

PREMATURIDADE E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica

dionisialamonica@usp.br

Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru
da Universidade de São Paulo FOB-USP - São Paulo, Brasil

Camila da Costa Ribeiro

camilaribeiro@usp.br

Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru
da Universidade de São Paulo FOB-USP - São Paulo, Brasil

<https://doi.org/10.34629/ipl.eselx.cap.livros.114>

Resumo

O nascimento prematuro é considerado uma condição de risco para alterações do desenvolvimento. Crianças nascidas prematuras podem ter seu desenvolvimento dentro de critérios normativos. Entretanto, pela condição de risco é fundamental que estas sejam acompanhadas por equipes técnicas quanto aos marcos do desenvolvimento. Este capítulo de revisão de literatura abordará algumas etapas do desenvolvimento do sistema nervoso central, o substrato neuropatológico e os processos desmaturacionais que podem ocorrer. Os estudos aqui reportados apresentam as possibilidades de insultos neurológicos nas crianças nascidas prematuras com consequências diversas para o desempenho motor, linguístico e cognitivo.

Palavras Chave: Prematuridade; Desenvolvimento Infantil; Transtornos do Neurodesenvolvimento

Prematuridade e o sistema nervoso central

O sistema nervoso central (SNC) infantil apresenta um dinamismo evolutivo muito intenso e o desenvolvimento de determinada função depende do amadurecimento de seu substrato neural anatômico correspondente. Tal amadurecimento decorre fundamentalmente de eventos aditivos/progressivos (proliferação e migração neuronal, organização e mielinização) e substrativos/regressivos (morte neuronal/apoptose, retração axonal e degeneração sináptica) (Reed, 2005; Zomignani, Zambelli, & Antonio, 2009; Moura-Ribeiro, 2012).

Corticoneurogênese refere-se ao processo de desenvolvimento neural e à conectividade entre as várias camadas do cérebro (Adams-Chapman, 2009). A matriz germinativa representa o remanescente da zona germinativa; entre a 10^a até a 24^a semanas de gestação. Esta região celular é a fonte de precursores neuronais. Após 24^a semanas de gestação, a migração neuronal se completou, mas a matriz germinativa provê precursores gliais que se tornarão oligodendrócitos e astrócitos. Neste estágio tardio da gliogênese, os astrócitos migram às camadas superiores corticais e são cruciais para a sobrevivência neuronal e o desenvolvimento normal do córtex cerebral (Volpe, 2019). Os neurônios subcorticais são detetáveis já na décima semana de gestação, no entanto a proliferação neuronal continua no decorrer da gestação e o processo de maturação continua até o final da gestação (Adams-Chapman, 2009).

A proliferação neuronal ocorre a partir da zona ventricular e sub-ventricular, produzida por divisões celulares, entre o segundo e o quarto mês de gestação, com rápido crescimento do número de células nervosas. A migração tem pico de atividade entre o terceiro e quinto mês de gestação, quando as células nervosas já formadas migram de seus locais de origem para locais nos quais exercerão suas funções ao longo da vida. Nessa fase, inicia-se a organização das colunas do córtex cerebral (Reed, 2005). A organização começa aproximadamente aos cinco meses de gestação e continua até alguns anos após o nascimento. Nesse período, os eventos mais importantes são: alinhamento e orientação dos neurônios, sinaptogênese, ramificações dendríticas e axonais, morte celular e eliminação seletiva de algumas sinapses, além de proliferação e diferenciação glial. Aproximadamente, no segundo trimestre de gestação e estendendo-se até a vida adulta, ocorre a mielinização, caracterizada pela formação de uma membrana de mielina ao redor dos axônios. Conjuntamente ocorre proliferação, diferenciação e alinhamento dos oligodendrócitos (Zomigani et al., 2009; Moura-Ribeiro, 2012). Durante as últimas cinco semanas de gestação, há um aumento significativo nas conexões dendríticas e na formação de sulcos (Adams-Chapman, 2009).

A mielinização começa em diferentes regiões do cérebro em diferentes momentos no período fetal ou infantil e progride em diferentes ritmos em uma ordem hierárquica, desde os sistemas sensoriais e motores específicos no cérebro fetal até regiões com funções associativas de nível superior no cérebro infantil e etapas posteriores (Haynes, Sleeper, Volpe, & Kineey, 2013).

