



## Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso

*Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants*

Rita C. Silveira<sup>1</sup>, Renato S. Procianny<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar uma revisão crítica e atualizada sobre as lesões cerebrais isquêmicas no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso.

**Fontes de dados:** As referências foram obtidas através do banco de dados MEDLINE, sendo selecionadas as mais representativas a critério dos autores.

**Síntese dos dados:** A hemorragia com evolução para lesão isquêmica cerebral, a leucomalácia periventricular cística e a lesão difusa da substância branca cerebral são as lesões isquêmicas mais frequentes em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. Todas são doenças de causas multifatoriais, em que podem estar envolvidos fatores vasculares, hemodinâmicos, inflamatórios e infecciosos. São doenças que podem causar seqüelas neuropsicomotoras importantes e levar à paralisia cerebral e/ou déficit cognitivo e comportamental.

**Conclusões:** O diagnóstico precoce e uma estratégia terapêutica adequada podem minimizar as seqüelas causadas por essas doenças. A prevenção da prematuridade é a principal medida preventiva a ser tomada.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S23-S32: Hemorragia intracraniana, leucomalácia periventricular, prematuro, paralisia cerebral.*

### Abstract

**Objective:** To present a critical and up-to-date review of ischemic brain damage in premature, very low birth weight infants.

**Sources of data:** Articles were obtained by means of a search of the MEDLINE database, with those considered most representative by the authors being selected.

**Summary of the findings:** The most frequent ischemic injuries among preterm, very low birth weight neonates are hemorrhage progressing to with ischemic brain damage, cystic periventricular leukomalacia and diffuse lesions of the cerebral white matter. All of these conditions have multiple causative factors, which may include vascular, hemodynamic, inflammatory and infectious factors. These are disorders that can cause significant neuropsychomotor sequelae and lead to cerebral palsy and/or cognitive and behavioral deficits.

**Conclusions:** Early diagnosis and adequate management of the patient can minimize long-term problems caused by cerebral ischemic injuries. Prevention of premature labor and delivery is the most important prophylactic measure.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S23-S32: Intracranial hemorrhage, periventricular leukomalacia, premature infant, cerebral palsy.*

### Introdução

A significativa melhora nos cuidados intensivos aos recém-nascidos de muito baixo peso tem possibilitado maior sobrevida desses prematuros, e, com isso, algumas patologias pouco descritas anteriormente têm sido objeto de interesse crescente. As principais entidades mórbidas relacionadas a curto prazo ao nascimento prematuro são: doença de membrana hialina (DMH), displasia broncopulmonar, sepse, enterocolite necrosante, persistência do canal arterial, retinopatia da prematuridade, hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e leucomalácia periventricular (LPV)<sup>1</sup>.

As lesões cerebrais no recém-nascido pré-termo são múltiplas, e a HPIV permanece a lesão mais descrita e conhecida, principalmente a da matriz germinativa, podendo evoluir, nos casos mais graves, para sangramento para dentro do sistema ventricular adjacente ou para a substância branca periventricular<sup>2</sup>. A presença dessas lesões hemorrágicas e de infarto hemorrágico parenquimatoso são mais frequentes em neonatos pré-termo com idade gestacional inferior a 28 semanas<sup>3</sup>.

A LPV ocorre em 7 a 26% dos prematuros com peso de nascimento inferior a 1.500 g, sendo muito comum a paralisia cerebral (PC) como seqüela. A sua incidência é maior na medida em que se reduzem as taxas de mortalidade dos recém-nascidos de muito baixo peso<sup>4</sup>.

O risco de ocorrência dessas morbidades é inversamente relacionado com o peso de nascimento e a idade gestacional. A importância da HPIV e da LPV no prognóstico do desenvolvimento neuropsicomotor dos recém-

1. Doutora em Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Neonatologista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

2. Professor titular de Pediatria, UFRGS. Chefe do Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

**Como citar este artigo:** Silveira RC, Procianny RS. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S23-S32.

nascidos de muito baixo peso se tornou mais evidente à medida que os métodos diagnósticos ficaram mais sofisticados e os achados clínicos e epidemiológicos se tornaram mais conhecidos<sup>2,5</sup>.

Os recém-nascidos prematuros extremos que sobrevivem ao período neonatal apresentam risco elevado de alterações no neurodesenvolvimento a longo prazo. A incidência de PC é, aproximadamente, de dois recém-nascidos para cada 1.000 nascidos vivos. Embora a maioria dos casos de PC ocorra em nascidos a termo após insulto hipóxico-isquêmico cerebral ou outra etiologia não identificável, nos recém-nascidos pré-termo extremos, o risco relativo é 40 vezes maior para o desenvolvimento de PC<sup>6</sup>. Vale lembrar que, para esta revisão, empregamos a definição de pré-termo extremo como o recém-nascido cuja idade gestacional é inferior a 28 semanas completas e/ou apresenta peso de nascimento abaixo de 1.000 g.

As lesões isquêmicas cerebrais que envolvem a imaturidade do cérebro do recém-nascido são morbidades importante nesse período, merecendo uma revisão detalhada. Este artigo revisa algumas definições conceituais, a fisiopatologia, o diagnóstico, a prevenção, o tratamento e o prognóstico desse conjunto de achados genericamente descrito como lesão isquêmica cerebral do prematuro, que pode ser decorrente de uma lesão inicialmente hemorrágica ou de lesão da substância branca cerebral com evolução isquêmica desde o princípio, conhecida como leucoencefalopatia ou LPV<sup>2,7</sup>.

## **Lesão hemorrágica com evolução para lesão isquêmica cerebral**

### **Definições conceituais**

A lesão inicialmente hemorrágica é o caso típico da HPIV, complicação freqüente da prematuridade. Aproximadamente 26% dos recém-nascidos de muito baixo peso entre 501 g e 750 g e 12% daqueles entre 751 g e 1.000 g desenvolverão formas graves de hemorragia<sup>2</sup>. A hemorragia cerebral inicial do prematuro ocorre na matriz germinativa subependimal, uma área ricamente vascularizada que se localiza entre o núcleo caudado e o tálamo, ao nível do forame de Monro. A rede vascular que nutre a matriz germinativa é muito primitiva nas fases iniciais da gestação. Entre 26 e 34 semanas de idade gestacional, a parede vascular é constituída apenas de endotélio, não se observando musculatura lisa, elastina ou colágeno<sup>8</sup>.

