



USO DO ULTRASSOM TRANSFONTANELA NO MANEJO DOS EFEITOS DA ENCEFALOPATIA DA PREMATURIDADE

HENRIQUE FREITAS DE ASSUNÇÃO ALVES; ELDER GORZA DE PAULA FILHO,
JULIA PEREIRA SANTA BARBARA; GLÁUCIA MARIA MOREIRA GALVÃO

RESUMO

Justificativa: A encefalopatia da prematuridade, comum em recém-nascidos pré-termo (RNPT), abrange lesões neurológicas que podem levar a déficits cognitivos, motores e comportamentais. Exames de neuroimagem são cruciais para identificar riscos e planejar o acompanhamento adequado. A ultrassonografia transfontanela (USTF) é fundamental devido à sua rapidez e segurança, embora a ressonância magnética (RM) ofereça melhor detecção de lesões difusas. O monitoramento contínuo das lesões, como a hemorragia intraventricular e a leucomalácia periventricular, é essencial para intervenções precoces e para melhorar o prognóstico dos RNPT. **Objetivos:** Revisar a literatura sobre o uso da ultrassonografia na avaliação e monitoramento de encefalopatias em recém-nascidos prematuros, com foco na detecção precoce e nas implicações neurocognitivas. **Métodos:** Revisão sistemática no MEDLINE e PubMed com os termos "ultrassonografia", "recém-nascido prematuro", "encefalopatias", "cuidado pós-natal", e "triagem neonatal". Foram incluídos 8 estudos dos últimos cinco anos que abordam a eficácia da ultrassonografia na prática clínica, destacando sua capacidade diagnóstica e implicações clínicas. **Resultados:** Estudos com bebês extremamente prematuros monitorados com oximetria cerebral com cuidados habituais comparando a ocorrência de morte ou lesão cerebral grave aos 36 semanas de idade pós-menstrual (35,2% no grupo com oximetria vs. 34,0% no grupo controle; $P=0,64$) contrastando com a ocorrência de até 7% a 63% dos bebês com hemorragia intraventricular de grau III, cujas evoluções apresentaram paralisia cerebral, indicando um risco elevado de deficiências neurodesenvolvimentais. A ultrassonografia transfontanela se destacou como uma ferramenta crucial para detectar e monitorar essas lesões, possibilitando intervenções precoces e melhorando a avaliação do prognóstico neurocognitivo a longo prazo. **Conclusões:** A USTF é crucial para o monitoramento de lesões cerebrais em bebês prematuros. Embora a oximetria cerebral não tenha mostrado benefícios na redução de mortalidade ou lesão cerebral grave, a USTF é essencial para detectar e acompanhar lesões na substância branca, como hemorragias intraventriculares e lesões periventriculares. Avanços na tecnologia de USTF melhoraram a detecção precoce e a intervenção, tornando-a fundamental para otimizar o manejo clínico e melhorar os resultados para bebês prematuros.

Palavras-chave: Ultrassonografia; Recém-Nascido Prematuro; Encefalopatias; Cuidado Pós-Natal; Triagem Neonatal

1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia da prematuridade descreve lesões neurológicas características em recém-nascidos pré-termo (RNPT), associadas a déficits cognitivos, comportamentais, motores e sociais. O déficit cognitivo sem comprometimento motor grave é a sequela mais comum. Exames de neuroimagem e a análise de eventos perinatais são essenciais para identificar os bebês de maior risco para distúrbios do neurodesenvolvimento. Conhecendo esses indicadores, é possível planejar um acompanhamento direcionado, com avaliações periódicas e exames

adequados. Esse monitoramento permite intervenções precoces e encaminhamentos oportunos para equipes de reabilitação, maximizando o prognóstico dos RNPT.

O parto prematuro, definido como antes de 37 semanas de gestação, está associado a um risco significativo de lesões cerebrais, conhecidas como encefalopatia da prematuridade (EoP). Essas lesões incluem neuroinflamação, interrupção na maturação dos oligodendrócitos, hipomielinização e axonopatia, levando a déficits cognitivos. Embora inicialmente se acreditasse que a lesão da substância cinzenta (GM) cortical ocorresse apenas em casos graves, estudos recentes mostram que a lesão neuronal sutil é comum em bebês prematuros e pode ocorrer independentemente da lesão da substância branca (SB). Essas lesões estão ligadas ao aumento do risco de transtornos do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Estudos como EPICURE, EPIPAGE e ELGAN indicam que 25-30% dos bebês prematuros sofrem de distúrbios neurológicos, com uma prevalência de 5-8% de paralisia cerebral e até 40% apresentando múltiplos transtornos. Além disso, déficits em habilidades cognitivas e funcionais são comuns, com comprometimentos em funções executivas, raciocínio e memória de trabalho observados em até 25% das crianças na idade escolar (FLEISS et al., 2020)

