

Factores de Risco Associados a Leucomalácia Periventricular em Recém-Nascidos com Peso Inferior a 1500 gramas

CONSTANÇA GOUVÊA PINTO, MARGARIDA ABRANTES, CARLOS MONIZ, JOÃO COSTA

Unidade de Neonatologia
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria

Resumo

Introdução: A leucomalácia periventricular é causa de graves lesões neurológicas nos recém-nascidos prematuros. O objectivo do estudo foi determinar os factores de risco associados a leucomalácia periventricular em recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1500 gramas. **População e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e sequencial de recém-nascidos admitidos numa Unidade de cuidados intensivos neonatais dum centro de cuidados de nível III, entre 1996 e 1998. Os factores de risco potenciais foram comparados em 3 grupos de recém-nascidos prematuros de idade gestacional semelhante ao nascer (A: com leucomalácia periventricular; B: sem leucomalácia; C: com leucomalácia periventricular quística). **Resultados:** A incidência de leucomalácia periventricular quística nos 3 anos foi de 8,7% (1996 – 9,4%; 1997 – 5,1%; 1998 – 8,2%). Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (grau de confiança 95%) para a doença de membrana hialina ($p < 0,001$) e a ventilação mecânica ($p = 0,04$) no grupo A. No grupo C os episódios de apneia ($p < 0,023$), a doença de membrana hialina, a ventilação mecânica, os corticóides ante e pós natais, e a hipocápnia foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). **Conclusão:** A incidência de leucomalácia periventricular é ainda muito elevada no grupo estudado, alertando para a necessidade de melhoria dos cuidados perinatais.

Palavras-Chave: factores de risco, prematuridade, leucomalácia periventricular, ecografia transfontanelar, muito baixo peso.

Summary

Risk Factors Associated with Periventricular Leucomalacia in the Newborn Less than 1500 grams

Introduction: Periventricular leucomalacia is a major cause of neurological impairment particularly in premature infants. The aim of the study was to determine risk factors for development of periventricular leucomalacia in the neonate born less than 1500 grams. **Population and Methods:** By means of a retrospective and sequential case – control study of neonates admitted to an intensive care unit between 1996 and 1998 of a tertiary neonatal centre based. Risk factors were compared in neonates matched for gestational age, that were allocated in three groups (A: with periventricular leucomalacia; B: without periventricular leucomalacia; C: cystic periventricular leucomalacia). **Results:** The incidence of cystic periventricular leucomalacia was over this period of 8,7% (1996 – 9,4%; 1997 – 5,3%; 1998 – 8,2%). There were a significant difference (confidence range 95%) regarding group A: hyaline membrane disease ($p < 0,001$), mechanical ventilation ($p = 0,04$) and group C: apnoeas, hyaline membrane, mechanical ventilation, antenatal and postnatal corticosteroids and hypocapnia showed a strong correlation ($p < 0,05$) with periventricular leucomalacia. **Conclusion:** The incidence of periventricular leucomalacia occurred over this period are still high and therefore these results warrant improvements in neonatal intensive care.

Key-Words: risk factors, prematurity, periventricular leucomalacia, cerebral ultrasound, very low birthweight.

Introdução

A leucomalácia periventricular (LPV) é causa de graves lesões neurológicas no recém-nascido (RN) prematuro. ⁽¹⁾

Com a melhoria dos cuidados ante e pós natais a incidência das formas graves de hemorragia intraventricular diminuiu consideravelmente e como consequência a

Correspondência: Constança Gouvêa Pinto
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
Hospital de Santa Maria
Av Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa

LPV tornou-se o principal factor etiopatogénico de sequelas motoras, relacionado com a prematuridade (2). O papel das lesões periventriculares da substância branca na génese dos défices intelectuais ainda não está completamente estabelecido. Poderão prever-se deficiências intelectuais discretas quando houver lesões da substância branca cerebral contendo fibras de associação envolvendo a visão, audição e função somatostésica (3).

