

ARTIGO
ORIGINAL

Epidemiologia da paralisia cerebral

Cerebral palsy epidemiology

Tamara Rodrigues Pato*
Thais Rodrigues Pato**
Daniel Rúbio de Souza***
Heitor Pons Leite****

RESUMO

Introdução: existe grande interesse em encontrar um fator etiológico determinante para a paralisia cerebral, pois seria possível realizar uma abordagem profilática para a doença. Na literatura são acusados diversos fatores de risco, e muitos autores sugerem que seja uma doença multifatorial. Também se pesquisou sobre possíveis fatores protetores, expectativa de vida e principais causas de morte, visando encontrar possíveis formas de prevenção de acidentes ou de melhora de qualidade de vida. **Materiais e métodos:** revisão sistemática da literatura, baseada em 40 artigos encontrados nos sites da Bireme, Lilacs e Pubmed, além de dois livros de edição recente. **Resultados:** os fatores de risco mais citados foram hipóxia perinatal, prematuridade e infecção materna intra-uterina. Outros fatores apontados são gestação múltipla, corioamnionite e trombofilia. O uso de corticóide no período antenatal foi referido como fator protetor. Alguns autores também referem pré-eclâmpsia e a administração de sulfato de magnésio, entretanto, ainda há controvérsias. As principais causas de morte apontadas foram as respiratórias, principalmente as pneumonias. Outras causas são obstrução intestinal (como vôlvo), afogamentos e atropelamentos. **Conclusão:** não existe um fator determinante específico para a paralisia cerebral (PC). A hipóxia e a isquemia perinatal têm maior contribuição que outros fatores, mas dependem da intensidade e do período em que ocorrem. Os trabalhos sobre fatores protetores são insuficientes para confirmar sua real eficácia. A principal causa de morte são as doenças respiratórias. É possível reduzir a incidência de afogamentos e atropelamentos por meio de orientação e reabilitação.

UNITERMOS

Paralisia cerebral/etiologia. Paralisia cerebral/epidemiologia. Expectativa de vida.

SUMMARY

Introduction: there is a great interest in finding a cerebral palsy determinant ethiologic factor, that way, it could be possible to realize a profilatic approach for this injury. On literature, many risk factors are accused and some authors suggest that is a multifactorial disease. It was also searched about possible protector factors, life expectancy and the most common causes of death, focusing on finding ways to prevent complications and to improve life quality. **Methods and material:** systematic literature review based in 40 articles found in Bireme, Lilacs and Pubmed sites, beside two recent edition books. **Results:** the most mentioned risk factors were perinatal hypoxia, prematurity and maternal intrauterine infection. Other factors are multiple births, choriomnionitis and thrombophilia. The use of corticosteroids on antenatal period was mentioned as a protector factor. Some authors also suggest a pre-eclampsia and magnesium sulfate administration, however a controversy

* Aluna do 5º ano da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS).

** Médica Residente da Disciplina de Medicina Física e Reabilitação do HC da FMUSP.

*** Assistente da Disciplina de Medicina Física e Reabilitação do HC da FMUSP.

**** Professor Adjunto da Cadeira de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS).

Endereço para correspondência:

Tamara Rodrigues Pato
Rua Joaquim Antonio de Azevedo, 88
CEP 05121-140 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 3836-3700
E-mail: tamypato@bol.com.br

Data de recebimento do artigo: 17/6/2002 – Data de aprovação: 29/7/2002

still remains about this. The principal cause of death pointed were respiratory diseases, like pneumonia. Other causes are intestinal obstruction (f. e. volvo), pedestrian and motor accidents and drowning. **Conclusion:** it doesn't exist a determinant factor to cerebral palsy. The hypoxia/ischemia perinatal have a large contribution comparing others factors, but it depend on the intensity and the period that occurs. There aren't enough studies about protective factors to prove a true efficacy. The mainly causes of death are the respiratory diseases. It's possible to reduce drowning and pedestrian accidents incidence based on orientation and rehabilitation.

KEYWORDS

Cerebral palsy/etiology. Cerebral palsy/epidemiology. Life expectancy.

Introdução

A paralisia cerebral (PC) é uma encefalopatia de caráter essencialmente motor, que pode encontrar-se associada a perturbações sensoriais e mentais, trazendo sérias repercussões sobre a qualidade de vida dos pacientes e preocupação para médicos e familiares.