O cérebro dos RNPT, entre 24 e 40 semanas de idade gestacional (IG), está em um período de intensa maturação, tornando-se vulnerável a insultos exógenos e endógenos, como isquemia, inflamação e ataque de radicais livres. Exames de imagem como o ultrassom transfontanela (USTF), a tomografia computadorizada (TCC) e a ressonância magnética (RM) são fundamentais na avaliação de lactentes criticamente doentes. O USTF é o método de escolha devido à sua rapidez, confiabilidade, ausência de radiação ionizante e baixo custo. Contudo, ele tem limitações na detecção de lesões difusas da substância branca, para as quais a RM pode ser mais eficaz.

A lesão da substância branca (WMI) é a mais comum em recém-nascidos prematuros, afetando até 50% dos que têm muito baixo peso ao nascer. A leucomalácia periventricular cística (PVL) tornou-se rara com os avanços nos cuidados neonatais, mas a forma não cística e difusa de WMI ainda prevalece. A ressonância magnética (RM) é o padrão-ouro para detectar WMI difusa, enquanto USTF, apesar de menos sensível, é preferida por ser acessível e eficaz em estudos seriados. Recentemente, a qualidade do USTF melhorou, permitindo uma detecção mais precisa de anormalidades da substância branca. O sistema de classificação para USTF de de VRIES et al., publicado em 1992, ainda é amplamente utilizado. O ultrassom transfontanela (USTF) é realizado em recém-nascidos pré-termo com menos de 32 semanas de gestação e peso ao nascer abaixo de 1.500 gramas nas primeiras 72 horas de vida para monitorar hemorragias peri-intraventriculares (HPIV). O exame deve ser repetido semanalmente em bebês abaixo de 30 semanas e às 40 semanas de IG ou antes da alta, e de forma seriada em casos de HPIV para detectar complicações e planejar a intervenção precoce.

A encefalopatia da prematuridade inclui lesões como a leucomalácia periventricular (LPV) e as hemorragias peri-intraventriculares (HPIV). A LPV afeta a substância branca cerebral e pode ser focal, com necrose visível como cistos no USTF, ou difusa, com cicatrizes gliais difíceis de detectar por imagem. A HPIV, por sua vez, resulta de sangramentos peri ou intraventriculares, podendo levar a complicações imediatas, como convulsões, e a longo prazo, como problemas no desenvolvimento global. A HPIV é classificada em quatro graus: do Grau I, com hemorragia subependimária, ao Grau IV, com hemorragia intraventricular e hemorragia parenquimatosa.

A matriz germinativa do cérebro imaturo do RNPT, localizada na região periventricular, é altamente vascularizada e suscetível a sangramentos. A classificação de PAPILE et al. Define HPIV em quatro graus: Grau I, hemorragia subependimária; Grau II, hemorragia intraventricular sem dilatação; Grau III, com dilatação; e Grau IV, com hemorragia parenquimatosa. A hidrocefalia pós-hemorrágica ocorre em 35% dos RN, mas apenas 15%

necessitam de derivação ventrículo-peritoneal (DVP). O USTF seriado monitora a evolução das lesões, e a medição regular do perímetro cefálico é essencial para detectar aumento da pressão intracraniana. Sinais como aumento do perímetro cefálico acima de 2 cm por semana, disjunção de suturas e fontanela tensa indicam a necessidade de reinternação. Um acompanhamento clínico e ultrassonográfico deve ser mantido durante um ano, mesmo em casos de dilatação ventricular estável, devido ao risco de evolução rápida.

Apesar dos avanços no tratamento de recém-nascidos prematuros, a hemorragia intraventricular da matriz germinativa (GMH-IVH) e o infarto hemorrágico parenquimatoso (PHI) ainda são complicações graves, especialmente em recém-nascidos de muito baixo peso (MBP), com incidência entre 20-25%. O risco é maior em nascidos com 24 semanas, onde lesões graves variam entre 10-25%. A patogênese é multifatorial, envolvendo fragilidade microvascular, flutuações no fluxo sanguíneo cerebral, hipóxia, inflamação e instabilidade cardiovascular.

