

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO SOMÁTICO DO
CEREBELO DE PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO
PESO REALIZADA PELA MEDIDA DO DIÂMETRO
TRANSVERSO CEREBELAR**

EDUARDO JAEGER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2010

EDUARDO JAEGER

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO SOMÁTICO DO
CEREBELO DE PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO
PESO REALIZADO PELA MEDIDA DO DIÂMETRO
TRANSVERSO CEREBELAR**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Renato Soibermann Procianoy
Co-orientadora: Prof^a Dra. Rita de Cássia Silveira

Porto Alegre, Brasil
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/dezembro/2010

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

DR. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA
UNICAMP

DR. CLÉBER RIBEIRO ALVARES DA SILVA
UFCSPA

DR. PAULO ROBERTO ANTONACCI CARVALHO
UFRGS

À Dona Rita, minha primeira professora, à Vania Hirakata pela análise Estatística, à Isaura Reidl pela revisão em inglês e à Marta e Betina pelo auxílio na digitação. À todos Pais e Crianças examinadas, por colaborarem e tornarem o trabalho gratificante.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, Roberto e Hedy Jaeger, por sempre ampliarem meus horizontes.

Ao Professor Renato Soibermann Procianoy, pela excelente orientação, inquietude científica e exemplo a ser seguido.

À Professora Rita de Cássia Silveira, pela excelente co-orientação, inquietude científica e também exemplo a ser seguido.

À Vânia Naomi Hirakata, consultora em estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As secretárias Marta e Betina pelo auxílio na digitação.

RESUMO

Introdução: Há pouca informação a respeito do crescimento cerebelar em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). Tradicionalmente as funções cerebelares são relatadas como controle do tônus, postura e coordenação da atividade motora. Entretanto, há um incremento de evidências da implicação do cerebelo na cognição, linguagem, memória e aprendizagem motora. No pré-termo com seqüelas neurológicas, o cerebelo está relacionado com alterações cognitivas e distúrbios emocionais.

Objetivo: Avaliar o crescimento cerebelar do nascimento até o termo em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). Comparar o diâmetro transverso cerebelar (DTC) de recém-nascidos a termo com recém-nascidos de muito baixo peso na idade corrigida correspondente ao termo.

Método: RNMBP foram incluídos seqüencialmente no estudo e seus DTCs foram medidos por ultrassonografia craniana nas primeiras 48 horas após o nascimento e no momento da alta hospitalar de todos. A fossa posterior foi examinada através da fontanela Mastóidea usando o aparelho de US GE LOGIC 5 e a medida do DTC realizada no plano coronal. O grupo controle foi formado por recém-nascidos a termo normais com idade gestacional pareada com a idade gestacional pós menstrual corrigida dos RNMBP, sendo seus DTCs medidos nas primeiras 48 horas após o nascimento. Idade gestacional, peso de nascimento, perímetro cefálico e idade da alta foram obtidos dos RNMBP; e idade gestacional, peso de nascimento e perímetro cefálico dos recém-nascidos controles. Teste T de Student's e correlação de Pearson foram empregados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Resultados: Foram incluídos 24 RNMBP e 24 controles. Os RNMBP tiveram idade gestacional média de $30,5 \pm 1,7$ semanas, peso de nascimento de 1247 ± 190 gramas, perímetro cefálico de $27,3 \pm 1,5$ cm, DTC de $3,28 \pm 0,28$ cm e idade cronológica da alta de $45,9 \pm 12,3$ dias. Comparação entre os dois grupos: A idade gestacional corrigida dos RNMBP e a idade gestacional dos controles foram semelhantes ($37,04 \pm 1,73$ semanas e $37,3 \pm 1,8$ semanas, respectivamente; $p=0,612$). O peso dos RNMBP na alta foi significativamente inferior aos controles pareados ($2,019 \pm 209$ g e 2631 ± 423 g; $p<0,0001$). Perímetro cefálico dos RNMBP na alta e dos controles, foram respectivamente, $32,23 \pm 1,39$ centímetros e $33,0 \pm 1,6$ centímetros ($p=0,098$). O DTC aumentou significativamente do nascimento até a alta nos RNMBP; sendo ainda significativamente inferior aos seus pares ao termo ($4,19 \pm 0,41$ cm e para os controles foi $4,5 \pm 0,41$ cm; $p=0,008$). Houve uma correlação positiva entre o perímetro cefálico e o crescimento cerebelar nos RNMBP. Dois RNMBP apresentaram leucomalácia cística e quatro leucomalácia peri-ventricular difusa na ressonância magnética do primeiro ano de vida. Avaliando-se apenas os RNMBP sem leucomalácia peri-ventricular, o crescimento cerebelar foi similar aos recém-nascidos controles ($p=0,135$), mas foi menor nos recém-nascidos de muito baixo peso com leucomalácia peri-ventricular quando comparados com os controles ($p=0,005$).

Conclusões: O crescimento cerebelar foi similar nos recém-nascidos de muito baixo peso sem leucomalácia peri-ventricular e nos controles, e menor naqueles com leucomalácia peri-ventricular em comparação aos controles. Nossos dados sugerem que o crescimento cerebelar é normal na ausência de dano supratentorial.

Palavras chaves: Cerebelo, recém-nascido de muito baixo peso, prematuro.

ABSTRACT

Introduction: There is little information on cerebellar growth in very low birth weight infants (VLBWI). The cerebellar functions are traditionally reported as tonus, posture and coordination of motricity activity. However, there is an evidence growth of the relation of the cerebellum in cognition, language, memory and motor learning. In VLBWI with neurologic injuries the cerebellum is related to cognitive alterations and emotional disturbance.

Objective: Evaluate cerebellar growth from birth up to term in VLBWI. Compare transverse cerebellar diameter (TCD) of term infants and VLBWI at term corrected age.

Design/Methods: VLBWI were sequentially included in the study. TCD was measured by cranial ultrasound in the first 48 hours after birth and at hospital discharge in all of them. The posterior fossa was examined through the Mastoid fontanelle using a General Electric LOGIQ 5 scanner and TCD measurement was taken in the coronal plane. Control group was formed by normal term infants with gestational age that matched VLBWI corrected pos menstrual age. TCD was measured in the first 48 hours after birth. Data on gestational age, birth weight, head circumference, and age at discharge were collected from VLBWI; and gestational age, birth weight, and head circumference from controls newborns. Student's T test and Pearson correlation were employed. Study was approved by institutional Ethic Committee.

Results: We enrolled 24 VLBWI and 24 controls. VLBWI had mean gestational age 30.5 ± 1.7 weeks, birth weight 1247 ± 190 grams, head circumference 27.3 ± 1.5 cm, TCD 3.28 ± 0.28 cm, and chronological age at hospital discharge 45.9 ± 12.3 days. Comparison between both groups: VLBWI corrected age at discharge and controls gestational age were similar: 37.4 ± 1.73 weeks and 37.3 ± 1.8 ($p=0.612$), VLBWI weight at discharge and controls birth weight was significantly inferior to controls: $2019 \pm$ and 2631 ± 423 grams ($p < 0.0001$), VLBWI head circumference at discharge and controls head circumference: 32.23 ± 1.39 and 33.0 ± 1.6 cm ($p=0.098$), VLBWI TCD at discharge and controls TCD: 4.19 ± 0.41 and 4.5 ± 0.41 cm ($p=0.008$). TCD increased significantly from birth up to hospital discharge in VLBWI ($p < 0.001$); being still significantly inferior to its term infants matched. There was a significant positive correlation between head circumference and cerebellar growth in VLBWI. Two very low birth weight infants presented cystic and four diffuse peri-ventricular leukomalacia at magnetic resonance image in the first year. Evaluating only the VLBWI without peri-ventricular leukomalacia the cerebellar growth was similar to controls ($p=0.135$), but it was smaller in VLBWI with peri-ventricular leukomalacia when compared with controls ($p=0.005$). Hence we divided the case group in with or without peri-ventricular leukomalacia. We compared the two groups with the control group.

Conclusions: Cerebellar growth was similar in very low birth weight infants without peri-ventricular leukomalacia and controls, and smaller in cases with peri-ventricular leukomalacia than in controls. We suggest that cerebellar growth is normal in the absence of supratentorial injury.

Key words: Cerebellum, very low birth Weight infant.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Ultrassonografia cerebelar realizada ao nascimento do RN Prematuro, mostrando o cerebelo e sendo feita a medida do diâmetro transverso cerebelar.....32
- Figura 2.** Ultrassonografia cerebelar realizada no momento da alta do RN Prematuro, mostrando o cerebelo e sendo feita a medida do seu diâmetro transverso.....32
- Figura 3.** Imagem mostrando a localização da Fontanela Mastóidea por onde é realizada a ultrassonografia transfontanelar cerebelar.....33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre os RNMBP e os RN à termo no momento da alta hospitalar....47

Tabela 2. Comparação entre RNs Prematuros com e sem leucomalácia e RNs à termo na alta hospitalar.....48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para a idade gestacional
CA	Circunferência abdominal
cm	Centímetros
DN	Data de nascimento
DTC	Diâmetro transverso cerebelar
EJ	Eduardo Jaeger
g	Gramas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HMC	Hemocultura
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
IC	Idade corrigida
IG	Idade gestacional
IGO	Idade gestacional obstétrica
LPV	Leucomalácia pré-ventricular
P	Peso
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso nascimento
PTMBP	Prematuro de muito baixo peso
RN	Recém-nascido
SNAPPE-II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
VLBWI	<i>Very Low Birth Weight Infant</i>

Nota: Algumas siglas foram mantidas na forma original, em inglês, por serem assim conhecidas internacionalmente.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ANEXOS

INTRODUÇÃO.....	11
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1.1 DESENVOLVIMENTO CEREBELAR.....	13
1.2 O CEREBELO E A RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO.....	14
1.3 O CEREBELO E SEUS DANOS.....	16
1.4 MÉTODOS DE IMAGEM PARA AVALIAÇÃO DO CEREBELO.....	20
1.4.1 Avaliação ultrassonográfica	20
1.4.2 Ressonância Nuclear Magnética.....	21
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. PACIENTES E MÉTODO.....	25
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	25
4.2 POPULAÇÃO.....	25
4.2.1 População em Estudo.....	25
4.2.2 População da Pesquisa.....	25
4.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM.....	25
4.3.1 Critérios de inclusão.....	25
4.3.2 Critérios de exclusão.....	26
4.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	26

4.5 VARIÁVEIS CONTROLADAS.....	26
4.6 LOGÍSTICA.....	28
4.7 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS.....	29
4.8 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	32
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4.10 CONSIDERAÇÃO ÉTICAS.....	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
6. ARTIGO.....	37
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
ANEXOS.....	48

INTRODUÇÃO

O cerebelo é um órgão localizado atrás do tronco encefálico e abaixo do cérebro. Seu nome deriva do diminutivo, em latim, de cérebro.

