

31. Kedda MA, Duffy DL, Bradley B, O'Hehir RE, Thompson PJ. [ADAM33 haplotypes are associated with asthma in a large Australian population](#). *Eur J Hum Genet*. 2006;14:1027-36.
32. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, Fiset PO, Chakir J, Bourbeau J, et al. [Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:863-71.
33. Raby BA, Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Lange C, Lazarus R, Weiss ST. [ADAM33 polymorphisms and phenotype associations in childhood asthma](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1071-8.
34. Chen C, Huang X, Sheppard D. [ADAM33 is not essential for growth and development and does not modulate allergic asthma in mice](#). *Mol Cell Biol*. 2006;26:6950-6.
35. Schedel M, Depner M, Schoen C, Weiland SK, Vogelberg C, Niggemann B, et al. [The role of polymorphisms in ADAM33, a disintegrin and metalloprotease 33, in childhood asthma and lung function in two German populations](#). *Respir Res*. 2006;7:91.

Systemic infection and brain injury in the preterm infant

Infecção sistêmica e lesão cerebral no recém-nascido pré-termo

Richard A. Polin*

Neste número do Jornal de Pediatria, Silveira et al.¹ investigaram fatores de risco para o desenvolvimento de leucomalácia periventricular (LPV) em uma coorte de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). Um número significativamente maior de recém-nascidos com LPV apresentaram sepse documentada e/ou foram mantidos sob ventilação por mais de 24 horas. Esse estudo bem delineado acrescenta evidência de suporte ao papel da infecção pós-natal na patogênese da LPV². Ao passo que os dados são provocativos, não está claro pelo artigo como o período de episódios de sepse está relacionado ao desenvolvimento de LPV. Se todos os recém-nascidos do estudo tiveram sepse de início precoce, é de certa forma surpreendente que os estafilococos coagulase-negativos tenham sido os patógenos mais freqüentemente encontrados. Nos EUA, esse microorganismo seria uma causa rara de sepse de início precoce. Se os recém-nascidos do estudo tiveram infecções de início tardio, a questão do tempo de instalação do episódio infeccioso com o início de LPV é especialmente importante. Uma grande limitação desse estudo é a falta de dados sobre a probabilidade de infecção antenatal. Essa questão é particularmente importante, dada a alta taxa de bacteremia por *Mycoplasma* e *Ureaplasma* em recém-nascidos prematuros³. Uma terceira deficiência desse estudo (conforme observado pelos autores) é a falta de informações obtidas por ressonância magnética (RM); a RM é uma maneira mais sen-

sível de diagnosticar LPV. Dadas essas limitações, entretanto, os autores devem ser congratulados por abordarem essa questão.

A LPV é fortemente associada ao desenvolvimento de paralisia cerebral⁴. A patogênese de LPV tem sido associada a distúrbios resultantes de hipoperfusão cerebral (por exemplo: hipóxia-isquemia, hipotensão, canal arterial patente com fluxo diastólico reverso, etc.) e infecção perinatal (antenatal e pós-natal). A via comum final para as duas etiologias deve provavelmente incluir ativação microglial, liberação de citocinas e glutamato e produção de radicais livres (Figura 1).

Infecções de início tardio são comuns entre RNMBP, e até 25% desenvolvem uma infecção sistêmica bacteriana ou fúngica; 5-10% apresentam meningite documentada⁵. Anormalidades neurológicas são comuns entre sobreviventes. Em um recente estudo observacional por Stoll et al. (n = 6.093)⁷, recém-nascidos pré-termo com infecções sistêmicas confirmadas, infecção clínica (hemocultura negativa), enterocolite necrosante (ECN) e meningite tinham maior probabilidade de apresentarem anormalidades neurológicas e de crescimento, comparados com um grupo controle não infectado. Prejuízo auditivo foi mais comum em recém-nascidos com ECN e naqueles infectados por microorganismos gram-negativos. Em um estudo de caso-controle, O'shea et al. tam-

