

# Alterações cerebrais na ressonância magnética em escolares que nasceram prematuramente e tiveram hemorragia intracraniana

*Brain changes on magnetic resonance imaging in school-age children who had been preterm infants with intracranial hemorrhage*

Leandro Lopes Fernandes Alves<sup>1</sup>, Marcia Salim de Martino<sup>2</sup>, Cristina Ortiz Sobrinho<sup>3</sup>, Aduino Dutra Moraes Barbosa<sup>4</sup>

Alves LLF, Martino MS, Ortiz Sobrinho C, Barbosa ADM. Alterações cerebrais na ressonância magnética em escolares que nasceram prematuramente e tiveram hemorragia intracraniana. Radiol Bras. 2017 Nov/Dez;50(6):366-371.

**Resumo Objetivo:** Investigar se ocorrem lesões cerebrais detectáveis na ressonância magnética (RM) cerebral em escolares que foram prematuros e tiveram hemorragia intracraniana diagnosticada pela ultrassonografia transfontanelar ao nascer.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada RM cerebral em 22 escolares, sendo 15 com história de hemorragia intracraniana e 7 não. Calculou-se a *odds ratio* (OR) de ocorrer alterações cerebrais detectáveis na RM cerebral e o valor de kappa para avaliar discrepâncias entre laudos radiológicos.

**Resultados:** Os escolares sem hemorragia intracraniana apresentaram RM cerebral normal. Dos 15 pacientes com hemorragia intracraniana, 6 (40%) tiveram alteração na RM cerebral na idade escolar, sendo 2 (13,3%) com alteração ventricular isolada e 4 (26,7%) com assimetria ventricular associada a lesão parenquimatosa. Nove escolares (60%) com hemorragia intracraniana apresentaram RM cerebral normal. Os escolares com hemorragia intracraniana tiveram maior chance de apresentar alteração ventricular (OR = 7,8) e lesão parenquimatosa (OR = 5,4) na RM cerebral.

**Conclusão:** As alterações ventriculares e parenquimatosas detectadas na RM cerebral sugerem alterações morfológicas isoladas, que não constituem comprometimento neurológico detectável ao exame físico na idade escolar.

**Unitermos:** Recém-nascido; Prematuro; Hemorragia intracraniana; Ressonância magnética; Criança.

**Abstract Objective:** To determine whether preterm infants diagnosed with intracranial hemorrhage (by transfontanelar ultrasound) at birth have cerebral lesions that are detectable by magnetic resonance imaging (MRI) upon reaching school age.

**Materials and Methods:** MRI scans of the brain were obtained in 22 school-age children. Fifteen had presented intracranial hemorrhage at birth, and seven had not. We calculated the odds ratio (OR) for the occurrence of brain alterations detectable by MRI and the kappa index for discrepancies among the radiological reports.

**Results:** The children without previous intracranial hemorrhage presented normal MRI findings. Of the 15 children with previous intracranial hemorrhage, 6 (40%) presented brain alterations on MRI: isolated ventricular alteration (dilation and asymmetry), in 2 (13.3%); and ventricular asymmetry accompanied by parenchymal lesion, in 4 (26.7%). The nine remaining children with previous intracranial hemorrhage (60%) presented normal MRI findings. The children with previous intracranial hemorrhage were more likely to present ventricular alteration (OR = 7.8) and parenchymal lesions (OR = 5.4).

**Conclusion:** Ventricular and parenchymal brain alterations detected by MRI suggest isolated morphologic alterations that do not result in neurological impairment detectable on physical examination in school-age children.

**Keywords:** Newborn; Premature; Intracranial hemorrhage; Magnetic resonance imaging; Child.

Trabalho realizado no Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

1. Mestre, Radiologista, Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

2. Mestre, Psicóloga do Ambulatório de Seguimento de Recém-Nascido de Risco do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), Niterói, RJ, Brasil.

