

Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis

Sepse neonatal como fator de risco para leucomalácia periventricular em pré-termos de muito baixo peso

Rita C. Silveira¹, Renato S. Procianoy², Juliana C. Dill³, Cristine S. da Costa³

Resumo

Objetivo: Verificar a associação de leucomalácia periventricular (LPV) e sepsse neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP).

Métodos: Foram incluídos RNMBP com suspeita clínica de infecção nascidos na instituição de 01/08/2005 a 31/07/2007. Foram excluídos óbitos antes dos 14 dias, malformações do sistema nervoso central e infecções congênitas. Foi realizado ultra-som cerebral no terceiro dia e semanalmente até a sexta semana de vida ou alta. LPV foi diagnosticada por hiperecogenicidade difusa periventricular persistente por mais de 7 dias, ou por cistos periventriculares. RNMBP foram divididos em grupos com e sem LPV. Sepsse foi definida por manifestação clínica com cultura positiva. Os testes t, Mann-Whitney, qui-quadrado e regressão logística foram usados.

Resultados: Foram incluídos 88 RNMBP, sendo que 62 (70,5%) sobreviveram e 51 (57,8%) tiveram LPV. Os grupos foram semelhantes no peso de nascimento, idade gestacional, escore de Apgar, tipo de parto, SNAPPE-II, presenças de enterocolite necrosante, persistência de canal arterial e óbitos. Sepsse e ventilação mecânica foram mais frequentes no grupo com LPV (23,5 e 2,7%, $p = 0,005$; 86 e 59%, $p = 0,004$, respectivamente). Na regressão logística, ambos foram fatores de risco independentes para LPV ($p = 0,027$ e $0,015$, respectivamente).

Conclusão: Corioamnionite é fator de risco definido para LPV. Demonstramos que sepsse neonatal também é fator de risco importante. Acreditamos que a resposta inflamatória sistêmica seja o principal fator envolvido na etiopatogenia da LPV em RNMBP.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):211-216: Prematuridade, sepsse neonatal, leucomalácia periventricular, muito baixo peso.

Introdução

A maior sobrevida de recém-nascidos progressivamente mais imaturos tem resultado em significativo número de pré-

Abstract

Objective: To investigate the association between periventricular leukomalacia (PVL) and neonatal sepsis in very low birth weight infants (VLBWI).

Methods: We studied VLBWI with a clinical suspicion of infection who had been born at our institution between the 1st of August, 2005 and the 31st of July, 2007. Children were excluded if they died before reaching 14 days, had malformations of the central nervous system or congenital infections. Ultrasound brain scans were carried out on the third day and weekly up until the sixth week of life or discharge. Periventricular leukomalacia was diagnosed by persistent diffuse periventricular hyperechogenicity for more than 7 days, or by periventricular cysts. The VLBWI were separated into two groups on the basis of the presence or absence of PVL. Sepsis was defined as clinical manifestation plus a positive culture. The Mann-Whitney, chi-square and *t* tests were applied followed by logistic regression.

Results: A total of 88 VLBWI were studied. Of these, 62 (70.5%) survived and 51 (57.8%) had PVL. Both groups were similar in terms of birth weight, gestational age, Apgar score, type of delivery, SNAPPE-II score, presence of necrotizing enterocolitis, persistent ductus arteriosus and deaths. Sepsis and mechanical ventilation were more common in the group with PVL (23.5 and 2.7%, $p = 0.005$; 86 and 59%, $p = 0.004$, respectively). Both of these were identified as, independent risk factors for PVL by logistic regression ($p = 0.027$ and 0.015 , respectively).

Conclusions: Chorioamnionitis has been defined as a risk factor for PVL. We have demonstrated that neonatal sepsis is also an important risk factor. We believe that the systemic inflammatory response is the principal factor involved in the etiopathogenesis of PVL among VLBWI.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):211-216: Prematurity, neonatal sepsis, periventricular leukomalacia, very low weight.

termos com anormalidades neurocognitivas no seguimento^{1,2}. Atualmente, a leucomalácia periventricular (LPV) é o principal problema neurológico que atinge o prematuro

1. Doutora. Professora adjunta, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Chefe, Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Professor titular, UFRGS, Porto Alegre, RS.