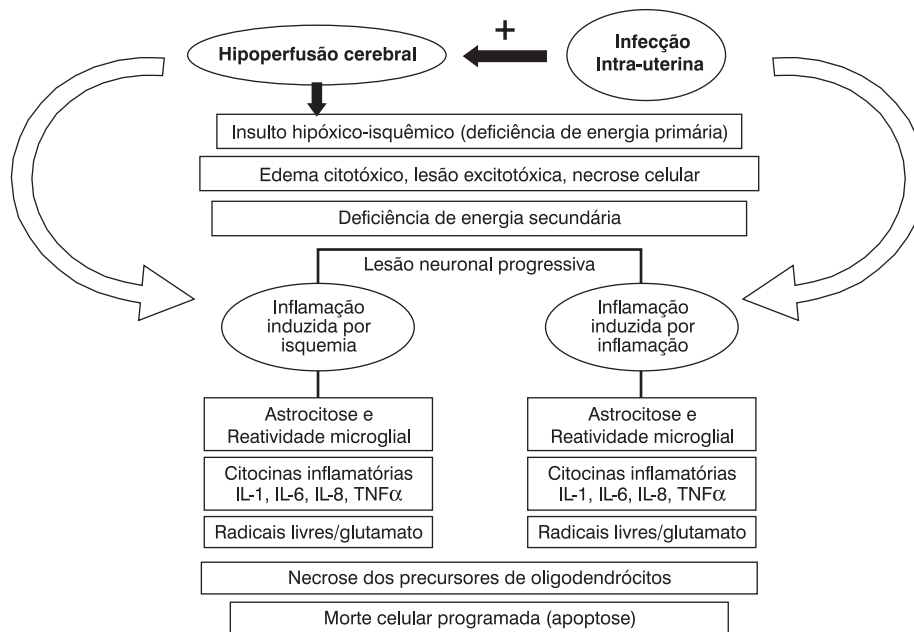
Veja artigo relacionado na página 211

* MD. Professor of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, USA.

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

Como citar este artigo: Polin RA. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *J Pediatr* (Rio J). 2008;84(3):188-191.

doi:10.2223/JPED.1784



Modificado de Rezaie & Dean⁵.

Figura 1 - Patogênese de leucomalácia periventricular

bém observaram uma associação entre corioamnionite clínica, sepsse e paralisia cerebral⁸.

Nos últimos 10 anos, tem havido interesse considerável na relação entre infecção antenatal e paralisia cerebral. Dados do recente *Alabama Preterm Birth Study* demonstraram que 23% dos recém-nascidos pré-termo (23-32 semanas de gestação) são bacterêmicos no momento do nascimento, apresentando *Ureaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma hominis*⁴. A infecção é mais comum em recém-nascidos pré-termo nascidos de parto normal e inversamente proporcional à idade gestacional. É importante destacar que a bacteremia está fortemente associada a uma elevação em níveis de interleucina sistêmica (IL)-6 (OR = 5,82, IC95% 3,15-10,78).

Há uma forte associação entre corioamnionite e paralisia cerebral em recém-nascidos a termo e pré-termo; no entanto, uma relação de causa e efeito ainda não foi comprovada⁹. As possíveis associações entre infecção antenatal e lesão neurológica são baseadas nas seguintes observações: 1) a infecção antenatal é mais comumente associada ao nascimento pré-termo¹⁰; 2) mulheres com corioamnionite que têm recém-nascidos pré-termo apresentam altos níveis de citocina sérica¹¹, assim como seus bebês¹²; e 3) recém-nascidos que desenvolvem LPV e hemorragia intraventricular apresentam níveis elevados de citocina no sangue do cordão umbilical¹³. Não está claro, no entanto, como uma resposta da citocina sistêmica em um feto pode causar lesões ao sistema nervoso central. Existem várias possibilidades. Primeiramente, as citocinas podem ser ativamente transportadas através da barreira hematoencefálica intacta. Dados de estudos

