

# CORIOAMNIONITE E MORBILIDADE NEONATAL

GUSTAVO ROCHA, ELISA PROENÇA, CONCEIÇÃO QUINTAS, TERESA RODRIGUES, HERCÍLIA GUIMARÃES  
Serviço de Neonatologia. Departamento de Pediatria. Hospital de São João. Porto. Serviço de Neonatologia. Maternidade Júlio Dinis. Porto. Serviço de Neonatologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Gaia.

## RESUMO

**Introdução** - Vários estudos evidenciam a associação entre infecção / inflamação perinatal e morbidade neonatal, nomeadamente a displasia broncopulmonar e a leucomalácia periventricular.

**Objectivo** - Avaliar a importância da corioamnionite histológica na morbidade de uma população de recém-nascidos pré-termo.

**Métodos** - Estudo retrospectivo em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 34 semanas e respectivas mães, em três centros hospitalares (Hospital de São João, Maternidade Júlio Dinis e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia) do norte do país, entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2002.

Foi avaliada a associação entre corioamnionite histológica e a morbidade neonatal global. Foi também avaliada a associação entre corioamnionite histológica e lesão pulmonar aguda (doença das membranas hialinas) e crónica (displasia broncopulmonar) no subgrupo de recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g.

**Resultados** - 452 [M 253 / F 217; peso ao nascer 1440 (515 – 2620) g; idade gestacional 31 (23 – 33) semanas] recém-nascidos pré-termo foram incluídos no estudo. A associação entre corioamnionite histológica e a morbidade global foi: doença das membranas hialinas OR 1,5 (IC 95% 0,94 – 2,31); displasia broncopulmonar OR 2,6 (IC 95% 1,16 – 6,03); canal arterial patente OR 2,5 (IC 95% 1,17 – 5,44); sepsis OR 1,2 (IC 95% 0,9 – 2,13); enterocolite necrosante OR 1,4 (IC 95% 0,9 – 1,76); hemorragia intraventricular graus III-IV OR 2,5 (IC 95% 1,20 – 5,11); leucomalácia periventricular quística OR 3,0 (IC 95% 1,5 – 6,07); retinopatia da prematuridade OR 1,4 (IC 95% 0,8 – 1,35). O cálculo da associação, ajustado para o peso ao nascimento e idade gestacional foi: displasia broncopulmonar OR 1,2 (IC 95% 0,51 – 2,95); canal arterial patente OR 0,9 (IC 95% 0,4 – 2,35); hemorragia intraventricular graus III-IV OR 0,9 (IC 95% 0,39 – 2,28); leucomalácia periventricular quística OR 2,2 (IC 95% 1,03 – 4,61). A associação entre corioamnionite histológica e lesão pulmonar no subgrupo de recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g foi: doença das membranas hialinas OR 0,23 (IC 95% 0,01 – 2,51); displasia broncopulmonar OR 1,61 (IC 95% 0,38 – 6,97).

**Conclusões** - Este estudo confirma a associação entre corioamnionite histológica e leucomalácia quística periventricular no recém-nascido pré-termo.

*Palavras-chave:* corioamnionite, recém-nascido, leucomalácia periventricular, morbidade

## SUMMARY

## CHORIOAMNIONITIS AND NEONATAL MORBIDITY

Introduction - Several studies highlight the association between perinatal infection/inflammation and neonatal morbidity, mainly bronchopulmonary dysplasia and periventricular leukomalacia.

Aim - To evaluate the role of histological chorioamnionitis on the overall morbidity of preterm newborns.

Methods - A retrospective study on preterm newborns less than 34 weeks gestational age at birth, and respective mothers, at three tertiary medical centers (Hospital de São João, Maternidade Júlio Dinis and Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia) in the north of Portugal, between January 2001 and December 2002.

We evaluated the association between histological chorioamnionitis and the overall neonatal morbidity. The association between histological chorioamnionitis and acute (respiratory distress syndrome) and chronic (bronchopulmonary dysplasia) lung damage was also evaluated in the subgroup of less than 1000 g birthweight preterm neonates.