Volpe (2019) relatou que o substrato neuropatológico em prematuros pode consistir em uma combinação de lesão cerebral da substância branca e, principalmente, a eventos subsequentes de desmaturação da substância branca e estruturas neuroaxonais. Informou que a desmaturação que pode ocorrer em bebês prematuros envolve múltiplos eventos ativos que ocorrem durante o período que compreende da 20^a a 40^a semana gestacional e além. Os principais componentes envolvidos incluem a linhagem oligodendroglial, especialmente os pré-oligodendrócitos, axônios da substância branca, córtex cerebral, tálamo e gânglios da base. Além disto, microglia e astrócitos, especialmente da substância branca estão envolvidos de modo relevante, tanto no desenvolvimento normativo quanto na desmaturação.

Do ponto de vista estrutural, o nascimento prematuro pode interferir particularmente nas fases de multiplicação glial, migração neuronal e organização (Marba, Rosa, & Caldas, 2012). Assim, cada fase do desenvolvimento e crescimento cerebral tem seu tempo e não ocorre individualmente, sobrepondo-se à evolução da gestação.

O nascimento prematuro interrompe a evolução normal desses eventos e as crianças nascidas prematuramente são consideradas de risco em relação ao neurodesenvolvimento (Moura-Ribeiro, 2012; Back, 2017). Isso acontece devido à vulnerabilidade cerebral do prematuro, o que pode levar a anormalidades anatômicas estruturais e funcionais, mais frequentes nessas crianças do que nas nascidas a termo (Anderson, De Luca, Hutchinson, Spencer-Smith, Roberts, & Doyle, 2011; Hinojosa-Rodríguez, Harmony, Carrillo-Prado, Van Horn, Irimia, Torgerson, & Jacokes, 2017; Gozdas, Parikh, Merhar, Tkach, He, & Holland, 2018).

Desta forma, o parto prematuro pode interferir causando alterações anatômicas, estruturais e funcionais do cérebro, devido à interrupção das etapas de desenvolvimento pré-natal. Tais alterações podem causar interferências no neurodesenvolvimento, tornando estes indivíduos sujeitos a problemas cognitivos, linguísticos e motores, com repercussões para toda a vida.

A lesão cerebral perinatal afeta bebês nascidos em todas as idades gestacionais, entretanto sua incidência e morbidade aumenta com a diminuição da idade gestacional e peso (Back, 2017; Novac, Ozen, & Burd, 2018) e, a neuropatologia da lesão cerebral pode diferir em função da idade gestacional (Laptook, 2016).

Cabe salientar, conforme reportou Ramenghi (2015) que os prematuros tardios também apresentam vulnerabilidade para insultos cerebrais, podendo desenvolver qualquer tipo de lesão cerebral, tanto aquelas que afetam os bebês mais prematuros, como as hemorragias intraventriculares quanto as lesões mais comuns que afetam os bebês nascidos a termo, como asfixia e acidente vascular cerebral. Relatou, em outras palavras, que não há um marco maturacional específico, embora devam supor sua conectividade cerebral nesse período e o volume cortical esteja aumentando significativamente. Deve-se ressaltar, entretanto, que há a possibilidade de que bebês nascidos prematuros possam apresentar comprometimentos clínicos neurológicos mesmo na ausência de lesões cerebrais morfológicas reconhecidas.

O desenvolvimento cerebral alterado e as lesões cerebrais em prematuros têm sido descritos, ligados à conexão de rede de neurônios (Gozdas et al., 2018); e o resultado do desenvolvimento neurológico dos bebês que sofrem lesão cerebral neonatal depende da própria lesão e de como esta lesão irá interferir na anatomia funcional ainda em desenvolvimento (Raybaud, Ahmad, Rastegar, Shroff, & Al Nassar, 2013).

O mecanismo subjacente da lesão envolve um insulto inicial ao cérebro fetal vulnerável e em desenvolvimento, geralmente de natureza hipóxico-isquêmica, hemorrágica ou infecciosa, que pode ser desencadeada em cascata de eventos e levar a agravos cerebrais (Raybaud et al., 2013; Novac et al., 2018), marcadas por excitotoxicidade neuronal, apoptose celular e ativação microglial (Novac et al., 2018).

Uma grande lacuna no conhecimento é a neuropatologia da lesão hipóxico-isquêmica em prematuros moderados e tardios; é principalmente necrose neuronal seletiva ou uma interrupção da maturação do pré-oligodendrócito ou alguma combinação dos dois (Laaptop, 2016).