3. Doutora, Professora Adjunta de Pediatria do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

4. Doutor, Professor Titular de Pediatria do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Aduino Dutra Moraes Barbosa. Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Rua Marques de Paraná, 303, Centro. Niterói, RJ, Brasil, 24030-900. E-mail: adutra@vm.uff.br.

Recebido para publicação em 4/10/2016. Aceito, após revisão, em 10/11/2016.

## INTRODUÇÃO

É frequente o quadro de hemorragia intracraniana no período perinatal em recém-nascidos prematuros, especialmente nos de extremo baixo peso (< 1.000 g) ou com idade gestacional inferior a 32 semanas<sup>(1,2)</sup>. Ela ocorre em 20% a 25% dos prematuros que nascem antes das 30 semanas de gestação ou pesando menos que 1.500 g. Seu desfecho em longo prazo, em especial na idade escolar, ainda é controverso<sup>(3)</sup>, e estudos de imagem cerebral relacionada a esse problema não têm sido descritos e publicados.

O objetivo deste estudo foi investigar a existência de lesões cerebrais diagnosticáveis pelo exame de ressonância

magnética (RM) de crânio em pacientes em idade escolar, que nasceram prematuros e que tiveram algum grau de hemorragia intracraniana ao nascer.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo analítico, transversal, descritivo, tipo caso controle, realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), no período de julho de 2014 a junho de 2015. Este estudo respeitou todos os quesitos que regem a resolução 196/96 sobre ética em pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Foram incluídas no estudo crianças em idade escolar que nasceram prematuramente na maternidade do hospital entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008 e apresentaram hemorragia intracraniana, diagnosticada por ultrassonografia transfontanelar (USTF), até o 7º dia de vida, e que foram acompanhadas no ambulatório do hospital e constituíram o grupo hemorragia intracraniana. Foram incluídas, para compor o grupo controle, crianças que nasceram prematuramente no período supracitado, mas que apresentaram USTF ao nascer sem sinais de hemorragia. Foram excluídos os escolares que não apresentavam dados da USTF no prontuário ou apresentavam dados incompletos ou discordantes; pacientes que tivessem apresentado qualquer doença neurológica durante a infância, não relacionada a hemorragia intracraniana; escolares que não conseguiram realizar o exame de RM de crânio por medo ou que o exame tenha ficado de má qualidade técnica por artefatos de movimento do paciente.

Os dados foram levantados por meio de busca ativa nos registros dos arquivos do Ambulatório de Seguimento de Recém-Nascido de Risco do HUAP e colocados em uma lista que incluía o nome do paciente, a data de nascimento, o nome da mãe e o número do prontuário. Após análise minuciosa desses prontuários, foram levantadas as seguintes variáveis: intercorrências maternas durante a gravidez, tipo de parto, idade gestacional, peso ao nascimento, índice de Apgar no 1º e 5º minutos, tempo de permanência hospitalar e intercorrências do recém-nascido no período pós-natal (sepse, tempo de ventilação mecânica, presença ou não de hemorragia intracraniana, icterícia e doença da membrana hialina).

Os exames de USTF avaliados no estudo estavam descritos nos prontuários, com a caracterização da lesão pela sua localização, aspecto de imagem e grau de hemorragia intracraniana. Para sua realização foi utilizado aparelho Toshiba Nemio (Toshiba Medical Systems; Tóquio, Japão), com sondas convexa e linear (6–10 MHz). Alguns apresentavam fotos impressas do momento do exame em papel específico de ultrassonografia.

Os exames de RM de crânio foram realizados após convocação e aceite do responsável pela criança para par-

ticipação no estudo. Utilizou-se aparelho GE Signa HDxt de 1,5 tesla (General Electric Medical Systems; Waukesha, WI, EUA), com bobina dedicada para crânio, com as seqüências anatômicas e funcionais axiais T1, T2, FLAIR e SWI, sagital T1 e coronal T2, seguindo protocolos de realização de RM de crânio em pacientes pediátricos<sup>(4-6)</sup>.

