão N, *et al.*, editores. *Ultra-sonografia intracraniana: anatomia ultra-sonográfica*. São Paulo; Sarvier; 1998. p.107-24.
11. Rezaie P, Dean A. Periventricular leucomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
12. Ponte MD, Marba STM. Peri-intraventricular hemorrhage in newborns weighing less than 1500 grams: comparative analysis between 2 institutions. *Rev Hosp Clin* 2003;58:299-304.

13. Plese JPP, Nakagawa GE, Olivi GGB, Vaz FAC. Hemorragia intracraniana peri e intraventricular. In: Marcondes E, *et al.*, editores. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 574-8.
14. Enk I, Procianoy RS. Hemorragia periintraventricular no prematuro: incidência e fatores associados. *J Pediat* 1993;69:230-4.
15. McDonald MM, Johnson ML, Rumack CM, Koops BL, Guggenheim MA, Babb C, *et al.* Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 1984;74:26-31.
16. Cai Z, Pang Y, Xiao F, Rodees PG. Chronic ischemia preferentially causes white matter injury in the neonatal rat brain. *Brain Res* 2001;898:126-35.
17. Marumo G, Kozuma S, Ohyu J, Hamai Y, Machida Y, Kobayashi K, *et al.* Generation of periventricular leukomalacia by repeated umbilical cord occlusion in near-term fetal sheep and its possible pathogenetical mechanisms. *Biol Neonate* 2001;79:39-45.
18. Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean KR, Wallach M, *et al.* Severe umbilical cord inflammation: a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2004;77:77-87.

19. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, *et al.* Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1375-81.
20. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, *et al.* Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000;106:625-32.
21. 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.
22. Vlasiuk VV. Morphologic diagnosis of periventricular leukomalacia in newborn infants. *Arkh Patol* 1983;45:26-33.
23. Levene MI, Evans DH, Forde A, Archer LNJ. Value of intracranial pressure monitoring of asphyxiated newborn infants. *Develop Med Child Neurology* 1987;29:311-9.
24. Babcock DS, Ball Jr W. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis. *Radiology* 1983;148:417-23.

25. Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology* 1984;152:395-9.
26. Archer LNJ, Levene MI. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;2:1116-8.
27. Adsett DB, Fitz CR, Hill A. Hypoxic-ischaemic cerebral injury in the term newborn: correlation of CT findings with neurological outcome. *Develop Med Child Neurology* 1985;27:155-60.
28. Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB, *et al.* Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2006;239:839-48.
29. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, Azzopardi D, *et al.* Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Develop Med Child Neurology* 1992;34:285-95.
30. Taylor GA. Doppler do cérebro no neonato e do lactente. In: Rumack CM, *et al.*, editores. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p.1703-22.

31. Archer LN, Evans DH, Levene MI. Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries of normal newborn infants: the effect of postnatal age. *Early Hum Dev* 1985;10:255-60.
32. Hubner ME, Ramirez R. Survival, viability and prognosis of premature infant. *Rev Med Chil* 2002;130:931-8.
33. Fleckenstein P, Trantum-Jensen J. Anatomia em diagnóstico por imagens. Barueri: Manole; 2004.
34. Bland M. An introduction to medical statistics. 3rd. ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
35. Cordeiro JA. Analysis of dependency. Relatório Técnico 48/87. Instituto de Matemática - Unicamp. Campinas; 1987.
36. Deeg KH, Rupperecht T. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. *Pediatr Radiol* 1989;19:71-8.
37. Haro FMB, Sharovsky R, Pereira AMAG, Costa MTZ, Okay Y, Vaz FAC. Persistência do canal arterial no período neonatal. *Pediatria* 1997;19:267-79.