As principais entidades mórbidas relacionadas ao nascimento prematuro são: hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV), síndrome do desconforto respiratório (SDR), displasia broncopulmonar, sepse, enterocolite necrosante, persistência do canal arterial, e retinopatia da prematuridade (Silveira & Procianoy, 2005; Gonçalves, 2012).

As lesões cerebrais no recém-nascido pré-termo são múltiplas, e a hemorragia peri-intraventricular (HPIV) permanece a lesão mais descrita e conhecida, principalmente a da matriz germinativa, podendo evoluir, nos casos mais graves, para sangramento dentro do sistema ventricular adjacente ou para a substância branca periventricular (Silveira & Procianoy, 2005). A presença dessas lesões hemorrágicas e de infarto hemorrágico parenquimatoso são mais frequentes em neonatos pré-termo com idade gestacional inferior a 28 semanas.

As hemorragias peri e intraventriculares (HPIV) são as formas mais comuns de hemorragias intracraniana em lactentes prematuros (Hino-

josa-Rodríguez et al., 2017). Representa um grande problema, dada sua frequência, gravidade e prognóstico. Estudos têm mostrado a frequência de 13 a 29,8% em recém-nascidos prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional e até 44% dentre todos os nascidos prematuros (Moura-Ribeiro, 2012).

A classificação da HPIV é tradicionalmente baseada no sistema de classificação de Papile (Payne, Hintz, Hibbs, Walsh, Vohr, Bann, & Wilson-Costello, 2013). Descreve um sangramento que se origina na matriz germinativa subependimária e se rompe através do ventrículo lateral. É classificada em quatro categorias (graus), podendo ser uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica. Grau I: localizada somente na matriz germinativa; Grau II: hemorragia intraventricular com tamanho dos ventrículos normais; Grau III: hemorragia intraventricular com dilatação ventricular aguda; Grau IV: hemorragia intraventricular com comprometimento do parênquima cerebral.

Brezan et al. (2012) realizaram um estudo com objetivo determinar a prevalência e a proporção dos principais tipos de hemorragias intracranianas diagnosticadas por ultrassonografia transfontanelar (USTF) em prematuros. A prevalência de todos os tipos de hemorragias intracranianas foi de 20,4%. O tipo mais prevalente foi a hemorragia peri-intraventricular: 40% de grau I e 33% de grau II, sem grandes sequelas neurológicas. Sequelas neurológicas graves foram associadas com o grau III e o grau IV. Entretanto informaram que a correlação entre lesão e sequela foi estatisticamente significativa apenas para as hemorragias de grau IV. O estudo de Payne e colaboradores (2013), envolvendo crianças nascidas com menos de 27 semanas gestacionais também demonstrou que os graus I e II não foram associadas a risco aumentado de comprometimento do desenvolvimento neurológico aos dois anos de idade. No entanto, cerca de 60% destes pré-termos com hemorragias de grau III e IV desenvolveram sequelas importantes com reflexo para o neurodesenvolvimento (Payne et al., 2013).

A principal anormalidade neuropatológica não hemorrágica na substância branca cerebral em prematuros é a leucomalácia periventricular (LPV) (Volpe, 2017). A lesão da substância branca inclui um espectro de alterações que vai da necrose focal cística (leucomalácia periventricular cística) aos distúrbios difusos da mielinização (leucomalácia periventricular difusa), ocorrendo lesão simétrica subjacente aos ventrículos laterais e nos cornos anterior, lateral e posterior (Marba et al., 2012).

A LPV é na atualidade, a causa mais importante de lesão cerebral no lactente prematuro, determinando sequelas ao neurodesenvolvimento. Tem como principal sequela a paralisia cerebral do tipo diplegia espástica (Tang-Wai, Webster, & Shevell, 2006; Resch, Resch, Maurer, & Mueller, 2011; Resch, Resch, Maurer-Fellbaum, Pichler-Stachl, Ric-

cabona, Hofer, & Urlesberger, 2015). A LPV é definida como lesão da substância branca cerebral profunda que pode ser vista por dois padrões característicos: necrose periventricular focal e lesão difusa da substância branca cerebral (Novac et al., 2018).

A patologia predominante subjacente à LPV é uma parada na linhagem de oligodendrócitos no estágio pré-oligodendrócito e resulta em mielinização cerebral reduzida. Para o bebê prematuro extremo (<29 semanas de gestação), o pré-oligodendrócito representa a maior parte da população de oligodendrócitos e é extremamente sensível à hipóxia-isquemia e inflamação, que representam gatilhos para o início da lesão da substância branca (Laptook, 2016).