3. Residente de 3º ano (R3), Neonatologia.

Fontes financiadoras: CNPQ-DECIT/MS e FIPE-HCPA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):211-216.

Artigo submetido em 23.11.07, aceito em 14.02.08.

doi:10.2223/JPED.1777

extremo. Aproximadamente 25% dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g e que recebem alta apresentam déficit motor permanente moderado ou grave, como diplegia espástica; na idade escolar, 25 a 50% das crianças que tiveram diagnóstico de LPV manifestam déficit cognitivo e de aprendizado³⁻⁵.

A apresentação da LPV é subclínica, portanto o diagnóstico é obtido pelos exames de neuroimagem (ultra-sonografia cerebral e/ou ressonância magnética). O diagnóstico precoce da LPV pode ser obtido pela ultra-sonografia cerebral transfontanelar empregada no período neonatal como *screening* de lesões cerebrais. Na ultra-sonografia cerebral, aparecem áreas hiperecogênicas periventriculares que posteriormente evoluem para cistos periventriculares e/ou lesões hiperecogênicas difusas pela substância branca^{6,7}. O componente difuso da LPV é freqüente no prematuro extremo, e o focal parece estar associado com a resposta inflamatória decorrente de isquemia ou da infecção^{3,7,8}. Nessas duas situações, os fatores envolvidos na etiopatogenia estão relacionados com prematuridade.

O período crítico da mielinização cerebral é entre 23 e 32 semanas de idade pós-concepcional, quando corre a diferenciação dos pré-oligodendrócitos em oligodendrócitos imaturos, responsáveis pelo início da mielinização da substância branca⁹.

A redução da perfusão cerebral em pré-termos muito pequenos com auto-regulação cerebrovascular deficiente é alto risco para ocorrência de lesões da substância branca periventricular⁸. Da mesma forma, recém-nascidos pré-termo expostos à infecção intra-uterina são vulneráveis à morte de pré-oligodendrócitos diante de um insulto isquêmico até mesmo leve, não suficiente para causar lesão por si só^{2,8-10}.

Diversos estudos, experimentais e clínicos, demonstraram o envolvimento da infecção intra-uterina com a maior ocorrência de LPV¹¹⁻¹³. Metanálise de 26 estudos, relacionando corioamnionite e LPV, concluiu que, entre os recém-nascidos de mães com corioamnionite, as chances eram três vezes maiores de desenvolver LPV cística¹⁴. No entanto, estudos relacionando a presença de sepse neonatal em pré-termos extremos com maior ocorrência de LPV são poucos e não contemplam especificamente esta população de alto risco.

O objetivo de nosso estudo foi verificar a presença de LPV e os possíveis fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, principalmente a sepse neonatal, em população especialmente vulnerável a essas condições, que são os recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (RNMBP).

Métodos

Estudo de coorte prospectivo, incluindo população de recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1.500 g, nascidos no centro obstétrico de nosso hospital e internados no centro de tratamento intensivo neonatal (CTIN) no período de 01/08/2005 a 31/07/2007. Na avaliação pelo

médico assistente e segundo seu julgamento, deveriam apresentar algum sinal clínico sugestivo de infecção durante a primeira semana de vida.

Critérios de exclusão foram óbitos antes dos 14 dias de vida, presença de malformações congênitas maiores e do sistema nervoso central, de infecções congênitas do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes) e mãe HIV+.

O termo de consentimento informado foi lido e assinado pelos pais ou responsáveis antes da realização da primeira ultra-sonografia cerebral. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número 04/446.

Todos recém-nascidos incluídos realizaram uma primeira ultra-sonografia cerebral com 3 dias de vida; e após, semanalmente, até a sexta semana de vida ou na alta hospitalar, se esta ocorresse antes das 6 semanas de vida. Este *screening* possibilitou o diagnóstico de LPV. O acompanhamento clínico observacional durante a internação no CTIN possibilitou a avaliação dos possíveis fatores de risco para a ocorrência de LPV. Os RNMBP receberam alta hospitalar quando atingiram o peso de 2.000 g, tiveram condições de alimentação enteral plena pela via oral e encontravam-se clinicamente estáveis.