38. Shinnar S, Molteni RA, Gammon K, D' Souza BJ, Altman J, Freeman JM. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. *N England J Med* 1982;306:1464-7.
39. Mires GJ, Patel NB, Forsyth JS, Howie PW. Neonatal cerebral Doppler flow velocity waveforms in the pre-term infant with cerebral pathology. *Early Hum Dev* 1994;36:213-22.
40. Assis MC, Machado HR. Ecografia transfontanelar com fluxo a cores em recém-nascidos prematuros. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:68-74.
41. Kuban KC, Skouteli H, Cherer A, Brown E, Leviton A, Pagano M, *et al.* Hemorrhage, phenobarbital, and fluctuating cerebral blood flow velocity in the neonate. *Pediatrics* 1988;82:548-53.
42. Argollo N, Lessa I, Ribeiro S. Medidas do índice de resistência ao Doppler craniano em recém-nascidos pré-termo com lesão da substância branca cerebral. *J Pediatr* 2006;82:221-6.
43. Fukuda S, Kuwabara S, Yasuda M, Mizuno K, Kato T, Sugiura T, *et al.* Hemodynamics of the posterior cerebral arteries in neonates with periventricular leukomalacia. *J Clin Ultrasound* 2005;33:24-28.
44. Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, *et al.* Combination of neonatal electroencephalography and ultrasonography:

- sensitive means of early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2002;24:698-702.
45. Garrett WJ, Kossoff G, Warren PS. Cerebral ventricular size in children: a two-dimensional ultrasonic study. *Radiology* 1980;136:711-5.
46. Frank JL. Sonography of intracranial infection in infants and children. *Neuroradiology* 1986;28:440-51.
47. Farage L, Assis MC. Achados ultra-sonográficos da hemorragia intracraniana em recém-nascidos prematuros. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:814-6.
48. 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;58:1726-38.
49. Siegel MJ. Cérebro. In: Siegel MJ, editor. *Ultra-sonografia pediátrica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.37-108.

7. ANEXO

Anexo 1. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Com o intuito de melhorar a qualidade de vida de mães e de bebês prematuros, o corpo clínico deste Hospital desenvolve pesquisas científicas.

Para o diagnóstico precoce de sangramento intra-craniano e falta de oxigenação no encéfalo que podem ocorrer na criança prematura, e para melhor conduta, tratamento e desenvolvimento neuro psico-motor, estaremos realizando exames seriados de ultra-sonografia craniana com Doppler colorido nestas crianças. Esse exame já faz parte da rotina neonatal e é realizado com aparelho que é colocado nas fontanelas (moleira). É um exame rápido, indolor, podendo ser realizado na própria unidade neonatal.

Estaremos avaliando toda a estrutura da anatomia cerebral e sua vasculatura.

Todos os dados serão utilizados apenas para fins científicos, sem expor a identificação e dados pessoais da criança e da mãe.

Não será fornecida nenhuma compensação financeira para os participantes da pesquisa.

Quaisquer dúvidas, estaremos à disposição para esclarecimentos.

Pesquisador responsável: Marta Lúcia Gabriel

Telefone para contato: (17) 210-5049 / (17) 210-5067

Eu, _____, fui
Informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada, à respeito do exame e esclareci minhas dúvidas.
Estou ciente que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar.

O(a)Dr.(a) _____
(Pesquisador Responsável) certificou-me que todos os dados desta pesquisa referentes a mim e ao meu bebê serão confidenciais, bem como o seu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participar nesta pesquisa, face a estas informações.