O seguimento ambulatorial tem como principal objetivo monitorar a evolução das lesões e esclarecer diagnósticos em casos de distúrbios do desenvolvimento, utilizando neuroimagem. A RM é uma alternativa valiosa ao USTF, especialmente para descartar doenças degenerativas e genéticas. No entanto, quando a fontanela está fechada e a RM não está disponível, a TCC pode ser utilizada. A continuidade do acompanhamento, com medições regulares e exames de imagem, é fundamental para identificar progressões de lesões e garantir intervenções oportunas, contribuindo para um melhor prognóstico e desenvolvimento do RNPT.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática das publicações nos bancos de dados MEDLINE e PubMed, utilizando os termos "ultrassonografia", "recém-nascido prematuro", "encefalopatias", "cuidado pós-natal", e "triagem neonatal". Foram incluídos estudos que abordaram o uso da ultrassonografia na prática clínica, com foco em sua eficácia na detecção precoce, monitoramento e prognóstico das encefalopatias em recém-nascidos prematuros.

Foram obtidos 22 resultados, dos quais 8 resultados atenderam aos critérios de busca. Durante a busca, foram considerados todos os estudos relevantes que abordassem as temáticas específicas delineadas pelos descritores. A análise crítica dos artigos incluídos foi realizada por meio de revisão e síntese dos resultados, destacando as principais descobertas e suas contribuições para a compreensão do problema. As publicações foram selecionadas com base em critérios de inclusão que englobavam estudos clínicos e revisões sistemáticas publicadas nos últimos cinco anos. A análise qualitativa dos dados focou na capacidade diagnóstica da ultrassonografia e nas implicações clínicas dos achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo de HANSEN et al., 2023, realizado em 17 países, um total de 1601 bebês extremamente prematuros foram submetidos à randomização, dos quais 1579 (98,6%) foram avaliados quanto ao desfecho primário. Na idade pós-menstrual de 36 semanas, a ocorrência de morte ou lesão cerebral grave foi registrada em 272 de 772 bebês (35,2%) no grupo que utilizou o monitoramento de oximetria cerebral, em comparação com 274 de 807 bebês (34,0%) no grupo que recebeu os cuidados habituais. O risco relativo associado ao uso da oximetria cerebral foi de 1,03, com um intervalo de confiança de 95% variando de 0,90 a 1,18, e sem significância estatística ($P=0,64$). Além disso, a incidência de eventos adversos graves não apresentou diferença significativa entre os dois grupos.

No estudo PARODI et al., 2020, foram avaliados os desfechos neurodesenvolvimentais de bebês prematuros com diferentes graus de hemorragia intraventricular da matriz germinativa (GMH-IVH). Os bebês com GMH-IVH grau III apresentaram um risco significativamente maior de deficiências no neurodesenvolvimento em comparação com aqueles que tiveram

GMH-IVH de grau I ou II. Esse risco aumentou substancialmente nos casos em que a GMH-IVH foi complicada pela dilatação ventricular pós-hemorragica (PHVD), especialmente quando houve necessidade de intervenção cirúrgica. A taxa de paralisia cerebral entre os bebês com GMH-IVH grau III variou entre 7% e 63%, indicando uma grande variação nos resultados, que podem ser influenciados por diversos fatores.

Além disso, os bebês com GMH-IVH de grau I ou II, tradicionalmente considerados de menor risco para deficiências do neurodesenvolvimento, também apresentaram sinais de comprometimento microestrutural na substância branca periventricular e subcortical. Embora esses bebês tenham sido historicamente classificados como de baixo risco, dados recentes sugerem que essas lesões menores podem ter um impacto significativo, especialmente em bebês nascidos em idades gestacionais extremamente baixas. O tamanho, a localização e o número dessas lesões foram fatores importantes na determinação dos resultados neurocognitivos (PARODI et al., 2020).

Adicionalmente, o estudo revelou que cerca de 15% dos casos de GMH-IVH foram complicados por infarto hemorrágico parenquimatoso (PHI), que está fortemente associado à paralisia cerebral e ao comprometimento cognitivo grave. Esses achados enfatizam a complexidade do GMH-IVH e a variabilidade dos desfechos entre os diferentes graus de lesão. Embora a mortalidade em casos de PHI extensa seja alta, especialmente quando ocorre bilateralmente, os dados mostram que a triagem precoce e intervenções direcionadas podem melhorar os resultados em alguns bebês, reduzindo potencialmente as taxas de mortalidade e deficiência (PARODI et al., 2020).