Após a realização de ultra-sonografias cerebrais seriadas, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1: RNMBP com diagnóstico de LPV componente difuso ou cístico da lesão da substância branca cerebral.

Grupo 2: RNMBP sem diagnóstico de LPV, com ecografia cerebral normal para esta condição.

A aquisição das imagens foi obtida através da fontanela anterior ou bregmática, com um aparelho de ultra-som LOGIQ 500 Scanner (G. E. Medical Systems, EUA) e transdutor de 11 MHz. Os pesquisadores que realizaram os exames desconheciam a condição clínica dos pacientes em termos de presença ou não de sepse; as imagens eram gravadas no aparelho e revisadas pelos dois pesquisadores capacitados para realização do ultra-som cerebral.

O critério para diagnóstico de LPV foi presença de hiperecogenicidade difusa periventricular persistente por período superior a 7 dias, sem formação cística (lesão difusa da substância branca periventricular) ou presença de lesões císticas com pelo menos 0,5 cm de diâmetro, distribuídas de forma bilateral e localizadas próximas aos ângulos externos dos ventrículos laterais^{6,15}.

Presença de dilatação ventricular sem hemorragia cerebral em qualquer momento das ultra-sonografias seriadas foi considerada secundária à necrose da substância branca presente no componente difuso da LPV³.

Os seguintes dados foram coletados prospectivamente e comparados entre os dois grupos: gênero, peso de nascimento, idade gestacional, escore de Apgar no 5º minuto, escore SNAPPE-II, uso de corticóide antenatal, presenças de sepse neonatal, de doença de membrana hialina (DMH), de

hemorragia periintraventricular (HPIV), de dilatação ventricular não-hemorrágica e necessidade de ventilação mecânica com pressão positiva por tempo superior a 24 horas. A mortalidade também foi comparada entre os grupos.

A idade gestacional foi determinada pela história obstétrica da mãe (data da última menstruação) e confirmada pela ultra-sonografia obstétrica realizada em, no máximo, 12 semanas de gestação. Na ausência de qualquer dado materno confiável, determinamos a idade gestacional pelo exame físico somático e neurológico do recém-nascido, empregando o método de New Ballard¹⁶.

SNAPPE-II é um escore de gravidade com indicação de mortalidade no período neonatal, o qual foi calculado ao final das primeiras 12 horas de vida para cada recém-nascido incluído no estudo¹⁷.

O diagnóstico de DMH foi considerado para todo recém-nascido que apresentou gemido expiratório, batimento de asas nasais, retração esternal, necessidade de 40% de oxigênio ou mais, na presença de exame radiológico do tórax com padrão retículo-granular difuso e com necessidade de reposição de surfactante exógeno.

A presença de HPIV foi determinada a partir do primeiro exame de ultra-som cerebral e no acompanhamento semanal realizado, utilizando a classificação de Papile et al.¹⁸.

O critério para diagnóstico de sepse neonatal foi sinais clínicos de infecção na presença de microorganismo na hemocultura ou na cultura de liquor. As amostras séricas para hemocultura foram obtidas com técnica de coleta asséptica e conforme recomendações de Schelonka et al.¹⁹.

Foi considerado sinal clínico de infecção a presença de um ou mais de, pelo menos, três dos achados referidos a seguir, ou dois achados clínicos associados a um ou mais fatores de risco materno^{20,21}: instabilidade térmica; apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimentos de asas nasais e cianose; hipotonia e convulsões; irritabilidade e letargia; sintomas gastrointestinais, como distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar; icterícia idiopática; palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar superior a 3 s; sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada; avaliação subjetiva: recém-nascido que "não parece estar bem".

Os fatores de risco materno foram obtidos da ficha obstétrica e a partir da história materna e perinatal. Os mais descritos foram febre materna, infecção urinária e tempo de bolsa rota superior a 18 horas.