Results - 452 [M 253 / F 217; birthweight 1440 (515 - 2620) g; gestational age 31 (23 - 33) weeks] preterm newborns were included. The association between histological chorioamnionitis and the overall neonatal morbidity was: respiratory distress syndrome OR 1,5 (95% CI 0,94 - 2,31); bronchopulmonary dysplasia OR 2,6 (95% CI 1,16 - 6,03); patent ductus arteriosus OR 2,5 (95% CI 1,17 - 5,44); sepsis OR 1,2 (95% CI 0,9 - 2,13); necrotizing enterocolitis OR 1,4 (95% CI 0,9 - 1,76); intraventricular hemorrhage grades III-IV OR 2,5 (1,20 - 5,11); cystic periventricular leukomalacia OR 3,0 (1,5 - 6,07); retinopathy of prematurity OR 1,4 (95% CI 0,8 - 1,35). The association adjusted to birthweight and gestational age was: bronchopulmonary dysplasia OR 1,2 (95% CI 0,51 - 2,95); patent ductus arteriosus OR 0,9 (95% CI 0,4 - 2,35); intraventricular hemorrhage grades III-IV OR 0,9 (95% CI 0,39 - 2,28); cystic periventricular leukomalacia OR 2,2 (95% CI 1,03 - 4,61). The association between histological chorioamnionitis and lung damage in the subgroup of less than 1000 g birthweight preterm neonates was: respiratory distress syndrome OR 0,23 (95% CI 0,01 - 2,51); bronchopulmonary dysplasia OR 1,61 (95% CI 0,38 - 6,97).

Conclusion - This study confirms the association between histological chorioamnionitis and cystic periventricular leukomalacia of the preterm newborn.

*Key-words: chorioamnionitis, morbidity, newborn, preterm, periventricular leukomalacia*

## INTRODUÇÃO

A infecção intra-uterina contribui para o parto pré-termo e inicia um processo imunológico complexo, habitualmente designado por síndrome da resposta inflamatória fetal<sup>1, 2</sup>.

Várias observações clínicas e experimentais sugerem que a inflamação perinatal, muitas vezes assintomática ou subclínica, se associa a maior incidência de morbidade e mortalidade neonatais<sup>3</sup>. Vários estudos evidenciam a associação entre infecção / inflamação perinatal e lesão do sistema nervoso central no recém-nascido, elevando o risco de paralisia cerebral<sup>4-7</sup>. Outros estudos sugerem que a

inflamação perinatal tem papel importante na patogénese da displasia broncopulmonar<sup>8</sup>.

Os autores apresentam e discutem, os resultados de um trabalho retrospectivo, cujo objectivo foi o de avaliar a importância da corioamnionite histológica na morbidade neonatal de uma população de recém-nascidos pré-termo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 34 semanas e respectivas mães, em três centros hospitalares (Hospital de São João, Maternidade Júlio Dinis e Centro Hospitalar de Vila

Nova de Gaia) do norte do país, entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2002.

Foram revistos todos os registos clínicos maternos e dos recém-nascidos. Foram excluídos os recém-nascidos transferidos de outro hospital no primeiro dia de vida, os afectados por infecção TORCH na gestação, anomalia congénita *major* e/ou cromossómica, doença hereditária do metabolismo, bem como aqueles cujo exame histológico da placenta não estava documentado.

Considerámos administração de ciclo completo de corticosteróides, quando a grávida tinha recebido duas doses de corticosteróides (dexametasona ou betametasona) antes do parto.

A idade gestacional foi avaliada pela história menstrual, ecografia obstétrica ou escala de Ballard modificada<sup>9,10</sup>. Foram considerados atraso de crescimento intra-uterino os recém-nascidos com peso ao nascimento inferior ao percentil 10 (menos dois desvios padrão da média para a idade gestacional) das curvas de crescimento fetal de Lubchenco<sup>11</sup>.

Nos três centros clínicos do estudo, o exame anatomo-patológico da placenta é efectuado nas situações de parto pré-termo e a classificação de corioamnionite histológica obedece aos critérios propostos por Blanc<sup>12</sup>. Foram considerados todos os graus de lesão compatível com corioamnionite (estadio I – intervilosite; estadio II – corionite; stadio III – corioamnionite; funisite – presença de leucócitos polimorfonucleares na geleia de Wharton; vasculite coriônica – presença de leucócitos polimorfonucleares na parede de vasos coriônicos ou umbilicais).

O diagnóstico de doença das membranas hialinas obedeceu aos critérios de Rudolph e colaboradores<sup>13</sup>. O diagnóstico de displasia broncopulmonar foi considerado nos recém-nascidos dependentes de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida e que necessitaram de oxigénio por um período de pelo menos 28 dias<sup>14</sup>.

O diagnóstico de patência do canal arterial foi efectuado por eco-Doppler.

O diagnóstico de sepsis foi efectuado com base em hemocultura positiva (sepsis confirmada).