Apesar da melhoria dos cuidados perinatais, nos anos mais recentes, aos RN prematuros e de muito baixo peso não houve modificação no prognóstico dos défices neurológicos. Na maioria dos estudos a prevalência e portanto o número absoluto de crianças com perturbações aumentou, concomitantemente com o aumento da taxa de sobrevivida (taxa de sobrevivida de RN < 1500 gramas é de aproximadamente 85% (3,4,5,6,7,8)), mantendo-se constante a prevalência de lesões motoras nas últimas décadas, estando avaliada em cerca de 2% (2,9).

A LPV define-se no plano anatomopatológico, por uma necrose da substância branca periventricular adjacente ao dorso e à parede externa do ângulo externo dos ventrículos laterais, ainda não mielinizado nesse estado de desenvolvimento. A patogénese não está completamente esclarecida e durante muito tempo foi considerada de natureza puramente isquémica, mas actualmente sabe-se que intervêm outros factores como a vulnerabilidade metabólica dos oligodendrócitos imaturos, as citocinas pro inflamatórias e os mediadores neurotóxicos no líquido amniótico e no sangue do cordão, como a interleucinas – 6 e o factor de necrose tumoral α . Na patogénese da LPV é fundamental a compreensão da génese das lesões e das situações perinatais subjacentes que estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de LPV.

O objectivo deste estudo foi a identificação precoce de factores de risco desta complicação da prematuridade, que poderão ser importantes para delinear estratégias para a redução da sua prevalência na nossa população.

População e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo e sequencial dos RN prematuros com <1500 gramas de peso ao nascer admitidos na Unidade de cuidados intensivos neonatais do Hospital de Santa Maria entre 1 de Janeiro de 1996 e 31 de Dezembro de 1998, documentados pela revisão dos processos clínicos e dos resultados das ecografias transfontanelares. Foi comparada a avaliação dos factores de risco potenciais, em RN prematuros com idade gestacional e com peso ao nascer semelhante, em 2 grupos (grupo A – com LPV incluindo grau I; grupo C – com LPV quística) tendo como grupo controle os RN sem LPV (grupo B). Foram estudadas para a análise os factores de risco seguintes: gravidez

múltipla, hipertensão arterial/pré eclâmpsia, rotura prematura de membranas, amniotite, hemorragia materna, episódios de apneia, sepsis (diagnóstico clínico), hipotensão, doença da membrana hialina, persistência do canal arterial, hemorragia intraventricular, hemorragia pós hidrocefalia, necessidade de ventilação mecânica, utilização de corticóides ante natais (dexa-metasona) e pós natais e a hipocápnia ($\text{PaCO}_2 \leq 25$ mmHg).

As ecografias transfontanelares foram realizadas através da fontanela anterior em todos os RN prematuros na primeira semana de vida e repetida entre a 4ª e 12ª semana e novamente às 40 semanas de idade corrigida e aos 4 meses. Foi utilizado um ecógrafo VING Med 700 com transdutor 7,5 MHz.

A definição das alterações ecográficas representando LPV seguiram os critérios definidos por De Vries (10). Quadro I

Quadro I
Classificação de leucomalácia periventricular segundo De Vries

Leucomalácia – De Vries <i>et al</i> (10)	
Grau I	área de hiperecogenicidade persistindo > 7 dias
Grau II	quistos localizados no ângulo externo dos ventrículos laterais
Grau III	quistos extensos na substância branca fronto-parietal e/ou occipital
Grau IV	quistos na substância branca subcortical

A análise estatística foi realizada com t-Student e Wilcoxon – Mann – Whitney para dados numéricos e o teste χ -quadrado usando a correcção de Teste Exacto de Fisher para dados de categoria.

Resultados

Dos 137 RN < 1500 gramas e < 35 semanas de gestação elegíveis para o estudo, 101 RN não apresentavam alterações, 36 RN apresentavam LPV (26,2%), dos quais 12 RN foram identificados com LPV quística (8,7%). As características da população estão descritas no Quadro II e Quadro III. As características idênticas dos dois grupos de RN prematuros, quanto à idade gestacional, peso ao nascer e sexo, permitiram a sua comparação. A incidência de LPV quística nos 3 anos foi de 8,7% (1996 – 9,4%; 1997 – 5,1%; 1998 – 8,2%).

