

Considerações Sobre a Relação Entre Prematuridade e Paralisia Cerebral Doplégica Espástica: Etiologia e Neuroimagem

Reflection about the relationship between prematurity and diplegic spastic cerebral palsy: etiology and neuroimaging

*Ana Francisca Rozin Kleiner^{1,2}, Diana Xavier de Camargo Schlittler¹,
Mónica Del Rosario Sánchez-Arias¹, Riza Rute de Oliveira³*

RESUMO

Intercorrências durante a gestação, como a infecção intra-uterina, apresenta grande relação com nascimento de bebês prematuros. Nestes casos, destaca-se possível ocorrência de paralisia cerebral (PC). Estas crianças ficam mais suscetíveis a distúrbios no desenvolvimento motor, mental, sensorial e emocional. Uma revisão de literatura (nas línguas inglesa e portuguesa) entre 1997 e 2007, nas bases de dados: CAPES e PubMed, utilizando como palavras-chave: cerebral palsy, prematurity, periventricular leukomalacia, neuroimaging e MRI buscou relacionar a prematuridade com a leucomalácia periventricular (LPV) em crianças com PC através do diagnóstico por neuroimagem. Foram também incluídos artigos que faziam relação com as desordens da marcha. A identificação dos fatores de risco para PC e das crianças que apresentam este quadro, possibilita a adoção de medidas de prevenção ou de minimização de sequelas por meio de estimulação precoce das áreas de desenvolvimento motor, cognitivo e social.

Palavras-Chave: Prematuridade, Paralisia Cerebral, Neuroimagem, Ressonância Magnética, Leucomalácia Periventricular, Diplegia Espástica.

ABSTRACT

Complications during pregnancy such as intrauterine infection, has a great relationship with the birth of premature babies. In these cases, there is the possible occurrence of cerebral palsy (CP). These children are more susceptible to disturbances in motor development, mental, sensory and emotional. A literature review (in English and Portuguese) between 1997 and 2007, in databases: CAPES and PubMed, using as key words: cerebral palsy, prematurity, periventricular leukomalacia, MRI and neuroimaging sought relate the prematurity with periventricular leukomalacia (PVL) in children with CP diagnosed by neuroimaging. Articles making connection with disorders in gait were also included. The identification of risk factors for CP and children with this framework enables the adoption of measures to prevent or minimize sequelae through early stimulation of areas of motor development, cognitive and social.

Key-words: Prematurity, Cerebral Palsy, Neuroimaging, MRI, Periventricular Leukomalacia, Spastic Diplegia.

1 - Mestre, Biodinâmica da Motricidade Humana, Linha de Pesquisa: Controle e Coordenação de Habilidades Motoras, Faculdade de Educação Física /Unesp /Rio Claro /Brasil.

2 - Doutorado em Biodinâmica do Movimento e Esporte, Linha de Pesquisa: Biomecânica, Faculdade de Educação Física /Unicamp /Campinas /Brasil.

3 - Doutorado em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências Biomédicas/Unicamp/ Campinas/ Brasil.

Recebido: 04/2012

Aceito: 06/2012

Autor para correspondência:

Ana Francisca Rozin Kleiner

Avenida Érico Veríssimo, s/n – Barão Geraldo – Cidade Universitária “ Zeferino Vaz” – Caixa Postal 6134 – CEP 13083-970 – Campinas – SP – Brasil

E-mail: anafrkleiner@gmail.com

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços na assistência pré-natal e na terapia intensiva neonatal terem gerado significativa redução na mortalidade neonatal, recém-nascidos pré-termo (RNPT) ainda correm o risco de disfunções do sistema nervoso central (SNC) relacionadas a lesões cerebrais ocorridas durante os períodos pré-natal e perinatal¹.

Vários estudos evidenciam a associação entre infecção/inflamação perinatal e lesão do sistema nervoso central do recém-nascido, elevando o risco de paralisia cerebral (PC)^{2,3,4,5,6}.