O diâmetro transverso cerebelar pode servir como indicador de idade gestacional em fetos ou Recém-nascidos (RN) prematuros ou a termo que não tenham lesão cerebelar e não possuam idade gestacional determinada por data da última menstruação ou ultra-sonografia obstétrica realizada em data precoce, ou seja, com menos de 18 semanas de gestação (BARRETO et al., 2004; NERY et al.,2000).

Sabemos que RN prematuros tem significativos riscos de alterações neuro-sensoriais, cognitivas e resultados alterados no desenvolvimento neuropsicomotor nos sobreviventes (ALLIN et al.; 2001).

Experimentos relativos à atividade dos núcleos cerebelares demonstram que há um aumento nesta atividade no momento em que o animal caminha ou executa ajustes posturais para manter-se de pé ou sentado. Foi demonstrado também que a lesão unilateral do núcleo fastigial gera a tendência de cair para o lado da lesão (LIMPEROPOULUS et al., 2006).

De acordo com a teoria de D. Marr J. S. Albus e M. Ito, o cerebelo seria responsável pela aprendizagem motora. A lesão cerebelar, por conseguinte, implica perda da execução automática de movimentos aprendidos e ausência da possibilidade de aprender novas habilidades motoras (MOORE et al.,2001).

O cerebelo, contudo, possui também funções não-motoras. Nestas estão incluídas as funções vegetativas: foi demonstrado, há longo tempo, que a estimulação de algumas regiões do cerebelo modifica a atividade visceral. A estimulação elétrica do núcleo fastigial, por exemplo, diminui o tônus do músculo detrusor da bexiga participando, portanto, no reflexo da micção (MOORE et al.,2001).

Estudos anatômicos recentes, tanto em animais quanto em seres humanos, que utilizaram técnicas de imagens, demonstraram a participação do cerebelo nos fenômenos cognitivos. Ademais, foi demonstrado que o cerebelo humano poderia intervir na apreciação

do tempo: em indivíduos com a tarefa de repetir a cadência de um som previamente escutado, batendo com os seus dedos sobre uma superfície, observou-se que os hemisférios cerebelares são ativados bilateralmente; ativação diferente daquela na qual o indivíduo simplesmente bate os dedos (MOORE et al.,2001).

Por fim, estudos realizados com a utilização de neuro-imagens em indivíduos normais e naqueles com lesões do cerebelo evidenciaram que essa estrutura está envolvida nos mecanismos de atenção.

A importância do cerebelo na coordenação motora e tônus muscular são bem conhecidos e descritos há muitos anos. No entanto, mais recentemente tem sido muito estudado o potencial da função cognitiva (ALLIN et al., 2001; NERY et al., 2000; ARGYROPOULOU et al.,2003).

Pacientes com desordens cerebelares tem sido reportado que tiveram déficits cognitivos que incluem habilidades deficientes alteração da fluência verbal; memória de aprendizado e déficits de atenção (NERY et al.,2000; VINKESTEINJN et al.,2002).

Há diversos estudos realizados em prematuros extremos, que descrevem uma redução do volume do seu cerebelo (SHAH et al., 2006; ALLIN et al., 2001; DAVIES et al.,2001; NERY et al., 2000; ARGYROPOULOU et al.,2003; VINKESTEINJN et al., 2002).

A morfologia e a funcionalidade do cérebro humano envolvem uma seqüência ordenada temporal e espacialmente de eventos. Este processo de neurodesenvolvimento inicia logo após a concepção e continua até a segunda década de vida. Indivíduos que nasceram muito pré-termos têm inúmeros fatores adversos no pré-natal, perinatal e no período neonatal, incluindo hipoxemia, isquemia, sépsis, má nutrição, todos que podem interferir adversamente no desenvolvimento cerebral. Os sobreviventes muito pré-termos de nascimento mostram um excesso de déficits neurológicos e cognitivos, refletindo no seu subsequente neurodesenvolvimento (ALLIN et al., 2001).

Devido a todas as considerações anteriores sobre a importância do cerebelo e ao revisar a literatura encontramos poucos trabalhos utilizando a ultra-sonografia cerebral transfontanelar pela fontanela mastóidea, sendo ainda a ultra-sonografia um método fácil, inócuo e com ótimos resultados quando realizado por pessoas treinadas, propomos examinar estes cerebelos no momento do nascimento destes prematuros, quando completarem 38 semanas de idade corrigida e de um grupo controle com 38 semanas de gestação.

O objetivo principal do nosso estudo foi estudar o tamanho do cerebelo do Recém-nascido de muito baixo peso com idade à termo corrigida,comparando com Recém-nascidos à termo pareados.

1. REVISÃO DA LITERATURA

Com a melhora progressiva na sobrevivência neonatal foi introduzida a expressão “muito baixo peso” nas décadas de 70 e 80 para designar recém-nascidos com peso de nascimento inferior ou igual a 1500 gramas (PAPAGEORGIOU, 2005).

Pré-termos de muito baixo peso persistem com problemas crônicos de saúde, déficits neurocognitivos, menor peso e estatura até o início da idade adulta, com prejuízo na capacidade para o trabalho, tanto física como cognitiva e intelectual (SAIGAL et al., 2001, HACK et al 2002).

1.1 DESENVOLVIMENTO CEREBELAR

O desenvolvimento embrionário do Cerebelo inicia-se na 5ª semana de gestação como uma protuberância que cobre o assoalho do 4º ventrículo (ARAÚJO JUNIOR et al., 2007). No entanto, este desenvolvimento é mais acentuado e possível de ser avaliado, na última metade da gestação. Dobbing e colaboradores, já descreveram o padrão de crescimento tardio do cerebelo e sua vulnerabilidade na década de 70 (DOBBING J, 1974; DOBBING J e SANDS J, 1973).

O período de crescimento intra-uterino é de vital importância, pois é quando se observa a maior velocidade de crescimento fetal. O crescimento e o peso do feto seguem o mesmo padrão, embora o pico da velocidade de ganho ponderal seja atingido mais tardiamente, em torno da 32ª semana (BOGIN, 1999).

O desenvolvimento do cerebelo é rápido neste período de prematuro, mas também é vulnerável neste período, aos múltiplos insultos que ele está exposto. Das 24 até 40 semanas o cerebelo apresenta um crescimento incomparável em relação ao cérebro (VOLPE, 2009).

A respeito das desordens do crescimento do cerebelo, primeiramente são desordens do tipo destrutivo (hemorragias ou isquemias na base do cerebelo). Estas desordens proporcionam um baixo desenvolvimento do cerebelo (VOLPE, 2009).

É possível que a velocidade do crescimento cerebelar durante a infância tardia possa ter diminuído nos prematuros que inicialmente tiveram volumes cerebelares normais e que mais tarde na vida apresentaram volumes menores (SRINIVASAN et al.; 2006).

Alterações do desenvolvimento cerebelar foram associadas significativamente com escores pobres nos testes de desenvolvimento neuromotor e de desenvolvimento mental

(MESSERSCHMIDT et al.; 2008).

Há uma forte correlação entre o baixo desenvolvimento cerebelar em prematuros com baixa nutrição. Durante essa fase rápida do crescimento cerebelar, o cerebelo é vulnerável a baixa nutrição. Muitos estudos demonstraram que baixa nutrição em recém-nascidos a termo levou a subsequente déficit cognitivo e distúrbio do crescimento cerebral (VOLPE, 2009).

Pequenos volumes cerebelares em adolescentes que nasceram muito prematuros refletem uma alteração do desenvolvimento do cerebelo. Há relatos de uma relação entre volume cerebelar e testes cognitivos, incluindo testes de função de linguagem (ALLIN et al., 2001).

O cerebelo tem há muito tempo reconhecido o seu papel na coordenação de movimentos. Entretanto, muitos estudos recentes em adultos e crianças maiores sugerem um importante papel do cerebelo no desenvolvimento da linguagem, cognição e função social, chamando a atenção para a investigação das conseqüências de patologias cerebelares. (CHANG et al., 2000).

Recentes estudos suportam o cerebelo em funções não motoras como a cognição, linguagem e função social (LIMPEROPOULOS et al.; 2005).

O transtorno do desenvolvimento cerebelar em pacientes prematuros foi associado com uma severa alteração no desenvolvimento motor e mental após 24 – 36 meses (MESSERSCHMIDT et al., 2008).

É sugerido que o cerebelo tem importância não somente em funções motoras mas também em funções cognitivas (DIAMOND et al.,2000).

O crescimento do cerebelo durante a gestação está associado com coordenação motora e funções cerebrais na infância e quando adulto (ZUCCOTTI et al.,2008).

Há uma forte associação entre baixo desenvolvimento cerebelar e lesão da substância branca (VOLPE, 2009).

A associação de baixo desenvolvimento cerebelar com anormalidades supratentoriais pode envolver interação múltipla do trofismo remoto trans-neuronal (VOLPE, 2009).

1.2 O CEREBELO E A RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO

Classicamente, considera-se que um feto apresenta Restrição do Crescimento Fetal quando seu peso estimado situa-se abaixo do Percentil 10 para idade gestacional (NERY et al., 2004).

A restrição de crescimento intra-uterino é definida como uma taxa de crescimento fetal

menos do que a esperada para a população e para o potencial de crescimento específico de determinado indivíduo. É reflexo de uma condição de insuficiência placentária, com múltiplas causas e, a menos que a gestação seja interrompida, irá resultar em um recém-nascido FIG. Entretanto, recém-nascidos FIG podem ser resultado de uma taxa de crescimento fetal inferior à média, mas normal, como a de bebês constitucionalmente pequenos, cujos pais e irmãos também são pequenos. O termo FIG diz respeito a uma definição estatística, baseada em avaliações transversais: Nem todo recém-nascido FIG sofreu restrição de crescimento intra-uterino, embora esses termos sejam freqüentemente usados como sinônimos (BERTINO et al.,2007).

Classifica-se como FIG o recém-nascido com peso de nascimento inferior ao 10º percentil de um gráfico de referência, baseado em uma determinada população, com a distribuição dos pesos de nascimento para cada idade gestacional. O bebê com peso de nascimento superior ao 90º percentil é classificado como grande para idade gestacional e aquele com o peso de nascimento entre 10º e o 90º percentil, AIG (ALEXANDER et al., 1996).

A medida isolada do Diâmetro Transverso Cerebelar não é bom parâmetro para rastrear restrição do crescimento fetal, porém a relação Diâmetro Transverso Cerebelar /Circunferência Abdominal acima do percentil 90 mostrou-se eficaz para detectar fetos com restrição de crescimento (NERY et al 2004).