Considera-se hemorragia intraventricular quando a hemorragia atinge os ventrículos laterais e pode haver sangramento em fossa posterior com conseqüente aracnoidite. A dilatação ventricular pós-hemorrágica é uma complicação freqüente, devido, provavelmente, ao comprometimento na reabsorção do líquido, em função da obstrução dos forames de Luschka & Magendie<sup>8</sup>.

A hemorragia parenquimatosa é a HPIV mais extensa, envolvendo a substância branca periventricular. Na evolução do quadro, pode haver desenvolvimento de cisto porencefálico no local da hemorragia original, sendo geralmente único, diferente dos cistos decorrentes da LPV<sup>9</sup>. Trata-se de

uma lesão inicialmente hemorrágica, mas diversos estudos evidenciam o infarto venoso como achado neuropatológico, ou seja, o hematoma subependimal causa obstrução ao fluxo sangüíneo venoso e a pressão intraventricular elevada libera substâncias vasoconstritoras no local, ambas situações promovendo isquemia cerebral como resultado final<sup>7</sup>.

### **Fisiopatologia**

A lesão inicial é o sangramento da microcirculação na matriz germinativa de etiologia multifatorial. A redução no fluxo sangüíneo dos vasos localizados na matriz germinativa é secundária à hipotensão sistêmica, que pode ocorrer na vida intra-uterina ou no período pós-natal. A elevação na pressão venosa também é um importante mecanismo intravascular de hemorragia. A circulação cerebral do recém-nascido doente é pressão-passiva, ou seja, o fluxo sangüíneo cerebral (FSC) depende diretamente da pressão arterial sistêmica. O cérebro do prematuro apresenta uma zona de bordo vascular na matriz germinativa, que é uma área muito vulnerável à lesão quando há queda da pressão de perfusão cerebral<sup>2,7</sup>.

Há associação clínica entre flutuações na pressão arterial sistêmica e a velocidade de FSC de recém-nascidos prematuros com DMH e ventilação mecânica com HPIV. A expansão rápida de volume ou a presença de complicações associadas, como pneumotórax e enfisema intersticial, promovem maior FSC e conseqüente HPIV<sup>10,11</sup>.

### **Diagnóstico**

#### *Diagnóstico clínico*

Os achados clínicos não são específicos de hemorragia cerebral. É freqüente a presença de abalos musculares, movimentos característicos de membros inferiores ("pedalar"), crises convulsivas, apnéia, palidez, déficit de perfusão periférica. A queda repentina do hematócrito e da hemoglobina, em associação ao achado de fontanela bregmática mais ampla, tensa ou abaulada, é altamente preditiva de HPIV. O quadro clínico de HPIV, usualmente, ocorre nas primeiras 72 horas de vida pós-natal ou até o final da primeira semana. A história característica é de um recém-nascido pré-termo, em insuficiência respiratória (DMH e/ou pneumonia congênita), necessidade de ventilação mecânica, que apresenta hipotensão sistêmica, palidez, ausência de resposta a estímulos, em semicoma ou coma, ou com crise convulsiva de etiologia definida como relacionada a problemas metabólicos e hipóxia cerebral. O déficit de perfusão periférica é comum, lembrando um quadro de choque séptico. A acidose metabólica e a hemorragia pulmonar são achados freqüentes.

As lesões inicialmente hemorrágicas podem ser assintomáticas. A hemorragia intracraniana, diagnosticada em *screening* de ultra-sonografia transfontanelar entre 3 e 5 dias de vida pós-natal, fornece o diagnóstico em 80% dos recém-nascidos, muitos desses assintomáticos (mais de 70% dos casos são diagnosticados somente à ultra-sonografia). No entanto, os recém-nascidos com HPIV grave freqüentemente apresentam sintomas, e o início da hemor-

ragia ocorre mais precocemente, muitas vezes nas primeiras 24 horas de vida, sendo as crises convulsivas a apresentação clínica mais observada<sup>1,2</sup>.

As convulsões secundárias à HPIV apresentam mau prognóstico e, geralmente, são associadas a quadros graves de hemorragia cerebral, com complicações parenquimatosas ou infarto hemorrágico periventricular. Ocorrem nos primeiros 3 dias de vida, em prematuros extremos muito doentes. Clinicamente, são tônicas, generalizadas, e o eletroencefalograma (EEG) é pobre, com dissociação entre os achados clínicos e eletroencefalográficos. Na fase aguda, pode evoluir para coma e morte.

#### *Ultra-sonografia (US) cerebral*

É o exame de eleição para o diagnóstico. Deve ser realizado em todos os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g, entre 3 e 5 dias de vida, e repetido semanalmente até a alta hospitalar, independentemente da presença de sintomas. A US cerebral é realizada através da fontanela anterior ou bregmática, preferencialmente com transdutor 7,5 MHz na rotina e transdutor 10-MHz quando há suspeita de alguma lesão menos freqüente. As imagens são gravadas em vídeo e podem ser impressas<sup>12</sup>. A realização de US cerebrais seriadas, após o diagnóstico, é importante no acompanhamento da lesão cerebral, para definir a extensão da hemorragia e a presença de dilatação ventricular pós-hemorrágica. Esta é uma condição grave, com necessidade de acompanhamento sistemático, a fim de esclarecer se a dilatação é transitória, estática ou progressiva<sup>12</sup>.

Os achados à US cerebral permitiram um método para classificação da hemorragia cerebral muito simples, ainda empregado nos dias de hoje<sup>13</sup>:

- Hemorragia pequena: graus I e II  
Grau I = hemorragia localizada somente na matriz germinativa.  
Grau II = hemorragia intraventricular com tamanho dos ventrículos normais.
- Hemorragia moderada: grau III  
Grau III = hemorragia intraventricular com dilatação ventricular aguda.
- Hemorragia grave: grau IV  
Grau IV = hemorragia intraventricular com comprometimento do parênquima cerebral.

Apesar dos avanços tecnológicos dos métodos de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) do encéfalo e a ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral, o mais empregado para o diagnóstico das lesões cerebrais no pré-termo é a ultra-sonografia transfontanelar, devido à facilidade de sua realização no leito, sem transportar o paciente até a radiologia, ao custo menos elevado do aparelho e à especificidade de diagnóstico, comparável à RNM<sup>3,9,12,14</sup>.

Atualmente, é possível relacionar algumas definições de lesões detectáveis pela US cerebral, com grande utilidade para o diagnóstico diferencial<sup>3,15,16</sup>:

- Hemorragia da matriz germinativa e região intraventricular não complicada: é a hemorragia para dentro da

camada germinativa ou ventrículos laterais, incluindo o pseudocisto subependimal, mas não está associada ao comprometimento periventricular, à dilatação ventricular com presença de líquido cefalorraquidiano no espaço, ao infarto hemorrágico parenquimal ou à perda de tecido cerebral.