Quadro II
Características da população

Características dos 36 RN com LPV e dos 101 RN casos – controle comparados para IG, peso ao nascer e sexo.			
Características	LPV – grupo A	Casos – controle	p
Idade gestacional	29,0 ± 2,04	29,4 ± 3,1	0,991
Peso ao nascer (gr)	1111 ± 2,4	1111 ± 2,41	0,756
Sexo (masculino)	15 (41%)	55 (54%)	0,946

Dados apresentados como n (%) ou média ± SD

Quadro III

Características dos 12 RN com LPV e dos 101 RN casos – controle comparados para IG, peso ao nascer e sexo.			
Características	LPV – grupo C	Casos – controle	p
Idade gestacional	28,7 ± 2,1	29,4 ± 3,1	0,312
Peso ao nascer (gr)	1080 ± 2,55	1111 ± 2,7	0,517
Sexo (masculino)	6 (50%)	55 (54%)	0,771

Dados apresentados como n (%) ou média ± SD

Na análise dos factores de risco associados (Quadro IV), foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, com grau de confiança de 95%, para a doença de membrana hialina ($p < 0,001$) e a ventilação mecânica ($p = 0,04$) no grupo A. No grupo C os episódios de apneia ($p = 0,023$), a doença da membrana hialina ($p < 0,00$), ventilação mecânica ($p < 0,05$), a utilização de corticóides ante ($p < 0,00$) e pós natais ($p = 0,02$) e a hipocápnia ($p = 0,03$) foram estatisticamente significativos. Ocorreram 5 casos de sepsis (41,6%) no grupo C e 12 casos (33,3%) no grupo A, sem significado estatístico.

Quadro IV
Análise dos factores de risco associados

Factores de risco	Casos – controle	LPV grupo A	p	LPV grupo C	p
Gravidez múltipla	19 (33,3%)	6 (17%)	0,697	2 (16,6%)	1,00
HTA/pré eclâmpsia	26 (25,7%)	12 (33,3%)	0,393	6 (50%)	0,095
RPM	25 (24,7%)	10 (27,7%)	0,0824	4 (33,3%)	0,500
Amnionite	14 (13,8%)	8 (22,2%)	0,290	2 (16,6%)	0,678
Hemorragia materna	11 (10,8%)	3 (8,3%)	1,00	1 (8,3%)	1,00
Apneia	8 (7,8%)	6 (6%)	0,196	4 (33,3%)	0,023
Sepsis	21 (20,7%)	12 (33,3%)	0,172	5 (41,6%)	0,143
Hipotensão	31 (30,6%)	15 (41,6%)	0,304	7 (58,3%)	0,102
DMH	21 (20,7%)	28 (77,7%)	0,000	11 (91,6%)	0,000
PCA	22 (21,7%)	10 (27,7%)	0,495	3 (25%)	0,726
DPC	11 (10,8%)	4 (9%)	1,00	1 (8,3%)	1,00
HIV	26 (25,7%)	7 (19,4%)	0,504	5 (41,6%)	0,305
HPH	6 (5,94%)	1 (2,78%)	0,675	1 (8,3%)	0,555
VM	62 (39%)	29 (80,5%)	0,043	11 (91,6%)	0,05
Corticóides ante natais	56 (55,4%)	21 (58,3%)	0,846	12 (100%)	0,003
Corticóides pós natais	8 (7,9%)	4 (11,1%)	0,514	4 (33,3%)	0,023
Hipocápnia ☞	24 (29,6%)	15 (29,6%)	0,074	6 (60%)	0,038

☞ n = 31 – grupo C; n = 84 – grupo sem LPV

DMH – doença membrana hialina; PCA – persistência canal arterial; DPC – doença pulmonar crónica; HIV – hemorragia intraventricular; HPH – hemorragia pós hidrocefalia; VM – ventilação mecânica

Houve 14 casos com antecedentes de amnionite no grupo controle, 8 casos no grupo com LPV, dos quais apenas 2 evoluíram para LPV quística. Nos RN com LPV incluindo grau I e nos com LPV quística ocorreu maior percentagem de casos com rotura prematura de membranas (33,3% e

27,7% respectivamente) do que no grupo sem LPV (25 casos – 24,7%), não se encontrou aqui também diferenças estatisticamente significativas.