Para realização da RM de crânio não foram utilizados gadolínio e sedação. As imagens da RM de crânio foram enviadas para um servidor computadorizado e avaliadas em tempos distintos, por dois radiologistas do Serviço de Radiologia do HUAP, que não participaram do estudo e não tinham dados a respeito dos laudos de USTF perinatal. Os laudos dos exames foram descritivos, com avaliação do parênquima cerebral e sistema ventricular.

Os exames que estavam alterados foram divididos de acordo com a localização da alteração (parênquima cerebral ou sistema ventricular) e o tipo da lesão (assimetria ventricular, dilatação ventricular, gliose ou resíduo de hemoglobina).

Os radiologistas que descreveram os laudos, tanto da USTF quanto da RM de crânio, eram profissionais portadores do título de especialista do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, professores universitários, com pelo menos 15 anos de exercício na especialidade.

Todos os dados foram tabulados no programa Excel e foi usado o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para sua análise. Inicialmente, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação do tipo de distribuição dos dados coletados. Empregou-se o teste *t* de Student para as variáveis quantitativas e o teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas, por meio de análise bivariada. Calculou-se a *odds ratio* (OR), ou razão de chance, de ocorrer alteração estrutural cerebral na RM nos recém-nascidos que apresentaram hemorragia intracraniana. O valor de kappa foi calculado para avaliar a discrepância entre os resultados observados pelos dois radiologistas.

## RESULTADOS

Foram encontrados 80 pacientes na fase inicial da busca aos prontuários, 65 com hemorragia intracraniana e 15 sem hemorragia. Do total de 80 pacientes iniciais, 32 (40%) foram localizados e aceitaram realizar a RM de crânio. Destes, 10 não conseguiram realizar o exame por algum tipo de problema, restando uma amostra final de 22 pacientes, dos quais 15 apresentaram hemorragia intracraniana perinatal (68,2%) e 7 não (31,8%).

No momento da realização da RM de crânio, os escolares participantes do estudo tinham idade entre 6 anos e 5 meses e 8 anos e 6 meses, com média e desvio-padrão de 7 anos  $\pm$  7 meses e mediana de 6 anos e 9 meses. Quando comparadas as idades de realização da RM de crânio entre os grupos, não foram observadas diferenças (Tabela 1).