Nome do paciente: _____

RG. do prontuário: _____

Nome da mãe: _____

Médico Responsável: _____

8. APÊNDICE

Nº	Paciente	Sexo	Nº Prontuário	Idade Gestacional(s)	Peso (g) Nasc.	Idade (d)				Complicações				Óbito	Dia
						1-5d	10-17d	18-30d	mais 30d	1-5d	10-14d	18-30d	mais 30d		
1	RN Auxiliadora	F	1.246.219	31s	1200	4	14	22	Óbito	0	0	0	Óbito	1	mais 30d
2	RN Sirlei (GI)	M	364.099	29s	900	1	Óbito	Óbito	Óbito	0	Óbito	Óbito	Óbito	1	10-14d
3	RN Sirlei (GII)	M	364.099	29s	1000	4	11	19	30	0	0	0	0	0	0
4	RN Tatiana	M	1.246.541	29s	770	4	11	Óbito	Óbito	0	0	Óbito	Óbito	1	18-30d
5	RN Mara	M	1.246.676	32s	1550	3	10	18	30	1	1	1	1	0	0
6	RN Lucinéia	M	1.247.204	29s	1050	3	14	30	30	1	1	1	1	0	0
7	RN Adriana	M	1.247.840	31s	1210	4	14	30	30	0	0	0	0	0	0
8	Alicéia	F	519.442	29s	960	2	14	30	30	0	0	0	0	0	0
9	RN Vânia GI	F	1.248.463	31s	1235	4	14	30	30	0	0	0	0	0	0
10	RN Vânia GII	F	1.248.465	31s	1045	4	14	30	30	0	0	0	0	0	0
11	RN Angélica	M	1.247.970	32s	1500	5	11	30	30	0	0	0	0	0	0
12	RN Mirela	M	1.250.226	32s	1450	3	14	30	30	0	0	0	0	0	0
13	RN Edinéia	M	1.249.184	32s	1500	5	14	30	30	0	0	0	0	0	0
14	RN Andressa	M	1.249.833	32s	1350	5	10	30	Óbito	0	0	0	Óbito	1	mais 30d
15	RN Maria Rodrigues	F	1.250.068	32s	1500	4	10	22	30	0	0	0	0	1	0
16	RN Rejane	F	1.248.415	32s	1415	5	14	30	30	0	0	0	0	0	0
17	RN Franciele GI	M	1.249.812	32s	1450	4	14	30	30	0	0	0	0	0	0
18	RN Franciele GII	M	1.249.814	32s	1390	5	14	30	30	0	0	0	0	0	0
19	RN Flávia GII	F	1.252.452	32s	1455	5	14	30	AH	0	0	0	AH	1	Mais de 18d
20	RN Flávia GI	F	1.252.451	32s	1500	4	14	30	AH	0	0	0	AH	0	0
21	Ana Luiza	F	1.252.083	32s	1500	3	14	30	AH	0	0	0	AH	0	0
22	Ana Paula	F	468.603	29s	695	1	14	Óbito	Óbito	0	0	Óbito	Óbito	1	18-30d
23	Álvaro Augusto	M	1.252.769	32s	1400	1	14	18	30	0	0	0	0	0	0
24	Vivian Bitencourt	F	1.253.070	32s	1440	1	14	18	30	0	0	0	AH	0	0
25	Paulo Ricardo	M	1.252.547	29s	1245	1	14	30	30	0	0	0	AH	0	0
26	RN Silvania	F	1.253.652	31s	1200	4	12	30	30	0	0	0	0	0	0
27	Otávio	M	1.253.558	32s	1225	2	14	30	30	0	0	0	0	0	0
28	RN Patrícia	M	1.254.649	29s	665	2	16	30	30	0	0	0	0	0	0