A etiologia dessa doença ainda é motivo de investigação entre pesquisadores de vários países, que tentam encontrar um fator etiológico determinante para a PC. Atualmente, foram encontrados diversos fatores de risco que interagem entre si, sugerindo que a PC seja uma doença multifatorial; ou seja, não foi encontrado nenhuma causa específica para ela. Os fatores mais citados na literatura são a hipóxia/isquemia perinatal, prematuridade, baixo peso ao nascimento, infecção intra-uterina, causas genéticas etc. Alguns autores apontam também certos fatores protetores, que ainda não foram comprovados, como o uso de corticosteróides no período neonatal, a administração de sulfato de magnésio para tocolise e a pré-eclâmpsia. Além disso, a monitorização fetal eletrônica também tem sido utilizada para a detecção precoce de hipóxia, isquemia ou outras condições de sofrimento fetal.

A grande vantagem na confirmação tanto dos fatores etiológicos quanto dos fatores protetores é o desenvolvimento de formas de prevenção da paralisia cerebral, cuja incidência no Brasil não está bem estabelecida, mas estima-se que seja alta por causa do cuidado precário dispensado às gestantes e aos recém-nascidos. A literatura internacional credita a proporção de uma criança com PC para cada mil nascimentos².

O objetivo deste estudo de revisão é elucidar as questões a respeito da etiologia e dos fatores protetores da PC, abordando a qualidade e a expectativa de vida do paciente e as suas principais causas de morte.

Materiais e métodos

Foi feita uma revisão sistemática da literatura, utilizando os sites da Bireme, Lilacs e Pubmed, dos quais foram retirados 40 artigos. As palavras-chave usadas foram: *etiology/cerebral palsy*, *epidemiology/cerebral palsy* e *life expectancy*.

Após uma seleção dos trabalhos, foram excluídos sete artigos por motivos como inadequação ao tema e metodologia questionável. Restaram, então, 33 trabalhos, entre os quais encontram-se uma meta-análise³², dois estudos de caso-controle^{20,31}, dois estudos de coorte^{8,7}, um caso-controle retrospectivo¹⁶ e diversas revisões bibliográficas, cartas e artigos de jornais.

Além disso, foram utilizados dois livros de edição recente (2000, 2001) especializados em medicina de reabilitação: *Tratado de medicina de reabilitação*, de Delisa¹, e *Medicina de reabilitação*, de Lianza².

Resultados

Não foi encontrada diferença estatística relevante na prevalência de PC entre os sexos feminino e masculino.

Como fatores de risco mais citados, foram encontrados: prematuridade^{6,10,11,24,26,30}, hipóxia-isquemia perinatal^{1,2,6,24} e infecção materna intra-uterina^{10,18,19,25,27,28,29}. Foram citados gestação múltipla^{7,11,25,31}, corioamnionite^{4,23,31,32} e trombofilia^{18,25}, embora estas duas últimas não tenham sido encontradas por dois autores^{20,3}. Alguns fatores individuais foram referidos como preocupantes e são eles: pressão sistólica baixa (menor que 33 mmHg) nas primeiras 12 horas de vida, recebimento de fluidos nas primeiras 12 horas de vida, necessidade de ressuscitação cardiopulmonar nas primeiras 72 horas de vida e pneumotórax nas primeiras 72 horas³¹. A presença de anormalidade congênita também pode contribuir para o desenvolvimento de PC^{17,9} e uma interrupção no suprimento de O₂ durante o nascimento contribui com aproximadamente 6% para a PC espástica¹⁸.

Entre os fatores protetores, encontrou-se principalmente o uso de corticóides no período antenatal^{20,18,6}. A pré-eclâmpsia foi citada por dois autores^{23,31}, porém outros dois discordam destes resultados^{5,20}, e a administração de sulfato de magnésio teve resultados positivos em dois trabalhos^{15,35} e negativo em um outro¹⁶.