- Pseudocisto subependimal: é uma degeneração cística próxima a uma camada germinativa hemorrágica, sem modificações císticas no parênquima cerebral adjacente.
- Infarto hemorrágico parenquimatoso: é uma imagem com ecodensidade muito aumentada próximo ao parênquima cerebral, na forma de um "V", que se estende até a margem ventricular, associada à hemorragia da matriz germinativa e da região intraventricular.
- Comprometimento periventricular: definido pela ecodensidade anormalmente aumentada na região da substância branca periventricular, sem hemorragia da matriz germinativa e região intraventricular ipsilateral.
- LPV cística: é a lesão cística adjacente à substância branca periventricular, que não é precedida por infarto hemorrágico parenquimatoso na região acometida. Esse tipo de lesão será abordado detalhadamente nesta revisão, posteriormente.
- Dilatação ventricular: é a dilatação do ventrículo lateral, com a presença de tanto volume de líquido cefalorraquidiano que a profundidade do corno frontal imediatamente anterior ao núcleo caudado é superior a 3 mm (percentil 97).
- Hidrocefalia pós-hemorrágica: é decorrente do aumento acentuado da pressão, devido à dilatação do ventrículo lateral, com excessivo volume de líquido cefalorraquidiano, que atinge largura de 5 mm ou mais (acima do percentil 97).
- Perda de tecido cerebral: é observada facilmente na US cerebral. A redução do tecido cerebral pode ser por LPV cística, infarto hemorrágico parenquimatoso decorrente de um cisto porencefálico ou alargamento irregular dos ventrículos laterais. Pode-se observar, também, atrofia cerebral generalizada.

#### **Prevenção**

As estratégias preventivas envolvem os cuidados pré-natais e perinatais, a fim de reduzir as taxas de nascimentos prematuros e proporcionar sobrevivência com qualidade. O *screening* pós-natal precoce para lesões cerebrais em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, população mais vulnerável, é de fundamental importância<sup>12</sup>.

No pré-natal, é importante o adequado manejo da gestação de alto risco, como nas situações em que a gestante se apresenta com diabetes, hipertensão arterial prévia e doença hipertensiva específica da gestação, nefropatias de diferentes etiologias, doença reumática, malformação uterina, entre outras situações graves que necessitam de assistência pré-natal especializada e acompanhamento clínico e laboratorial específico para cada uma dessas patologias<sup>17</sup>.

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), ou pré-eclâmpsia materna, está relacionada com uma incidência mais baixa de HPIV, comparada à incidência encontrada em neonatos de mães sem DHEG (8,2% versus 14%), provavelmente devido ao uso de sulfato de magnésio antenatal, o que aceleraria a maturação cerebral<sup>18,19</sup>. Os dados são controversos, tanto que alguns autores associam a administração de agentes tocolíticos em geral, incluindo sulfato de magnésio, com maior risco de hemorragia cerebral<sup>20,21</sup>.

O tipo de parto é importante na patogênese da hemorragia. Estudos evidenciaram maior risco de HPIV quando há fase ativa de trabalho de parto, propondo o parto via vaginal como de maior risco que o cesáreo. No entanto, ao controlar as variáveis de confusão, o papel da inflamação placentária, principalmente a vasculite fetal, assume sua real importância na gênese da HPIV<sup>22</sup>.

Os agentes farmacológicos mais estudados na prevenção pré-natal são: vitamina K endovenosa, fenobarbital e corticóides (betametasona). Os dados são controversos, apesar de existirem diversas publicações que avaliam riscos e benefícios desses fármacos administrados às mães<sup>17</sup>. O uso da vitamina K e do fenobarbital pré-natal não tem demonstrado vantagem para reduzir a incidência das lesões hemorrágicas no período neonatal. Em estudo multicêntrico com 600 gestações de prematuros entre 24 e 33 semanas, não houve diferença na incidência de HPIV nos grupos tratados com placebo e fenobarbital. É interessante notar que 58% e 59% das mães de cada grupo receberam betametasona antes do parto, demonstrando o efeito benéfico do corticóide antenatal<sup>17,23</sup>.

A administração de corticóide endovenoso antenatal parece eficaz. O uso de dose única de betametasona foi efetivo em reduzir a incidência de HPIV<sup>23</sup>. A corticoterapia pré-natal está relacionada com a redução de HPIV grave porque acelera a maturação da região da matriz germinativa, aumenta a pressão arterial sistêmica com melhor perfusão cerebral e parece relacionar-se a casos menos graves de DMH<sup>2</sup>. É recomendado um único curso de corticóide para todas as gestações entre 24 e 34 semanas e com risco de nascimento nas próximas 24 horas, porque reduz a incidência de DMH, de hemorragia cerebral e a mortalidade neonatal<sup>17,24</sup>.

As medidas preventivas pós-natais são muito estudadas, principalmente a administração de fenobarbital, indometacina e vitamina E, sem resultados compensadores, com exceção do uso da indometacina endovenosa<sup>25,26</sup>. O uso pós-natal do fenobarbital não foi efetivo na redução da HPIV.

A indometacina endovenosa tem sido empregada profilaticamente nas primeiras 24 horas de vida dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, preferencialmente entre 6 e 12 horas de vida, reduzindo a incidência de HPIV grave (graus III e IV), além de seu efeito no fechamento do canal arterial sintomático. As ações neuroprotetoras decorrem da inibição na produção de radicais livres pelo endotélio lesado da matriz germinativa e aceleração na maturação vascular na região da matriz

germinativa. Em modelos animais, a indometacina demonstrou uma ação moduladora das mudanças do FSC em resposta à agressão hipercárbica, com redução nos níveis séricos de prostaglandinas e maturação da microvasculatura da matriz germinativa<sup>25,26</sup>.

No seguimento desses recém-nascidos, os benefícios da indometacina não estão bem estabelecidos, não sendo observada redução na ocorrência de PC e de outras seqüelas neuromotoras nos pacientes tratados profilaticamente<sup>25</sup>. Seu emprego está particularmente indicado nos prematuros em ventilação mecânica com peso de nascimento inferior a 1.250 g<sup>26</sup>.

### **Tratamento**

O manejo clínico da HPIV inclui as medidas de suporte vital empregadas em todo pré-termo de muito baixo peso com dificuldade respiratória precoce e/ou insuficiência ventilatória, com suporte de ventilação mecânica, e alto risco para ocorrência de hemorragia cerebral grave. A monitorização cuidadosa, associada às medidas de suporte, evita que a área de hemorragia aumente de tamanho. A manutenção da perfusão cerebral estável, através do cuidado para obter volume circulante e pressão arterial sistêmica normais, é fundamental<sup>11</sup>.