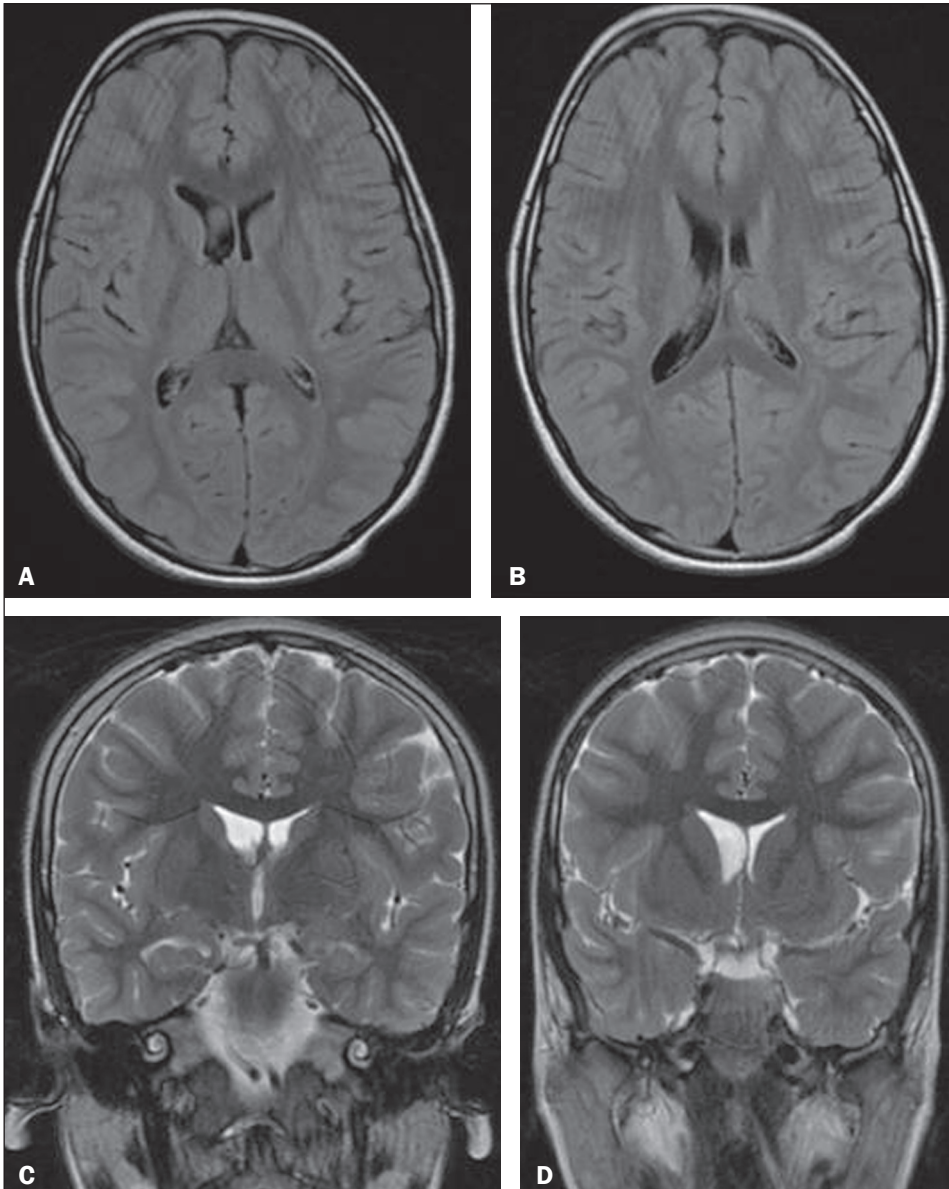
**Tabela 1**—Variáveis quantitativas pesquisadas com relação aos grupos de recém-nascidos estudados.

	Sem hemorragia intracraniana (n = 7)		Com hemorragia intracraniana (n = 15)		P
	Média ± desvio-padrão	IC 95%	Média ± desvio-padrão	IC 95%	
Idade gestacional (semanas)	31,86 ± 1,9	30,1–33,6	31,5 ± 4,6	30,6–32,4	0,624
Peso (g)	1.398,86 ± 373,6	1.053,3–1.744,4	1.408,3 ± 309,4	1.237,0–1.579,7	0,950
Índice de Apgar 1º minuto	6,71 ± 1,5	5,3–8,1	6,1 ± 2,7	4,6–7,6	0,585
Índice de Apgar 5º minuto	8,29 ± 0,9	7,4–9,2	8,00 ± 1,9	6,9–9,1	0,717
Dias de hospitalização	35,14 ± 15,5	20,8–49,4	38,9 ± 22,9	26,2–51,6	0,361
Idade na realização da RM de crânio (anos)	7,3 ± 0,5	6,6–8,0	7,0 ± 0,6	6,6–7,3	0,324

IC 95%, intervalo de confiança 95%.

Considerando-se os resultados dos exames de RM de crânio dos 22 escolares analisados, 16 foram normais (72,8%) e 6 apresentaram algum tipo de alteração (27,2%), sendo 2 com alteração ventricular isolada (9%) (Figura 1) e 4 com alteração ventricular e parenquimatosa concomitante (18%). Levando-se em conta somente os

15 escolares com história de hemorragia intracraniana, essa proporção aumenta, com 40% apresentando algum tipo de alteração, sendo 13,3% com alteração ventricular isolada e 26,7% com alteração ventricular e parenquimatosa. Nenhum paciente do estudo apresentou alteração parenquimatosa isolada sem alteração ventricular. Os sete



**Figura 1.** Assimetria ventricular sem alteração parenquimatosa (ventrículo lateral direito maior que o esquerdo). Sequências utilizadas na RM de crânio: axial FLAIR (A,B) e coronal T2 (C,D), sem gadolínio e sedação. Na USTF o recém-nascido apresentou hemorragia intracraniana grau I (hemorragia subependimária).

escolares do grupo sem hemorragia intracraniana perinatal não apresentaram alteração detectável na RM de crânio.