A medida do Diâmetro Transverso Cerebelar é considerado um bom parâmetro para predição da idade gestacional e para a detecção precoce de Restrição de Crescimento intra-uterino (ARAUJO JUNIOR et al.,2007).

Ao contrário de outros parâmetros biométricos como o diâmetro biparietal, fêmur e circunferência abdominal, a biometria cerebelar não é afetada em fetos com restrição de crescimento (REECE et al.,1987).

O tamanho do cerebelo é preservado no recém-nascido após crescimento intra-uterino restrito (ZUCCOTTI et al., 2008).

Ao contrário da circunferência abdominal, o cerebelo, segundo a maioria dos autores, parece não se alterar mesmo em casos graves de Restrição de Crescimento Fetal (NERY et al., 2004).

A constatação de que a maioria dos fetos com restrição de crescimento fetal tem seu crescimento cerebelar inalterado, reforça o valor da medida do Diâmetro Transverso Cerebelar para calcular a idade gestacional exata de grávidas com fatores de risco para restrição de crescimento fetal e que se apresentam para ultrassonografia no terceiro trimestre,

sem data da última menstruação exata e sem ultrassonografia prévia (NERY et al., 2004).

O mecanismo exato dessa preservação cerebelar ainda não é totalmente conhecido. Estudos realizados há mais de 30 anos, em primatas, já demonstravam que, em condições normais, o aporte sanguíneo na região cerebelar é maior que no córtex cerebral e que o Cerebelo é um dos últimos órgãos a ser afetado pela diminuição do fluxo sanguíneo. Em fetos asfixiados, embora haja discreto decréscimo de fluxo na região cortical, o fluxo sanguíneo cerebelar permanece inalterado (NERY et al., 2004).

O desenvolvimento embrionário do Cerebelo inicia-se na 5ª semana de gestação como uma protuberância que cobre o assoalho do 4º ventrículo (ARAÚJO JUNIOR et al., 2007).

1.3 O CEREBELO E SEUS DANOS

O dano cerebral em prematuros é de enorme importância para a Saúde Pública, devido ao grande número de Prematuros que tem sobrevivido com sérios déficits no neurodesenvolvimento, incluindo déficits cognitivos maiores e déficits motores. Este tipo de dano cerebral é geralmente leucomalácia peri-ventricular, uma forma distinta de dano da substância branca. A leucomalácia peri-ventricular é frequentemente acompanhada de doença neuronal, axonal, afetando substância branca cerebral, tálamo, gânglios da base, córtex e cerebelo (VOLPE, 2009).

Prematuros, ao atingirem idade gestacional a termo, tem similar volume cerebelar que os recém-nascidos à termo. Entretanto, há uma diminuição do volume cerebelar na presença de lesões supra tentoriais (SRINIVASAN et al., 2006).

Déficits cognitivos sem déficits motores são as seqüelas dominantes em prematuros de muito baixo peso (VOLPE, 2009).

A hemorragia cerebelar em prematuros está associada com alta prevalência a longo tempo com déficits de neurodesenvolvimento e podem resultar em importante e não reconhecido papel na cognição, aprendizado, e alterações do comportamento que afetam os sobreviventes (LIMPEROPOULOS et al., 2007).

A hemorragia cerebelar é a lesão destrutiva melhor estudada na prematuridade. Estas lesões podem ser vistas pela janela Mastóidea por ultrassonografia ou por ressonância magnética. A literatura aponta uma incidência de 17% em RNMBP e de apenas 2% em RNMBP entre 750 e 1499 gramas (VOLPE, 2009).

A hemorragia cerebelar é usualmente unilateral, localizada no hemisfério e associada à lesão supratentorial visualizada pelo ultrassom. As hemorragias são seguidas de atrofia

cerebelar e ligadas a patologias que comprometem o fluxo sanguíneo cerebral, como a hemorragia da matriz germinal (VOLPE, 2009).

A relação do dano à substância branca cerebral com isquemia, infecção-inflamação tem sido revisada (VOLPE, 2009).

Há uma forte associação de baixo desenvolvimento cerebelar com lesão supratentorial, especialmente leucomalácia peri-ventricular e hemorragia intraventricular. O baixo desenvolvimento cerebelar também está ligado a uma perda neuronal entre 24 e 32 semanas, ao uso de glicocorticóides e a baixa nutrição deste período (VOLPE, 2009).

A possível relação do baixo desenvolvimento cerebelar com hipóxia/isquemia ou infecção/inflamação, ou ambos, é sugerido por forte correlação pela demonstração de leucomalácia por ressonância magnética. Hipóxia/isquemia tem efeito deletério sobre o desenvolvimento cerebelar (VOLPE, 2009).

Existem trabalhos que mostram o decréscimo do volume cerebelar em prematuros submetidos à hipóxia/isquemia (VOLPE, 2009).

A forte relação da infecção materna intra-útero com a inflamação ou infecção neonatal pós-natal com inflamação sistêmica e a ocorrência de leucomalácia peri-ventricular é bem documentada (VOLPE, 2009).

É bem conhecido que a exposição a corticóides no pós-natal para prevenção ou tratamento da displasia bronco pulmonar leva a efeitos adversos no cérebro e cerebelo. (VOLPE, 2009).

Tradicionalmente, o cerebelo tem sido considerado como um componente central do sistema motor e com pequenas funções não motoras. Entretanto, recentes estudos demonstraram um importante papel do cerebelo em funções não motoras, incluindo cognição, aprendizado e comportamento. De fato, descrições clínicas de déficits não motores após dano cerebelar têm sido descritas com o termo de Síndrome Cognitiva Afetiva Cerebelar (CHANG et al., 2000).

Há uma forte correlação entre o volume cerebelar e idade gestacional em fetos com sistema nervoso central normal (MUSTAPHA et al.,2008).

O nascimento de prematuros com muito baixo levam ao incremento de risco de sintomas psiquiátricos e desordens no adolescente, especialmente sintomas de déficit de atenção, hiperatividade, ansiedade e reduzida interação social (INDREDAVIK et al.,2005).

Déficit de crescimento cerebelar foi fortemente associado com injúrias cerebrais (LIMPEROPOULOS et al., 2005).

Em vários estudos foi demonstrado um período de rápido crescimento cerebelar entre

as 28 semanas de idade pós concepcional e o termo. Neste período o cerebelo é particularmente vulnerável às lesões (CHANG, et al., 2000).

A injúria cerebral e as suas implicações no neurodesenvolvimento são o maior problema no tratamento de nenês prematuros. Estes prematuros sobreviventes são de alto risco para déficit de neurodesenvolvimento, disfunção cognitiva, comportamental e distúrbios emocionais (MESSERSCHMIDT et al., 2008).

Em relação ao cerebelo, as anormalidades nos prematuros sobreviventes se manifestam principalmente na área cognitiva, no comportamento, nos déficits de atenção e socialização e com modesto déficit motor (VOLPE, 2009).

Baseados nos achados de Limperopoulos et al., é postulado que o dano cerebelar em prematuros pode ter um importante e não reconhecido papel na alta prevalência à longo tempo na cognição, aprendizado e distúrbios de comportamento conhecidos que afetam os prematuros sobreviventes (LIMPEROPOULOS et al., 2005).

Um enorme número de publicações apontam a injúria cerebelar e a falha do crescimento cerebelar, como possíveis complicações da prematuridade (MESSERSCHMIDT et al., 2008).

Preliminarmente análises revelam que a injúria da substância branca supratentorial como sendo o fator de risco para a alteração do desenvolvimento cerebelar após o nascimento (HADDERS-ALGRA et al., 1988).

O papel do cerebelo foi recentemente conhecido para o aprendizado motor, ajuste de operações motoras e também funções cognitivas (HADDERS-ALGRA, et al., 1988).

Em uma recente publicação, Limperopoulos et al., foi reportada a alta prevalência por longo tempo de déficits no neurodesenvolvimento em prematuros que tiveram hemorragia cerebelar.

A redução do volume cerebelar em nenês de muito baixo peso ao nascimento tem sido atribuída à hemorragia, infarto, atrofia ou interpretado como diástase (MESSERSCHMIDT et al., 2005).

Investigadores de cerebelo sugerem um decréscimo de 34% no peso do cerebelo em pacientes com Síndrome de Down. E decréscimo do diâmetro transverso cerebelar na mesma (INDREDAVIK et al., 2005).

Tradicionalmente as funções cerebelares são relatadas como controle do tônus, postura e coordenação da atividade motora. Entretanto, há um incremento de evidências da implicação do cerebelo na cognição, linguagem, memória e aprendizagem motora. No Pré-termo com seqüelas neurológicas, está relacionado com alterações cognitivas e distúrbios

emocionais (SRINIVASAN et al., 2006).

Allin et al., estudando prematuros até 14 anos de idade encontraram uma redução no volume cerebelar, mas não ficou claro a relação com lesões supratentoriais (ALLIN et al., 2001).

Recentemente, evidências têm sido apresentadas que pacientes com degeneração cerebelar tem forte associação com disfunção cognitiva. Existindo descrição de Síndrome cognitiva afetiva cerebelar (SCHMAHMANN et al.,1998).

Indivíduos nascidos antes das 32 semanas de gestação são de risco para lesões cerebrais com potenciais de alterações no neurodesenvolvimento. O Cerebelo é conhecido por estar envolvido na coordenação de movimentos e nos processos cognitivos (ALLIN et al., 2001).

Há bons relatos da associação de problemas motores e cognitivos com o nascimento de bebês prematuros (ALLIN et al.,2001).

Lesões focais cerebelares em adultos e crianças produzem uma característica síndrome afetiva cognitiva, a qual consiste em déficits da função executiva, da cognição viso-espacial e da linguagem, esta última poderá apresentar-se de forma desinibida ou inapropriada (ALLIN et al.,2001).

Déficits Cognitivos associados com nascimento prematuro são relatados com disfunção severa do sistema neural incluindo o cerebelo (ALLIN et al.,2001).

A exata incidência de dano cerebelar no prematuro é desconhecida. Estudos de necropsia reportam uma incidência de 10 a 25% de hemorragia cerebelar em Prematuros (STEGGERDA et al., 2009).

A ultrassonografia cerebelar focada em fossa posterior nos mostra uma incidência de lesão cerebelar entre 2,3 e 3% em Prematuros menores de 1500 gramas e de 19% em prematuros menores de 750 gramas (STEGGERDA et al., 2009). O uso da fontanela mastóidea associado ao *screening* pela fontanela anterior em comparação com o uso da fontanela anterior isoladamente é muito superior, uma vez que nos fornece acréscimos de diagnósticos com relação aos possíveis danos cerebelares a que estes prematuros estão sujeitos (STEGGERDA et al., 2009).