Em RNPT, os principais distúrbios neurológicos comumente relacionados à lesão cerebral perinatal incluem as formas diplégica e hemiplégica de PC, geralmente acompanhadas de distúrbios cognitivos⁷. As neuropatologias usualmente relacionadas são o infarto hemorrágico periventricular e a leucomalácia periventricular (LPV)^{7,8,9,10}.

O entendimento exato das causas dos distúrbios motores é um processo complexo, porque a inabilidade desses pacientes envolve déficits neurológicos. Estudos com crianças PC vêm demonstrando que diferentes lesões causam uma variedade de desordens específicas e generalizadas. Buscando entender melhor a lesão cerebral e suas manifestações motoras, o objetivo deste é revisar a literatura acerca das relações entre o nascimento prematuro e o diagnóstico por neuroimagem de LPV no quadro de PC espástica.

METODOLOGIA

De 09/10/2008 (período da coleta) a 09/11/2008 foram selecionados 213 artigos de língua inglesa e portuguesa nas bases de dados: CAPES e PubMed. Durante a busca nas bases de dados, utilizou-se a combinação dos descritores: cerebral palsy, prematurity, periventricular leukomalacia, neuroimaging e MRI (Paralisia Cerebral, Prematuridade, Leucomalácia Periventricular, Neuroimagem e Ressonância Magnética). Foram incluídos 56 artigos que abordavam a prematuridade e a paralisia cerebral. Sobretudo os que abordavam os fatores de riscos da PC, diagnósticos por neuroimagem para LPV e as desordens da marcha.

RESULTADOS

FATORES DE RISCOS NA PARALISIA CEREBRAL

O comprometimento do SNC nos casos de PC decorre de fatores endógenos e exógenos que, em diferentes proporções, estão presentes em todos os casos¹¹. Entre os fatores endógenos, destaca-se o potencial genético herdado, ou seja, a suscetibilidade maior ou menor do cérebro para ser lesado. No momento da fecundação, o novo ser formado carrega um contingente somático e psíquico que corresponde à sua espécie, à sua raça e aos seus antepassados. Este é o conceito de continuum de lesão de Knoblock e Passamanick¹¹. O indivíduo herda, portanto, um determinado ritmo de evolução do sistema nervoso. Junto com as potencialidades de sua atividade motora, instintivo-afetiva e intelectual, herda também a capacidade de adaptação, ou seja, a plasticidade cerebral, que é à base da aprendizagem^{11,12,13}.

Entre os fatores exógenos, considera-se que o tipo de comprometimento cerebral vai depender do momento, da duração e da intensidade em que o agente atua. Quanto ao momento em

que o agente etiológico incide sobre o SNC em desenvolvimento, distinguem-se os períodos pré-natal, perinatal e pós-natal^{11,14,15}. Etiologicamente, os fatores pré-natais estavam presentes em 22% dos casos de PC, os fatores perinatais em 40% dos casos e aqueles com etiologia indefinida estavam presentes em 38% dos casos¹⁶.

Fatores de Riscos Pré-Natais

Entre as causas de PC no período pré-natal destacam-se as infecções congênicas, que ocorrem por transmissão transplacentária e podem ocorrer em qualquer época da gestação. Entre elas, as mais comuns são a sífilis, rubéola, toxoplasmose, herpes tipo 2 e síndrome da imunodeficiência adquirida¹⁷.

Apesar de ser menos freqüente a infecção fetal na primeira metade da gestação, a probabilidade de morte do embrião e de infecção sintomática fetal é maior. Diferentemente, quanto mais próximo do termo gestacional, apesar de ser mais freqüente o acometimento fetal, maior é a probabilidade de a infecção ser não aparente ou latente¹⁸. Assim, as infecções fetais podem resultar em reabsorção do embrião, aborto, natimorto, anomalias do desenvolvimento, prematuridade, doença aguda aparente ao nascimento ou logo após este ou infecção assintomática no período neonatal com ou sem persistência e desenvolvimento de seqüelas tardias¹⁸.