Em relação aos escolares que apresentaram alteração parenquimatosa, três apresentaram focos de gliose periventricular (Figura 2) e um apresentou focos de resíduos de degradação da hemoglobina periventricular (Figura 3). Quanto às alterações ventriculares, cinco apresentaram assimetria ventricular e um apresentou dilatação simétrica dos ventrículos laterais.

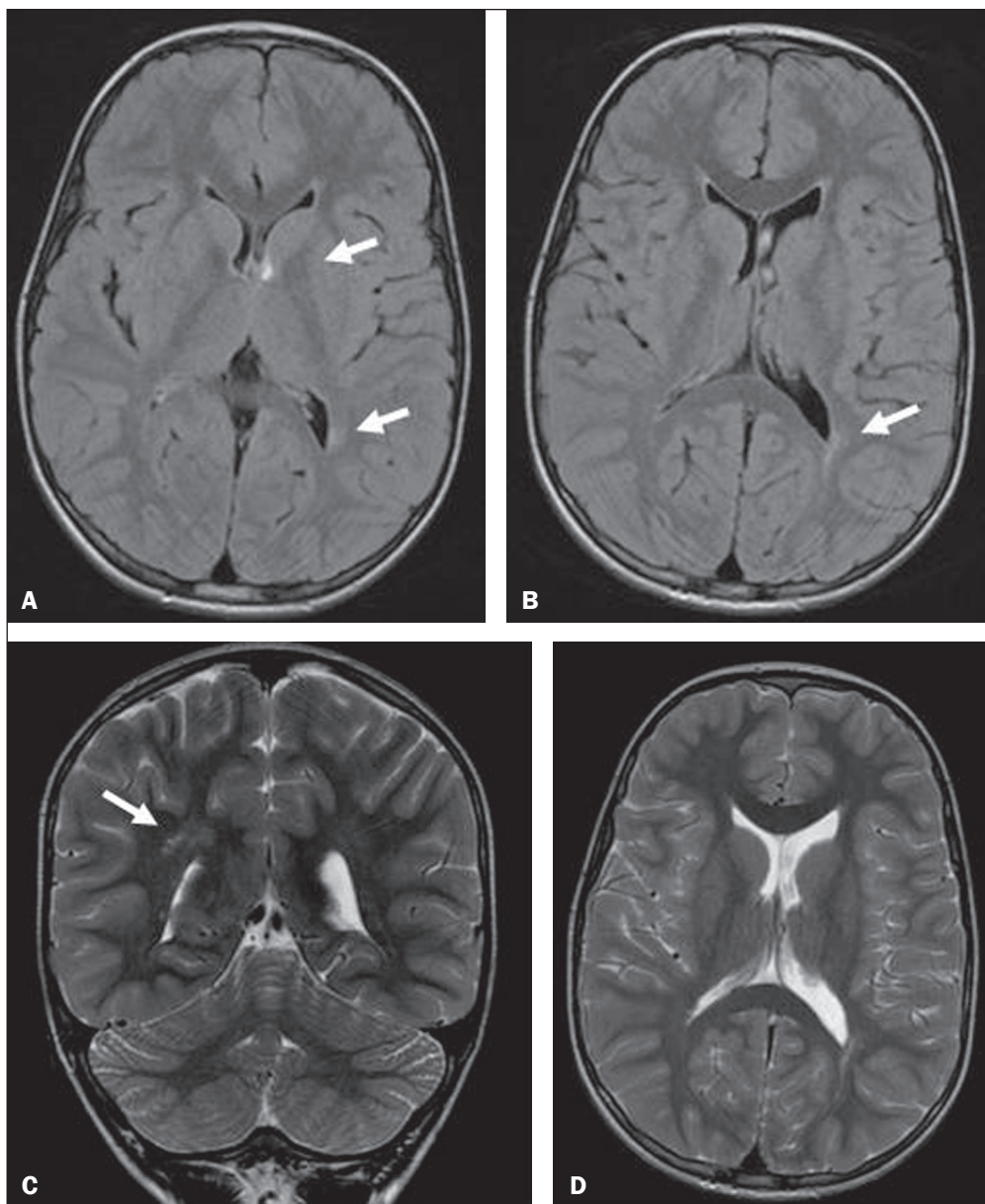
Os escolares que tiveram hemorragia intracraniana mostraram maior chance de apresentar alteração do tamanho do ventrículo cerebral do que os do grupo controle (OR = 7,8; intervalo de confiança 95%: 0,38–15,0;  $p = 0,18$ ). Com relação à presença de lesão parenquimatosa, os recém-nascidos com hemorragia intracraniana também tiveram maior chance de apresentá-la do que os do