Foram utilizados os critérios de Bell<sup>15</sup> para diagnóstico e estadiamento clínico de enterocolite necrosante.

Foi utilizada a classificação de Papile<sup>16</sup> para a avaliação da severidade da hemorragia intraventricular, detectada por ecografia transfontanelar.

Na avaliação da leucomalácia periventricular foi utilizada a classificação de de Vries<sup>17</sup>. Foram consideradas as lesões de leucomalácia quística (ecolucências da substância branca periventricular) com aparecimento após as duas semanas de vida, detectadas por ecografia transfon-

tanelar, com sonda 7,5 mHz, como provavelmente relacionadas com inflamação perinatal<sup>4</sup>.

Foi feita avaliação oftalmológica, para rastreio e tratamento da retinopatia da prematuridade, após as quatro semanas de vida, nas crianças sobreviventes. O grau de retinopatia da prematuridade foi atribuído de acordo com a Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade<sup>18</sup>.

Foi avaliada a associação entre corioamnionite histológica e a morbilidade neonatal: morbilidade pulmonar (doença das membranas hialinas e displasia broncopulmonar); patência do canal arterial; morbilidade gastrointestinal (enterocolite necrosante); morbilidade infecciosa (sepsis confirmada); morbilidade neurológica (hemorragia intraventricular grave – graus III e IV de Papile, leucomalácia periventricular); morbilidade oftalmológica (retinopatia da prematuridade); tempo de internamento e mortalidade. Foi também avaliada a associação entre corioamnionite histológica e lesão pulmonar aguda (doença das membranas hialinas) e crónica (displasia broncopulmonar) no subgrupo de recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g e adequados à idade gestacional (grupo de maior risco para lesão pulmonar).

As variáveis contínuas foram comparadas usando testes não paramétricos (Kruskal-Wallis). As variáveis categóricas foram comparadas através de  $\chi^2$ . A associação entre corioamnionite histológica e morbilidade neonatal foi avaliada através do cálculo de odds ratio.

## RESULTADOS

De um total de 511 recém-nascidos pré-termo, 452 [M 253 / F 217; mediana do peso ao nascimento nos 1440 (515 – 2620) g; mediana da idade gestacional nas 31 (23 – 33) semanas] foram incluídos no estudo.

No Quadro I estão discriminadas características da população estudada, de acordo com a presença e ausência de corioamnionite histológica. As grávidas sem corioamnionite histológica apresentaram taxa de cesariana e incidências de gestação múltipla e atraso de crescimento intra-uterino superiores. Na presença de corioamnionite, a idade gestacional dos recém-nascidos foi estatisticamente inferior.

A morbilidade neonatal global foi mais frequente nos recém-nascidos de mães com corioamnionite histológica, Quadro II.

A associação entre corioamnionite histológica e hemorragia intraventricular grave (graus III e IV de Papile), patência do canal arterial e displasia broncopulmonar perdeu significado estatístico após o ajuste para a idade gestacional e peso ao nascimento, Quadro III. A associa-

Quadro I: características da população estudada de acordo com a presença e ausência de corioamnionite histológica.

características	corioamnionite histológica		p
	ausente (n = 327)	presente (n = 125)	
idade materna (anos) mediana (min-max)	29 (16 – 45)	29 (14 – 44)	0,463
cesariana n (%)	259 (78,7)	70 (56)	< 0,001
gestação múltipla n (%)	136 (41,6)	35 (28)	0,01
corticóides antenatal (ciclo completo) n (%)	214 (65,4)	79 (63,2)	0,87
idade gestacional (semanas) mediana (min-max)	31 (23 – 33)	30 (23 – 33)	0,0002
peso ao nascimento (g) mediana (min-max)	1450 (540 – 2620)	1400 (515 – 2515)	0,344
atraso de crescimento intra-uterino n (%)	49 (15)	5 (4)	0,002
dias de internamento do recém-nascido mediana (min –max)	29 (1 – 190)	33 (4 – 126)	0,06

Quadro II: morbidade neonatal da população estudada de acordo com a presença e ausência de corioamnionite histológica.