As principais medidas de suporte vital são: manutenção da oxigenação e perfusão, homeostase da temperatura corporal, do balanço metabólico (glicose) e hidroeletrólítico (principalmente dos íons cálcio, sódio e potássio) e do equilíbrio ácido-básico, além da nutrição parenteral precoce e do tratamento das convulsões, quando presentes<sup>11,15,27</sup>.

#### *Manutenção da oxigenação e ventilação adequadas*

Significa obter níveis de PaO<sub>2</sub> na faixa de 50-70 mmHg e PaCO<sub>2</sub> entre 35-50 mmHg. A hiperóxia pode promover redução no FSC ou potencializar a lesão causada pelos radicais livres. O uso de xantinas (aminofilina e derivados) pode reduzir o FSC, não sendo recomendado no tratamento inicial de apnéias em recém-nascidos pré-termo asfíxiados. A hiperventilação também é contra-indicada, pois a hipocapnia excessiva (CO < 25 mmHg) pode reduzir o FSC.

#### *Manutenção da perfusão*

É importante manter a pressão de perfusão cerebral (PPC), que consiste no diferencial entre a pressão arterial média sistêmica (PAM) e a pressão intracerebral (PIC). Ou seja, PPC = PAM - PIC. A perda da auto-regulação cérebrovascular faz com que a PPC seja reflexo direto da PAM, e a manutenção da PPC requer uma PAM no mínimo entre 45-50 mmHg. O uso de expansores de volume e de hemoderivados deve ser criterioso. É importante evitar grandes variações nas pressões arterial e venosa. O emprego judicioso de procedimentos invasivos e o mínimo manuseio do recém-nascido auxiliam a evitar pneumotórax e hipertensão pulmonar, situações que levam a maior necessidade de ventilação com pressão positiva e risco iminente de hemorragia cerebral grave para o pré-termo extremo.

### *Temperatura corporal*

A manutenção da temperatura corporal dentro de uma faixa fisiológica (36,5-37,2 °C) é uma medida básica de suporte vital. Ao nascimento, é freqüente o pré-termo extremo manter temperatura inferior a 35 °C durante horas, mesmo com a incubadora regulada para o máximo de oferta de calor.

### *Glicose*

A glicemia deve ser mantida em níveis fisiológicos, ou seja, 75-100 mg/dl. A hiperglicemia é tão prejudicial ao pré-termo extremo quanto a hipoglicemia. O emprego de fita-teste é um método prático e efetivo de monitorização da glicemia capilar.

### *Balanco hidroeletrólítico e ácido-básico*

Deve-se atentar para a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico. A hiperpotassemia não oligúrica nas primeiras 72 horas de vida é freqüente em recém-nascidos de muito baixo peso, por inadequado funcionamento da bomba sódio-potássio celular. A perda urinária excessiva de sódio e de bicarbonato causam hiponatremia e acidose metabólica nos recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1.250 g.

### *Nutrição parenteral precoce*

A adequada nutrição é crítica para o desenvolvimento cerebral. O peso seco do cérebro humano é predominantemente lipídico, e 25% da substância branca é formada pelos ácidos aracdônico e doco-hexanóico, essenciais para o crescimento, função e integridade do cérebro. A deficiência de ácidos graxos essenciais durante o desenvolvimento inicial do cérebro associa-se com hipomielinização e retardo motor e cognitivo. Anormalidades no neurodesenvolvimento podem ser mais acentuadas na presença de deficiência de micronutrientes, como o zinco. A intolerância à alimentação enteral complica a evolução do pré-termo, quando não é introduzida a nutrição parenteral precoce com oferta adequada de aminoácidos<sup>27,28</sup>.

### *Tratamento anticonvulsivante*

A droga de escolha é o fenobarbital endovenoso, administrando-se 20 mg/kg em bolo durante 15 a 20 minutos de infusão. Pode ser necessária nova dose de 20 mg/kg em bolo, se as crises persistirem; completando-se uma dose total de 40 mg/kg de fenobarbital, antes da associação de outro anticonvulsivante para controle da crise. A dose de manutenção do fenobarbital (3-5 mg/kg/dia; 12/12 horas) deve ser administrada 12 horas após dose de ataque<sup>27</sup>.

### **Prognóstico**

O seguimento dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso a longo prazo, até a idade acadêmica, tem evidenciado problemas neurocomportamentais na ausência de PC em 30% a 50% dos casos e, destes, 25% a 30% apresentam desordens psiquiátricas na adolescência, in-

cluindo esquizofrenia, autismo, hiperatividade e déficit de atenção<sup>28,29</sup>.

O prognóstico dos recém-nascidos com hemorragia cerebral depende da gravidade e do tamanho da lesão cerebral, além da presença de complicações. Quando a hemorragia é grau I-II não-complicada, o prognóstico é o mesmo de qualquer outro pré-termo com mesma idade gestacional e peso de nascimento. Ou seja, as dificuldades escolares, cognitivas e motoras serão comparáveis<sup>2,27</sup>.

A idade gestacional é um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesões isquêmicas e hemorrágicas<sup>2,30</sup>. Em estudo de coorte com 852 prematuros com menos de 33 semanas de idade gestacional, as lesões hemorrágicas foram diretamente associadas com menor peso de nascimento e idade gestacional, devido a mudanças fisiológicas e de maturação do sistema vascular, especialmente na matriz germinativa, o que já foi abordado nesta revisão<sup>3</sup>.

Vollmer et al. avaliaram a eficácia da ultra-sonografia na detecção de lesão cerebral em recém-nascidos com menos de 33 semanas de gestação, a fim de definir o papel desses achados no neurodesenvolvimento aos 8 anos de idade. Os autores encontraram que, em prematuros com 24 a 32 semanas de idade gestacional, a evolução desfavorável, com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, depende da presença e do tipo de lesão encontrada na UC<sup>3</sup>.

Os recém-nascidos pré-termo podem apresentar ao longo dos anos de vida algumas dificuldades cognitivas e de aprendizagem, além do déficit motor em níveis variados, quando tiveram coexistência de lesões hemorrágicas e da substância branca periventricular no período neonatal. Essa associação é relativamente freqüente, uma vez que os fatores de risco perinatais são os mesmos<sup>12</sup>.