Indivíduos com paralisia cerebral têm mortalidade maior que a população geral e a expectativa de vida é menor, especialmente quando é acompanhada de distúrbios severos. A principal

causa de morte apontada nos trabalhos são as doenças respiratórias¹³. São citados abaixo alguns dos resultados encontrados em estudos¹⁵:

- Hollins et al. (1998): 52% das mortes são de causa respiratória.
- Plioplys et al. (1998): 77% das mortes numa população com distúrbio severo são devidas a pneumonias.
- Jancar e Speller (1994): altas taxas de morte por causa da obstrução intestinal, principalmente volvo.
- Strauss et al. (1998b): altas taxas de mortalidade em indivíduos com distúrbio do desenvolvimento, por afogamento e atropelamentos.

Discussão

Nos EUA, estima-se que a prevalência de PC na infância aumentou cerca de 20% entre 1960 e 1986¹, mostrando um aumento drástico na frequência de crianças nascidas a extremo pré-termo²². Ou seja, com o avanço das técnicas de tratamento e o acompanhamento mais cuidadoso das gestações de risco para prematuridade, os índices de mortalidade vêm caindo, mas esses bebês que sobrevivem poderão ter um prognóstico neurológico adverso, como a PC⁶. Daí a importância de estar sempre atento aos fatores de risco dessa patologia, cujos principais, segundo Lianza, em seu livro *Medicina de reabilitação*², são:

- Fatores pré-natais: infecções congênicas (rubéola, CMV, LUES, toxoplasmose), hipoxemia cerebral (anemia na gestação, DPP) e distúrbios do metabolismo (DM materno, subnutrição da gestante, uso de medicações teratogênicas).
- Fatores perinatais: hemorragias cerebrais por trauma do parto, hipóxia e fatores obstétricos (DPP, IIC).
- Fatores pós-natais: icterícia grave não tratada no momento certo (encefalopatia hiperbilirrubínica), meningoencefalites bacterianas, encefalopatias desmielinizantes pós-infeciosas e pós-vacinais, traumatismos cranioencefálicos e convulsões neonatais.

Já nos trabalhos revisados, a prematuridade é citada na quase totalidade deles como concomitante com a PC, provavelmente por representar um estado de vulnerabilidade do recém-nascido, entretanto não é essencial para que haja o desenvolvimento da doença, existindo casos de PC também em recém-nascidos a termo. A corioamnionite é fator de risco tanto para PC

quanto para leucomalacia periventricular cística, que é considerada um precursor da PC em crianças prematuras³² e leva a um risco duas vezes aumentado de PC em pré-termos e cinco vezes em crianças a termo¹⁹. Apenas Gray et al.²⁰, em seu estudo de caso-controle, não encontraram associação entre PC e corioamnionite.

Foram encontrados níveis significativamente elevados de citocinas no líquido amniótico ou sangue de recém-nascidos a termo ou pré-termo com PC, sugerindo que fatores relacionados a uma resposta inflamatória fetal podem ser agentes causais no dano cerebral associado com infecção intra-uterina^{19,4,6}. Outros estudos (sobre a hipóxia perinatal) mostraram que houve um aumento de IL-1, IL-6 e TNF-alfa nas crianças que faleceram até um ano²⁹ e nas crianças com PC, quando comparadas com crianças com desenvolvimento neuromotor normal^{29,6}, mostrando que pode também existir estímulos não infecciosos, como trauma e isquemia, que iniciam a produção de citocinas. Há estudos recentes que apontam a importância dos mediadores de resposta imune, como as citocinas, as proteínas de fase aguda e os componentes do sistema de complemento, como fator causal em grande número de condições neurológicas. Entretanto, algumas citocinas podem funcionar também como moduladores da resposta inflamatória, como as oligotrofinas, capazes de proteger os oligodendrócitos. Pessoas com quantidade inadequada deles podem ter maior risco de dano no SNC⁶. Parece que a síntese desses protetores, exemplificado pela tiroxina, é regulada por um fenômeno que varia com a idade gestacional. Além da tiroxina, os adrenocorticosteróides também são capazes de funcionar como oligotrofinas⁶. Ainda foram citados como outros fatores de risco: anormalidades cranianas severas ao USG, doenças pulmonares crônicas, hiperbilirrubinemia e, possivelmente, hipotiroxinemia²³.

A proporção de distúrbios neurológicos específicos atribuídos à Torch parece ser de 5% a 10% ou menos¹⁹.