A LPV afeta particularmente as fibras descendentes do trato corticoespinal e fibras de associação das funções visuais, auditivas e somestésicas. A topografia da lesão inclui a região da substância branca cerebral na qual atravessa as fibras descendentes do córtex motor. A lesão dos neurônios da placa subcortical ou uma tardia migração de astrócitos na organização das camadas corticais superficiais podem explicar os possíveis papéis da LPV na deficiente organização neuronal cortical, o que, por vezes, traduz impacto subsequente na função cognitiva. Lesões neuronal-axonais estão presentes em 30-40% dos casos de LPV confirmados por necropsia (Volpe, 2019). Ocorre em 7 a 26% dos prematuros com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas. Lamônica e Ferraz (2007) realizaram um estudo para verificar o desempenho de crianças nascidas prematuras com LPV e diagnóstico de paralisia cerebral do tipo diplegia espástica quanto às habilidades psicolinguísticas. Os autores informaram que houve correlação entre o grau do distúrbio motor e o desempenho psicolinguístico.

Apesar da utilização consagrada do termo LPV, Volpe (2017) apresentou que este termo deveria ser substituído por “lesão da substância branca cerebral” e não LPV, pois este termo abrange todas as variedades de anormalidade cerebral não hemorrágica da substância branca, com ou sem necrose focal.

Volpe (2011) apresentou que a LPV é frequentemente acompanhada de doença neuronal/axonal, afetando a substância branca cerebral, tálamo, gânglios de base, córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo, informando que esta constelação de LPV e doença neuronal/axonal é suficientemente distinta para ser denominada “encefalopatia da prematuridade”.

A encefalopatia hipóxica isquêmica (EHI) é o resultado de lesão cerebral anóxica grave durante o período neonatal e acompanha a morbidade ao longo da vida, incluindo paralisia cerebral e mortalidade prematura (Adstamongkonkul, Hess, 2017). É a terceira causa de mortalidade neonatal, sendo a prematuridade e a sepse/pneumonia as principais causas (Dixon, Reis, Ho, Tang, & Zhang, 2015; Adstamongkonkul,

Hess, 2017).

Um aspecto importante da patogênese da EHI é a desregulação do fluxo cerebral. A regulação do fluxo cerebrovascular não depende da pressão arterial e há um mecanismo de autorregulação que mantém o fluxo constante. Na situação de asfixia, com a ocorrência de hipoxemia, hipercapnia e outros fatores, esta autorregulação é afetada e o fluxo sanguíneo cerebral passa a depender fundamentalmente da pressão arterial sistêmica.

Novac et al. (2019) apresentaram que o feto prematuro possui um sistema de autorregulação cerebrovascular imaturo e exibe uma circulação passiva por pressão. Quando confrontados com um período de hipóxia ou hipotensão sistêmica, os fetos prematuros são incapazes de sustentar o aumento da perfusão cerebral, o que os torna mais propensos a hipóxia-isquemia e lesão neurológica. Além deste mecanismo dependente do fluxo cerebrovascular, existem outros mecanismos importantes. A falha do mecanismo energético para a produção de produtos de alto conteúdo energético, a inativação dos neurotransmissores excitatórios, termina por criar uma cascata bioquímica, cujo produto final é a morte neuronal. A falha energética produz a despolarização cerebral, permitindo um fluxo intracelular de cálcio que por sua vez vai inativar o óxido nítrico sintetase e produzir radicais livres, cujo resultado final é a morte neuronal (Adstamongkonkul, Hess, 2017).

A encefalopatia da prematuridade compreende lesões combinadas da substância cinzenta e branca subjacentes a lesão cerebral pré-termo, incluindo LPV, resultantes dos efeitos da hipóxia-isquemia, infecção/inflamação e outros insultos que levam a toxidades combinadas, atribuíveis ao glutamato, radicais livres e citocinas. Sua fisiopatologia envolve, então, estresse oxidativo, falha na produção de energia mitocondrial, excotoxicidade glutamérgica e morte celular (Haynes et al., 2013; Adstamongkonkul, Hess, 2017).