experimentais em animais indicam que citocinas radiomarcadas são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica; no entanto, a maior parte da radiomarcagem localiza-se no endotélio cerebral e não penetra o parênquima cerebral^{14,15}. O segundo mecanismo em potencial é através da ativação do eixo hipotalâmico-pituitário¹⁶. Dados sugerem que as respostas a baixas doses de endotoxina são parcialmente mediadas pelo nervo vago. A terceira via é o vazamento de citocinas através da barreira hematoencefálica em órgãos circumventriculares¹⁷. Os órgãos circumventriculares (estruturas da linha mediana que contornam o terceiro e quarto ventrículos) apresentam capilares fenestrados permeáveis. Esses "locais com deficiência de barreira" são reconhecidos como importantes locais de comunicação entre o sangue e o líquido cefalorraquidiano. As citocinas também podem "vazar" através de uma barreira hematoencefálica intacta quando a permeabilidade foi alterada por inflamação. Stolp et al. demonstraram que há um período restrito no desenvolvimento cerebral quando a barreira hematoencefálica é suscetível à inflamação sistêmica¹⁸. A quarta via em potencial é a produção de citocinas por células da barreira hematoencefálica. Neste caso, a injeção sistêmica de IL-1 induz intensa atividade transcrricional nas células da barreira hematoencefálica, que, por sua vez, produzem IL-1 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)^{19,20}. A quinta possibilidade é a produção de citocinas por células infiltrando o sistema nervoso central²¹. O último mecanismo possível é a alteração da hemodinâmica antenatal ou pós-natal por inflamação sistêmica. Yanowitz et al. demonstraram que há uma relação inversamente proporcional entre pressões sistólicas, médias e diastólicas e os níveis de IL-6 no sangue do cordão umbilical²². Da mesma forma, por meio de

um modelo animal experimental, Garnier et al. demonstraram que, quando fetos de ovelhas recebem endotoxina intravenosa, o fluxo sanguíneo para a placenta e o transporte de oxigênio cerebral diminuem²³.

Outra possibilidade é que a resposta da citocina sistêmica seja somente um marcador para a produção local de citocinas no sistema nervoso central. Elovitz et al. demonstraram que a magnitude da resposta da citocina à injeção de endotoxina em um feto de rato varia consideravelmente entre os órgãos²⁴. Em um estudo de recém-nascidos pré-termo (< 33 semanas de gestação com e sem LPV), Viscardi et al. observaram que somente níveis de líquido cefalorraquidiano de IL-6 e TNF- α se correlacionaram com o desenvolvimento de LPV, ao passo que os níveis de citocina sistêmica não²⁵. Observações semelhantes foram feitas por Ellison et al²⁶. Esses dados sugerem que citocinas localmente produzidas e derivadas do cérebro podem ser mais importantes na patogênese da lesão cerebral.

Há muitos modelos animais indicando que a lesão da substância branca pode ser induzida no feto por injeção de endotoxina ou produtos celulares bacterianos²⁷. Entretanto, deve-se enfatizar que os padrões de elevação de citocinas associados à infecção são complexos e milhares de genes inflamatórios são regulados para cima²⁸. Além disso, as citocinas desempenham um papel essencial no desenvolvimento cerebral normal e, dependendo do meio local, podem ser neuroprotetoras ou neurotóxicas. Isso sugere que uma terapia anticitocinas independente é provavelmente ineficiente na prevenção da lesão cerebral. A proteômica oferece a possibilidade de identificar mulheres com corioamnionite antes do nascimento de seus bebês²⁹. A identificação precoce de mulheres com corioamnionite subclínica e o tratamento oferecem a melhor oportunidade de reduzir a probabilidade de LPV.