Entretanto, como produto da maior freqüência de transmissão na segunda metade da gestação, a maioria dos recém-nascidos que apresentaram infecções congênicas são assintomáticos no período neonatal: sendo 95% das infecções por citomegalovírus; 65% das infecções pelo vírus da rubéola, a maioria das infecções por vírus da hepatite B; quase 100% das infecções pelo vírus da imunodeficiência humana; 87% das infecções por toxoplasma gondii; pelo menos 50% das infecções pelo treponema pallidum, apesar da infecção persistir e geralmente causar doença tardia¹⁹.

Entre as infecções intra-uterinas, a corioamionite está sendo destacada como uma causa potencial de PC⁵. A corioamionite, por definição, é uma infecção das membranas que pode ser de origem feto materno, ou de origem fetal, comprometendo a membrana corioamniótica, o líquido amniótico e o cordão umbilical^{5,22,23}. Interessante observar que a maioria dos casos de corioamionite é subclínica^{5,22,23}. Os aspectos clínicos incluem: febre materna (>38°C), dor uterina, taquicardia fetal, perda de fluido amniótico, rotura, de odor ruim, e leucocitose materna. A ocorrência de lesão cerebral do recém-nascido é resultado de vários fatores etiológicos que incluem a hipoxemia durante o parto, predisposição genética e exposição aos mediadores inflamatórios^{5,22,23,24}. A corioamionite pode levar rotura das membranas e sepses. A rotura prematura das membranas pode levar à síndrome da resposta inflamatória fetal que resulta em parto pré-termo e LPV²⁴.

Um estudo caso-controle sobre a determinação dos fatores de risco pré-natais e perinatais para a PC, evidenciou, após ajuste para a idade gestacional (IG) e outros fatores, que a corioamionite esteve significativamente associada à PC (Odds Ratio de 4.2). A rotura prolongada das membranas e outras infecções maternas estiveram também significativamente associadas com a PC (Odds ratio de 2.3). Os autores postularam que a infecção aumenta o TNF-alfa que estimula prostaglandina para alterar a vasculatura do desenvolvimento cerebral²⁵. Outro caso-controle, também observou a associação significativa entre a corioamionite com a PC (Odds Ratio de 4,1: 95% de intervalo de confiança, 1,6 – 10,1)²⁶.

Uma meta-análise compreendendo 30 estudos e incluindo 2000 casos, evidenciou a associação significativa nos pré-termos entre corioamionite clínica e PC (RR 1,9; 95% de intervalo de

confiança, 1,4-2,5; 11 estudos) e LPV (RR: 3,0; 2,2-4,0; 6 estudos) e entre corioamnionite histológica e LPV (RR: 2,1; 1,5-2,9; 2 estudos). No entanto, a associação entre corioamnionite histológica e PC não alcançou significação estatística (RR: 1,6; 0,9-2,7; 5 estudos). No geral, o risco para o RNPT de ter PC nos casos de corioamnionite (independente da definição) foi de 1,8 (intervalo de confiança: 1,5-2,3), havendo significativa heterogeneidade entre os estudos. Para os recém-nascidos a termo (RNT), há uma significativa associação entre PC e corioamnionite, tanto clínica (RR: 4,7; 1,3-1,6; 2 estudos), como histológica (RR: 8,9; 1,9-4,0, 1 estudo). Portanto, o risco de PC ou LPV é quase o dobro nos RNPT expostos a corioamnionite, sendo importante que seja realizado um acurado diagnóstico desta condição para a execução de estratégias efetivas no manuseio, particularmente nos RNPT, nos quais o tempo e o modo do nascimento podem ser cruciais na melhora do prognóstico em longo prazo⁵.

A corioamnionite está relacionada à resposta inflamatória fetal que pode contribuir com a lesão cerebral. A corioamnionite pode estar implicada na patogênese da LPV em RNPT e RNT. Porém, existem outros fatores que podem aumentar a produção de citocinas, tais como: a presença de radicais livres, hipoxemia, isquemia, lesão por reperfusão, alterações metabólicas e infecção pré-natal, e estes fatores não podem ser desconsiderados²⁴. Além disso, estudos epidemiológicos mostram associações entre a corioamnionite e estes fatores associados com o aumento de risco da LPV e, conseqüentemente, de PC^{27,28}.