O momento crítico e de maior vulnerabilidade da substância branca peri-ventricular é exatamente a fase rápida do crescimento dos axônios, onde ocorre a diferenciação dos pré-oligodendrócitos e oligodendrócitos imaturos em oligodendrócitos maduros. O período de maior vulnerabilidade é entre 23 e 32 semanas do prematuro (VOLPE, 2009).

Anormalidades cerebelares é uma característica particular de prematuros com muito

baixo peso (VOLPE, 2009). O dano cerebelar de forma geral, caracterizado como uma neuropatologia apresenta-se no prematuro durante o período compreendido entre 24 e 40 semanas de gestação (VOLPE, 2009). O diâmetro cerebelar reduzido ao termo está relacionado com possíveis anormalidades de movimentos generalizados aos três meses de idade corrigida, independente da presença de alterações da substância branca e hemorragia intraventricular (SPITTLE et al., 2009).

A possibilidade da vulnerabilidade a certas drogas, hormônios, baixa nutrição ou outros fatores do período neonatal já foi postulado e corroborado por Dobbing e colaboradores há 40 anos (VOLPE 2009).

O cerebelo se desenvolve especialmente rápido na última segunda metade da gestação humana (VOLPE, 2009).

O proeminente distúrbio no crescimento cerebelar do Prematuro que ocorre particularmente em associação com leucomalácia peri-ventricular é outro exemplo vivo que o rápido processo de desenvolvimento mostra a vulnerabilidade (VOLPE, 2009).

A forte relação entre falha de crescimento cerebelar com lesão de substância branca supratentorial, especialmente leucomalácia peri-ventricular, sugere que interações trópicas entre cérebro e cerebelo podem ser operativas. Efeitos negativos no crescimento cerebelar em Prematuros de muito baixo peso podem ter relação direta no cerebelo nas conexões cerebelares (VOLPE, 2009).

O dano cerebelar tem sido cada vez mais reconhecido como uma complicação do nascimento prematuro, com diminuição do volume cerebelar sendo visto em seguimento por neuro imagens (TAM et al., 2009).

Um número grande de recentes estudos correlacionam a diminuição do volume cerebelar com dano supratentorial (TAM et al., 2009).

O dano cerebelar no Prematuro é seguido por uma significativa alteração do seu crescimento evidenciado no Prematuro que chega à idade a termo corrigida (LIMPEROPOULOS et al., 2010).

Efeitos precoces da diminuição do volume cerebelar associado com lesão supratentorial em outro hemisfério pode ser resultado do concorrente dano cerebelar (MILLER et al., 2010).

1.4 MÉTODOS DE IMAGEM PARA AVALIAÇÃO DO CEREBELO

1.4.1 Avaliação ultrassonográfica

Para a avaliação do Cerebelo a ultrassonografia é um método prático, de fácil acesso, principalmente se tivermos um aparelho de ecografia na unidade neonatal, não requerendo sedar o paciente e sendo um método inócua ao paciente (ARAUJO JUNIOR et al., 2007).

A avaliação ultrassonográfica do Cerebelo fetal é de extrema importância pois, comprovadamente alterações no seu desenvolvimento estão correlacionadas com alterações do crescimento fetal e anomalias congênitas (ARAUJO JUNIOR et al., 2007).

Este exame não possui um custo elevado, o que possibilita de forma imediata ver as condições do cerebelo, apresentando uma ótima efetividade (ARAUJO JUNIOR et al., 2007).

Através deste exame podemos medir o diâmetro transversal cerebelar, o que possibilita avaliar o tamanho deste e relacioná-lo com a idade gestacional deste paciente (ARAUJO JUNIOR et al., 2007).

As grandes vantagens da ultrassonografia são a praticidade, o custo e a sua grande efetividade. (ARAUJO JUNIOR et al., 2007).

A medida ultrassonográfica do cerebelo é segura, fácil, barata e não invasiva devendo ser incluída na rotina da ultrassonografia craniana neonatal (ZUCCOTTI et al., 2008).

Especificamente estes recentes trabalhos justificam a inclusão do exame pela janela da fossa posterior para examinando o cerebelo, como parte da rotina de exames ultrassonográficos para avaliar o subsequente crescimento e desenvolvimento cerebelar (LIMPEROPOULOS et al., 2007).

É alta a incidência de dano cerebelar detectada por ultrassonografia cranial que inclui o uso da fontanela Mastóidea em Prematuros extremos (STEGGERDA et al., 2009).

A ultrassonografia cranial em seqüência durante o período neonatal detecta severas anormalidades mostradas em substância branca mas as alterações moderadas e pequenas da substância branca não são tão bem diagnosticadas no seu total (LEIJSER et al., 2010).

Estudos de imagem indicam que 50% ou mais dos prematuros com muito baixo peso mostram achados de leucomalácia e aparente doença neuronal/axonal (VOLPE, 2009).

1.4.2 Ressonância Nuclear Magnética Craniana

A Ressonância Nuclear Magnética Craniana é um método que visualiza com mais detalhes as partes moles, mas requer um aparelho especial instalado longe da unidade neonatal, de alto custo, não sendo prática a sua realização e muitas vezes necessitando de sedação (STEGGERDA et al., 2009).

A ressonância magnética detalha a maturação cerebelar e demonstra com mais detalhes o tamanho e a extensão do dano cerebelar (STEGGERDA et al., 2009).

No estudo realizado por Steggerda et al., a imagem da ressonância magnética ajudou à confirmar a presença e localização de lesões em Prematuros com anormalidades à ultrassonografia cranial (STEGGERDA et al., 2009).

Um segundo mecanismo potencialmente envolvido no baixo desenvolvimento cerebelar destes pequenos prematuros envolve efeitos remotos trans-sinápticos com conexões neuronais entre cérebro e cerebelo. Existe forte correlação desta normalidade com a leucomalácia periventricular e outras lesões cerebrais demonstradas em ressonância magnética (VOLPE, 2009).

2. JUSTIFICATIVA

Ao longo dos últimos anos com os avanços obtidos pela Medicina, os progressos nos cuidados intensivos da Neonatologia e da Obstetrícia, estão nascendo e sobrevivendo, cada vez mais, um grande número de Recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas e estes necessitando de um cuidado diferenciado; especialmente no que se refere ao cérebro, em exponencial crescimento e desenvolvimento.

Há crescente interesse em estudar o crescimento fetal do prematuro por meio da ultrassonografia. Todos sabem da importância do adequado crescimento do sistema nervoso para o adequado neurodesenvolvimento destes pacientes, particularmente do cerebelo. No entanto, após o nascimento, os relatos sobre o crescimento cerebelar são escassos, principalmente quando se avalia pelo ultra-som transfontanelar, empregando-se como janela ideal uma fontanela alternativa.

Os relatos mais recentes na literatura especificamente sobre o cerebelo, focam muito no emprego da Ressonância Magnética Nuclear. Em função da facilidade da obtenção da ultrassonografia, a qual permite a visualização do cerebelo através da fontanela mastóidea, propomos a avaliação do crescimento somático do cerebelo de pré-termos de muito baixo peso realizado por meio da medida do diâmetro transverso cerebelar; e com a finalidade de definir o padrão de crescimento pós-natal, na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal, desta população específica de prematuros sujeitos a múltiplas intercorrências e morbidades.

Os recém-nascidos de muito baixo peso podem apresentar significativo déficit motor e com gravidade variável, de acordo com o comprometimento inicialmente observado (STEPHENS et al.; 2009). Estes déficits incluem a função motora fina e a alteração de coordenação e de equilíbrio, habitualmente descritos na presença de dano cerebelar. Mais recentemente o importante papel do cerebelo foi descrito em funções não motoras, como a cognição a linguagem e a socialização. O volume cerebelar tem um grande aumento entre 24 e 40 semanas de idade pós-menstrual. Estudos mostram volumes cerebelares pequenos em adolescentes com história de nascimento prematuro em comparação aos adolescentes que nasceram a termo.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o crescimento cerebelar de recém-nascidos de muito baixo peso na UTI neonatal, do nascimento até a idade corrigida ao termo; comparando-os com recém-nascidos ao termo pareados e com a hipótese principal de que o crescimento pós-natal daqueles prematuros é restrito, quando comparado ao padrão de crescimento *in utero*, numa gestação que atinge o termo, e origina recém-nascidos saudáveis.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o crescimento somático do Cerebelo em população de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o tamanho do cerebelo dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascimento e ao atingir o termo, ou seja, 38-40 semanas de idade corrigida.

Correlacionar o potencial de crescimento do cerebelo de recém-nascidos a termo e de pré-termos, estabelecendo como parâmetro 38 semanas de idade gestacional ao nascimento ou de idade corrigida pós-natal.

4. PACIENTES E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo tipo coorte prospectivo controlado. A variável em estudo foram os prematuros de muito baixo peso nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tendo controles pareados no momento da alta.

4.2 POPULAÇÃO

4.2.1 População em estudo

A população em estudo foi constituída por todos recém-nascidos com menos de 1500 gramas que nasceram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que sobreviveram até 38 semanas de idade corrigida pós-concepcional.

4.2.2 População da Pesquisa

Os pacientes efetivamente estudados foram Prematuros de muito baixo peso admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e seus controles pareados nascidos na maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de julho de 2007 a setembro de 2009. Os casos e os controles foram alocados, consecutivamente neste período.

O grupo controle foi constituído por recém-nascidos de termo normais que foram pareados com os casos quanto ao sexo, idade gestacional e classificação quanto ao peso de nascimento e a idade gestacional.

4.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para a pesquisa: Todos os recém-nascidos prematuros com peso de nascimento igual ou inferior a 1500 gramas, nascidos ou admitidos no Serviço de

Neonatologia do HCPA, que tenham sobrevivido até 38 semanas de idade corrigida pós-concepcional.

4.3.2 Critérios de exclusão:

Constituíram fatores de exclusão:

- Recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso com algum tipo de malformação congênita do Sistema Nervoso Central, com Trisomias e/ou Síndromes genéticas.
- Pré-termos transferidos de outros locais, pois não haveria dados adequados de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento.
- Recém-nascidos com infecções congênicas do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus 1e 2, e HIV positivo) e meningites.
- Recém-nascidos com Hemorragia periventricular e intraventricular de qualquer grau de acordo com a classificação de Papile (PAPILE, 1978) e hemorragia cerebelar.