A injúria hipóxica-isquêmica do cérebro, pré-natal ou perinatal, é citada como o maior contribuidor para a morbidade e a mortalidade em crianças, levando a retardo mental, epilepsia e PC^{24, 34}, e tem uma frequência em neonatos de 4:1.000 nascimentos. Sua relação com a etiologia da lesão neuroanatômica na PC está na hipótese de que o dano isquêmico e a hipoperfusão lesam as *stem cells*/células progenitoras na zona subventricular, resultando numa depleção permanente de oligodendrócitos³⁴. Essa área é mais suscetível, pois é uma zona de transição com suprimento sanguíneo marginal¹. Dessa forma, a

produção de oligodendrócitos é comprometida e há regeneração deficiente da mielina no *locus* periventricular. Ocorre, então, disgenesia do cérebro, que pode contribuir para a disfunção motora e cognitiva encontrada em pacientes com PC³⁴.

Condições trombofílicas e desordens da coagulação são vistas como fatores de risco pela maioria das publicações revistas^{25,18}, mas Smith et al., no seu estudo comparativo entre populações de PC e controle¹¹, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as duas condições.

A gestação múltipla também foi discutida como fator de risco. As mulheres que fazem tratamento de fertilização para engravidar precisam ser instruídas sobre o risco de adquirir gestações múltiplas (gêmeos, trigêmeos...), posto que aumenta a chance de prematuridade e baixo peso ao nascimento, e essas situações têm maior chance de PC⁷. Porém, Blickstein e Weissman¹¹ assumem que o método de reprodução assistida não aumenta sozinho o risco de PC, e que uma comparação estatística mostra uma taxa significativamente menor de PC em concepções espontâneas (2,7 casos por 1.000 neonatos) que em transferência de três embriões (16,86 por 1.000) ou dois embriões (8,77 por 1.000) ou após transferência de três embriões com redução de trigêmeos para gêmeos (10,31 por 1.000).

Na PC atetósica, a contribuição genética é pequena, com um risco de recorrência total de cerca de 1%²⁶. As estatísticas mostram risco significativamente alto para PC na primeira gravidez, que pode ser explicado pela tendência de muitas mães não engravidarem após um nascimento com PC⁹. Dizon-Townson³⁰ sugere que pode haver uma predisposição genética para prematuridade, mas seus dados são ainda insuficientes.

Em 10% dos casos de PC não foi encontrada evidência de nenhum dano pré-natal, que não são necessariamente resultados de iatrogenia, porém entre esses números estão os casos potencialmente previstos com melhor assistência intraparto¹².

Em relação aos fatores protetores e às possíveis formas de prevenção, encontrou-se o uso de corticóides no período antenatal^{20,18,6} e não houve nenhum autor que se colocasse contra. Apesar dos dados positivos, ainda não se pode afirmar que haja realmente um benefício no seu uso.

Sobre sulfato de magnésio, foi visto que, em 1995, Grether et al¹⁶, reportaram resultados de um estudo observacional que sugeriu que o tratamento materno antenatal com sulfato de magnésio para tocólise poderia ser protetor contra a PC em crianças com muito baixo peso ao nascimento;

outros autores encontraram resultados similares^{15,35}. O sulfato de magnésio poderia proteger contra a lesão cerebral tanto em nível orgânico (estabilizando o miocárdio, o fluxo sanguíneo placentário e a vascularização cerebral do feto), quanto em nível celular (pelo bloqueio de receptores de neurotransmissores excitatórios e pelo efeito antioxidante do magnésio)¹⁶. Entretanto, em seu último estudo, os resultados não suportaram essa hipótese de associação protetora entre tocólise por magnésio e risco de PC¹⁶. As razões para as diferenças nos estudos não são aparentes e podem ser possivelmente por causa das mudanças relativas ao tempo na obstetrícia e nos cuidados neonatais; pode ser que o magnésio seja protetor para um subgrupo de mulheres não identificáveis com base em evidências correntes, porém esse efeito protetor pode ser mascarado por um grande número de mulheres tratadas nos anos mais recentes¹⁶.

Em dois artigos, a pré-eclâmpsia foi associada à diminuição do risco de PC³¹ e com uma possível neuroproteção²³; em outros dois, não foi encontrada associação significativa com redução estatística do risco de PC²⁰, e ainda foi associada fortemente com prognóstico neurológico adverso⁵. Isso evidencia que ainda são necessários diversos estudos para que se esclareça o papel da pré-eclâmpsia na PC.