A incidência de EHI é de 1 a 8 por 1.000 nascidos vivos nos países desenvolvidos, com taxas de até 26 por 1.000 nascidos vivos nos países em desenvolvimento (Kurunczuk, White-Koning, & Badawi, 2010; Douglas-Escobar, Weiss, 2015; Papazian, 2018). As manifestações clínicas incluem sintomas agudos, alteração do nível de consciência com ou sem convulsões, dificuldades respiratórias, alteração de tônus muscular e reflexos primitivos, distúrbios metabólicos, além de outras condições, como paralisia cerebral, deficiência intelectual, dificuldades de aprendizagem e epilepsia (Douglas-Escobar, Weiss, 2015; Dixon et al., 2015; Papazian, 2018).

Haynes e colaboradores (2013) apresentaram que dada a heterogeneidade e as diversas combinações das lesões que compõem a encefalopatia da prematuridade, bem como o momento específico do(s) insulto(s) nas épocas pré-termo inicial, média ou tardia, na segunda

metade da gestação, não surpreende que o espectro das anormalidades do desenvolvimento neurológico nos sobreviventes prematuros são amplas e incluem, muitas vezes, uma combinação de défices envolvendo comprometimentos cognitivos, motores, auditivos e visuais, as funções executivas e também a ocorrência de comportamentos do espectro autista.

Os danos à substância cinzenta, na encefalopatia da prematuridade, em regiões críticas para um maior processamento cognitivo são considerados, em grande parte responsáveis, por défices intelectuais em sobreviventes prematuros. Das estruturas da substância cinzenta, o tálamo, está criticamente envolvido na cognição por meio de extensas interconexões com o córtex cerebral (Haynes et al., 2013). A lesão talâmica em prematuros ocorre em pelo menos quatro padrões diferentes: gliose difusa com ou sem perda neuronal; microinfartos com perda neuronal focal; macroinfartos na distribuição da artéria cerebral posterior e status marmoratus (Ligam, Hayne, Foljeth, Liu, Yang, Volpe, & Kinney, 2009). Esses diferentes padrões provavelmente refletem mecanismos separados, incluindo hipóxia-isquemia difusa e embolia arterial focal, bem como possíveis características temporais diferentes dos insultos.

As formas clínicas da encefalopatia podem se manifestar de forma leve, moderada ou grave. Na forma leve, a recuperação pode ser total, mas cerca de 25% apresentarão alterações psicomotoras. Na forma moderada, de 10 a 20%, apresentarão sequelas neurológicas leves; de 10 a 25% sequelas neurológicas moderadas e de 30-50% sequelas neurológicas graves. Na forma grave, até 80% dos recém-nascidos sobrevivem e desenvolvem sequelas neurológicas graves, 10-20% sequelas neurológicas moderadas e 10% sequelas neurológicas leves. As sequelas previstas são paralisia cerebral, deficiência intelectual; convulsões, deficiência visual e/ou auditiva (Papazian, 2018).

Quanto à correlação clínico-patológica, Volpe (1995) apresentou que na necrose neuronal seletiva há alterações no nível de consciência, convulsões e hipotonia, quadriparesia espástica e alterações cognitivas; o status marmoratus: clinicamente se apresenta com quadriparesia espástica com alterações cognitivas, pois esta lesão frequentemente se associa com isquemia cortical; na necrose parassagital há o envolvimento principalmente das extremidades proximais e os défices intelectuais se relacionam particularmente com as lesões localizadas posteriormente (regiões parieto-occipital-temporal), regiões estas importantes para o desenvolvimento da linguagem e funções auditivas e visuais; na necrose focal ou multifocal as manifestações dependem da localização da lesão, mas geralmente ocorrem convulsões focais em 80% a 85% dos recém-nascidos com infarto cerebral unilateral (convulsão focal contralateral a lesão), hemiparesia e alterações cognitivas

em 30% dos casos; na leucomalácia periventricular verifica-se diplegia espástica e alterações visuais frequentes, interferindo nos processos de aprendizagem e desenvolvimento da linguagem.

A identificação de eventos hipóxicos-isquêmicos/asfíxiais perinatais em bebês prematuros é um desafio em comparação com a identificação desses eventos em nascidos a termo. Para o bebê prematuro extremo serão necessários critérios diferentes para complementar a evidência de troca gasosa placentária-fetal prejudicada, porque o exame clínico fornece poucas informações sobre a presença ou ausência de disfunção neurológica, a menos que a condição seja extrema. As terapias neuroprotetoras estendidas por intervalos de tempo mais longos podem ser apropriadas para bebês prematuros extremos com risco de lesão por múltiplas morbidades da prematuridade (Laptook, 2016).