Referências

1. Silveira RC, Procianny 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;84:211-6.
2. Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. *Early Hum Dev*. 2007;83:541-7.
3. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:43.e1-5.
4. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001.
5. Rezaie P, Dean A. [Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system](#). *Neuropathology*. 2002;22:106.
6. Carey A, Saiman L, Polin RA. Hospital-Acquired infections in the NICU: Epidemiology for the new millennium. *Clin Perinatol*. 2008;35:223-49.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz S, Vohr E, et al. [Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection](#). *JAMA*. 2004;292:2357-65.
8. O'Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. [Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birth weight infants](#). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12:72-83.
9. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. [Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants](#). *JAMA*. 2003;290:2677-84.
10. Romero R, Mazon M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. [Infection in the management of preterm labor](#). *Semin Perinatol*. 1988;12:262-79.
11. Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen J. [Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor](#). *Obstet Gynecol*. 1997;90:465-9.
12. Shalak LF, Lupton AR, Jafri HS, Ramilo O, Perlman JM. [Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants](#). *Pediatrics*. 2002;110:673-80.
13. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, et al. [Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity](#). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1375-81.
14. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. [Passage of cytokines across the blood brain barrier](#). *Neuroimmunomodulation*. 1995;2:241-8.
15. Hashimoto M, Ishikawa Y, Yokota S, Goto F, Bando T, Sakakibara Y, et al. [Action site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain](#). *Brain Res*. 1991;540:217-23.
16. Quan N, Herkenham M. [Connecting cytokines and brain: a review of current issues](#). *Histol Histopathol*. 2002;17:273-88.
17. Blatteis CM, Hales JR, McKinley MJ, Fawcett AA. [Role of the anteroventral third ventricle region in fever in sheep](#). *Can J Physiol Pharmacol*. 1987;65:1255-60.
18. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Lane MA, Potter AM, et al. [Breakdown of the blood-brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation](#). *Cell Tissue Res*. 2005;320:369-78.
19. Brady LS, Lynn AB, Herkenham M, Gottesfeld Z. Systemic interleukin-1 induces early and late patterns of c-fos mRNA expression in brain. *J Neurosci*. 1994;14:4951-64.
20. Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1b messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience*. 1998;83:281-93.
21. Del Maschio A, De Luigi A, Martin-Padura I, Brockhaus M, Bartfai T, Fruscella P, et al. [Leukocyte recruitment in the cerebrospinal fluid of mice with experimental meningitis is inhibited by an antibody to junctional adhesion molecule \(JAM\)](#). *J Exp Med*. 1999;190:1351-6.
22. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, Towbin R, Bowen A, Roberts JM, et al. [Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations](#). *Pediatr Res*. 2002;51:310-6.
23. Garnier Y, Coumans A, Berger R, Jensen A, Hasaert TH. [Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep](#). *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8:134-42.

24. Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD. [Elucidating the early signal transduction pathways leading to fetal brain injury in preterm birth](#). *Pediatr Res.* 2006;59:50-5.
25. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, et al. [Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants](#). *Pediatr Res.* 2004;55:1009-17.
26. 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.* 2006;57:282-6.
27. Duncan JR, Cock ML, Scheerlinck JP, Westcott KT, McLean C, Harding R, et al. [White matter injury after repeated endotoxin exposure in the preterm ovine fetus](#). *Pediatr Res.* 2002; 52:941-9.
28. Eklind S, Hagberg H, Wang X, Sävman K, Leverin AL, Hedtjärn M, et al. [Effect of lipopolysaccharide on global gene expression in the immature rat brain](#). *Pediatr Res.* 2006;60:161-8.
29. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, Reddy AP, Jacob T, Turner M, et al. [Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers](#). *JAMA.* 2004; 292:462-9.

Jornal de Pediatria

Agora indexado pelo

Science Citation Index Expanded and
Journal Citation Reports/Science Edition

Em 2009, saberemos qual é o Fator de Impacto do Jornal de Pediatria: a nossa revista alcançou a indexação ISI. Participe da construção de mais um capítulo dessa história de sucesso: submeta, cite, leia e use o Jornal de Pediatria.