Discussão

A prevalência de LPV dentro de uma população de RN prematuros com menos de 1500 gramas é muito variável, relacionada com a heterogeneidade da população, dos meios de investigação, com o número de exames ecográficos realizados e com a classificação usada. Esta prevalência está estimada na forma quística e por diagnóstico ecográfico em 2% – 20%^(1,11,12,13,14,15). No “Indomethacin IVH Prevention trial” a incidência foi de 6,6% e no Hospital de Santa Maria entre 1993 e 1997 foi de 5%^(16,17).

Têm sido descritos na literatura inúmeros factores de risco associados a LPV. A maioria das lesões hipóxico – isquémicas primárias ocorrem in útero e a fisiopatologia da LPV tem sido habitualmente relacionada quer com zonas de hipoperfusão arterial no cérebro do prematuro, quer com a perda de autoregulação após episódios de asfixia^(13,18,19).

É referido na literatura^(18,19) que a rotura prematura das membranas, a corioamnionite e a sepsis são factores significativos e preditivos de LPV, o que não ocorreu no nosso trabalho. Do mesmo modo, não encontramos relação entre a hipotensão arterial e a LPV o que também se verificou noutros estudos^(19,20).

Uma associação entre hipocápnia e paralisia cerebral e lesões da substância branca em RN prematuros tem sido descrita frequentemente. Geiser *et al*⁽²¹⁾ demonstraram experimentalmente, em ratos imaturos, uma relação entre a hipocápnia e a lesão da substância branca. Neste trabalho, a lesão cerebral induzida pela clampagem da artéria carótida pode ser reduzida pela adição de CO_2 ao ar inspirado, evitando assim a consequente hiperventilação espontânea. Este dado pode ser relevante para a actuação clínica em RN prematuros, dado que a $Pa\ CO_2$ é em grande extensão função do controle respiratório⁽²¹⁾. Outros autores^(14,15) descreveram uma relação entre a hipocápnia e a leucomalácia periventricular quística, em RN prematuros ventilados quer com ventilação mecânica convencional quer com ventilação de alta frequência. No nosso estudo, não encontramos relação significativa da média de $Pa\ CO_2$ inferior a 25 mmHg com o aumento de incidência de LPV.

A utilização de glicocorticóides antenatais, que modera a resposta inflamatória fetal, levou a uma diminuição de incidência de complicações da prematuridade como a síndrome de dificuldade respiratória e a hemorragia intraventricular grave. A utilização de betametasona está associada a menor risco de LPV quística em RN prematuros⁽²²⁾. Pelo contrário, foram encontradas mais frequentemente lesões da substância branca e paralisia cerebral quando se utiliza a dexametasona. Os mecanismos que explicam

como é que estes dois glicocorticóides exercem efeitos diferentes no funcionamento e desenvolvimento do cérebro fetal ainda estão pouco definidos. Constatou-se recentemente que a presença de agentes sulfitos, utilizados como conservantes na composição da dexametasona, são agentes neurotóxicos sobrepondo-se este efeito secundário a qualquer efeito neuroprotector^(23,24). Neste estudo os corticóides antenatais foram associados a maior risco de LPV quística. Este facto é explicado pela utilização durante o estudo de dexametasona para a indução da maturidade pulmonar. Actualmente o corticóide utilizado é a betametasona.

Os efeitos secundários tardios associados com a utilização pós natal de dexametasona no prematuro, particularmente para a redução da doença pulmonar crónica em RN ventilados de muito baixo peso incluem um aumento marginal de LPV, nomeadamente no grupo em que é utilizado precocemente^(25,26,27).

A doença de membrana hialina, ventilação mecânica, corticóides ante e pós natais e a hipocápnia são factores de risco associados ao desenvolvimento de LPV quística no grupo estudado.