grupo controle (OR = 5,4; intervalo de confiança 95%: 0,25–125,58;  $p = 0,28$ ).

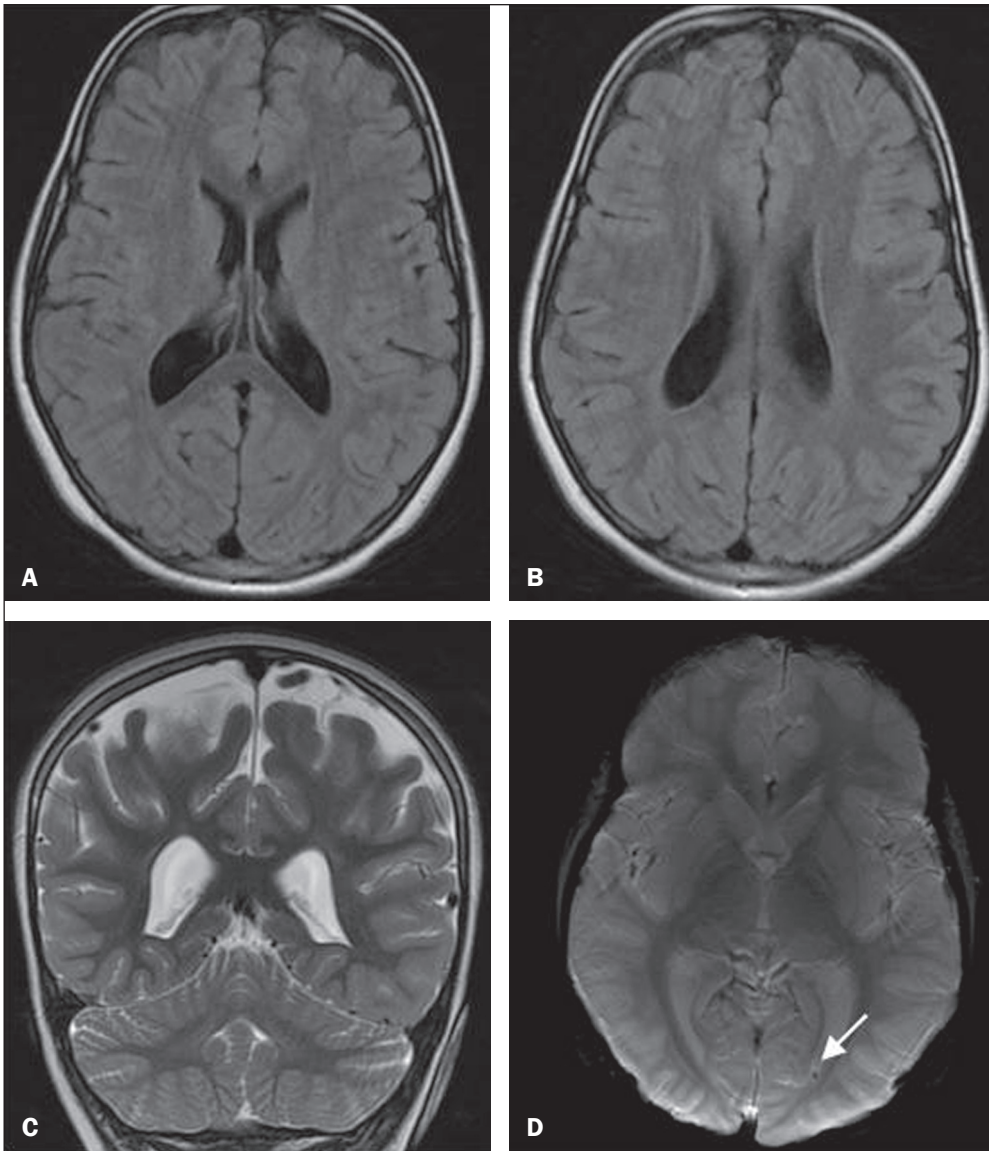
O índice kappa obtido para se avaliar a discrepância entre os laudos das RMs de crânio dadas pelos dois radiologistas foi 0,741 ( $p = 0,001$ ), mostrando concordância substancial entre eles.