Existe um aparente efeito protetor da restrição do crescimento uterino (bebês pequenos para a idade gestacional) e PC, mas a restrição da amostra pela idade gestacional revela a ausência desse efeito ilusório⁸.

Alguns pesquisadores (Wheater e Rennie) chegaram a afirmar que a infecção perinatal era um fator de risco prevenível para PC. Entretanto, foram criticados (por Reading e Eason): "A afirmação de que a antibioticoprofilaxia em bebês com baixo peso ao nascimento pode ser um caminho de custo efetivo para reduzir a incidência de PC é uma especulação. Mesmo se aceitarmos a hipótese deles de uma possível relação causal, não há evidências de que a antibioticoprofilaxia possa prevenir tais infecções e nem que qualquer possível benefício possa compensar os males da difusão da antibioticoprofilaxia¹⁰.

A monitorização fetal eletrônica (EFM) foi introduzida em 1950 como alternativa à ausculta tradicional no manejo dos partos e tem sido vista como valioso instrumento na prevenção de PC e outros prognósticos fetais adversos. Entretanto, em 1979 foi publicada uma revisão sistemática em que não havia evidência suficiente sobre a efetividade do uso rotineiro da EFM e foi associado ao seu uso um claro aumento de cesárias. Em 1987, o Colégio Americano de Obstetrícia e

Ginecologia recomendou a ausculta como alternativa aceitável em partos rotineiros, mas a EFM continua a ser usada em 80% dos partos nos EUA ainda hoje²¹.

Na questão da morbidade e mortalidade da PC, há mais consenso entre os autores, que alcançaram resultados semelhantes.

Em geral, há um aumento marcado da mortalidade da PC quando comparado à população geral. A exceção é o câncer de pulmão, o que é reflexo, sem dúvida, dos benefícios de não fumar. Já para câncer de mama tem-se risco aumentado, em parte devido à nuliparidade da maioria das mulheres com PC¹³. Nessas populações, é importante estar atento, pois pode haver atraso no diagnóstico em razão de freqüente dificuldade de comunicação desses pacientes.

As doenças respiratórias, principalmente as pneumonias, são apontadas como as principais causas de morte.

Há possibilidade de um elo entre PC e câncer cerebral, mas as evidências encontradas não são suficientes¹³.

Doenças cardiovasculares são também elevadas, o que pode ser explicado, ao menos em parte, pela atividade física reduzida em indivíduos com PC.

Há alta mortalidade por causas externas (atropelamentos e afogamentos)¹³. Isso tem especial importância, pois é possível a sua prevenção; os parentes e os cuidadores devem estar cientes desses riscos aumentados, porque esses incidentes tendem a se tornar uma raridade quando os pacientes estão supervisionados.

Blair et al.¹⁴ encontraram esmagadora contribuição de mortes por causa respiratória (59%) e pequena taxa de câncer, diferentemente de Strauss et al.¹³, que acharam menor contribuição de mortes por causas respiratórias, embora elas continuassem a ser maioria, e taxa mais elevada de mortes por neoplasias.

À exceção daqueles com profundo déficit intelectual, a maioria dos PC sobrevive até a idade adulta, mas depois dos 40 anos são poucos os que sobrevivem, e o melhor preditor da expectativa de vida é o escore de todas as deficiências do paciente, considerando todos os tipos de déficits¹⁴.

Não há nenhuma evidência de aumento na sobrevida de PC desde 1950¹⁴.

Conclusão

A etiologia da paralisia cerebral não tem um fator determinante específico. As condições de hipoxemia e isquemia têm maior contribuição que

outros fatores (prematuridade, infecções maternas, corioamnionites, gestações múltiplas e trombofilias), porém dependem da intensidade e do período gestacional.

Não há comprovação científica na literatura de eficácia no uso de corticóides ou sulfato de magnésio na prevenção da PC.

A mortalidade em pacientes com PC é maior que a população geral, e a maior causa de morte são as doenças respiratórias, principalmente as pneumonias. Há necessidade de orientação e reabilitação para diminuir a incidência de acidentes como afogamentos e atropelamentos.