4.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Foram estudadas as seguintes variáveis:

- Recém-nascido de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1500 gramas). O peso de nascimento foi obtido em balança eletrônica no atendimento em sala de parto. O peso e o perímetro cefálico foram aferidos novamente com 38 semanas de idade corrigida.
- Diâmetro Transverso Cerebelar: A medida do diâmetro transversal cerebelar foi obtida por ultra-sonografia através da fontanela mastóidea, medindo-se com os calipers de uma extremidade à outra o cerebelo em milímetros.

4.5 VARIÁVEIS CONTROLADAS

As variáveis controladas foram obtidas através da revisão dos registros médicos e de enfermagem pelo pesquisador durante a internação dos recém-nascidos.

Descrição das variáveis controladas:

- Sexo: Variável qualitativa. Caracterizado como masculino ou feminino.

- Idade Gestacional: avaliada usando a data da última menstruação e confirmada por ecografia obstétrica precoce (primeiras 12 semanas de gestação) e exame clínico do recém-nascido, sendo a idade gestacional pediátrica dos recém-nascidos a termo calculada pelo método de Capurro de avaliação clínica da idade gestacional (CAPURRO et al., 1978); e dos recém-nascidos prematuros calculada pelo método de Ballard (BALLARD et al., 1991).
- Peso de nascimento: obtido pela medida em balança digital do centro obstétrico, no momento do nascimento (em gramas) e após, na alta hospitalar.
- Classificação quanto ao peso e idade gestacional: recém-nascidos foram classificados em pequenos para idade gestacional, adequados para idade gestacional e grandes para idade gestacional, de acordo com as curvas de crescimento de Alexander *et al.* (ALEXANDER et al.,1996).
 - Pequeno para idade gestacional: considerado aquele recém-nascido cujo peso ao nascimento em relação à idade gestacional foi abaixo do percentil 10 da curva de crescimento intra-uterino de Alexander *et al.* empregada na rotina assistencial do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
 - Adequado para idade gestacional: considerado aquele recém-nascido cujo peso de nascimento, em relação à idade gestacional, que esteve acima do percentil 10 e abaixo do percentil 90 da curva de crescimento intra-uterino de Alexander *et al.* (ALEXANDER et al.,1996).
 - Grande para idade gestacional: Foi considerado aquele recém-nascido cujo peso ao nascimento, em relação a sua idade gestacional esteve acima do percentil 90 da curva de crescimento intra-uterino de Alexander *et al.*,15 (ALEXANDER et al.,1996)
- Tipo de Parto: vaginal, vaginal com necessidade de fórceps e cesáreo.
- Comprimento (c-cm): Foi aferido com o recém-nascido em decúbito dorsal. Um examinador ajustava a cabeça da criança na extremidade cefálica, tocando o vértice da cabeça ao anteparo fixo, enquanto um segundo examinador esticava as pernas (ambas) e firmemente tocava as plantas dos pés na extremidade móvel. A leitura foi realizada em régua milimétrica e os valores anotados em centímetros. A fita métrica foi ajustada à circunferência da cabeça da criança, passando pela região supra-orbitária e posteriormente pela proeminência occipital.

- Perímetro cefálico: foi aferido o perímetro cefálico dos prematuros ao nascimento e com 38 semanas de idade corrigida, como parte da rotina assistencial da Neonatologia. Os recém-nascidos a termo tiveram perímetros cefálico aferidos ao nascimento, como ocorre na rotina assistencial.
- Escore de Apgar: Os escores de Apgar no primeiro e quinto minutos foram obtidos dos prontuários, a partir da revisão de todos os recém-nascidos admitidos no estudo.
- SNAPPE II: Foi obtido da revisão do prontuário dos recém-nascidos estudados. A realização deste escore é parte da rotina assistencial do Serviço de Neonatologia. Foram pontuados os piores resultados dos itens avaliados no SNAPPE II nas primeiras 12 horas de admissão dos recém-nascidos na UTIN (RICHARDSON et al., 2001).
- Leucomalácia Peri-ventricular (LPV): Variável qualitativa. Definida conforme critérios descritos na literatura, por meio de rastreamento ultrassonográfico semanal, sendo o primeiro exame nas primeiras 72 horas de vida. Presença de LPV cística foi considerada quando foi obtida presença de pelo menos, uma lesão cística com 0,5 cm de diâmetro junto aos ventrículos laterais e presença de LPV não cística caracterizou-se pela hiperecogenicidade persistente durante mais de 14 dias e sem formações císticas junto aos ventrículos laterais (LEIJSER et al., 2006; SILVEIRA et al., 2008). Diagnóstico de LPV, cística e não cística, foi confirmado pela ressonância nuclear magnética, realizada após a alta.

4.6 LOGÍSTICA

Todo recém-nascido prematuro com peso de nascimento inferior a 1500 gramas nascido no centro obstétrico do HCPA, tinha um ficha-protocolo preenchida (Anexo I), e este recém-nascido era acompanhado durante sua internação na UTI Neonatal, sendo realizado ultra-sonografia cerebral transfontanelar nas primeiras 72 horas de vida e posterior exame no momento da alta hospitalar ou com 38 semanas de idade corrigida, a fim de avaliar o diâmetro transversal do cerebelo, sempre pelo mesmo pesquisador, Eduardo Jaeger (EJ), capacitado e habilitado para realização de exames ultrassonográficos. Uma vez obtido o caso, o pesquisador (EJ), realizava a busca ativa do primeiro controle para o pareamento. O grupo de recém-nascidos a termo (controles) realizava a ultra-sonografia cerebral e medidas do diâmetro transversal cerebelar pelo mesmo pesquisador e também nas primeiras 72 horas de vida, antes da alta hospitalar, com a finalidade de estabelecer as comparações.

Desta forma, dividimos os pacientes em dois grupos:

- a) Grupo Caso: constituído pelos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso de nascimento. Subdivididos em com e sem leucomalácia.
- b) Grupo Controle: constituído pelos recém-nascidos ao termo (= 38 semanas de gestação) e saudáveis.

4.7 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

O exame foi realizado com o paciente deitado no próprio berço, sem necessidade de deslocamento, com o aparelho LOGIQ 500 Scanner (G.E. Medical Systems USA) e transdutor de 11 MHZ sob a Fontanela Mastóidea, indicada para melhor visualização do diâmetro do cerebelo. Previamente a esta avaliação cerebelar, um completo *screening* para hemorragia perintraventricular e leucomalácia peri-ventricular foi procedido, empregando-se para tal a fontanela anterior. Além disso, foram realizadas as medidas do Diâmetro Transversal Cerebelar.

A ultrassonografia cerebral e avaliação cerebelar, com fontanela alternativa é um exame inócuo e sem desconforto significativo para o paciente. O gel-líquido empregado foi especialmente formulado pelo Serviço de Farmácia e Bioquímica do HCPA. Pois apresenta características específicas para uma temperatura amena e que não gerasse desconforto ao paciente. O aparelho de Ecografia que foi usado pertence ao Serviço de Neonatologia do HCPA estando autorizado por este e não necessitando autorização ou contato com o Serviço de Radiologia. Os exames foram realizados pelo próprio pesquisador responsável pela execução do estudo (EJ).

Os recém-nascidos do grupo caso tiveram Ressonância Nuclear Magnética de Crânio realizada durante o primeiro ano de vida, como parte do seguimento, a fim de confirmar os achados do período neonatal.

Por ocasião da análise dos dados, e em função dos achados do exame de Ressonância Nuclear Magnética do cérebro, o grupo de casos foi subdividido em “sem leucomalácia” e “com leucomalácia”.



Figura 1. Ultrassonografia cerebelar realizada ao nascimento do RN Prematuro, mostrando o cerebelo e sendo feita a medida do diâmetro transverso cerebelar.



Figura 2. Ultrassonografia cerebelar realizada no momento da alta do RN Prematuro, mostrando o cerebelo e sendo feita a medida do seu diâmetro transverso.

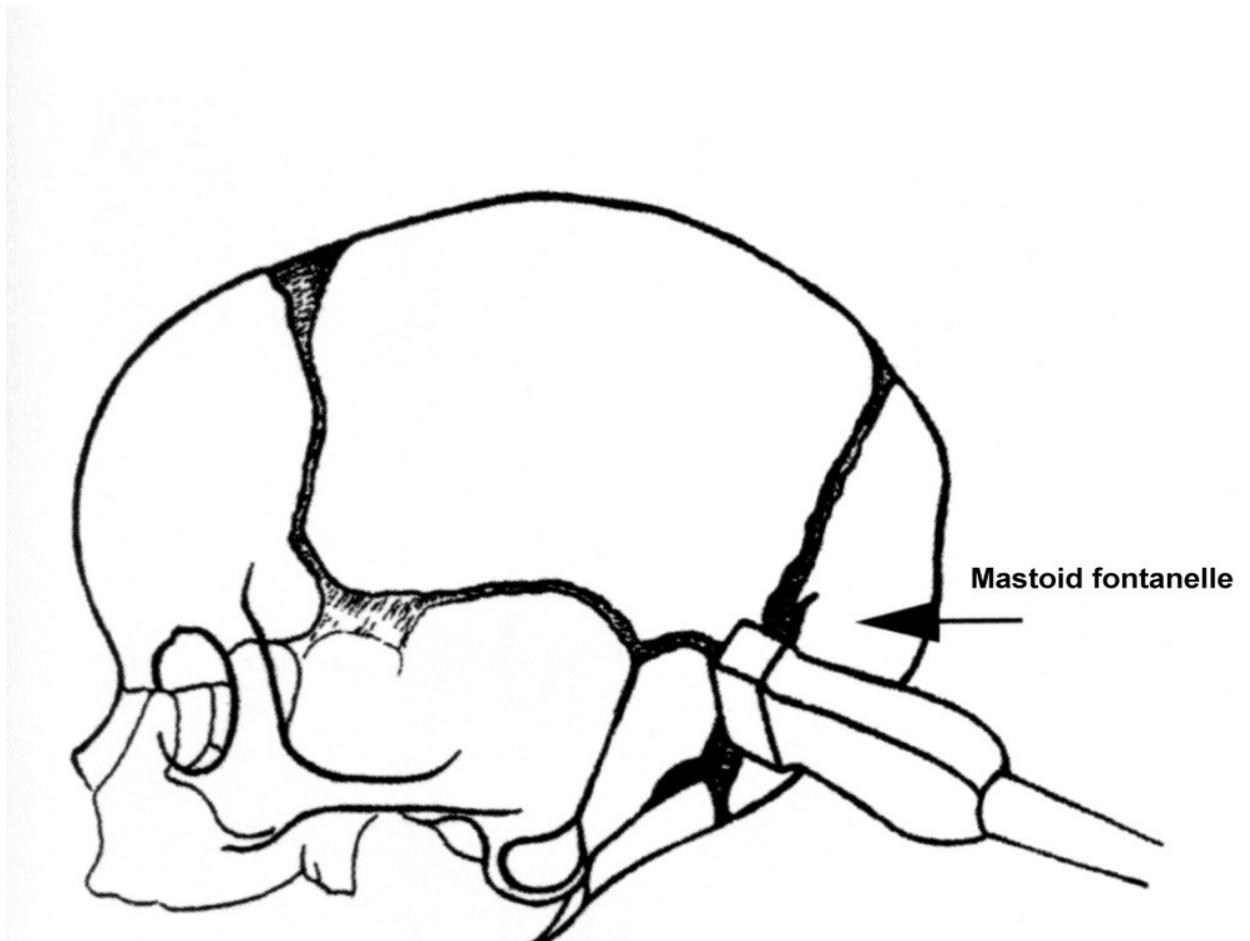


Figura 3. Imagem mostrando a localização da Fontanela Mastóidea por onde é realizada a ultrassonografia transfontanelar cerebelar. (Modificado com permissão de Di Salvo DN: A new view of the neonatal brain: Clinical utility of supplemental neurologic US imaging windows. Radiographics 2001;21:943-955.)