Devido a essa variedade de apresentações histopatológicas, o estudo da encefalopatia da prematuridade é complexo e intrincado, especialmente considerando que um único padrão neuropatológico pode ser um "mecanismo patogênético" para o desenvolvimento de outras lesões cerebrais, incluindo lesões remotas (Volpe, 2011). Como resultado, são observados padrões mistos com duas ou mais lesões em diferentes estágios e com evolução diferente em cada tipo, descrevendo um caso "verdadeiro" de encefalopatia da prematuridade (Volpe, 2017).

O acidente vascular cerebral (AVC) perinatal pode ser dividido em AVC isquêmico arterial perinatal (AVCI) e trombose sinovenosa cerebral (TSC), responsável por 70% e 10% dos casos, respectivamente. Os 20% restantes dos derrames perinatais são de hemorragia intracerebral (Benders, Groenendaal, Uiterwaal, & de Vries, 2008; Novac et al., 2018). Os estudos sobre AVCI se concentram em bebês a termo ou prematuros tardios; no entanto, os prematuros nascidos em qualquer idade gestacional, também podem sofrer AVC devido a oclusão arterial (AVCI) ou venoso (TSC) (Benders et al., 2008).

O acidente vascular cerebral AVC perinatal isquêmico foi definido como "um grupo de condições heterogêneas em que há uma interrupção focal do fluxo sanguíneo cerebral secundário a trombose ou embolização venosa arterial ou cerebral, que ocorre entre a 20ª semanas de vida fetal até o 28º dia pós-natal" (Lehman, Rivkin, 2014).

Convulsões são os sintomas apresentados em até 95% dos casos dos nascidos a termo, com um atraso no início da convulsão por mais de 12 horas após o nascimento ou a presença de convulsão motora focal sendo preditores de AVC. Além das convulsões, quase dois terços apresentam sinais neurológicos difusos ou focais. Bebês prematuros podem apresentar sinais mais sutis, incluindo dificuldade respiratória ou apneia e dificuldades na alimentação (Lehman, Rivkin, 2014; Novac et al., 2018). Kirton (2013) apresentou que o AVC perinatal constitui a principal causa de paralisia cerebral hemiparética e a maioria dos

sobreviventes manifestarão sequelas neurológicas adicionais, incluindo deficiências intelectuais, comprometimento de linguagem, do comportamento e epilepsia.

Adam-Chapman (2009) relatou que o cerebelo tem um papel importante em muitas funções que afetam o funcionamento neurocognitivo, incluindo função cognitiva, habilidades motoras finas, coordenação e sequenciamento motor. Informou que os exames de neuroimagens mais aprimorados permitiu diagnosticar lesão cerebral e cerebelar em nascidos prematuros. Os volumes cerebelares foram reduzidos em todos os bebês com achados supratentoriais anormais do SNC e os lactentes com infarto hemorrágico periventricular tiveram volumes cerebrais reduzidos no hemisfério cerebelar contralateral (Adam-Chapman, 2009; Zomignani et al., 2009). Esses achados sugerem uma relação trófica entre o desenvolvimento de tecidos cerebrais e cerebelares, ou seja, parece haver uma relação importante entre lesão cerebral no córtex e o crescimento e desenvolvimento do cerebelo (Adam-Chapman, 2009).

A paralisia cerebral (PC) refere-se a um comprometimento motor heterogêneo observado em bebês nascidos em todas as idades gestacionais, mas é mais comum em bebês nascidos prematuros (Spittle, Morgan, Olsen, Novak, & Cheong, 2018). De acordo com Favrais et al. (2014) de 5 a 10% dos bebês nascidos prematuros irão desenvolver PC e de 25 a 50% apresentarão comprometimentos cognitivos e transtornos comportamentais. Douglas-Escobar e Weiss (2015) relataram que lesões na substância branca e cinzenta podem estar associadas a paralisia cerebral em nascidos prematuros. Vários estudos relacionam insultos cerebrais em prematuros com a PC (Silveira-Procyanoy, 2005; Tang-Way et al., 2006; Resch et al., 2011; Haynes et al., 2013; Payne et al., 2013; Favrais et al. 2014; Gozdas et al., 2018; Spittle et al., 2018; Volpe, 2019).

Favrais e colaboradores (2014) apresentaram que nas últimas décadas, houve um progresso considerável no manejo perinatal de recém-nascidos prematuros de alto risco, mudando o cenário de condições patológicas associadas a deficiências neurológicas, com tratamentos mais eficientes voltados a neuroproteção. Informaram que atualmente, as principais lesões destrutivas focais são menos comuns, e a lesão neuropatológica predominante refere-se a dano difuso da substância branca em bebês mais imaturos.