Fatores de Riscos Perinatais (Prematuridade)

Conhecidamente, o RNPT é aquele que nasce antes de 37 semanas de IG e é considerado de risco quando tem menos de 33 semanas de IG. A prematuridade acompanha muitos problemas clínicos, alguns característicos de determinados grupos de IG. Por isso pode-se classificar o RNPT em três tipos:

- Prematuridade Limítrofe (IG de 35 a 36 semanas): essas crianças apresentam peso entre 2200 e 2800g, medem entre 45 e 46 cm de estatura, perímetro cefálico de aproximadamente 32,5 cm, além de melhor desenvolvimento, menor número de complicações e baixa taxa de mortalidade (17).
- Prematuridade Moderada (IG de 31 a 34 semanas): apresentam peso em torno de 2000g, estatura de 40 cm em média e perímetro cefálico de 30 cm, apesar da baixa taxa de mortalidade, apresentam mais complicações do que o prematuro limítrofe¹⁷.
- Prematuridade Extrema (IG inferior a 30 semanas): esses bebês apresentam maior imaturidade, maior frequência de intercorrências graves, costumam pesar menos que 1500g, medir menos do que 38 cm e perímetro cefálico menor que 29 cm, podendo resultar em maiores deficiências em longo prazo^{17,29}.

A prematuridade é o fator que mais contribui com a mortalidade e morbidade de crianças, pois resulta de uma série de desordens de origem maternal e fetal, algumas das quais são explicadas, outras têm causas desconhecidas. Entre estas causas, as mais freqüentes são, o parto espontâneo, gravidez múltipla associada a complicações, desordens hipertensivas, restrição de crescimento intra-uterino e hemorragias. Com os avanços da medicina neonatal, houve aumento da sobrevivência dessas crianças e, conseqüentemente, aumento da morbidade. A sobrevivência é proporcional à IG e ao peso ao nascimento, ou seja, quanto maior a IG e o peso melhores são as chances de sobrevivência^{25,30}. Essa sobrevivência é de aproximadamente de 85% e 5 a 15% dessas

crianças desenvolvem déficits motores como a espasticidade⁸.

Em RNPT, as anormalidades do cérebro são comuns, quando vistas precocemente através da neuroimagem, e são associadas com problemas neurodesenvolvimentais³¹. Evidências recentes têm mostrado que as morbidades desses indivíduos incluem problemas sensoriais, motores e cognitivos, que reduzem o rendimento dessas crianças na idade escolar³². Esses problemas podem ser detectados precocemente, como atraso desenvolvimental, PC, distúrbios auditivos e visuais, dificuldades de alimentação e atraso na aquisição da linguagem. Problemas como atraso cognitivo, problemas visuo-espaciais-perceptuais, déficit de atenção e hiperatividade e sintomas psiquiátricos são problemas detectados mais tardiamente, na idade escolar³³.

Na tentativa de detectar precocemente problemas neurológicos estruturais nessa população, a neuroimagem se destaca como uma ferramenta importante no diagnóstico de patologias decorrentes do nascimento prematuro.

ESTUDOS DE NEUROIMAGEM E LPV

A importância dos estudos de neuroimagem em neonatais.

Em neonatos, a neuroimagem é frequentemente obtida quando existe um histórico de complicações durante a gravidez, parto e nascimento; quando as crianças nascem muito prematuras (<32 semanas); ou quando sintomas neurológicos ou descobertas estão presentes no exame neonatal³⁴.

Um parâmetro prático a respeito dos valores e indicações para obter neuroimagem em RNPT e RNT foi recentemente publicado^{34,35}. O parâmetro atual visa o papel da neuroimagem no bebê ou na criança, os quais foram diagnosticados ou tem suspeita de PC, são baseados no déficit ou atraso motor e no histórico ou exame neurológico que aponta o lugar da lesão no SNC. Em algumas situações, os riscos de se obter um estudo de neuroimagem em um bebê com PC pode potencialmente superar os benefícios das definições futuras da etiologia³⁴.