O tamanho da amostra foi calculado a partir de dados da literatura que relatam a ocorrência de LPV em 7 a 26% dos nascimentos prematuros com peso inferior a 1.500 g, sendo empregadas proporções. Para um poder estatístico de 90% com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e uma estimativa de incidência de LPV de 33% em população com maior risco

(RNMBP com sepse presumível ou comprovada), o número encontrado foi de 30 recém-nascidos em cada grupo¹⁰.

Análise estatística

Os dados estão descritos em média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil (p25 – p75), conforme o comportamento da variável estudada. As diferenças entre as médias foram analisadas pelo teste *t* de Student, e entre as medianas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de qui-quadrado. Foram elegíveis para constituir o modelo de regressão logística as variáveis que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) na comparação entre os grupos, a fim de estimar o *odds ratio* das mesmas como fatores de risco para presença de LPV. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Nesses 2 anos de estudo, nasceram 180 RNMBP, dos quais 88 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram seguidos até a sexta semana de vida, alta hospitalar ou óbito tardio (após 14 dias de vida). Durante a internação no CTIN, morreram 26 RNMBP (29,5%) e 62 (70,5%) receberam alta hospitalar. Pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) nasal foi empregada em 85 (96,6%) recém-nascidos, uma vez que está na rotina assistencial do nosso serviço instalar CPAP nasal para todo RNMBP logo que este apresentar algum desconforto respiratório. Corticóide antenatal foi empregado em 51 pacientes (58% da população); destes, nove tiveram HPIV, ao passo que 25 dos 37 recém-nascidos cujas mães não receberam corticóide antenatal apresentaram HPIV ($p < 0,001$).

O grupo 1 ou grupo exposto compreendeu 51 RNMBP com LPV, e foi comparado com o grupo 2, com 37 RNMBP sem LPV. Tipo de parto, presença de asfixia perinatal, enterocolite necrosante e persistência de canal arterial foram similares entre os grupos. Excluindo cinco recém-nascidos que apresentaram dilatação ventricular sem possibilidade de definição se a mesma foi secundária a LPV ou pós-hemorrágica, a dilatação ventricular foi significativamente mais freqüente nos RNMBP com LPV do que naqueles sem LPV. Três recém-nascidos sem LPV apresentaram dilatação ventricular secundária à hemorragia cerebral diagnosticada através de ultra-som seriado (Tabela 1). A sepse neonatal e o emprego da ventilação mecânica com pressão positiva intermitente foram significativamente mais freqüentes nos recém-nascidos com LPV (Tabela 1).

O modelo de regressão logística empregado considerou como fator dependente a presença de LPV, e como fatores independentes somente os que apresentaram significância estatística na análise univariada ($p < 0,05$) e que não eram secundários à LPV. Desta forma, apenas sepse neonatal e ventilação mecânica foram analisadas como fatores independentes, sendo ambas significativamente associadas à LPV (Tabela 2).

Doze recém-nascidos com LPV apresentaram hemocultura positiva: oito *Staphylococcus coagulase negative*, dois

Tabela 1 - Leucomalácia periventricular em recém-nascidos de muito baixo peso e possíveis fatores de risco

RNMBP (n = 88)	LPV presente (n = 51)	LPV ausente (n = 37)	p
Masculino (%)	32 (62,7%)	25 (67,5%)	0,44
Peso de nascimento(g)*	1.010±250	1.068±270	0,29
Idade gestacional (semanas)*	29,2±2,5	29,5±2,3	0,15
Tipo de parto			
Vaginal	17 (33,3%)	11 (29,7%)	0,63
Cesariano	34 (66,7%)	26 (70,3%)	0,63
Corticóide antenatal	29 (57%)	22 (60%)	0,53
Apgar no 5º minuto	8 (6-9)	8 (7-9)	0,12
SNAPPE-II†	18 (7-29)	17 (0-30)	0,097
Hemorragia periintraventricular (graus I+II+III+IV)	21 (41%)	13 (35,1%)	0,25
Dilatação ventricular (n = 15)	12/15 (80%)	3/15 (20%)	0,046
Sepse neonatal	12 (23,5%)	1 (2,7%)	0,005
Doença de membrana hialina	32 (62,7%)	21 (56,7%)	0,12
Ventilação mecânica > 24 horas	44 (86%)	22 (59%)	0,004
Mortalidade neonatal tardia	15 (29,4%)	11 (29,7%)	0,45

LPV = leucomalácia periventricular; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso.