Recém-nascidos que tiveram HPIV localizada e unilateral podem desenvolver uma hemiparesia espástica, envolvendo membros superiores e inferiores, com atraso cognitivo leve. A quadriparesia e o déficit cognitivo significativo são observados na hemorragia cerebral muito extensa e bilateral, ou quando ocorre associação com LPV<sup>31</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado que a RNM é superior à US cerebral na detecção, classificação e prognóstico das lesões inicialmente hemorrágicas, com evolução para lesão isquêmica, e também nas lesões da substância branca periventricular associadas a hemorragia cerebral<sup>7,14</sup>. As grandes limitações da RNM são a necessidade de transporte para realizar o exame e seu custo elevado.

No prognóstico das lesões inicialmente hemorrágicas que evoluem para lesão isquêmica, a hidrocefalia pós-hemorrágica é a complicação mais determinante das morbidades neurológicas observadas no pré-termo com menos de 1.500 g<sup>2</sup>.

### **Lesão isquêmica cerebral**

#### **Definições conceituais**

A LPV consiste em infarto isquêmico na área da substância branca cerebral adjacente aos ventrículos laterais,

ocorrendo comumente em prematuros com menos de 35 semanas de gestação. O diagnóstico é obtido pela US cerebral, que evidencia inicialmente uma área de ecogenicidade aumentada periventricular, com subsequente desenvolvimento de lesões císticas representando os focos necróticos<sup>32</sup>. Este conceito clássico foi empregado até recentemente para descrever o achado neuropatológico obtido a partir do estudo de Banker & Larroche<sup>33</sup>. Atualmente, com a evolução dos métodos de diagnóstico por imagem, é possível observar um novo padrão conceitual, a leucoencefalopatia cerebral<sup>7</sup>. Achados de RNM realizada em prematuros de muito baixo peso têm evidenciado uma incidência elevada de lesão difusa da substância branca, sendo inclusive mais freqüente que a LPV cística. Maalouf et al. acompanharam 32 recém-nascidos pré-termo até 40 semanas de idade pós-concepcional, quando realizaram RNM e encontraram lesão difusa cerebral em 79% dos pacientes<sup>9</sup>. O termo leucoencefalopatia cerebral compreende a LPV cística e o componente da lesão difusa da substância branca cerebral e deve ser empregado atualmente como sinônimo de LPV<sup>7</sup>.

A necrose periventricular focal é distribuída em nível da radiação occipital, no trígono dos ventrículos laterais, e em nível da substância branca cerebral, ao redor do forame de Monro. As mudanças histológicas ocorrem pela necrose de coagulação, com infiltração microglial, proliferação astrocitária e eventual formação cística. Os cistos são diagnosticados pela US cerebral quando superiores a 0,5 cm de diâmetro. As cavidades císticas diminuem de tamanho com o tempo, em decorrência da progressão da glicose. As seqüelas a longo prazo incluem perda de mielina e dilatação ventricular focal na região do trígono dos ventrículos laterais<sup>12,27</sup>.

A necrose da substância branca periventricular difusa é mais freqüente em neonatos pré-termo muito pequenos, que necessitam de suporte ventilatório prolongado, e a dilatação ventricular, quando presente, é mais proeminente do que na necrose focal<sup>7</sup>.

O recém-nascido pré-termo é mais suscetível à lesão predominantemente isquêmica da substância branca periventricular por três motivos básicos<sup>7,11</sup>:

- O FSC é mais reduzido na substância branca do que em outras áreas do cérebro, como o córtex cerebral.
- Os oligodendrócitos imaturos são mais suscetíveis à lesão promovida pelos radicais livres e por algumas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), além do maior potencial de toxicidade induzida pelo glutamato, quando o cérebro é mais imaturo.
- A história prévia de infecção intra-uterina apresenta uma interação positiva com lesão isquêmica, potencializando o risco de lesão da substância branca.

Esses três motivos serão abordados de forma mais detalhada nesta revisão, na fisiopatologia das lesões da substância branca.

A leucoencefalopatia cerebral é a principal lesão isquêmica do pré-termo extremo, ocorrendo em 7% a 26% destes pacientes. Achados clínicos e epidemiológicos indi-

cam que a lesão da substância branca cerebral detectada na ultra-sonografia é o principal preditor de PC no recém-nascido de muito baixo peso. Neonatos com peso inferior a 1.500 g e com presença de LPV apresentam PC em 62% a 100% dos casos<sup>4,12</sup>.

O tipo de lesão isquêmica que ocorre na substância branca pode definir os problemas observados no seguimento do pré-termo extremo. A lesão difusa da substância branca periventricular está relacionada ao déficit cognitivo e comportamental, enquanto a lesão necrótica focal da LPV, com comprometimento profundo da substância branca, relaciona-se à PC<sup>7,34,35</sup>.

### **Fisiopatologia**

#### *Hipofluxo e leucoencefalopatia cerebral*

Os fatores determinantes da leucoencefalopatia cerebral, ou LPV, ainda não foram adequadamente estabelecidos. A patogênese é complexa e multifatorial. Estão envolvidos na gênese da lesão isquêmica cerebral fatores vasculares que aumentam o risco de hipoperfusão cerebral e a vulnerabilidade intrínseca que ocorre devido à diferenciação das células oligodendrogliais na região da substância branca cerebral. Em função disto, a prematuridade e a perfusão cerebral insuficiente são causas muito importantes da lesão cerebral<sup>7,11,27</sup>.

A hipotensão sistêmica resulta em redução imediata do FSC, e, em função da imaturidade da reatividade da vasculatura cerebral, o cérebro do prematuro sofre diretamente com essas alterações. É possível que condições diversas promovam alterações sistêmicas no recém-nascido prematuro e estejam envolvidas na patogênese da LPV<sup>11,30</sup>. Clinicamente, a redução do FSC pode ocorrer no pré-termo em resposta a diversas condições: choque séptico com hipotensão sistêmica, apnéias persistentes, acidose importante, hipocarbúria, persistência de canal arterial e cardiopatia congênita grave com baixo débito sistêmico são exemplos de situações que se associam com LPV<sup>36</sup>.

O desenvolvimento do leito vascular cerebral depende diretamente da idade gestacional. Os ramos vasculares mais curtos e com menos anastomoses, que resultam em zona de bordo com vascularização precária e com predisposição para a ocorrência de LPV, são mais freqüentes em prematuros com 24 a 30 semanas de idade gestacional. A partir da 32ª semana gestacional, há significativo desenvolvimento do leito vascular cerebral, com o aparecimento de ramos vasculares mais longos e com mais anastomoses<sup>27</sup>. Desta forma, a lesão difusa da substância branca está mais relacionada à maior imaturidade cerebral do que a lesão necrótica focal<sup>7</sup>.