O tempo da lesão cerebral que causou a PC pode ser categorizado em subgrupos pré-natais, perinatais e pós-natais e as alterações neuropatológicas vistas em indivíduos com PC podem estar relacionadas à IG do bebê no período da lesão. Características históricas (ex: hemorragia intracranial neonatal, encefalopatia neonatal, isquemia, infecção no SNC e trauma) podem ser documentadas por estudos de neuroimagem. Essa técnica aponta estas desordens ou a presença de má formação cerebral, fornecendo informação suficiente para determinar a etiologia quando a criança é vista, em períodos mais tardios, com os sintomas que a PC envolve³⁴.

Além disso, achados sobre o exame físico sugerem uma etiologia específica ou um diagnóstico alternativo. Uma anormalidade na RM não necessariamente significa que a etiologia do déficit motor foi estabelecida. Por exemplo, os achados de atrofia corticoespinal difusa, atraso de mielinização e polimicrogiria são não especificados, apenas sugerem a presença de distúrbio no SNC e podem não permitir o reconhecimento de uma causa em destaque, sem um exame mais específico³⁴.

As modalidades de neuroimagem mais utilizadas e descritas na literatura são a Tomografia Computadorizada (TC)³⁶, RM^{29,31,36,37,38,39,40,41,42}, e Ultrassom (US)⁴³. A RM tem sido o método escolhido na avaliação da morfologia, estrutura e função do SNC. Entre as vantagens, destaca-se a grande diferenciação de contrastes teciduais em relação à alta resolução anatômica e espacial. Além de ser praticamente inócua por não utilizar

radiação ionizante, pode ser empregada também na avaliação da população normal⁴⁴. A seguir, estudos de RM relacionados à LPV e sua relação com a PC serão discutidos.

Leucomalácia Periventricular

A lesão mais comum no RNPT é a LPV^{08,41,45,46,47}. Consiste na necrose da substância branca dorsal e lateral até os ângulos externos dos ventrículos laterais, envolvendo particularmente o centro semioval e radiações ópticas e auditivas⁰⁸. Este achado, pode aparecer de duas formas, como lesão focal e/ou difusa. A lesão focal se localiza profundamente na substância branca cerebral e é caracterizada por necrose localizada em todos os elementos celulares, com conseqüente formação de cistos. A lesão difusa é uma lesão menos severa, pois é de um grupo de células, os precursores dos oligodendrócitos, que são células responsáveis pela produção de mielina na substância branca. A principal seqüela da lesão difusa é a diminuição do volume de substância branca e conseqüente ventriculomegalia, secundária a essa deficiência de mielina^{40,48}.

A evolução da doença ocorre após 6 a 12 horas do evento hipóxico-isquêmico, com necrose que se inicia a partir da periferia da lesão, seguido por ruptura axonal, extravasamento de glutamato presente nos neurônios e necrose oligodendroglial. Após 24 a 48 horas, ocorre infiltração da microglia, proliferação de astrócitos e hiperplasia endotelial. Após 5 dias, aparecem os macrófagos, que fagocitam o tecido, deixando cavidades (cavitação) que ocorrem após 1 a 3 semanas. Em adição, outro achado comum nessas lesões é a calcificação, que aparece como pontos esbranquiçados na substância branca periventricular⁰⁸. Na revisão de Counsell e colegas⁴⁰, a LPV é vista como uma região hipointensa, ou seja, com baixa intensidade de sinal na RM T1, e hiperintensa ou com alta intensidade de sinal em T2.

A LPV parece ser o mais importante determinante da morbidade dos recém-nascidos sobreviventes com peso abaixo de 1500g; cerca de 10% destes recém-nascidos apresentam PC e 50% apresentam déficits cognitivos e comportamentais posteriormente²⁴. As lesões necróticas focais profundas da LPV na substância branca correlacionam-se com a PC, enquanto que os déficits cognitivos e comportamentais podem estar relacionados à injúria mais difusa. A natureza da relação entre injúria difusa na substância branca e estes déficits, além de complexa, não é inteiramente entendida²⁴.