4.8 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de dados publicados no estudo de Allin et al., (ALLIN et al., 2001). Neste estudo que originou o cálculo amostral, os dados encontrados de volume cerebelar dos pré-termos foram em média $135,3 \pm 16,5 \text{ cm}^3$ e controles em média $147,2 \text{ cm}^3, \pm 11,9 \text{ cm}^3$. Considerando um poder de 80% e uma significância de 5%,obtivemos uma amostra de 48 recém-nascidos, sendo 24 pacientes em cada grupo (n= 24/grupo).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados, através de cálculo de médias, desvio padrão, ou mediana e variação de acordo com o comportamento das variáveis. Na comparação dos casos e controles, nas variáveis contínuas e numéricas foi empregado o teste T de Student ANOVA foi utilizado nas comparações entre os três grupos: controles, casos com presença de leucomalácia peri-ventricular e casos na ausência de leucomalácia peri-ventricular e o teste de Tukey Post Hoc possibilitou a localização das diferenças entre os grupos. O programa estatístico empregado foi o SPSS versão 16.0 (.software SPSS® for Windows®;SPSS Inc.,Chicago,IL,USA). O nível de significância aceito foi $p < 0,05$.

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e explicado aos familiares responsáveis pelos pacientes. Os pais autorizaram a participação do filho no estudo mediante a assinatura de termo de consentimento informado (Anexo II). Os recém-nascidos não foram admitidos no estudo sem o consentimento de seus pais ou responsáveis legais.

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, através da Comissão Científica e da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, tendo sido aprovado sob o número 07-160.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, GR; HIMES, JH; KAUFMAN, RB; MOR, J; KOGAN, M. *A United States National reference for fetal growth*. Obstet Gynecol 1996;87:163-8.

ALLIN, M; MATSUMOTO, H, SANTHOUSE, AM, NOSARTTI, C; et al. *Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term*. Brain 2001;124:60-66.

ARAÚJO, EJ; GUIMARÃES, HA; PIRES, CR; et al. *Aplicações da ultrassonografia tridimensional na avaliação do cerebelo fetal*. Radiol Brás 2007; 40(3): 201-206

ARGYROPOULOU, MI; XYDIS, V; DROUGIA, A, et al. *MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of peri-ventricular leukomalacia and perinatal risk factors*. Neuroradiology 2003; 45:730-734.

BALLARD, JL; KHOURY, JC; WEDING, K; WANG, L; EILERS-WALSMAN, BL, LIPPR. *New Ballard score expanded to include extremely premature infants*. J Pediatr 1991; 119:417-23.

BARRETO. JA; ALENCAR, CAJ. *Diagnóstico da restrição de crescimento fetal pela relação diâmetro transverso do cerebelo e circunferência abdominal*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2004; V 26 n.7

CAPURRO, H; KONICHEZKY, S; FONSECA, D; CALDEYRO-BARCIA, R. *A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant*. J Pediatr 1978; 93:120-122.

CHANG, CH; CHANG, FM; YU, CH; et al. *Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound*. Ultrasound Med Biol 2000; 26 (6): 981-988

DAVIES, MW; SWAMINATHAN, M; BETHERAS, FR. *Measurement of transverse cerebellar diameter in preterm neonates and its use in assessment of gestational age*. Australasian Radiology 2001; 45:309-312.

DIAMOND, A. *Close interrelation of motor development and cognitive development and of cerebellum and prefrontal cortex*. Child Dev 2000; 71 (1):44-56

DOBBING, J.; SANDS, J. *Quantitative growth and development of human brain*. Arch Dis child 1973; 48:757-67.

DOBBING, J. *The later growth of the brain and its vulnerability*. Pediatrics 1974; 53:2-6.

GOLDSTEIN, I; REECE, EA. *Cerebellar growth in normal and growth-restricted fetuses of multiple gestations*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173 [4]1343-8.

HADDERS-ALGRA, M; HUISJES, HJ; TOWEN, BC. *Perinatal risk factors and minor*

neurological dysfunction: significance for behavior and school achievement at nine years. Dev Ment Child Neurol 1988; 30 (4):482-491

HADDERS-ALGRA, M; HUISJES, HJ; TOWEN, BC. **Perinatal correlates of major and minor neurological dysfunction at school age: a multivariate analysis.** Dev Ment Child Neurol 1988;30 (4) :472-481

HERNANDEZ-ANDRADE, E; FIGUEROA-DIESEL, H; JANSSON, T; RANGEL-NAVA, H; GRATACOS, E. **Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses.**Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32(1):71-6.

INDREDAAVIK et al. **Lw birth weight adolescents:Psychiatric symptoms and cerebral MRI abnormalities.** Pediatrneurol.2005.05.002

LE STRANGE, E; SAEED, N; COWAN, FM; EDWARDS, AD; RUTHERFOR, MA. **MR imaging quantification of cerebellar growth following hypoxic-ischemic injury to neonatal brain.** AJNR Am J Neuroradiol.2004;25 [3]463-8.

LEIJSER, LM; DE VRIES, LS; COWAN, FM. **Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant.** Early Hum Dev. 2006;82:827-35.

LIMPEROPOULOS, C; BASSAN, H; GAUVREAU, K; et al. **Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long term cognitive,learning,and behavioral disability in survivors?.**Pediatrics 2007; 120; 584-593.

LIMPEROPOULOS, C; DU PLESSIS, AJ. **Disorders of cerebellar growth and development.** Curr Opin Pediatr 2006;18 [6]:621-7.

LIMPEROPOULOS, C; SOUL, JS; VOLPE, JJ; DU PLESSIS, AJ. **Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth.** Pediatrics 2005; 115[3]688-95.

MAKHOUL, IR; GOLDSTEIN, I; EPELMAN, M; TAMIR, A, et al. **Neonatal transverse cerebellar diameter in normal and growth-restricted infants.** J Matern Fetal 2000; 9[3]155-60.

MARLOW, N; ROBERTS, BL; COOKE, RW. **Motor skills in extremely low birthweight children at age of 6 years.** Arch Dis Child 1989; 64 (6):839-847

MESSERSCHMIDT, A; BRUGGER, PC; ZODER,G; et al. **Disruption of cerebellar development:potential complication of extreme prematurity.** Am j Neuroradiol 26:1659-1667.August 2005.

MESSERSCHMIDT, A; FUIKO, R; PRAYER, D; et al. **Disrupted cerebellar development in preterm infants is associated with impaired neurodevelopmental outcome.** Eur J Pediatr (2008)167:1141-1147.

MILLER, SP; COZZIO, CC; GOLDSTEIN, RB; FERRIERO, DM; PARTRIDGE, JC; VIGNERON, DB; BARKOVICH, AJ. **Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings.** AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24 (8):1661-9.

MOORE, KL. *Embriologia Clínica*. 7ª edição Rio de Janeiro Elsevier 20. XV; 609:479-482.
MUSTAPHA, RH; KAMOURIEH, SW; TWICKLER, DM. *MR volume of Fetal Cerebellum in relation to growth*. Journal Of Magnetic Resonance Imaging 27:840-845(2008).

NERY, L; MORON, AF. *Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal com o uso do diâmetro transverso do cerebello*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria 2000; v22 n.5.

NERY, L; MORON, AF; KULAY, LJ. *Predictio of fetal growth restriction by biometry of the transverse diameter of cerebellum*. RBGO v 26,n 5 ,2004.

PAPILE, L; BURSTEIN, J; BURSTEIN, R; KOFFLER, H. *Incidence and evaluation of subependymal haemorrhage: a study of children with a birthweight less than 1,500 gm*. J Pediatr. 1978;92:529-34.

PARKER, J; MITCHELL, A; KALPAKIDOU, A; et al. *Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents*. Brain 2008; 131 (Pt 5):1344-1351.

PETERSON, BS; VOHR, B; STAIB, LH; et al. *Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants*. JAMA 2000; 284 (15): 1939-1947.

PORETTI, A; HUISMAN, TA; COWAN, FM; DEL GIUDICE, E; JEANNET, PY; PRAYER, D; RUTHERFORD, MA; DU PLESSIS, AJ; LIMPEROPOULOS, C; BOLTSHAUSER ,E. *Cerebellar cleft: confirmation of the neuroimaging pattern*. Neuropediatrics. 2009; 40 (5):228-33.

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (1): S1–S22.

RICHARDSON, DK; CORCORAN, JD; ESCOBAR, GJ; LEE, SK. *SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores*. J Pediatr 2001; 138:92-100.

SILVEIRA, RC; PROCIANOY, RS; DILL, JC; DA COSTA, CS. *Peri-ventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis*. J Pediatr (Rio J). 2008; 84: 211-216.

SCHMAHMANN, JD; SHERMAN, JC. *The cerebellar cognitive affective syndrome*. Brain 1998; 121 (Pt 4): 561-579

SHAH, D K; ANDERSON,PJ; CARLIN, JB, et al. *Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age*. Pediatric Research 2006; 60:90-102.

SPITTLE, AJ; et al. *Reduced cerebellar diameter in very preterm infants with abnormal general movements*. Early HUM Dev (2009), doi:10.1016/j.earlhum,2009.11.002

SRINIVASAN, L; ALLSOP, J; COUNSELL, SJ; BOARDMAN, JP; EDWARDS, AD; RUTHERFORD, M.A. *JNR Am J Neuroradiol*.2006; 27 [3]573-9.

STEGGERDA, SJ; LEIJSER, LM; WIGGERS-de-BRUINE, FT. Cerebellar injury in preterm infants: Incidence and findings on US and MR Images. *Radiology* 2009;5(1).

STEPHENS, BE; VOHR, BR. *Neurodevelopmental outcome of the premature infant*. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:631-646.