A USTF é uma ferramenta essencial no diagnóstico e monitoramento da GMH-IVH em bebês prematuros, permitindo a detecção precoce de hemorragias e suas complicações. A USTF possibilita o acompanhamento seriado da evolução dessas lesões, identificando não apenas a presença inicial da hemorragia, mas também a progressão para condições mais graves, como a dilatação ventricular pós-hemorragica (PHVD). O estudo ressalta que a realização de ultrassonografias seriadas nos primeiros dias de vida é crucial, especialmente em bebês com idade gestacional abaixo de 28 semanas, onde o risco de GMH-IVH é mais elevado. Isso permite a detecção precoce e intervenções oportunas, que são fundamentais para minimizar os danos ao neurodesenvolvimento (PARODI et al., 2020).

Além disso, a USTF desempenha um papel vital na identificação de lesões menores associadas à GMH-IVH de baixo grau, que, embora historicamente subestimadas, têm demonstrado impacto significativo no desenvolvimento neurocognitivo. Essas lesões microestruturais na substância branca periventricular e subcortical podem não ser imediatamente evidentes, mas têm o potencial de afetar o desenvolvimento cerebral a longo prazo. A USTF permite uma avaliação detalhada dessas áreas, auxiliando na previsão dos desfechos e na tomada de decisões clínicas informadas. O estudo destaca a importância de não subestimar a gravidade das GMH-IVH de baixo grau e sugere que uma triagem rigorosa pode revelar comprometimentos que, de outra forma, poderiam passar despercebidos (PARODI et al., 2020).

A discussão também aborda as complicações mais graves associadas à GMH-IVH, como o infarto hemorrágico parenquimatoso (PHI). O PHI, frequentemente detectado pela USTF, é uma complicação grave que pode ocorrer em até 15% dos casos de GMH-IVH, com consequências severas, incluindo paralisia cerebral e comprometimento cognitivo. A detecção precoce e a classificação adequada do PHI por meio da USTF são essenciais para a previsão dos desfechos e para o aconselhamento dos pais em situações complexas. Embora a mortalidade seja alta em casos de PHI extensa, a USTF proporciona informações críticas que podem guiar decisões de tratamento e melhorar os resultados em bebês prematuros. Em resumo, a USTF não apenas facilita o diagnóstico inicial de GMH-IVH, mas também é fundamental para o monitoramento contínuo e a avaliação prognóstica, destacando seu papel indispensável na

gestão de bebês prematuros com hemorragia cerebral (PARODI et al., 2020).

Segundo FLEISS et al., 2020, A incidência de lesões da substância branca (LSB) em bebês prematuros varia amplamente nos relatos da literatura, em parte devido ao uso de diferentes técnicas de imagem, como a USTF e a ressonância magnética (RNM), que possuem diferentes cronogramas e funções diagnósticas. Uma revisão sistemática recente indicou que a prevalência de LSB, tanto cística quanto não cística, foi de 14,7% quando diagnosticada por USTF e de 32,8% quando diagnosticada por RNM. Essa prevalência foi ainda maior em bebês nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional (39,6%), seguido por 27,4% em nascidos abaixo de 32 semanas e 7,3% abaixo de 37 semanas de gestação. A fisiopatologia das LSB na prematuridade está relacionada a vários fatores que tornam a substância branca imatura suscetível a lesões, comumente associadas a asfíxia ao nascimento, hipotensão, infecção intrauterina e pós-natal, e enterocolite necrosante (FLEISS et al., 2020).

Na avaliação ultrassonográfica, a LSB cística tornou-se menos comum, enquanto a LSB não cística é agora a forma predominante de anormalidade observada em bebês prematuros. Embora a USTF tenha historicamente mostrado baixa sensibilidade para detectar LSB difusa e não cística, avanços na qualidade da imagem nas últimas décadas têm permitido uma melhor detecção dessas lesões. Estudos revelam que sinais de atrofia cerebral observados em USTF sequencial estão associados a crescimento craniano deficiente, volumes cerebrais reduzidos e desfechos adversos. Além disso, a LSB frequentemente leva a ventriculomegalia discreta ao longo do tempo, com ventrículos de formato irregular sem sinais de acúmulo de líquido cefalorraquidiano sob pressão, indicando atrofia cerebral (FLEISS et al., 2020).