Os estudos aqui reportados apresentaram as possibilidades de insultos neurológicos nas crianças nascidas prematuras com consequências diversas relacionadas ao desempenho motor, linguístico, cognitivo e emocional. Além de refletir no processamento das informações auditivas, visuais e cinestésicas com interferência para os processos de aprendizagem e habilidades pessoal-social, socialização e autocui-

dados. Cabe ressaltar, entretanto, que as crianças nascidas prematuramente são de risco para tais alterações e há crianças nascidas nesta condição que apresentarão desenvolvimento normativo. Diante o exposto, reforça-se a importância do acompanhamento longitudinal, com estratégias de intervenção no sentido de minimizar os efeitos deletérios do nascimento prematuro.

Referências

Adams-Chapman I. (2009). Insults to the developing brain and impact on neurodevelopment outcome. *Journal of Communication Disorders*, 42(4), 256-262. doi: 10.1016 / j.jcomdis.2009.03.010

Adstamongkonkul, D., & Hess, D.C. (2017). Ischemic Conditioning and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a literature review. *Conditioning Medicine*, 1(1), 9-16.

Anderson, P. J., De Luca, C. R., Hutchinson, E., Spencer-Smith, M. M., Roberts, G., & Doyle, L. W. (2011). Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Developmental Neuropsychology*, 36, 57–73. doi: 10.1080/8756541.2011.541538

Back, S. A. (2017). White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 134(3), 331-349. doi: 10.1007 / s00401-017-1718-6.

Benders, M.J., Groenendaal, F., Uiterwaal, C. S., & de Vries, L. S. (2008) Perinatal Arterial Stroke in the Preterm Infant. *Seminars in Perinatology*, 32(5), 344-349. doi: 10.1053 / j.semperi.2008.07.003

Brezan, F., Ritivoiu, M., Dragan, A., Codreanu, I., Raducanu, D., Feier, D., & Anca, I. A. (2012). Preterm screening by transfontanelar ultrasound - results of a 5 years cohort study. *Medical Ultrasonography*, 14(3), 204-210.

Dixon, B. J., Reis, C., Ho, W. M., Tang, J., & Zhang, J. H. (2015). Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22368-22401. Doi:10.3390/ijms160922368

Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatrics*, *169*(4), 397-403. doi: 10.1001 / jamapediatrics.2014.3269

Favrais, G., Tourneux, P., Lopes, E., Durrmeyer, X., Gascoin, G., Ramful, D., Zana-Taieb, E., & Baud, O. (2014). Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*, *106*(3), 163-172. doi: 10.1159 / 000363492.

Gonçalves, M. C. P. (2012). Prematuridade. In: *Prematuridade: Desenvolvimento neurológico e motor: Avaliação e tratamento* (pp. 83-96). Rio de Janeiro, Revinter.

Gozdas, E., Parikh, N. A., Merhar, S. L., Tkach, J. A., He, L., & Holland, S.K. (2018). Altered functional network connectivity in preterm infants: antecedents of cognitive and motor impairments? *Brain Structure and Function*, *223*(8), 3665-3680. doi: 10.1007 / s00429-018-1707-0.

Haynes, R. L., Sleeper, L. A., Volpe, J. J., & Kineey, H. C. (2013). Neuro-pathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clinics in Perinatology*, *40*(4), 707-722. doi: 10.1016 / j.clp.2013.07.003

Hinojosa-Rodríguez M., Harmony T., Carrillo-Prado C., Van Horn, J. D., Irimia, A., Torgerson, C., & Jacokes, Z. (2017). Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clinical*, *14*(16), 355-368. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.015.

Kirton, A. (2013). Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatric Neurology*, *48*(2), 81-94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.001.

Kurinczuk, J. J., White-Koning, M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, *86*(6), 329-338. doi: 10.1016 / j.earlhum-dev.2010.05.010.

Lamônica, D. A. C., & Ferraz, M. D. P. (2007). Periventricular leukomalacia and spastic diplegia: implications in the psycholinguistic abilities. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, *19*(4), 357-362.

Laptook, A. R. (2016). Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology*, *43*(3), 529-545. doi: 10.1016 / j.clp.2016.04.010

Lehman, L. L., & Rivkin, M. J. (2014). Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatric Neurology*, 51(6), 760-768. doi: 10.1016 / j.pediatrneurol.2014.07.031.