morbidade	corioamnionite histológica		odds ratio	intervalo de confiança 95%
	Ausente (n = 327)	Presente (n = 125)		
doença das membranas hialinas n (%)	176 (53,8)	79 (63,2)	1,5	0,94 – 2,31
displasia broncopulmonar n (%)	16 (5,2)	14 (12,7)	2,6	1,16 – 6,03
canal arterial patente n (%)	18 (5,5)	16 (12,8)	2,5	1,17 – 5,44
sepsis n (%)	105 (32,1)	43 (34,2)	1,2	0,9 – 2,13
enterocolite necrosante ≥ 2A n (%)	10 (3)	5 (4)	1,4	0,9 – 1,76
hemorragia intraventricular (graus III e IV de Papile) n (%)	22 (6,7)	18 (14,4)	2,5	1,20 – 5,11
leucomalácia periventricular quística n (%)	21 (6,4)	21 (16,8)	3,0	1,5 – 6,07
retinopatia da prematuridade n (%)	15 (4,5)	7 (5,6)	1,4	0,8 – 1,35
mortalidade n (%)	24 (7,3)	16 (12,8)	1,8	0,89 – 3,82

Quadro III: associação entre corioamnionite histológica e displasia broncopulmonar, canal arterial patente e morbidade neurológica, ajustada para idade gestacional e peso ao nascimento.

morbidade	odds ratio	intervalo de confiança 95%
displasia broncopulmonar	1,2	0,51 – 2,95
canal arterial patente	0,9	0,4 – 2,35
hemorragia intraventricular (graus III e IV de Papile)	0,9	0,39 – 2,28
leucomalácia periventricular quística	2,2	1,03 – 4,61

ção entre corioamnionite histológica e leucomalácia periventricular quística manteve-se estatisticamente significativa após ajuste para idade gestacional e peso ao nascimento (OR 2,2, IC 95% 1,03 – 4,61).

A associação entre corioamnionite histológica e lesão pulmonar aguda (doença das membranas hialinas) e crônica (displasia broncopulmonar) no subgrupo de recém-nascidos com peso ao nascimento adequado à idade gestacional e inferior a 1000 gramas, não se revelou estatisticamente significativa, Quadro IV. A associação entre

funisite e/ou vasculite coriônica (graus mais graves de corioamnionite) e displasia broncopulmonar, não foi estatisticamente significativa, Quadro V.

Quadro IV: associação entre corioamnionite histológica e lesão pulmonar nos recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g e adequado à idade gestacional.

morbidade	corioamnionite histológica		odds ratio	intervalo de confiança 95%
	ausente (n = 31)	presente (n = 32)		
doença das membranas hialinas n (%)	30 (96,7)	28 (87,5)	0,23	0,01-2,51
surfactante n (%)	27 (87,1)	24 (75)	0,44	0,10-1,95
displasia broncopulmonar * n (%)	7/ 22 (31,8)	9/ 23 (39,1)	1,61	0,38-6,97
oxigênio na alta * n (%)	3/ 21 (14,3)	3/ 23 (13)	0,90	0,12-6,72

\* excluídos os falecidos antes do período considerado

Quadro V: associação entre corioamnionite histológica e displasia broncopulmonar nos recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g e adequado à idade gestacional.

Histologia da placenta	OR (IC 95%)	OR (IC 95%) *
inflamação ausente	1	1
corioamnionite sem vasculite ou funisite	1,39 (0,33-5,90)	2,66 (0,36-19,60)
funisite e /ou vasculite	2,00 (0,40-10,11)	1,68 (0,25-11,18)

IC - intervalo de confiança; OR - odds ratio; \* ajustado para idade gestacional

## DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo tentou estabelecer-se a associação entre corioamnionite histológica e a morbidade neonatal, em 452 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 34 semanas.

De acordo com os resultados de alguns estudos referidos na literatura, a inflamação perinatal associa-se a maior incidência de morbidade neonatal<sup>3</sup>, nomeadamente a risco aumentado de displasia broncopulmonar<sup>8</sup> e leucomalácia periventricular quística<sup>4</sup>, com risco consequente de paralisia cerebral. No entanto, estão também referenciados na literatura vários estudos nos quais, quando se faz o cálculo ajustado para o peso ao nascimento e/ou idade gestacional, a inflamação (corioamnionite) ocorre, habitualmente, como factor de risco independente.

Neste estudo, à partida, a inflamação perinatal associou-se a maior incidência de displasia broncopulmonar, canal arterial patente, hemorragia intraventricular grave (graus III e IV) e leucomalácia periventricular quística. No entanto, o cálculo ajustado para o peso ao nascimento e idade gestacional revelou uma associação estatisticamente significativa apenas entre corioamnionite histológica e leucomalácia periventricular quística.