O uso da USTF como ferramenta diagnóstica em bebês prematuros é crucial para a detecção e monitoramento de lesões da substância branca (LSB). Embora a USTF tenha tradicionalmente apresentado limitações na detecção de LSB difusa e não cística, o avanço na tecnologia de imagem tem aprimorado significativamente sua capacidade diagnóstica. Conforme relatado por Fleiss et al. (2020), a USTF agora permite uma melhor visualização das lesões, identificando sinais precoces de atrofia cerebral, ventriculomegalia e outros marcadores de crescimento cerebral prejudicado. Esses achados são essenciais para prever desfechos neurodesenvolvimentais adversos e orientar intervenções precoces (FLEISS et al., 2020).

A LSB cística, que foi anteriormente o principal foco das investigações, tem sido cada vez menos observada, enquanto a LSB não cística emergiu como a forma dominante de lesão cerebral em bebês prematuros. A USTF sequencial é especialmente útil para acompanhar a evolução dessas lesões, permitindo a detecção de ventriculomegalia leve e irregular, que pode estar associada a atrofia cerebral e mau prognóstico a longo prazo. Destacam que a USTF não apenas identifica essas anormalidades, mas também permite uma avaliação mais abrangente da extensão do dano cerebral, que é crucial para o planejamento do tratamento e o aconselhamento familiar (FLEISS et al., 2020).

O impacto das lesões da substância branca no desenvolvimento neurocognitivo a longo prazo é significativo. FLEISS et al. (2020) apontam que alterações estruturais, como a hipomielinização e a degeneração axonal associadas à LSB, têm consequências profundas na conectividade cerebral, afetando a cognição, o comportamento e as funções executivas. Esses achados enfatizam a importância da USTF não apenas como uma ferramenta diagnóstica, mas também como um meio de monitoramento contínuo, que pode ajudar a prever e, possivelmente, mitigar os efeitos negativos da encefalopatia da prematuridade. Assim, o papel da USTF é ampliado, integrando-se ao manejo clínico de bebês prematuros como uma estratégia vital para a detecção precoce e a intervenção oportuna.

4 CONCLUSÃO

Os estudos revisados destacam a importância da USTF na avaliação e monitoramento das lesões cerebrais em bebês prematuros, evidenciando seu papel crucial na prática clínica. O

estudo de HANSEN et al. (2023) demonstrou que a oximetria cerebral, apesar de ser uma ferramenta promissora, não apresentou benefícios significativos na redução da mortalidade ou lesão cerebral grave quando comparada aos cuidados habituais. Isso ressalta a necessidade de explorar outras tecnologias e métodos de diagnóstico que possam oferecer uma avaliação mais precisa e intervenções mais eficazes. Nesse contexto, a USTF se destaca como uma ferramenta valiosa devido à sua capacidade de fornecer imagens detalhadas da substância branca cerebral, essencial para o manejo de bebês prematuros (FLEISS et al., 2020).

O estudo de PARODI et al. (2020) revelou que, embora a GMH-IVH de baixo grau fosse tradicionalmente considerada de menor risco, lesões menores associadas a essas hemorragias podem ter um impacto significativo no desenvolvimento neurocognitivo. A USTF desempenha um papel vital na detecção precoce dessas lesões, permitindo um acompanhamento detalhado e a implementação de intervenções precoces. A capacidade da USTF em identificar lesões microestruturais e acompanhar sua progressão ao longo do tempo é fundamental para prever os resultados e melhorar a gestão clínica de bebês com hemorragias cerebrais.

A relevância da USTF é ainda mais evidente quando se considera a prevalência das lesões da substância branca (LSB) em bebês prematuros. A USTF tem mostrado avanços significativos na detecção de LSB, especialmente nas formas não císticas, que agora predominam em comparação com as lesões císticas. Os dados de FLEISS et al. (2020) indicam que, embora a USTF tenha historicamente apresentado limitações, os avanços na tecnologia de imagem têm melhorado sua capacidade de identificar sinais precoces de atrofia cerebral e ventriculomegalia, permitindo uma avaliação mais precisa do prognóstico e orientação para tratamento.