29	Larissa	F	1.252.838	31s	1245	5	14	24	30	0	0	0	Sem cond	0	0
30	Isabel Fernanda	F	1.255.068	32s	1390	1	14	30	30	0	0	0	0	0	0
31	RN Getilde	F	1.255.073	26s	815	4	11	26	30	0	0	0	AH	0	0
32	RN Cláudia	M	1.255.265	32s	1320	5	10	30	30	0	0	0	AH	0	0
33	RN Bruna Rafaela	F	1.256.647	32s	1295	1	10	30	30	1	AH	AH	AH	0	0
34	Talita	F	1.255.201	32s	1315	4	17	30	30	0	0	AH	AH	0	0
35	RN Selma Crispin GII	M	1.258.218	32s	1432	5	13	23	30	0	0	0	AH	0	0
36	RN Selma Crispin GI	F	1.258.217	32s	1450	4	13	23	30	0	0	0	AH	0	0
37	RN Marta GI	F	1.258.383	32s	1125	5	13	20	30	0	0	0	0	0	0
38	RN Marta GII	F	1.258.384	32s	1500	5	13	20	30	0	0	0	0	0	0
39	RN Marta GIII	F	1.258.385	32s	680	5	13	20	30	0	0	0	0	0	0
40	Juliane	F	1.257.694	29s	860	4	14	21	30	0	0	0	0	0	0
41	RN Andressa	M	1.259.599	29s	905	1	10	20	35	0	0	0	0	0	0
42	RN Mônica GI	M	1.260.029	29s	550	3	15	30	41	0	0	0	0	0	0
43	RN Karina Aline	F	1.268.702	29s	805	5	12	30	30	0	0	0	0	0	0
44	RN Evelyn	F	1.262.862	31s	1270	5	12	24	40	0	0	0	0	0	0
45	RN Adriana Ana Julia	F	1.262.455	29s	680	3	16	29	44	0	0	0	0	0	0
46	RN Eliane da Silva	M	1.261.140	32s	1205	4	16	29	43	0	0	0	0	0	0
47	RN Andréia Isabela	F	1.262.695	29s	1065	2	10	18	Óbito	0	0	Óbito	Óbito	1	23d
48	RN Simone-Aldrey	M	1.262.293	29s	680	5	11	18	30	0	0	0	0	0	0
49	RN Lúcia Helena Victor Hugo	M	1.268.813	28s	1055	5	11	18	30	0	0	0	0	0	0
50	RN Elizangela-Gabriel	M	1.268.800	32s	1500	5	12	30	30	1	0	0	0	0	0

g = gramas

d = dias s = semanas
 1 - 5d = 1º ao 5º dia de vida
 10 - 14d = 10º ao 14º dia de vida
 18 - 30d = 18º dia ao 1º mês de vida
 mais 30d = mais de 1 mês de vida

ACA = artéria cerebral anterior
 ACM = artéria cerebral média
 ACP = artéria cerebral posterior

1 = presença
 0 = ausência

IR = índice de resistência
 Sem cond = sem condição p/ fazer exame
 Calci.parên.dil.ventr = calcificação parênquima e dilatação ventricular

AH = alta hospitalar

Nº	IR												Doenças associadas			
	1-5d			10-14d			18-30d			mais 30d			1-5d	10-14d	18-30d	mais 30d
1	0,65	0,82	0,76	0,68	0,78	0,7	0,62	0,7	0,71	Óbito	Óbito	Óbito	0	0	0	Óbito
2	0,56	0,68	0,58	0,75	0,76	0,69	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	0	Óbito	Óbito	Óbito
3	0,64	0,7	0,58	0,75	0,69	0,76	0,7	0,72	0,68	0,71	0,82	0,79	0	0	0	0
4	0,72	0,79	0,72	0,64	0,74	0,7	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	0	0	Óbito	Óbito
5	0,51	0,42	0,61	0,7	0,77	0,77	0,7	0,75	0,75	0,7	0,75	0,71	toxó cerebral			
6	0,61	0,72	0,57	0,65	0,7	0,7	0,65	0,75	0,7	0,65	0,75	0,71	HIC I	HICII		
7	0,62	0,77	0,83	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
8	0,56	0,8	0,52	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
9	FD	FD	FD	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FD	FD	FD				
10	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FD	FD	FD				
11	0,58	0,82	0,7	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	HIC I			
12	0,72	0,82	0,77	0,62	0,68	0,72	FV	FV	FV	0,62	0,68	0,75				
13	0,67	0,88	0,76	0,7	0,7	0,72	FV	FV	FV	0,7	0,7	0,72				
14	FD	FD	FD	FV	FV	FV	0,74	0,89	0,69	Óbito	Óbito	Óbito	HIC I E			Óbito
15	FD	FD	FD	FV	FV	FV	0,74	0,87	0,87	FD	FD	FD	HIC II			
16	0,82	0,83	0,86	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
17	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	0,79	0,87	0,71				
18	FV	FV	FV	FV	FV	FV	0,82	0,77	0,61	0,68	0,66	0,73				
19	0,72	0,7	0,71	0,61	0,7	0,85	FV	FV	FV	AH	AH	AH				
20	0,5	0,7	0,57	0,5	0,7	0,57	FV	FV	FV	AH	AH	AH	HIC III E			
21	FV	FV	FV	0,83	0,89	0,78	FV	FV	FV	AH	AH	AH				
22	0,58	0,68	0,68	FV	FV	FV	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	HIC I E, cirurgia cardíaca		Óbito	Óbito
23	0,66	0,77	0,75	FV	FV	FV	FD	FD	FD	FV	FV	FV	HIC III BIL			
24	0,69	0,62	0,62	0,67	0,78	0,7	FV	FV	FV	AH	AH	AH				
25	FD	FD	FD	FV	FV	FV	FV	FV	FV	AH	AH	AH				
26	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	LPV			
27	FV	FV	FV	0,68	0,86	0,73	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
28	FV	FV	FV	0,74	0,87	0,8	FD	FD	FD	0,88	0,81	0,75	HIC I E			