## DISCUSSÃO

A maioria dos trabalhos levantados relaciona o acompanhamento por imagem de crianças que apresentaram hemorragia intracraniana somente no período da internação, como o realizado por Dyet et al.<sup>(7)</sup>, ou os trabalhos em que a avaliação se dava até a fase escolar ou adolescência, quando era realizada avaliação neuropsicológica e comportamental, e não por método de imagem, como o realizado por Luu et al.<sup>(8)</sup>, em que fazia avaliação comportamental dos pacientes aos 12 anos de idade. Não há



**Figura 2.** Assimetria ventricular (ventrículo lateral esquerdo maior que o direito) e focos de gliose periventricular (setas). Sequências utilizadas na RM de crânio: axial FLAIR (A,B), coronal T2 (C) e axial T2 (D), sem uso de gadolínio e sedação. Na USTF o recém-nascido apresentou hemorragia intracraniana grau II (hemorragia subependimária associada à presença de coágulos intraventriculares).



**Figura 3.** Dilatação ventricular simétrica e foco de degradação da hemoglobina periventricular (seta). Sequências utilizadas na RM de crânio: axial FLAIR (A,B), coronal T2 (C) e axial SWI (D), sem uso de gadolínio e sedação. Na USTF o recém-nascido apresentou hemorragia intracraniana grau III.

correlação clara entre o tempo de vida pós-natal, o grau da hemorragia intracraniana/lesão pós-natal e a lesão observada na idade escolar.

No presente estudo, entre os achados das RMs de crânio observados nos escolares, um paciente apresentou dilatação ventricular associada a focos periventriculares de degradação da hemoglobina, como resultado de hemorragia intracraniana grau III perinatal sofrida. No exame de USTF perinatal, este paciente apresentava hemorragia intracraniana associada a dilatação ventricular, sem extensão ao parênquima cerebral adjacente, justificando a dilatação ventricular na RM de crânio. Os focos de resíduos de sangramento periventriculares na RM podem ser justificados ou pela menor sensibilidade da USTF comparada à RM, como demonstraram Childs et al.<sup>(9)</sup>, em seu trabalho, ou por pequenas áreas de infarto venoso periventricular, como descrito anteriormente neste trabalho. Os demais pacientes que mostraram alterações parenquimatosas na RM de crânio apresentaram discretos focos de

gliose periventricular e USTF perinatal com hemorragia graus I e II, o que não era esperado, pois nesses graus não há relatos de extensão parenquimatosa da hemorragia. Esses achados podem ser justificados, pois discretas alterações isquêmicas da substância branca podem não ser vistas na USTF e sim na RM de crânio<sup>(10,11)</sup>. Um trabalho desenvolvido por Debillon et al.<sup>(12)</sup> mostrou que a USTF tinha grande eficiência em detectar lesões graves da substância branca, mas a RM de crânio era necessária para o diagnóstico das lesões menos graves.