TAM, EW; MILLER, SP; STUDHOLME, C; CHAU, V; GLIDDEN, D; POSKITT, KJ; FERRIERO, DM; BARKOVICH, AJ. *Differential Effects of Intraventricular Hemorrhage and White Matter Injury on Preterm Cerebellar Growth*. *J Pediatr*. 2010.

VINKESTEINJN, ASM; MULDER, PGH; WLADIMIROFF, JW. *Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; vol 15, issue 1,47-51.

VOLPE, JJ. *Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances*. *Lancet Neurol*, 2009 Jan;8(1):110-24.

VOLPE, JJ. *Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important*. *J Child Neurol* 2009; 24 (9):1985-1104.

ZUCCOTTI, GV; POGLIANI, L; DILILLO, D; et al. *Normogram of cerebellar vermis height at birth in small for gestational age neonates*. *Acta Paediatrica* 2008.97,745-750.

6. ARTIGO

CRESCIMENTO CEREBELAR EM RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO

Resumo:

A taxa de crescimento cerebelar é elevada entre 24 e 40 semanas de idade pós concepcional. O objetivo deste estudo foi avaliar o crescimento cerebelar de recém-nascidos de muito baixo peso do nascimento até a alta da neonatologia, comparando com de recém-nascidos ao termo. Os recém-nascidos de muito baixo peso foram pareados com os recém-nascidos ao termo quanto ao sexo, adequação do peso a idade gestacional, idade gestacional corrigida na avaliação da alta. Os critérios de exclusão foram malformações do sistema nervoso central, hemorragia Peri e intraventricular de qualquer grau, hemorragia cerebelar e meningites. O diâmetro transverso cerebelar por ultrassonografia craniana foi aferido ao nascimento e na alta hospitalar nos casos e ao nascimento nos controles pareados. Os recém-nascidos de muito baixo peso realizaram Ressonância Nuclear Magnética durante o primeiro ano de vida. O crescimento cerebelar foi similar nos recém-nascidos de muito baixo peso sem leucomalácia peri-ventricular e nos recém-nascidos controles; mas foi menor nos recém-nascidos de muito baixo peso com leucomalácia peri-ventricular quando comparados com os controles, sugerindo que o crescimento cerebelar é normal na ausência de dano supratentorial. Palavras chaves: Cerebelo, recém-nascido de muito baixo peso, prematuro, neuro-desenvolvimento, crescimento.

Introdução

Recém-nascidos de muito baixo peso têm apresentado déficits motores graves, incluindo a função motora fina e alterações de coordenação; ambas as alterações são descritas na presença de dano cerebelar (1,2,3). Mais recentemente o importante papel do cerebelo nas funções não motoras; como cognição, linguagem e funções de comportamento social têm sido descritos e foco de interesse crescente em diferentes populações (4,5). Estes déficits também são descritos em recém-nascidos de muito baixo peso (6).

O volume cerebelar aumenta em até cinco vezes entre as 24 e 40 semanas de idade pós-menstrual (7). Estudos evidenciam menor volume cerebelar em crianças e adolescentes com história de nascimento prematuro, quando comparadas com aquelas crianças nascidas ao termo (8,9). Recentemente, foi demonstrado que alguns recém-nascidos prematuros, quando atingem a idade equivalente ao termo, apresentam volume cerebelar menor que seus pares nascidos a termo (10,11). No entanto, os recém-nascidos pré-termos incluídos nestes estudos não foram apenas recém-nascidos de muito baixo peso, além disso, não foi realizado nenhum pareamento com os referidos controles, seja conforme a idade pós-concepcional ou data da realização do exame, sexo e adequação do peso e idade gestacional.

O objetivo do nosso estudo, portanto, foi estudar o crescimento cerebelar de recém-nascido pré-termo de muito baixo peso, comparando com controles pareados ao termo, na idade corrigida equivalente.

Métodos

Estudo de coorte prospectiva controlada de recém-nascidos de muito baixo peso nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com peso de nascimento menor ou igual a 1500 gramas que foram admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal de nosso hospital e sobreviveram até atingir as 38 semanas de idade gestacional corrigida. O grupo controle, constituído pelos recém-nascidos a termo saudáveis, foram pareados com os casos quanto ao sexo, a adequação do peso e idade gestacional ao nascimento e quanto idade gestacional correspondente a idade pós concepcional do pré-termo na alta hospitalar. Os recém-nascidos foram admitidos seqüencialmente no estudo até completar o tamanho da amostra.

Foram excluídos os recém-nascidos com malformação congênita maior, com qualquer malformação do Sistema Nervoso Central, com infecções congênicas, hemorragia peri e intraventricular de qualquer grau, hemorragia cerebelar e com diagnóstico de meningite.

Todos os recém-nascidos tiveram os seguintes dados obtidos: peso de nascimento

idade gestacional, perímetro cefálico ao nascimento, uso de corticóides antenatal, pré-eclâmpsia materna, tipo de parto, avaliação quanto a ser pequeno para idade gestacional, sexo, uso de surfactante e presença de septicemia. Nenhum dos pacientes recebeu corticoterapia pós-natal. A idade gestacional corrigida foi calculada, o peso e o perímetro cefálico aferidos de todos recém-nascidos de muito baixo peso no momento da alta hospitalar.

A idade gestacional foi avaliada usando a data da última menstruação e confirmada por ecografia obstétrica precoce e exame clínico neonatal. Pequenos para a idade gestacional foram definidos como abaixo do décimo percentil (12). Septicemia foi diagnosticada baseada na presença de sinais clínicos associados como a presença de hemoculturas positivas. O diagnóstico de pré-eclâmpsia materna foi considerado na presença de hipertensão arterial (pressão sanguínea ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg) desenvolvida após as 20 semanas de gestação e acompanhada de proteinúria (>300 mg em amostra de urina de 24 horas), edema na gestação e sem outras causas conhecidas para estes sinais e sintomas.(13).

Todos os recém-nascidos de muito baixo peso incluídos no estudo realizaram ultrassonografia craniana, com janelas pelas fontanelas anterior e mastóidea nas primeiras 72 horas de vida e novamente na alta hospitalar. O grupo controle também realizou o mesmo exame de ultrassonografia craniana transfontanelar nas primeiras 72 horas de vida. Todos os exames foram realizados pelo mesmo pesquisador; empregando-se o aparelho GE Logic 5 Scanner (GE Medical Systems USA) com um transdutor de 11 MHz. O diâmetro transverso cerebelar foi medido em todos os pacientes e a cada momento do exame. Todos recém-nascidos de muito baixo peso incluídos no estudo realizaram Ressonância Nuclear Magnética durante o seu primeiro ano de vida.

O tamanho da amostra foi calculado com base em dados previamente publicados (6) sendo que para obter-se um poder estatístico de 80%, e para uma significância estatística de $\alpha=5\%$, o tamanho da amostra resultante foi 48 recém-nascidos (24 em cada grupo). O programa estatístico empregado foi o SPSS versão 16.0 (software SPSS® for Windows®;SPSS Inc.,Chicago,IL,USA). Na comparação dos casos e controles, nas variáveis contínuas e numéricas foi empregado o teste T de Student. ANOVA foi utilizado nas comparações entre os três grupos: controles, casos com presença de leucomalácia peri-ventricular e casos na ausência de leucomalácia peri-ventricular e o teste de Tukey Post Hoc possibilitou a localização das diferenças entre os grupos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do nosso Hospital (número 07-160) e o consentimento informado foi obtido de todos os pais ou responsáveis antes do exame e após adequada explicação da importância do estudo aos pais e/ responsáveis legais.

Resultados

Quarenta e oito recém-nascidos foram incluídos no estudo, 24 recém-nascidos de muito baixo peso e 24 controles pareados.

Recém-nascidos de muito baixo peso tiveram idade gestacional média de $30,5 \pm 1,7$ semanas e peso de nascimento médio de 1247 ± 190 gramas. Parto cesáreo foi predominante, em 17 (70,3%) recém-nascidos prematuros, corticóide pré-natal foi utilizado em 12 (50%), pré-eclâmpsia materna esteve presente em 6 (25%), 14 (58,3%) foram do sexo feminino e 12 (50%) foram pequenos para a idade gestacional. Septicemia foi diagnosticada em 3 pacientes (12,5%), surfactante exógeno utilizado em 11 pacientes (45,8%). As médias dos valores de perímetro cefálico medido ao nascimento e no momento da alta foram, respectivamente, $27,3 \pm 1,5$ cm e $32 \pm 1,4$ cm ($p=0.0001$). Os valores médios do diâmetro transversal cerebelar no nascimento e na alta hospitalar foram, respectivamente $3,29 \pm 0,28$ cm e $4,20 \pm 0,41$ cm ($p=0.0001$). No momento da alta hospitalar a média da idade gestacional corrigida foi $37 \pm 1,7$ semanas e o peso foi de 2019 ± 209 gramas. A média da idade pós natal na alta hospitalar foi de 46 ± 12 dias.

O grupo controle apresentou médias de idade gestacional de $37 \pm 1,7$ semanas e de peso de nascimento 2631 ± 423 gramas. Estes controles foram pareados com os recém-nascidos de muito baixo peso quanto ao sexo, adequação do peso e idade gestacional e o tipo de parto.

Houve uma diferença significativa entre casos e controles no momento da alta em relação ao peso de nascimento e as medidas do diâmetro transversal cerebelar (Tabela 1).

Dois recém-nascidos de muito baixo peso apresentaram leucomalácia peri-ventricular cística e quatro apresentaram o componente não cístico da leucomalácia peri-ventricular (difusa) na ressonância magnética realizada ao longo do primeiro ano de vida dos pré-termos. Em razão destes achados, dividimos o grupo de casos em dois subgrupos: com leucomalácia e sem leucomalácia peri-ventricular, que foram comparados individualmente com o grupo controle pareado (tabela 2).

Discussão

Os achados de nosso estudo evidenciaram que os recém-nascidos de muito baixo peso sem leucomalácia peri-ventricular apresentam um crescimento cerebelar comparável aos recém-nascidos à termo saudáveis, mesmo com crescimento pós natal significativamente abaixo do esperado para a normalidade. Houve ainda um efeito remoto da presença de leucomalácia peri-ventricular afetando o crescimento cerebelar destes prematuros.