Ligam, P., Hayne, R. L., Foljherth, R. D., Liu, L., Yang, M., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2009). Thalamic damage in periventricular leukomalacia: novel pathologic observations relevant to cognitive deficits in survivors of prematurity. *Pediatric Research*, 65(5), 524-529. doi: 10.1203 / PDR.0b013e3181998baf.

Marba, S. T. M., Rosa, I. R. M., & Caldas, J. P. S. (2012). Recém-nascido pré-termo na unidade de terapia intensiva. In T. J. S. Riechi and M. V. L. Moura-Ribeiro (Eds.), *Desenvolvimento da criança nascida pré-termo* (pp. 23-34). Rio de Janeiro: Revinter.

Moura-Ribeiro, M. V. L. (2012). Primeiras experiências e consequências no neurodesenvolvimento de crianças. In T. J. S. Riechi and M. V. L. Moura-Ribeiro (Eds.), *Desenvolvimento da criança nascida pré-termo* (pp. 3-8). Rio de Janeiro: Revinter.

Novak, C. M., Ozen, M., & Burd, I. (2018). Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, 45(2), 357-375. Doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015

Papazian, O. (2018). Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina (B Aires)*, 78(2), 36-41.

Payne, A. H., Hintz, S. R., Hibbs, A. M., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Bann, C. M., & Wilson-Costello, D. E. (2013). Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatrics*, 167, 451-459. doi: 10.1001 / jamapediatrics.2013.866.

Ramenghi, L. A. (2015). Late preterm babies and the risk of neurological damage. *Acta Biomedemica*, 86(1), 26-40.

Raybaud, C., Ahmad, T., Rastegar, N., Shroff, M., & Al Nassar, M. (2013). The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology*, 55(2), 23-40. doi: 10.1007 / s00234-013-1231-0.

Reed, U. C. (2005). O desenvolvimento normal do sistema nervoso central. In R. Nitrini and L. A. Bacheschi, (Eds.) *A neurologia que todo médico deve saber (2a ed)* (pp. 393-399). São Paulo: Atheneu.

Resch, B., Resch, E., Maurer, U., & Mueller, W. (2011). Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Pediatrics*, 159(6), 1049-1050. Doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.025.

Resch, B., Resch, E., Maurer-Fellbaum, U., Pichler-Stachl, E., Riccabona, M., Hofer, N., & Urlesberger, B. (2015). The whole spectrum of cystic periventricular leukomalacia of the preterm infant: results from a large consecutive case series. *Child Nervous System*, 31(9), 1527-1532. doi: 10.1007 / s00381-015-2786-3.

Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2005). Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria*, 81(1), S23-S32. doi: 10.2223/1297.

Spittle, A. J., Morgan, C., Olsen, J. E., Novak, I., & Cheong, J. L. Y. (2018). Early diagnosis and treatment of cerebral palsy in children with a history of preterm birth. *Clinics in Perinatology*, 45(3), 409-420. doi: 10.1016 / j.clp.2018.05.011.

Tang-Wai, R., Webster, R. I., & Shevell, M. I. (2006). A clinical and etiologic profile of spastic diplegia. *Pediatric Neurology*, 34(3), 212-218. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.027.

Volpe, J. J. (2019). Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatric Neurology*, 95, 42-66. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016

Volpe, J. J. (2011). Systemic inflammation, oligodendroglial maturation and the encephalopathy of prematurity. *Annals of Neurology*, 70(4), 525-529. doi: 10.1002 / ana.22533.

Volpe, J. J. (1995). Hypoxic-ischemic encephalopathy. In J. J. Volpe. *Neurology of newborn* (2^a ed) (pp 211-300). Philadelphia. Saunders Company.

Volpe, J. J. (2017). Confusions in nomenclature: "Periventricular Leukomalacia" and "White matter injury" – Identical, distinct, or overlapping? *Pediatric Neurology*, 73, 3-6. Doi: 10.1016 / j.pediatrneurol.2017.05.013.

Zomignani, A. P., Zambelli, H. J., & Antonio, M. (2009). Cerebral development in preterm newborn infants. *Revista Paulista de Pediatria*, 27(2), 198-203.

Agradecimentos

Parceria científica: Prof. Doutor Pedro Lopes dos Santos da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto e Prof. Doutora Marina Fuertes da Escola Superior de Educação do Instituto Politécnico de Lisboa.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)