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (p25 - p75), n (%), teste do qui-quadrado ou exato de Fisher quando não indicado.

* Teste t de Student.

† Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Sepse neonatal e ventilação mecânica como fatores de risco para leucomalácia periventricular em recém-nascidos de muito baixo peso (regressão logística)

	OR	IC	P
Sepse comprovada	11,613	(1,42-94,9)	0,027
Ventilação mecânica	4,3	(1,32-14,43)	0,015

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio.

Streptococcus agalactiae, um *Streptococcus α-hemolítico* e um *Escherichia coli*. Apenas um recém-nascido sem LPV apresentou hemocultura positiva para *Staphylococcus coagulase negative*. O *Staphylococcus coagulase negative* esteve presente em 69,2% dos casos de sepse, sendo o germe mais prevalente.

Discussão

Em nossa coorte de 2 anos, RNMBP com LPV tiveram mais sepse que os recém-nascidos sem LPV, maior necessidade de ventilação mecânica com pressão positiva intermitente por mais de 24 horas, apesar de não haver diferença significativa na ocorrência de DMH e de não serem mais imaturos. A idade gestacional média dos dois grupos foi a mesma (29 semanas). Este conjunto de achados sugere que a maior necessidade de suporte ventilatório invasivo e a presença de sepse estejam mais relacionadas com LPV do que a prematuridade na população estudada.

Shalak & Perlman relataram a importância da corticoterapia antenatal para redução da hemorragia cerebral grave, uma vez que acelera a maturação da região da matriz germinativa, aumenta a pressão arterial sistêmica com melhor perfusão cerebral e parece associar-se com casos menos graves de DMH²². Nossos dados evidenciam que mais da metade dos nossos RNMBP (58%) usaram corticóide antenatal, e 66% desses RNMBP não tiveram hemorragia cerebral ou apresentaram HPIV grau I com posterior reabsorção, demonstrando a eficiência desta medida preventiva na redução da ocorrência de hemorragia cerebral em recém-nascidos prematuros, uma vez que aqueles que receberam corticóide antenatal tiveram significativamente menos hemorragia cerebral.

Foi sugerido que o uso de corticóide antenatal poderia ser protetor de lesões da substância branca cerebral em RNMBP devido a sua função antiinflamatória²³. Em nosso estudo, o curso completo de corticóide antenatal foi empregado em

57% das mães cujos recém-nascidos desenvolveram LPV e em 60% das mães de recém-nascidos sem LPV, sendo sua administração uma medida que não resultou na redução da ocorrência de LPV em RNMBP.

Sepse neonatal é uma condição clínica que aciona a cascata de mediadores de resposta inflamatória aguda. Kadhim et al., em dois de seus estudos, evidenciaram expressão significativa do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e, em menor extensão, de interleucina-1 beta (IL-1 β) no tecido cerebral com LPV, com maior produção de citocinas nos casos de LPV associada à infecção; a reação inflamatória foi detectada no estágio precoce da LPV e estendeu-se até a fase mais tardia, que é a cavitação^{24,25}.