Deste trabalho podemos concluir que a incidência de LPV é ainda elevada e que identificamos os factores de risco associados a esta patologia. Alguns destes factores estão dependentes da intervenção terapêutica, pelo que uma actuação clínica mais rigorosa poderá contribuir para a melhoria dos resultados.

Bibliografia

- Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Clin Perinatol*, 1997; 29: 574-87
- Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T. Leucomalacie periventriculaire du premature. *Néonatalogie* 1998; 1: 409-18
- Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe J eds. *Neurology of the newborn*. 4TH edition. London: W B Saunders Company, 1997:
- Stahlman M T. Newborn intensive care: success or failure? *J Pediatr* 1984; 105: 162-7
- Robertson C M T, hrynchyshyn G J , Etches P C, Pain K S. population-based study of incidence, complexity, severity of neurologic disability among survivors weighing 500 through 1250 grams at birth: A comparison of two birth cohorts. *Pediatrics* 1992; 90: 750-5
- Ornstein M, Ohlsson A, Edmonds J, Aszalos E. Neonatal follow-up of very low birth weight/ extremely low birthweight infants to school age: a critical overview. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 741-8
- Bylund B, Cervin T, Finnstrom O *et al*. Morbidity and neurological function of very low birthweight infants from the newborn period to 4 y of age: A prospective study from the South east region of Sweden. *Act Paediatr*, 1998; 87: 758-63
- Oliveira G, Albuquerque M, Coasta J, sanches N. Ecografia transfontanelar no pré-termo (≤ 32 semanas) e o desenvolvimento neuromotor aos 24 meses. *Acta Ped Port*, 1995; 1: 107-10
- Kuban K, Leviton A. Cerebral palsy, 1994. *N Engl J Med*, 1994; 330: 188-95
- De Vries, Eken P, Groenendaad F *et al*. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*, 1993; 24: 263-8
- Levene MI, de Vries LS. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. London: *Churchill Livingstone*, 1995
- Doyle LW, Betheras FR, Ford GW, Davis Nm, Callanan C . Survival, cranial ultrasound and cerebral palsy in very low birthweight infants, 1980s versus 1990s. *J Paediatr Child Health*, 2000; 36: 7-12
- Cook RW. Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birthweight infants 1982-93. *Arch Dis Child fetal Neonatal*, 1999; 80:115-7
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T *et al*. Hypocarbica in premature infants with periventricular leukomalacia: the relation between hypocarbica and mechanical ventilation. *Pediatrics*, 2001; 103: 469-75
- Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS *et al*. Effects of hypocarbica on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996; 98: 918-24
- Ment LR, Scheneider KC, Ainley MA *et al*. Adaptative mechanisms of developing brain. *Clin Perinatol*, 2000; 27: 303-23
- Costa J, Albuquerque M, Oliveira G *et al*. Recém-nascidos com IG < 32 semanas – dados casuísticos. Algumas particularidades. Casos paradigmáticos. Reunião Clínica do Serviço de Pediatria do HSM em Março 1009. Referência não manuscrita
- Resch B, Vollaard E, Maurer V, Haas J, Rosegger P , Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr*, 2000; 159: 663-70
- Pearlman JM, Rissr R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996; 97: 822-7
- Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child*, 1988; 63: 17-22
- Greiser G, Vannuci RC. Is periventricular leukomalacia a result of hypoxic – ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. *Biol Neonate* 2001; 79: 194-200. greisen@rh.dk
- Bauld O, Foix L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiermik E *et al*. Antenatal glucocorticoides treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1190-6
- Bauld ° Is perinatal dexamethasone treatment safe in preterm infants? *Devel Med Child Neur*, 2001; 43: 23-5
- Whitelaw A, Thoreser M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonat*, 2000; 83: 154-7
- Romagnoli L, Zecca E, Lucian R, Torroli G Totorolo G. Controlled trial of early dexamethasone treatment for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3 year follow-up. *Pediatrics*, 2002; 109:e85. cromagnli@rm.unicatt.it
- The Vermont Oxford Network Steroid Study Group early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics*, 2001; 108: 741-8
- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE *et al*. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early dexamethasone in extremely low birthweight infants. *N Engl J Med*, 2001; 344: 95-101