O leito vascular da substância branca periventricular apresenta uma resposta vasodilatadora mais limitada que a de outros locais do cérebro, com maior risco para lesão isquêmica por redução do FSC. Na fase de reperfusão, após a isquemia, há queda do FSC e perda de sua auto-regulação, o que aumenta ainda mais o risco de isquemia das regiões da zona de bordo da substância branca<sup>2,7,27</sup>.

As células oligodendrogliais em desenvolvimento (imaturas) são particularmente suscetíveis à agressão hipóxica-isquêmica e à reperfusão. A redução do FSC causa glicólise anaeróbica e produção de lactato, e, como consequência, há acidemia metabólica e aumento do íon cálcio no intracelular. A entrada do cálcio na célula ativa a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e o aspartato, com liberação de radicais livres. A isquemia-reperfusão promove ativação da microglia, resultando na formação de radicais livres que levam à morte celular, principalmente dos pré-oligodendrócitos. Este mecanismo fisiopatológico é característico da lesão difusa da substância branca periventricular. Ou seja, na lesão difusa há perda predominantemente da linhagem de células oligodendrogliais<sup>37,38</sup>.

As citocinas, proteínas com ações semelhantes aos hormônios, também são mediadores da morte das células oligodendrogliais. Em modelos animais, a isquemia-reperfusão é responsável pela rápida ativação da microglia, liberação de citocinas e conseqüente migração de várias células inflamatórias, como monócitos e macrófagos<sup>39</sup>.

#### *Citocinas e leucoencefalopatia cerebral*

Diversas condições inflamatórias e infecciosas perinatais têm sido implicadas na patogênese da leucoencefalopatia cerebral. A via inflamatória, mediada pelas citocinas, está muito envolvida com a morte da célula nervosa, via apoptose neuronal<sup>40</sup>. No sistema nervoso central (SNC), a microglia pode liberar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, induzindo astrocitose reativa. A toxicidade do TNF- $\alpha$  na indução da apoptose foi demonstrada em culturas de células oligodendrogliais<sup>41</sup>. O TNF- $\alpha$  parece ser um mediador de resposta inflamatória aguda que regula a secreção de IL-1 $\beta$ , apresentando efeitos sinérgicos com essa citocina. O TNF- $\alpha$  estimula a produção de IL-1 $\beta$  pelos monócitos, sendo pirrogênico da mesma forma que a IL-1 $\beta$ <sup>42</sup>. Níveis elevados de IL-1 $\beta$  podem se relacionar à gravidade da doença, desde que acompanhados de níveis elevados de TNF- $\alpha$ <sup>43</sup>.

O diagnóstico da síndrome da resposta inflamatória fetal pode ser obtido pela dosagem de citocinas no sangue de cordão umbilical, através da realização de cordocentese. Existe uma inter-relação causal entre infecção intra-uterina pela via ascendente, com produção local de citocinas, e trabalho de parto prematuro. As citocinas pró-inflamatórias mais descritas na infecção intra-uterina são: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8. A IL-6 é o mediador da resposta inflamatória aguda mais conhecido, liberado rapidamente após uma invasão bacteriana. É secretada pelos monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos em resposta a outros mediadores inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ <sup>39</sup>. A IL-6 é também sintetizada dentro dos neurônios e da neuroglia, e sua expressão encontra-se aumentada em uma grande variedade de distúrbios do SNC, apresentando efeitos neuroprotetores e neurotróficos<sup>44</sup>.

Diversos estudos relacionaram níveis elevados de IL-6 no sangue de cordão com a presença de funiculite e corioamnionite, demonstrando que a determinação da IL-6 no líquido amniótico é um método sensível e específico para

a identificação de invasão microbiana da cavidade amniótica; contudo, é invasivo, e o ideal seria um método mais seguro com a mesma eficácia<sup>45-48</sup>.

Jong et al. avaliaram os níveis de IL-6 na cérvix uterina de pacientes com ruptura prematura de membranas, comparando com valores de IL-6 no líquido amniótico, e concluíram que determinações da IL-6 na secreção cervical têm excelente valor diagnóstico para invasão bacteriana da cavidade amniótica e valor prognóstico para complicações infecciosas no período neonatal, apesar desta diferença só ter sido encontrada nos casos com níveis muito elevados de IL-6, acima de 350 pg/ml<sup>49</sup>. A adoção das medidas da IL-6 na cérvix uterina como procedimento de rotina na maioria dos serviços pode reduzir a necessidade da amniocentese para identificação de infecção materna.

Em estudo de caso-controle, foram dosados IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 por imuno-histoquímica, demonstrando-se níveis significativamente mais elevados desses marcadores nos recém-nascidos que tinham LPV no achado de necropsia, quando comparados àqueles cujas peças cerebrais de necropsia não apresentavam alterações<sup>42</sup>. Essas citocinas induzem à expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) dentro do SNC, tanto no parênquima como no endotélio vascular, podendo comprometer a ativação da microglia e levar à desmielinização<sup>40</sup>.

Em resumo, os eventos fisiopatológicos da leucoencefalopatia cerebral estão centrados em dois aspectos principais: 1) a redução da perfusão cerebral em recém-nascidos pré-termo muito pequenos, com auto-regulação cérebrovascular deficiente, é de alto risco para a ocorrência de lesões da substância branca periventricular; 2) recém-nascidos pré-termo expostos à infecção intra-uterina são vulneráveis à morte de pré-oligodendrócitos diante de uma agressão isquêmica até mesmo leve, que não seria suficiente para causar lesão.

#### **Diagnóstico**

O diagnóstico das lesões isquêmicas cerebrais envolve a determinação dos fatores associados à LPV cística<sup>30</sup>. Na LPV cística, a presença dos cistos pode ser observada desde o nascimento, devido à ocorrência de uma lesão intra-uterina, ou surgem após o nascimento, geralmente com 2 a 3 semanas de vida. Os eventos perinatais que podem causar lesão intra-uterina são: corioamnionite materna clínica ou subclínica (diagnóstico histológico), ruptura prematura das membranas amnióticas, funiculite e demais condições infecciosas maternas no momento do parto<sup>30</sup>.

Os fatores neonatais freqüentemente associados ao diagnóstico de leucoencefalopatia são: asfixia perinatal, hipovolemia, sepse, hipocarbica, canal arterial patente sintomático e apnéia recorrente com bradicardia. Muitos desses fatores causam redução da pressão sanguínea sistêmica. A imaturidade é o fator mais considerável na suspeita diagnóstica, e quanto maiores as complicações durante o período de internação hospitalar do pré-termo,

mais aumentam as chances de leucoencefalopatia. Muitas vezes, não é possível estabelecer se a leucoencefalopatia é causa da evolução neonatal desfavorável ou uma consequência das inúmeras intercorrências clínicas comuns a esse período<sup>27,39</sup>.