Referências bibliográficas

1. Christopher RP, Weber BJ. Reabilitação no paciente pediátrico. In: Delisa JÁ, Gans BM. Tratado de medicina de reabilitação. 3ª ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 995-6.
2. Gomes C, Santos CA, Ubiratam J, Silva A, Lianza S. Paralisia Cerebral. In: Lianza S. Medicina de reabilitação. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan; 2001 p. 281-2.
3. Smith RA, Skelton M, Howard M, et al. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:724-30.
4. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and corioamnionitis: the inflammatory citokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:433-6.
5. Hunt RW, Badawi N, Laing S, et al. Pré-eclâmpsia: a predisposing factor for neonatal venous thrombosis? *Pediatr Neurol* 2001; 25:242-6.
6. Cowan LD, Levinton A, Dammann O. New research directions in neuroepidemiology. *Epidemiol Ver* 2000; 22:18-23.
7. Lumley J, Watson L, Watson M, et al. Modelling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiples births. *BJOG* 2001; 108:937-42.
8. Dammann O, Dammann CE, Allred EM, et al. Fetal growth restriction is not associated with a reduced risk for bilateral cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Early Hum Dev* 2001; 64:79-89.
9. Blair E. Risk factors of cerebral palsy. *Scand J Soc Med* 1998; 26: 300-1.
10. Reading R, Eason J. Perinatal infecção is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:847-8.
11. Blickstein I, Weissman A. Estimating the risk of cerebral palsy after assisted conceptions. *N Engl J Med* 1999; 341:1313-4.
12. Stanley F, Blair E, Alberman E. Birth events and cerebral palsy: facts were not presented clearly. *BMJ* 2001; 322:50.
13. Strauss D, Cable W, Shavelle R. Causes of excess mortality in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:580-5.
14. Blair E, Watson L, Badawi N, et al. Life expectancy among people with cerebral palsy in Western Australia. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:574.
15. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsoop M, et al. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276:1805-10.
16. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, et al. Magnesium sulfate for tocolyses and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without pré-eclâmpsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:717-25.
17. Dite GS, Bell R, Reddihough DS, et al. Antenatal and perinatal antecedents of moderate and severe spastic cerebral palsy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:377-83.
18. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:487-91.

19. Schendel DE. Infection in pregnancy and cerebral palsy. *J Am Med Wom Assoc* 2001; 56:105-8.
20. Gray PH, Jones P, O' Callaghan MJ. Maternal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies: a case control study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:580-5.
21. Banta DH, Thacker SB. Historical controversy in health technology assessment: the case of electronic fetal monitoring. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:707-19.
22. Blair E. Trends in cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 433-8.
23. Wilson-Costello D. Risk factors for neurologic impairment among very-low-birthweight infants. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8:120-6.
24. Vexler ZS, Ferriero DM. Molecular and biochemical mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2001; 6:99-108.
25. Pettersen MC, Palmer FB. Advances in prevention and treatment of cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7:30-7.
26. Amor DJ, Craig JE, Delatycki MB, *et al.* Genetic factors in athetoid cerebral palsy. *J Child Neurol* 2001; 16:793-7.
27. Nelson KB, Willoughby RE. Infection, inflammation and the risk of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:133-9.
28. Saliba E, Marret S. Cerebral white damage in preterm infant: pathophysiology and the risk factors. *Semin Neonatol* 2001; 6:121-33.
29. Foster-Barber A, Dickens B, Ferriero DM. Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev Neurosci* 2001; 23:213-8.
30. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:57-62.
31. O'Shea TM, Kothadia JM, Roberts DD, *et al.* Perinatal events and risk of intraparenchymal echodensity in very-low-birthweight neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12:408-21.
32. Wu YM, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1417-24.
33. Dolk H, Pattenden S, Johnson A. Cerebral palsy, low birthweight and socio economic deprivation: inequalities in a major cause of childhood disability. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:359-63.
34. Levison SW, Rothstein RP, Romanko MJ, *et al.* Hypoxia/ ischemia depletes the rat perinatal subventricular zone of oligodendrocyte progenitors and neural stem cells. *Dev Neurosci* 2001; 23:234-47.
35. Wiswell TE, Graziani IJ, Caddel JL, *et al.* Maternally administered magnesium sulfate (MgSO₄) protects against early brain injury and long-term adverse neurodevelopmental outcomes in term infants: a prospective study. *Pediatr Res* 1996; 39:253A.