Leucomalácia Periventricular e sua relação com a Paralisia Cerebral

No estudo de Kwong e colaboradores³⁸, lesões cerebrais como LPV e porencefalia pós-hemorragica foram sempre observadas em crianças prematuras, mas também foram observadas em indivíduos que nasceram a termo. Lesões como infarto nos limites ventriculares, lesões no tálamo e nos núcleos da base, leucomalácia subcortical e encefalomalácia multicística foram apenas observadas em bebês que nasceram a termo ou próximo do termo.

Das 122 crianças com PC espástica do estudo, 43 indivíduos apresentavam hemiplegia espástica, 61 diplegia espástica e 18 tetraplegia espástica. Anormalidades nas imagens de RM foram observadas em 75% dos pacientes. A LPV foi observada em 66% das anormalidades apresentadas em pacientes com diplegia espástica; os outros tipos de lesões cerebrais não eram

semelhantes. Em pacientes com tetraplegia espástica, dois tipos de anormalidades predominaram: anomalias cerebrais congênitas e lesões cerebrais específicas do período a termo, 42% e 33% dos casos, respectivamente. Tipos de anomalias cerebrais eram mais heterogêneas no pacientes com hemiplegia espástica³⁸.

De acordo com Tang-Wai e colaboradores⁴⁶, das 54 crianças com diplegia espástica de seu estudo, 31 (57,3%) eram prematuras. Ainda, 24 (44,4%) das 54, apresentaram LPV, onde 58,1% eram prematuras. A LPV nessas crianças estava relacionada com o peso ao nascimento (menos de 2000g), história de ressuscitação neonatal e gestação menor de 33 semanas.

A existência da LPV é o maior fator de risco no desenvolvimento da PC em crianças prematuras, principalmente a PC do tipo diplegia espástica^{08,36,41,45,46,47}. Os distúrbios motores relacionados a essa lesão são a paresia espástica das extremidades, principalmente as extremidades inferiores, devido à topografia da lesão, que incluem as regiões da substância branca cerebral por onde passam as fibras descendentes do córtex motor, responsáveis pela funcionalidade das extremidades inferiores⁴⁸.

Na tentativa de avaliar crianças com PC e melhorar o tratamento dessas, baseados em dados do padrão da lesão da substância branca cerebral, 24 crianças com PC e LPV foram submetidas a exames de neuroimagem e constataram que existe uma variabilidade no padrão de lesão dessas crianças, ora em fibras motoras, ora em fibras sensoriais. Entretanto, as fibras mais comumente lesadas na existência da LPV são: a parte retrolenticular da cápsula interna e a radiação posterior talâmica que faz parte do tracto corticotalâmico/talamocortical, corona radiata superior e fibras comissurais, que sugerem grande concentração de lesão na substância branca dos lobos parietais e occipitais³⁹.

DIPLEGIA ESPÁSTICA E DESORDENS DA MARCHA

Devido ao local e à extensão da lesão, crianças com diplegia espástica apresentam várias formas de locomoção. A maioria dessas crianças anda de forma independente, alguns casos necessitam de equipamentos, e apresentam desordens facilmente observadas em sua marcha. Há uma classificação de 6 padrões diferentes de marcha em crianças diplégicas: equino verdadeiro, marcha saltada, equino evidente, marcha agachada, marcha assimétrica e misto (onde podem ser observados padrões diferentes para cada hemicorpo). Dentre as desordens, destacam-se desvios no plano sagital, tais como: andar nas pontas dos pés, joelhos rígidos fletidos, quadris fletidos e pélvis anteriormente movimentada com lordose lombar⁴⁹. Essas alterações ocorrem devido à natureza multidimensional da desordem motora na PC espástica, sendo que muitos fatores interagem para produzir limitações na marcha desses pacientes⁵⁰.