O diagnóstico precoce das lesões da substância branca, da mesma forma que ocorre na lesão inicialmente hemorrágica que evolui para isquemia, é obtido pela US cerebral porque, na maioria dos casos, a apresentação é subclínica<sup>2,27</sup>.

A ultra-sonografia é um exame rápido, de fácil execução, podendo ser realizado sem remoção do paciente até o Serviço de Radiologia, empregando-se o transdutor de alta frequência de 7,5 MHz. US cerebrais seriadas devem ser realizadas até o termo (40 semanas de idade pós-concepcional), a fim de identificar os casos que podem desenvolver LPV cística durante o primeiro mês de vida<sup>3</sup>. O protocolo empregado para realização dos exames é de 1 ou 2 ultrasounds na primeira semana de vida, indicados a partir de 3 dias de vida. Novos controles ultra-sonográficos devem ser realizados ao redor de 10, 14, 21 e 28 dias de vida. Nos recém-nascidos com idade gestacional inferior a 30 semanas, é necessário um exame adicional com aproximadamente 45 dias de vida<sup>12</sup>. Caso seja observada qualquer anormalidade à US cerebral, esta deverá ser repetida semanalmente ou até com maior frequência, se clinicamente indicada<sup>30</sup>. É considerada lesão da substância branca cerebral a presença de pelo menos um dos achados ecográficos abaixo relacionados<sup>3,12,27</sup>:

- Presença de lesões císticas com, no mínimo, 0,5 cm de diâmetro. Estas são distribuídas de forma bilateral e localizadas próximo aos ângulos externos dos ventrículos laterais.
- Imagens de ecodensidade difusa e persistente durante um período superior a 14 dias, sem formação cística.
- Hiperdensidade parenquimatosa unilateral ou cisto porencefálico unilateral, causado, provavelmente, pelos infartos isquêmico e hemorrágico. Há envolvimento hemorrágico parenquimatoso periventricular, comprometendo a camada da matriz germinativa.

#### *Dilatação ventricular sem hemorragia cerebral*

A ressonância nuclear magnética é um exame caro, devendo ser reservado a situações especiais. É indicado em prematuros com idade gestacional inferior a 30 semanas, no momento de sua alta hospitalar. O achado característico de LPV é uma intensidade de sinal excessivamente alta e difusa, localizada na região da substância branca<sup>50</sup>.

A ressonância magnética com imagem por difusão é uma técnica de RNM que determina a medida da movimentação da parte líquida no tecido cerebral, sendo possível a detecção de anormalidades na substância branca do cérebro do pré-termo antes da RNM convencional. No exame com resultado normal, ocorre a redução na medida da difusão do líquido na substância branca cerebral do pré-termo quando a idade corrigida se aproxima ao termo (40 semanas pós-conceptual)<sup>51,52</sup>.

#### **Prevenção**

Atualmente, a medida preventiva de maior impacto é a adoção de estratégias visando um pré-natal adequado, a fim de reduzir as taxas de nascimentos prematuros. As condições infecciosas intra-uterinas estão presentes em mais de 25% dos nascimentos prematuros, e a prematuridade está muito associada à ocorrência de PC<sup>53</sup>. A administração de antibioticoterapia para as mães em trabalho de parto prematuro pode trazer benefícios indiretos, reduzindo a resposta inflamatória fetal e, com isso, diminuindo a chance de LPV.

As medidas preventivas adotadas no período neonatal não são facilmente estabelecidas, porque envolvem todos os cuidados neonatais oferecidos ao recém-nascido pré-termo, uma vez que a fisiopatologia é complexa, multifatorial e ainda pouco definida, e os recém-nascidos frequentemente são assintomáticos, sendo o diagnóstico estabelecido por método de neuroimagem<sup>2,7</sup>. É fundamental a realização da ultra-sonografia e da ressonância magnética como exames de triagem nos momentos adequados, a fim de prevenir ou minimizar as seqüelas com o emprego de uma abordagem multidisciplinar o mais precocemente possível.

A prevenção de agressões isquêmicas pequenas, especialmente nos recém-nascidos expostos à infecção intra-uterina materna, como corioamnionite, inclui agentes que reduzem a produção de radicais livres, antioxidantes, outros componentes lavadores de radicais-livres, antagonistas do glutamato e agentes que previnam a ativação microglial pelos produtos da infecção<sup>7,39</sup>.

#### **Tratamento**

As principais medidas de suporte vital são as mesmas empregadas na HPV, ou seja, a manutenção da oxigenação e perfusão teciduais, a homeostase da temperatura corporal, do balanço metabólico (glicose) e hidroeletrólítico e do equilíbrio ácido-básico, a oferta de nutrição parenteral precoce e o tratamento das convulsões, quando presentes<sup>27</sup>.

As estratégias mais específicas da leucoencefalopatia cerebral são:

- Tratamento adequado das crianças com pressão sanguínea baixa para a idade, com expansão rápida de volume e/ou suporte inotrópico, de acordo com a clínica e com os valores da pressão arterial<sup>11,27</sup>.
- Uso judicioso da ventilação mecânica nas doenças pulmonares, evitando a hipocarbica causada por técnica inadequada de ventilação. A hipocarbica induzida pela ventilação mecânica está associada à elevação da pressão média de vias aéreas, que promove queda do retorno venoso e do débito cardíaco, aumentando a pressão no seio sagital. O aumento da pressão venosa e a redução no FSC promovidos pela hipocarbica resultam em redução na pressão de perfusão cerebral, incluindo a região da substância branca periventricular<sup>11</sup>.
- Tratamento das apnéias com bradicardia. O uso de xantinas é indicado para tratamento da apnéia da



prematuridade, e, em alguns casos, pode ser necessário o suporte ventilatório<sup>1,2</sup>.

### Prognóstico

Wu & Colford, em metanálise (19 estudos), encontraram associação significativa entre corioamnionite materna clínica com PC e LPV cística em prematuros. A corioamnionite histológica (sete estudos) foi significativamente associada com desenvolvimento de LPV cística<sup>54,55</sup>. A corioamnionite histológica tem sido identificada como fator de risco para PC em recém-nascidos de muito baixo peso<sup>54,56</sup>. Os níveis de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  encontram-se elevados no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos que posteriormente desenvolvem LPV e PC<sup>48</sup>. Essas citocinas talvez possam ser empregadas, no futuro, como marcadores precoces do prognóstico neurológico.