29	FD	FD	FD	0,71	0,84	0,86	FV	FV	FV	0,95	0,93	0,94	LPV-LPV CISTICA			
30	FD	FD	FD	0,59	0,56	0,62	FD	FD	FD	FV	FV	FV	LPV HIDROCEF			
31	FD	FD	FD	0,71	0,76	0,76	0,61	0,64	0,64	AH	AH	AH				
32	FD	FD	FD	0,66	0,74	0,74	FV	FV	FV	AH	AH	AH				
33	0,5	0,56	0,58	AH	AH	AH	AH	AH	AH	AH	AH	AH	HIC I D			
34	FD	FD	FD	0,63	0,78	0,61	AH	AH	AH	AH	AH	AH				
35	FD	FD	FD	0,8	0,78	0,75	0,69	0,71	0,68	AH	AH	AH				
36	FD	FD	FD	0,67	0,87	0,72	0,68	0,7	0,7	AH	AH	AH				
37	FD	FD	FD	0,8	0,76	0,76	0,76	0,62	0,76	0,68	0,7	0,72				
38	FD	FD	FD	0,68	0,8	0,79	0,7	0,78	0,79	0,71	0,76	0,73				
39	FD	FD	FD	0,61	0,69	0,77	0,71	0,76	0,78	0,73	0,79	0,8				
40	FD	FD	FD	0,44	0,59	0,4	FV	FV	FV	0,76	0,75	0,76	HIC IV			
41	0,69	0,84	0,78	FV	FV	FV	0,66	0,67	0,55	0,77	0,81	0,69				
42	0,72	0,84	0,78	0,88	0,92	0,87	0,86	0,85	0,85	0,93	0,91	0,9				
43	FV	FV	FV	0,78	0,78	0,74	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
44	0,78	0,81	0,75	0,7	0,82	0,7	0,78	0,86	0,8	0,89	0,94	0,85				
45	0,53	0,54	0,6	0,82	0,87	0,81	0,7	0,89	0,87	0,66	0,7	0,67	HIC III			
46	FV	FV	FV	0,67	0,81	0,7	0,84	0,84	0,84	0,67	0,86	0,78				
47	0,69	0,84	0,72	0,84	0,83	0,73	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito			Óbito	Óbito
48	0,74	0,76	0,73	0,72	0,74	0,65	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
49	FV	FV	FV	0,69	0,77	0,78	FV	FV	FV	FV	FV	FV				
50	0,74	0,76	0,73	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	FV	LPV			

FV = faltam valores

FD = falta

Doppler

tox = toxoplasmose

citomega =
citomegalovirus

Nº	Quadro Clínico				Dia Óbito	Causas	Tipo Parto
	1-5d	10-14d	18-30d	mais 30d			
1	0	0	0	Óbito	12.02.05	sepse ECN prematur.	cesárea
2	1	Óbito	Óbito	Óbito	21.01.05	hemorragia pulmonar	cesárea
3	1	1	0	0			
4	0	0	Óbito	Óbito	22.01.05	sepse	normal
5	1	1	0	0			
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14					27.03.05	ECN e IRA	normal
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22					14.04	CIA, cir. cardíaca, óbito	normal
23							
24							
25							
26							
27							
28							

29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47					03.08	Hemor.pulmonar,atresia duodeno	
48							
49							
50							