Um estudo sugere que a coordenação motora durante o andar e outras tarefas motoras pode estar comprometida tanto pelos sinais negativos da espasticidade (restrições no comprimento muscular, força reduzida e pobre controle seletivo) como pelos sinais positivos (contraturas, aumento do tônus muscular e reflexos exagerados)⁵⁰. Quando comparadas com grupos controle, crianças com PC espástica apresentam maior fraqueza muscular^{51,52} e, conseqüentemente, redução na velocidade da marcha, com aumento de gasto energético e capacidade funcional limitada^{49,53}.

A força da perna tem sido relacionada com a velocidade do andar e com a medida de função motora global em crianças e adolescentes com PC^{54,55}. Por exemplo, o resultado da variabilidade da velocidade do andar pode ser explicado pela fraqueza

muscular e isso foi encontrado em metade de um grupo de crianças com diplegia e hemiplegia⁵⁴.

Estes fatores refletem diretamente na mobilidade funcional destas crianças, ou seja, na maneira em que ela se locomove em sua casa, escola e vizinhança, e na forma com que se integra com sua família e sociedade⁵⁶. Essa integração é de suma importância para o seu desenvolvimento motor, cognitivo e social.

CONCLUSÃO

Conhecer a etiologia da espasticidade, o local e o tipo da lesão, por meio dos estudos de neuroimagem; e as manifestações clínicas da PC, através da análise do seu movimento, permite aos profissionais da saúde se munirem de informações que auxiliam em intervenções mais objetivas e eficazes para o tratamento da espasticidade, agindo diretamente na mobilidade funcional.

AGRADECIMENTO

A CAPES, ao CNPQ e a FAPESP pelas bolsas de mestrado e doutorado das autoras.

REFERÊNCIAS

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of premature infant. In: Volpe, JJ. *Neurology of Newborn*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2001. p. 428-93.
2. Gómez R, Romero R, Edwin S, David C. Pathogenesis of preterm labour and preterm premature rupture of membranes associated with intra-amniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 135-76.
3. Rangel-Fausto M, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Enzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A perspective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
4. Elminan A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histological chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 33-36.
5. Wu YW, Colford J. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy. *JAMA* 2000; 278: 1417-1424.
6. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ* 1997; 314: 404-408.
7. Garcia JM, Gherpelli JLD, Leone CR. Importância da avaliação dos movimentos generalizados espontâneos no prognóstico neurológico de recém-nascidos pré-termo. *Jornal de Pediatria* 2004; 80: 296-304.
8. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Clin Perinatol* 1997; 24: 257-287.
9. Stanley FJ, Blair E, Alberman E. *Cerebral palsies: Epidemiology and causal pathways*. London, United Kingdom: Mac Keith Press; 2000.
10. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newmann TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics* 2006; 118: 690-697.
11. Rotta NT. Paralisia Cerebral, novas perspectivas terapêuticas. *Jornal de Pediatria* 2002; 78 Suppl 1: 48-54.
12. Robertson C, Sauve RS, Christianson HE. Pro-

vince-based study of neurologic disability among survivors weighing 500 through 1249 grams at birth. *Pediatrics* 1994; 93: 636-640.

13. Rotta NT. Encefalopatia crônica da infância ou paralisia cerebral. In: Porto CC. *Semiologia Médica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1276-8.

14. Brann AW, Dykes FD. The effects of intrauterine asphyxia on the fullterm neonate. *Clin Perinatol* 1977; 4: 149-61.

15. Torfs CP, Van Den Berg B, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990; 116: 615-619.

16. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, Von Wendt L. The Changing Panorama of Cerebral Palsy in Sweden: VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr Scand* 1996; 85:954-960.

17. Schlittler DXC, Corsi BS. Fatores de riscos ambientais no atraso do desenvolvimento neuropsicomotor [Monografia]. Araras (SP): Uniararas; 2004.

18. Cecon MEJ, Diniz EMA, Costa Vaz FA. Imunidade do feto e do recém-nascido. *Pediatria* 1997; 19: 9-23.

19. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Infecções congênicas e perinatais. *J Pediatr* 1999; 75 Suppl 1: 15-30.

20. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1-8.

21. Grether JK, Nelson KD. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight [published erratum appears in *JAMA*. 1998; 279:118]. *JAMA* 1997; 278: 207-211.

22. Hillier SL, Martius J, Krohm M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach BA. A case-control study of chorioamnionic infection and stologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972-978.

23. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta, I: clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1:127-137.

24. Anday E. Infecção materna na gênese da leucomalácia periventricular. *Anais do XVIII Congresso de Perinatologia*. São Paulo, 2004.

25. Murphy DJ, Sellers S. Case control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-1454.

26. Wu YW, Escobar GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290: 2677-2684.

27. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Philips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neuro* 1998; 44: 665-675.

28. Ohlweiler L, Rotta NT. Prematuridade: importância do seguimento neurológico. *Rev HCPA* 2003; 23: 9-16.

29. Dyet LE, Kennea N, Coyunsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Dugga PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006; 118: 536-548.

30. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489-1497.

31. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piecuch R, Glidden DV, Partridge C, et al. Early brain injury in premature newborns detected with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatric* 2005; 147: 609-616.

32. Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007; 12: 374-382.
33. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 224-228.
34. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of child with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 851-863.
35. Ment LR, Bada HS, Barnes P. Practice parameter: neuroimaging of the neonate. *Neurology* 2002; 58: 1726-1738.
36. Accardo J, Kammann H, Hoon AH. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: S19-S27.
37. Krägeloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 1999; 88: 897-908.
38. Kwong KL, Wong YC, Fong CM, Wong SN, So KT. Magnetic Resonance Imaging in 122 Children with Spastic Cerebral Palsy. *Pediatric Neurology* 2004; 31: 172-176.
39. Nagae LM, Hoon AH, Stashinko E, Lin D, Zhang W, Levey E, et al. Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: Variability of injuries to white matter tracts. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1213-1222.
40. Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:269-274.
41. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: The European cerebral palsy study. *JAMA* 2006; 296: 1602-1608.
42. Valkama AM, Pääkkö ELE, Vainionpää LK, Lanning FP, Ilkko EA, Koivisto ME. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 348-355.
43. De Vries LS, Van Haastert ILC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144: 815-820.
44. Valente M. Neuroimagem estrutural e desenvolvimento do SNC. In: Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves VMG. *Neurologia do desenvolvimento da criança*. 1st ed. Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2006. p. 436-462.
45. Shevell MI, Majnmer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: A contemporary case series. *Pediatric Neurology* 2003; 28: 352-359.
46. Tang-Wai R, Webster RI, Shevell MI. A clinical and etiologic profile of spastic diplegia. *Pediatric Neurology* 2006; 34: 212-218.
47. Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IO. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 297-303.
48. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric Research* 2001; 50: 553-562.
49. Rodda JM, Graham HK, Carson L, Gálea MP, Wolfe R. Sagittal gait patterns in spastic diplegia. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2004; 86-B: 251- 258.
50. Damiano DL, Laws E, Carmines DV, Abel MF. Relationship of spasticity to knee angular velocity and motion during gait in cerebral palsy. *Gait and Posture* 2006; 23: 1-8.
51. Damiano DL, Vaughan CL, Abel MF. Muscle response to heavy resistance exercise in children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 731-739.
52. Wiley ME, Damiano DL. Lower-extremity strength profiles in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 100-107.
53. Novacheck TF, Stout JL, Tervo R. Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walk disabilities. *J Pediatric Orthop* 2000; 20: 75-81.
54. Damiano DL, Abel MF. Functional outcomes of strength training in spastic cerebral palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 79: 119-125.
55. Kramer JF, MacPhail HEA. Relationships among measures of walking efficiency, gross motor ability, and isokinetic strength in adolescents with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy* 1994; 6: 3-8
56. Graham HK, Harvey A, Rodda J, Nattrass GR, Pirpiris M. The Functional Mobility Scale (FMS). *Pediatric Orthopedics* 2004; 24: 514-520.