A seqüela mais comum da LPV cística é a diplegia espástica. A lesão difusa da substância branca apresenta maior comprometimento, com quadriplegia espástica, além de déficit cognitivo e comportamental<sup>7,34,35</sup>. A causa do déficit cognitivo ainda não foi definida. É possível que a lesão da substância branca altere a organização da cortical neuronal, causando lesão nos neurônios subplaca<sup>2,27</sup>.

O prognóstico depende muito da história infecciosa materna, do momento do diagnóstico, do tipo de lesão, se difusa ou focal, e, ainda, das medidas preventivas e terapêuticas empregadas no período peri e pós-natal.

A doença é nova, uma vez que é consequência da maior sobrevida de recém-nascidos progressivamente mais imaturos e da melhoria dos métodos de neuroimagem, com possibilidades de diagnósticos mais precisos. Há necessidade de estudos clínicos aprofundados, que promovam sustentação para estratégias preventivas e terapêuticas futuras, a fim de melhorar o prognóstico desses recém-nascidos pré-termo extremos, que são a população mais vulnerável a estas agressões.

### Referências

- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics*. 2000;106:1070-9.
- Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol*. 2002;29:745-63.
- Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 2003;112:1108-14.
- Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns – epidemiologic perspective. *Early Hum Dev*. 1990;24:1-22.
- Robertson PA, Sniderman SH, Laros Jr RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:1629-41.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med*. 1986;315:81-6.
- Volpe JJ. Cerebral White matter injury of the preterm infant - more common than you think (commentaries). *Pediatrics*. 2003;112:176-80.
- Ghazi-Birry MS. Human germinal matrix: venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. *Am J Neuroradiol*. 1997;18:219-24.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Cousell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;107:719-27.
- Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983;309:204-9.
- Tsuji M, Saul JP, Du Plessis A, Eichenwlad E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000;106:625-32.
- De Vries LS, van Haastert IC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr*. 2004;144:815-20.
- Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evaluation of subependymal haemorrhage: a study of children with a birthweight less than 1500g. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Cousell SJ, Fletcher AM, Battin M, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr*. 1999;135:351-7.
- Amess PN, Baudin J, Townsend J, Meek J, Neville B, Wyatt J. Epilepsy in very preterm infants: neonatal cranial ultrasound reveals a high-risk subcategory. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:724-30.
- Levene MI, Starte DR. A longitudinal study of post-haemorrhagic ventricular dilatation in the newborn. *Arch Dis Child*. 1981;56:905-10.
- Ramsey PS, Rouse DJ. Therapies administered to mothers at risk for preterm birth and neurodevelopmental outcome in their infants. *Clin Perinatol*. 2002;29:725-43.
- Perlman JM, Risser RC, Gee GB. Pregnancy induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol*. 1997;17:229-33.
- Kuban KC, Leviton A, Pagano M. Maternal toxemia is associated with a reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol*. 1992;7:70-6.
- Atkinson MW, Goldberg RL, Gaudier FL. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:299-304.
- Groome LJ, Goldberg RL, Cliver Sp. March of Dimes Multicenter Study Group. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal b-sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:873-9.
- Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:997-1006.
- Shankaran S, Papile LA, Wright LL. The effect of antenatal phenobarbital therapy on neonatal intracranial hemorrhage in preterm infants. *N Engl J Med*. 1997;337:466-71.
- Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA*. 1995;273:413-8.
- Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000;105:485-91.
- Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1994;93:543-50.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- Perlman JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics*. 2001;108:1339-48.
- Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth-weight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38:931-41.
- Perlman JM, Risser R, Broyles S. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics*. 1996;97:822-7.

31. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later developmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2003;111:939-48.
32. Leviton A, Paneth N, Reuss L. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1999;46:566-75.
33. Banker BK, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol*. 1962;7:386-410.
34. Wood NS, Markow N, Costeloe K, Gibson AT, Wikinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2000;343:378-84.
35. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schuluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000g. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:725-31.
36. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001;50:553-62.
37. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Volpe JJ, Kinney HC. Arrested oligodendrocyte lineage progression during human cerebral white matter development: dissociation between the timing of progenitor differentiation and myelinogenesis. *J Neuropathol Exper Neurol*. 2002;61:197-211.
38. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*. 2001;21:1302-12.
39. Dammann O, Phillips TM, Allred EN, O'Shea M, Paneth N, van Marter LJ, et al. Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Cytokine*. 2001;13:234-9.
40. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona A-M, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology*. 2001;56:1278-84.
41. Andrews T, Zhang P, Bhat NR. TNF- $\alpha$  potentiates IFN $\gamma$ -induced cell death in oligodendrocyte precursor. *Neurosci Res*. 1998;54:574-83.
42. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, et al. High expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:406-11.
43. Dinarello CA, Sharber M, Kent EF, Wolff SM. Production of leukocyte pyrogen from phagocytes of neonates. *J Infect Dis*. 1981;144:337-42.
44. Stroemer P, Rothwell NJ. Exacerbation of the ischaemic brain damage by localized striatal injection of interleukin-1 $\beta$  in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:833-9.
45. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SH, Kim JC, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin-6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1124-9.
46. Naccasha N, Hinson R, Montag A, Ismail M, Bentz L, Mittendorf R. Association between funisitis and elevated interleukin-6 in cord blood. *Obstet Gynecol*. 2001;97:220-4.
47. Baund O, Emilie D, Pelletier E, Masmonteil-Lacaze T, Zupan V, Fernandez H, et al. Amniotic fluid concentrations of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 and TNF- $\alpha$  in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:72-7.
48. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim JC, Kim HS, Choi JH, et al. Fetal exposure to intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:675-81.
49. Jun KJ, Yoon BH, Romero R, Kim M, Moon JB, Ki SH, et al. Interleukin-6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:868-73.
50. Cousell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 2003;112:1-7.
51. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR Imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161:401-7.
52. Inder T, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, Salvo DD, et al. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr*. 1999;134:631-4.
53. Kuban CK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1994;330:188-95.
54. Wu WY, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy (a meta-analysis). *JAMA*. 2000;284:1417-24.
55. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988;319:972-8.
56. Yoon BH, Jun KJ, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi J-H, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:19-26.

## Correspondência:

Renato S. Procianoy  
 Rua Tobias da Silva, 99/302  
 CEP 90570-020 – Porto Alegre, RS  
 E-mail: renatosp@terra.com.br