A idade gestacional dos recém-nascidos de mães com corioamnionite foi ligeiramente inferior (30 vs 31 semanas,

$p = 0,0002$ ) à dos recém-nascidos de mães sem corioamnionite. Esta menor maturidade tem relação com a maior morbidade neonatal verificada neste grupo de recém-nascidos.

Neste estudo, a maior taxa de cesarianas verificada nas grávidas sem corioamnionite relaciona-se com as maiores incidências de gestação múltipla, atraso de crescimento intra-uterino e causas maternas como pré-eclampsia.

No estudo de Watterberg e colaboradores<sup>19</sup>, a corioamnionite histológica foi mais frequente nos recém-nascidos pré-termo que não apresentaram doença das membranas hialinas. No entanto, neste estudo, as crianças cujas mães tinham recebido corticóide antenatal foram excluídas. A corioamnionite associou-se, também, de modo significativo, à presença de interleucina (IL) 1b no líquido do lavado traqueal no primeiro dia de intubação. Estudos anteriores demonstraram que a IL 1b estimula a libertação de corticotrofina<sup>20,21</sup>. Esta hormona estimula a produção de cortisol, resultando numa maturação pulmonar mais acelerada<sup>22</sup> e menor incidência de doença das membranas hialinas. Deste modo, tanto a inflamação como a utilização antenatal de corticóides aceleram a maturação pulmonar<sup>23</sup>.

No nosso estudo não se verificou menor incidência de doença das membranas hialinas nos recém-nascidos cujas placentas apresentavam sinais inflamatórios. A taxa de utilização antenatal de corticóides (ciclo completo), nestes recém-nascidos, foi de 63%. Não podemos, pois, inferir quanto ao papel isolado da inflamação na maturação pulmonar. Segundo Newnham JP e colaboradores<sup>24</sup>, a produção de surfactante parece ser mais estimulada pelo processo inflamatório que pela administração de corticóides e a exposição simultânea a ambos os estímulos não resulta em aumento acrescido.

Tradicionalmente, a displasia broncopulmonar tem sido considerada a consequência mais grave da doença das membranas hialinas, do barotrauma associado à ventilação mecânica e da toxicidade do oxigénio. Mais recentemente, um novo conceito de displasia broncopulmonar tem vindo a ser considerado<sup>25</sup>.

Existe evidência crescente de que citocinas pro-inflamatórias (IL 6, IL 8, IL 10, factor de necrose tumoral  $\alpha$ ) presentes no líquido amniótico e sangue do cordão umbilical podem potenciar a lesão pulmonar do pré-termo e facilitar a evolução para displasia broncopulmonar<sup>26-28</sup>.

Neste estudo não encontramos associação estatisticamente significativa entre corioamnionite e displasia broncopulmonar, mesmo considerando a amostra mais vulnerável, isto é, os recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1000 g, adequados à idade gestacional e os graus

mais graves de corioamnionite (funisite e vasculite coriônica). Estes resultados sugerem que a inflamação perinatal poderá ter um papel no desenvolvimento da lesão pulmonar, mas não é um factor de risco independente. De facto, a displasia broncopulmonar é uma lesão multifactorial, na qual a idade gestacional é da maior importância.

Uma evidência crescente suporta a noção de que a inflamação fetal causada pela infecção materna contribui para a lesão cerebral no período neonatal. Vários estudos demonstraram a associação entre corioamnionite, leucomalácia periventricular quística e paralisia cerebral no pré-termo<sup>4</sup>. No recém-nascido de termo, dois estudos<sup>5,29</sup> demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre corioamnionite e paralisia cerebral.

Estudos em animais demonstraram que a infecção intra-uterina induz uma resposta inflamatória fetal com produção de citocinas que são detectadas no sangue e cérebro fetais<sup>4</sup>. Evidência experimental indica que citocinas inflamatórias podem ser neurotóxicas *in vitro*, mas também *in vivo* e que inibem o desenvolvimento de oligodendrócitos na substância branca fetal<sup>4</sup>. Concentrações elevadas de factor de necrose tumoral alfa, interleucinas 1b, 6 e 10, bem como de linfócitos T CD45RO+ no sangue do cordão umbilical associaram-se a lesão cerebral detectada por ressonância magnética após o nascimento<sup>4</sup>. Observações clínicas e experimentais sugerem também papel da inflamação resultante da infecção intra-uterina na maior vulnerabilidade cerebral e risco aumentado de hemorragia intraventricular no pré-termo<sup>30</sup>.