A capacidade da USTF de detectar lesões císticas extensas e suas correlações com a paralisia cerebral sublinha sua importância no diagnóstico precoce e na intervenção. A USTF continua a ser um preditor confiável para a paralisia cerebral, especialmente em casos com envolvimento significativo da substância branca. A detecção precoce de cistos bilaterais nas regiões críticas do cérebro pode facilitar intervenções mais rápidas e eficazes, melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida dos bebês prematuros (FLEISS et al., 2020).

O impacto das lesões da substância branca no desenvolvimento neurocognitivo a longo prazo é considerável, como evidenciado pelos estudos revisados. A USTF não apenas facilita o diagnóstico inicial das lesões, mas também é fundamental para o monitoramento contínuo, o que pode ajudar a prever e mitigar os efeitos adversos da encefalopatia da prematuridade. A capacidade da USTF de fornecer informações detalhadas e em tempo real permite uma melhor gestão das condições neurológicas, contribuindo para intervenções precoces e planejamento adequado do tratamento. Portanto, a USTF se estabelece como uma ferramenta indispensável na prática clínica para a avaliação e monitoramento de bebês prematuros. Os avanços na tecnologia de USTF têm permitido uma melhor visualização das lesões cerebrais e uma previsão mais precisa dos desfechos neurodesenvolvimentais. A integração contínua da USTF no manejo clínico não só melhora o diagnóstico e acompanhamento das lesões cerebrais, mas também potencializa as estratégias de intervenção precoce, sendo crucial para a otimização dos cuidados e a melhoria dos resultados para os bebês prematuros. (FLEISS et al., 2020).

A ultrassonografia transfontanela tem avançado significativamente com o uso de dispositivos modernos e transdutores de alta frequência, proporcionando imagens detalhadas e precisas das lesões cerebrais em recém-nascidos, como hemorragia intraventricular (GMH-IVH) e lesões periventriculares (PHI). Esses avanços permitem uma descrição anatômica exata e a aplicação de sistemas de classificação mais sofisticados, essenciais para a prática clínica. Encorajamos neonatologistas e ultrassonografistas a adotar essas tecnologias de ponta, pois a utilização do TRV pode aprimorar a descrição e a classificação das lesões, oferecendo previsões mais acuradas dos desfechos clínicos e promovendo um manejo mais eficaz das condições neurológicas. O incentivo ao uso contínuo dessas técnicas avançadas, como o Doppler

ultrarrápido, não só amplia a compreensão da fisiopatologia das lesões e suas complicações, mas também proporciona benefícios significativos para o tratamento e acompanhamento das condições cerebrais neonatais. Integrar essas inovações tecnológicas é essencial para melhorar os resultados clínicos e abrir novas oportunidades para pesquisa e prática (PARODI et al., 2020).

REFERÊNCIAS

LOCKE, A.; KANEKAR, S. Imaging of Premature Infants. Clin Perinatol. 2022 Sep;49(3):641-655. doi: 10.1016/j.clp.2022.06.001. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36113927.

HANSEN, M. L.; PELLICER, A.; HYTTEL-SØRENSEN, S. et al. Cerebral Oximetry Monitoring in Extremely Preterm Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1501- 1511. doi: 10.1056/NEJMoa2207554. PMID: 37075142.

PARODI, A.; GOVAERT, P.; HORSCH, S. et al. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. Pediatr Res. 2020 Mar;87(Suppl 1):13-24. doi: 10.1038/s41390-020-0780-2. PMID: 32218535; PMCID: PMC7098890.

FLEISS, B.; GRESSENS, P.; STOLP, H. B. Cortical Gray Matter Injury in Encephalopathy of Prematurity: Link to Neurodevelopmental Disorders. Front Neurol. 2020 Jul 14; 11:575. doi: 10.3389/fneur.2020.00575. PMID: 32765390; PMCID: PMC7381224.

AGUT, T.; ALARCON, A.; CABAÑAS, F. et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. Pediatr Res. 2020 Mar;87(Suppl 1):37-49. doi: 10.1038/s41390-020-0781-1. PMID: 32218534; PMCID: PMC7098888.

KATHERIA A, REISTER F, ESSERS J, MENDLER M, HUMMLER H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. JAMA. 2019;322(19):1877-86.

WALLAU CAK, COSTA-NOBRE DT, LESLIE ATFS, Guinsburg R. Impact of bundle implementation on the incidence of peri/intraventricular hemorrhage among preterm infants: a pre-post interventional study. Sao Paulo Med J. 2021;139(3):251-8.

ROMANTSIK O, CALEVO MG, BRUSCHETTINI M. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD012362.