A prematuridade é fator de risco neonatal considerável para LPV, especialmente a lesão da substância branca com componente difuso (não-cístico). Discute-se a possibilidade de outras condições neonatais associadas ao diagnóstico de LPV, como asfixia perinatal, hipovolemia e sepse neonatal precoce. Muitos desses fatores causam redução da pressão sanguínea sistêmica, embora estudos clínicos não tenham demonstrado associação de LPV com hipotensão sistêmica pós-natal^{22,26,27}. Recentemente, foi sugerido que alterações no fluxo sanguíneo cerebral são necessárias, mas não suficientes para que ocorra LPV. A predileção pelo recém-nascido prematuro está relacionada com o momento do insulto e com a distribuição regional dos pré-oligodendrócitos suscetíveis no cérebro⁸. Uma questão que permanece é a influência da cascata de eventos inflamatórios que ocorre na sepse neonatal. A preocupação deste estudo foi, portanto, selecionar exclusivamente uma população com maior risco para ocorrência de LPV, ou seja, RNMBP doentes, embora não necessariamente com diagnóstico definido de sepse neonatal.

Presença de isquemia, inflamação ou infecção sistêmicas parecem ser vias etiopatogênicas da LPV. É possível que a LPV no prematuro esteja associada a uma alteração no balanço da resposta inflamatória dentro do sistema nervoso central, e que ações pró-inflamatórias de algumas citocinas se desenvolvam diretamente no cérebro, e não como parte de uma resposta sistêmica maior¹⁰. Os estudos que avaliaram a associação de corioamnionite materna com LPV não examinaram a ocorrência de sepse no recém-nascido prematuro¹¹⁻¹⁴. Nosso estudo avalia a sepse neonatal como importante fator de risco para LPV em RNMBP. Não avaliamos a presença de corioamnionite porque não tivemos o estudo histológico de todas as placentas e, conseqüentemente, o diagnóstico de corioamnionite subclínica, fator de risco já descrito para LPV²⁸.

Com a finalidade de evitar possíveis vícios de seleção na amostra, consideramos, na variável sepse neonatal, somente os casos de recém-nascidos com cultura positiva. Por isso, é seguro afirmar que a ocorrência de sepse neonatal em RNMBP eleva em 11 vezes as chances de desenvolver LPV.

Na maioria dos casos, a apresentação da LPV é subclínica, portanto é fundamental o conhecimento dos fatores de risco

para a sua ocorrência, o que, em conjunto com ultrasonografias cerebrais seriadas, possibilita o diagnóstico precoce. A presença de LPV é possível de ser detectada pela ultrasonografia cerebral transfontanelar, desde que os recém-nascidos sejam acompanhados semanalmente e até a alta hospitalar, podendo ser útil para prever o desenvolvimento de paralisia cerebral na infância^{6,29-31}. Vollmer et al. estudaram pré-termos entre 24 e 32 semanas de idade gestacional e avaliaram a eficácia da ultra-sonografia cerebral na detecção da lesão cerebral e relação com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 8 anos de idade. Esses autores encontraram que a evolução desfavorável depende fundamentalmente da presença e tipo de lesão encontrada na ultrasonografia cerebral²⁶. É possível que a realização de ultrasonografias cerebrais seriadas, além de achados clínicos nos RNMBP internados na unidade de terapia intensiva neonatal, como sepse neonatal, constituam importantes fatores prognósticos.

Uma possível limitação de nosso estudo foi não termos realizado ressonância nuclear magnética para confirmar o diagnóstico de LPV, especialmente o componente difuso da lesão da substância branca. Apesar de a ressonância nuclear magnética ter demonstrado maior sensibilidade e especificidade diagnóstica para LPV, o elevado custo e as dificuldades técnicas para a sua realização, como a necessidade de transporte do CTIN até a radiologia, limitam seu emprego rotineiro^{7,30}, ao passo que a ultra-sonografia cerebral é um exame acessível, prático e realizado no leito do paciente¹⁵. Portanto, acreditamos que uma contribuição adicional do nosso estudo foi demonstrar que é possível obter o diagnóstico de LPV com protocolo adequado de acompanhamento das imagens ao ultra-som cerebral.

Sabemos que corioamnionite materna é fator de risco definido para o desenvolvimento de LPV. Neste estudo, demonstramos que a sepse neonatal também constitui importante fator de risco para ocorrência de LPV em RNMBP com suspeita clínica de infecção neonatal. É provável que a resposta inflamatória sistêmica decorrente das infecções perinatal e neonatal seja o principal fator envolvido na etiopatogenia da LPV, doença com morbidade importante, como paralisia cerebral. Estudos futuros empregando bloqueadores desta resposta inflamatória poderão ser promissores em reduzir a magnitude da LPV e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida futura dos RNMBP.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Vânia Naomi Hirakata e a Daniela Benzano, pela assistência na análise estatística.