Neste estudo, a associação entre corioamnionite histológica e leucomalácia periventricular quística foi estatisticamente significativa, mesmo através do cálculo ajustado para idade gestacional e peso ao nascimento. Em relação à hemorragia intraventricular grave, não se verificou uma associação estatisticamente significativa com corioamnionite histológica no cálculo ajustado para peso ao nascimento e idade gestacional.

## CONCLUSÃO

Este estudo confirma a associação entre corioamnionite histológica e leucomalácia periventricular quística no recém-nascido pré-termo. Este estudo deve ser acrescentado à lista dos estudos que confirmam esta associação.

Não nos foi possível confirmar a associação entre corioamnionite histológica e hemorragia intraventricular grave e displasia broncopulmonar, frequentemente referida na literatura. A displasia broncopulmonar é uma lesão multifactorial na qual a idade gestacional e o tempo de ventilação são da maior importância. A patogénese da hemorragia intraventricular não está ainda totalmente esclarecida.

## AGRADECIMENTOS

A Cláudia Neto, Cláudio Rebelo, Cristina Soares, Maria Imaculada, Sandra Baptista, Sandra Seco and Sandra Silva, pela contribuição na colheita de dados clínicos e a Otilia Brandão pela colaboração prestada na classificação histológica das placentas.

## BIBLIOGRAFIA

- GOMEZ 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.
- RANGEL-FRAUSTO M, PITTET D, COSTIGAN M, HWANG T, DAVIS CS, ENZEL RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
- ELIMIAN A, VERMA U, BENECK D, CIPRIANO R, VISINTAINER P, TEJANI N. Histological chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 33 – 6.
- WU YW, COLFORD J. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy. *JAMA* 2000; 284: 1417 – 24.
- GREYER JK, NELSON KB. Maternal Infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 207 – 11.
- MURPHY DJ, SELLERS S, MACKENZIE IZ, YUDKIN PL, JOHNSON AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449 – 54.
- MURPHY DJ, HOPE PL, JOHNSON A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ* 1997; 314: 404 – 8.
- SPEER CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
- MAC DONALD H, and the Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics. Perinatal Care at the Threshold of Viability. *Pediatrics* 2002; 110: 1024 – 7.
- 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.
- LUBCHENCO LO, HANSMAN C, BOYD E. Intrauterine growth, length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1996; 37: 403-8.
- BLANC WA. Pathology of the Placenta, Membranes, and Umbilical Cord in Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Man. In: Richard L Naeye, John M Kissane, eds. *International Academy of Pathology monograph. Perinatal Diseases by 14 authors*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981.
- RUDOLPH AJ, SMITH CA. Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. *J Pediatr* 1960; 57: 905-21.
- JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respi Crit Care Med* 2001; 163: 1723 – 9.
- WALSH MC, KLIEGMAN RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Ped Clin N Am* 1986; 33: 179-201.
- PAPILE LA, BURSTEIN J, BURSTEIN R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweight less than 1500g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
- DE VRIES L, RENNIE JM. Preterm brain injury. In: Janet M Rennie, NRC Robertson, eds. *Textbook of neonatology 3<sup>rd</sup> ed*. London: Churchill Livingstone 1999: 1252 – 71.
- GARNER A. International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 1984; 74: 127-33.
- WATTERBERG KL, SCOTT SM, NAEYER RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 99: E6.
- SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, PLOTSKY P, VALE W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotrophin-releasing factor. *Science* 1987; 238: 522 – 4.
- BERNTON EW, BEACH JE, HOLADAY JW, SMALLRIDGE RC, FEIN HG. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 1987; 238: 519 – 21.
- GROSS I. Regulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol* 1990; 259: L 337 – L 344.
- JOBE AH, NEWNHAM JP, WILLET KE, et al. Effects of antenatal endotoxin and glucocorticoids on the lungs of preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 401-8.
- NEWNHAM JP, MOSS TJ, PADBURY JF, et al. The interactive effects of endotoxin with prenatal glucocorticoids on short-term lung function in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 190 – 7.
- JOBE AH. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641 – 3.
- SPEER CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (suppl 1): 18 – 22.
- YOON BH, ROMERO R, JUN JK. Amniotic fluid cytokines (interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, interleukin 1b, and interleukin 8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825 – 30.
- YOON BH, ROMERO R, SUNKIM K, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773 – 9.
- NELSON KB, ELLENBERG JH. Antecedents of cerebral palsy, I : univariate analysis of risks. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1031 – 8.
- DAMMAN O, LEVITON A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1 – 8.