Um achado que nos chamou a atenção foi o número de pacientes com hemorragia intracraniana que apresentaram assimetria ventricular na RM de crânio. Este achado, que muitas vezes é descrito rotineiramente como alteração constitucional, não foi encontrado nos pacientes do grupo controle e nem relatado na literatura, uma questão digna de posterior investigação. O achado de assimetria ventricular, quando descrito em exames realizados por outras causas, tal como a tomografia computadorizada de

crânio, deve suscitar ao pediatra investigação mais minuciosa pela RM de crânio, principalmente para os pequenos focos de gliose e resíduos de sangramento<sup>(13)</sup>, que, quando presentes, podem indicar, na história patológica pregressa, a presença de hemorragia intracraniana ao nascimento.

Um grande número de pacientes que apresentaram hemorragia intracraniana na USTF não tinha alteração detectável na RM de crânio. Isto era esperado em pacientes que apresentaram hemorragia intracraniana graus I e II, mais leves, e que normalmente não deixam sequelas, conforme descrito anteriormente neste estudo. No entanto, pacientes que apresentaram hemorragia intracraniana graus III e IV também apresentaram RM de crânio normal. Isto pode ser explicado por mecanismos adaptativos do cérebro em desenvolvimento e deve servir para estimular pesquisas a respeito deste tema, como sugeriram Ment et al.<sup>(14)</sup>, em seu trabalho.

## CONCLUSÃO

Os achados de dilatação e assimetria ventricular e de lesão parenquimatosa sugerem alterações morfológicas isoladas que, apesar de serem observadas na idade escolar nos pacientes que tiveram hemorragia intracraniana perinatal, não constituem sinais de comprometimento neurológico detectável, embora tenham chance 7,8 e 5,4 vezes maior, respectivamente, de serem encontradas na RM de crânio.

## REFERÊNCIAS

1. Shah NA, Wusthoff CJ. Intracranial hemorrhage in the neonate. *Neonatal Netw.* 2016;35:67–71.

2. Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, et al. Risk factors of intracranial hemorrhage in premature neonates. *Acta Med Iran.* 2014;52:687–9.
3. Glass HC, Bonifacio SL, Peloquin S, et al. Neurocritical care for neonates. *Neurocrit Care.* 2010;12:421–9.
4. Osborn AG. Diagnóstico neurorradiológico. Rio de Janeiro, RJ: Revinter; 1999.
5. Saunders DE, Thompson C, Gunny R, et al. Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol.* 2007;37:789–97.
6. Raschle N, Zuk J, Ortiz-Mantilla S, et al. Pediatric neuroimaging in early childhood and infancy: challenges and practical guidelines. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1252:43–50.
7. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics.* 2006;118:536–48.
8. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, et al. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics.* 2009;123:1037–44.
9. Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol.* 2001;56:647–55.
10. Groenendaal F, de Vries LS. Fifty years of brain imaging in neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Pediatr Res.* 2017;81:150–5.
11. de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. *Neuropediatrics.* 2015;46:234–41.
12. Debillon T, N'Guyen S, Muet A, et al. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F275–9.
13. Anzalone N, Scotti R, Riva R. Neuroradiologic differential diagnosis of cerebral intraparenchymal hemorrhage. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 1:S3–5.
14. Ment LR, Schneider KC, Ainley MA, et al. Adaptive mechanisms of developing brain. The neuroradiologic assessment of the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2000;27:303–23.