Adolescentes com anormalidades cognitivas, motoras e neuropsicológicas decorrentes de um nascimento prematuro mostraram um decréscimo do volume cerebelar quando comparados com controles nascidos ao termo (6,9). Limperopoulos et al., estudaram recém-nascidos com idade gestacional igual ou menor que 37 semanas de gestação e compararam com recém-nascidos ao termo. Eles encontraram que o volume cerebelar foi significativamente menor em prematuros, especialmente nos que apresentaram lesões supratentoriais (10). Shah et al., evidenciaram que recém-nascidos prematuros com decréscimo do crescimento cerebelar apresentam atraso no neurodesenvolvimento nos dois primeiros anos de idade (11). Neste estudo, no entanto, eles incluíram pacientes com importante hemorragia intraventricular e lesão da substância branca peri-ventricular. Spittle et al., mostraram que recém-nascidos prematuros com diâmetro cerebelar reduzido apresentam anormalidades nos seus movimentos até os três meses de idade (14). No estudo de Srinivasan et al., foi demonstrado que o volume cerebelar é mais reduzido naqueles prematuros com diagnóstico de leucomalácia peri-ventricular, dilatação ventricular e cistos porencefálicos (15). Da mesma forma, nossos achados neste presente estudo, demonstram que recém-nascidos de muito baixo peso com leucomalácia peri-ventricular tem um diâmetro transversal diminuído em relação aqueles normais.

Há alguns mecanismos que causam significativo prejuízo ao crescimento cerebelar dos recém-nascidos prematuros: Pobre nutrição, infecção e exposição aos glicocorticóides podem afetar o crescimento cerebelar em recém-nascidos muito prematuros (16). Nenhum dos pacientes do estudo fez uso corticóide pós-natal e somente três tiveram septicemia neonatal. Embora para nossos recém-nascidos de muito baixo peso o ganho de peso pós-natal tenha sido significativamente mais baixo que o esperado, quando se estabelece como comparação a curva de crescimento intra-uterina, naqueles prematuros sem lesão supratentorial, o crescimento cerebelar foi comparável ao de recém-nascidos ao termo. O crescimento da cabeça foi similar entre recém-nascidos de muito baixo peso e os nascidos ao termo, sugerindo que o sistema nervoso central cresceu igualmente em ambos os grupos. O prejuízo do crescimento do cerebelo secundariamente à lesão supratentorial é explicado mais remotamente pelo efeito trans-sináptico e pelas interações transneurais tróficas, envolvendo conexões entre o cérebro e o cerebelo. Déficits nos mecanismos excitatórios que regulam a entrada e a saída do cérebro para o cerebelo promovem falha no crescimento e desenvolvimento cerebelar (16).

Embora nós tenhamos avaliado uma pequena amostra de recém-nascidos de muito baixo peso, nós incluímos somente prematuros muito pequenos e com critérios restritos para

casos e controles pareados. Nosso estudo permitiu demonstrar que recém-nascidos prematuros apresentam crescimento cerebelar similar aos recém-nascidos ao termo quando não ocorre dano supratentorial. Embora nós não tenhamos utilizado imagens obtidas pela Ressonância Nuclear Magnética, nós conseguimos detectar crescimento normal e anormal do cerebelo usando apenas o exame de ultrassonografia cerebral transfontanelas através da fontanela mastóidea.

Em conclusão, sugerimos que a ultrassonografia craneal é um método útil para avaliar o crescimento cerebelar em recém-nascidos de muito baixo peso. E mais, nossos dados permitem estimular outros estudos, com uma grande coorte de recém-nascidos de muito baixo peso, com ou sem lesão supratentorial e/ou lesão cerebelar, visando determinar o real papel do cerebelo no neurodesenvolvimento destes recém-nascidos de muito baixo peso.

Referências Bibliográficas

1. Marlow N, Roberts BL, Cooke RW. *Motor skills in extremely low birthweight children at age of 6 years*. Arch Dis Child 1989;64 (6):839-847
2. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Townen BC. *Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction: significance for behavior and school achievement at nine years*. Dev Ment Child Neurol 1988;30 (4):482-491
3. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Townen BC. *Perinatal correlates of major and minor neurological dysfunction at school age: a multivariate analysis*. Dev Ment Child Neurol 1988;30 (4) :472-481
4. Schmahmann JD, Sherman JC. *The cerebellar cognitive affective syndrome*. Brain 1998; 121 (Pt 4): 561-579
5. Diamond A. *Close interrelation of motor development and cognitive development and of cerebellum and prefrontal cortex*. Child Dev 2000;71 (1):44-56
6. Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, et al. *Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term*. Brain 2001;124 (Pt 1):60-66
7. Chang CH, Chang FM, Yu CH, et al. *Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound*. Ultrasound Med Biol 2000; 26 (6): 981-988
8. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. *Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants*. JAMA 2000; 284 (15): 1939-1947.
9. Parker J, Mitchell A, Kalpakidou A, et al. *Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents*. Brain 2008; 131 (Pt 5):1344-1351.
10. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. *Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth*. Pediatrics 2005; 115 (3) :688-695
11. Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, et al. *Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age*. Pediatr Res 2006; 60 (1): 97-102.
12. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. *A United States national reference for fetal growth*. Obstet Gynecol 1996; 87 (2): 163–168.
13. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (1): S1–S22.
14. Spittle AJ, Doyle LW, Anderson PJ, et al. *Reduced cerebellar diameter in very preterm infants with abnormal general movements*. Early Hum Dev 2010;86 (1):1-5.
15. Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, et al. *Smaller cerebellar volumes in very preterm*

infants at term-equivalent age are associated with the presence of supratentorial lesions.
AJNR 2006;27 (3):573-579.

16. Volpe JJ. *Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important.* J Child Neurol 2009;24 (9):1985-1104.

Tabela 1. Comparação entre os RNMBP e os RN à termo no momento da alta hospitalar.

	Pré-termo	Controles	P value
n	24	24	
Idade pós-menstrual (semanas)*	37,0 ± 1,7	37,3 ± 1,8	0,612
Peso (gramas)*	2.019 ± 209	2631 ± 423	0,0001
Perímetro cefálico (cm)*	32,2 ± 1,4	33,0 ± 1,6	0,098
Diâmetro transversal cerebelar (cm)*	4,19 ± 0,41	4,52 ± 0,41	0,008

* Valores expressos como média ± desvio padrão

Teste T de Student

RNMBP – Recém-nascido de muito baixo peso

RN – Recém-nascido

Tabela 2. Comparação entre RNs Prematuros com e sem leucomalácia e RNs à termo na alta hospitalar

	Prematuro com leucomalácia peri- ventricular	Prematuro sem leucomalácia peri- ventricular	RNs à termo	P
n	6	18	24	
Idade pós-mestrua (semanas)	37,46 ± 1.3	36,87 ± 1.6	37,3 ± 1.8	0,739
Peso (gramas)	2030 ± 112	1982 ± 193	2631 ± 423	0,0001
Perímetro cefálico (cm)	31,6 ± 0,8	32,4 ± 1,5	33,0 ± 1,6	0,139
Diâmetro transversal cerebelar (cm)	3,92 ± 0,28	4,28 ± 0,41	4,52 ± 0,41	0,005

ANOVA

Teste Tukey Post Hoc

Com referência ao peso:

P= 0,0001 entre os prematuros com LPV e os RNs à termo

P= 0,001 entre os prematuros sem LPV e os RNs à termo

P= 0,950 entre os prematuros com e sem LPV

Com referência ao diâmetro transversal cerebelar

P= 0,005 entre os prematuros com LPV e os RNs à termo

P= 0,135 entre os prematuros sem LPV e os RNs à termo

P= 0,153 entre os prematuros com e sem LPV

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a grande importância do conhecimento sobre o cerebelo, tanto quanto do seu dano, implicações não somente motoras, mas também apresentando déficits cognitivos, envolvendo habilidades na visão espacial, fluência verbal, memória, aprendizado, déficits de atenção e distúrbios social-afetivo, como déficits de socialização, anormalidades do humor e comportamento autístico, acreditamos que estas novas informações poderão contribuir para uma nova visão sobre o prematuro extremo.

Embora tenha sido estudada uma pequena amostra de recém-nascidos de muito baixo peso, foram incluídos somente muitos pequenos prematuros com critérios restritos para casos e controles pareados. Nós podemos demonstrar que bebês prematuros tiveram um crescimento cerebelar similar aos bebês à termo quando não houve dano supratentorial.

Embora nós não utilizamos a imagem da ressonância magnética, nós fomos capazes de detectar crescimento normal e anormal do cerebelo usando o exame de ultrassonografia craneal através da fontanela mastóideia.

Nós propomos que a ultrassonografia cranial seja um método útil para avaliar o crescimento cerebelar em recém-nascidos de muito baixo peso. Nós também sugerimos que uma grande coorte com ou sem lesão supratentorial deve ser seguida no intuito de determinar o real papel do cerebelo no neurodesenvolvimento destes bebês muito prematuros.

ANEXOS**Anexo 1. Ficha de protocolo****PROTOCOLO**

ID _____ Registro: _____

Nº. _____ Sexo: 1.F 2.M [] PN: _____ g Comp. _____ cm

P.Cef. _____ cm.

P 38 sem _____ g

P. Cef. 38 sem _____ cm

Class. P/IG: 1.PIG 2.AIG 3.GIG []

APGAR: 1 min. _____ 5 min. _____ 10 min _____

SNAPPE II _____

Data do exame: _____

DTC com até 72 h _____

DTC 38 semanas _____

Anexo 2. Termo de consentimento informado

Pesquisa: AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO SOMÁTICO DO CEREBELO DE PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO REALIZADA PELA MEDIDA DO DIÂMETRO TRANSVERSO CEREBELAR

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

A prematuridade (nascimento antes do tempo certo previsto para 9 meses) pode ser uma situação grave, que necessita de um acompanhamento muito cuidadoso realizado pelo pediatra. O seu cérebro muitas vezes é afetado nesta situação.

É necessário examinar este cérebro. Este exame é realizado através de uma ultrasonografia, que examina o cérebro e mede o tamanho do cerebelo. O recém-nascido não sente nada e não é necessária qualquer medicação para realização deste exame.

Solicitamos sua colaboração, no sentido de autorização da utilização dos dados obtidos no exame para fins de estudos científicos.

Eu, _____, responsável pelo recém-nascido de _____ fui informado dos objetivos do estudo e sua justificativa, de forma detalhada e precisa. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual meu filho ou tutelado está envolvido, e sobre os desconfortos ou riscos possíveis, tanto quanto sobre os benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento, contactando com o pesquisador responsável (Dr. Eduardo Jaeger) para esclarecimento de eventuais dúvidas, estando o mesmo à disposição para contato pelo telefone 51-99166202.

Declaro, portanto, que autorizo a inclusão de meu filho ou tutelado na pesquisa realizada pelo Dr. Eduardo Jaeger.

Assinatura do responsável _____

Assinatura do pesquisador _____

Informações: 99166202 particular do pesquisador responsável (Dr. Eduardo Jaeger).
21018142 UTI Neonatal HCPA.