Referências

1. Vohr B, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. [Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994](#). *Pediatrics*. 2000;105:1216-26.

2. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. [Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group.](#) *N Engl J Med.* 2000;343:378-4.
3. Volpe JJ. [Cerebral white matter injury of the preterm infant-more common than you think \(commentaries\).](#) *Pediatrics.* 2003; 112:176-80.
4. Msall ME. [Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely preterm birth:evidence,challenges, and guidelines.](#) *Early Hum Dev.* 2006;82:157-66.
5. Pagliano E, Fedrizzi E, Erbetta A, Bulgheroni S, Solari A, Bono R. [Cognitive profiles and visuoperceptual abilities in preterm and term spastic diplegic children with periventricular leukomalacia.](#) *J Child Neurol.* 2007;22:282-8.
6. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. [Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant.](#) *Early Hum Dev.* 2006; 82:827-35.
7. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell 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.
8. Back SA, Riddle A, McClure MM. [Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth.](#) *Stroke.* 2007;38:724-30.
9. 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.
10. Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE. [The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn.](#) *Pediatr Res.* 2005;57:282-6.
11. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, 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.
12. Dammann O, Phillips TM, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Van Marter LJ, et al.; Elgan Study Investigators. [Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns.](#) *Cytokine.* 2001;13:234-9.
13. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil 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.
14. Wu YW, Colford JM Jr. [Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy \(a meta-analysis\).](#) *JAMA.* 2000;284:1417-24.
15. Leijser LM, de Vries LS, Rutherford MA, Manzur AY, Groenendaal F, de Koning TJ, et al. [Cranial ultrasound in metabolic disorders presenting in the neonatal period: characteristic features and comparison with MR Imaging.](#) *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1223-31.
16. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. [New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants.](#) *J Pediatr.* 1991;119:417-23.
17. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. [SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores.](#) *J Pediatr.* 2001;138:92-100.
18. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. [Incidence and evaluation of subependymal haemorrhage: a study of children with a birthweight less than 1,500 gm.](#) *J Pediatr.* 1978; 92:529-34.
19. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. [Volume of blood required to detect common neonatal pathogens.](#) *J Pediatr.* 1996;129:275-8.
20. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. [Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection.](#) *Pediatrics.* 1994;93:54-8.
21. de Bont ES, Martens A, Van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. [Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis.](#) *Pediatr Res.* 1993;33:380-3.
22. Shalak L, Perlman JM. [Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts.](#) *Clin Perinatol.* 2002; 29:745-63.
23. Agarwal R, Chiswick ML, Rimmer S, Taylor GM, McNally RJ, Alston RD, et al. [Antenatal steroids are associated with a reduction in the incidence of cerebral white matter lesions in very low birthweight infants.](#) *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86:F96-F101.
24. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sébire G. [Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia.](#) *Neurology.* 2001;56:1278-84.
25. Kadhim H, Tabarki B, de Prez C, Rona AM, Sébire G. [Interleukin-2 in the pathogenesis of perinatal white matter damage.](#) *Neurology.* 2002;58:1125-8.
26. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. [Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound.](#) *Pediatrics.* 2003;112:1108-14.
27. Volpe JJ. [Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant.](#) *Pediatr Res.* 2001;50:553-62.
28. Perlman JM, Risser R, Broyles S. [Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors.](#) *Pediatrics.* 1996;97:822-7.
29. 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.
30. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. [White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term.](#) *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:805-9.
31. Silveira RC, Procianoy RS. [Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:S23-32.

Correspondência:

Renato S. Procianoy
 Rua Silva Jardim, 1155/701
 CEP 90450-071 - Porto Alegre, RS
 Tel.: (51) 3331.5726
 Fax: (51) 3331.2738
 E-mail: renatosp@terra.com.br