

Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquémica

André Mendes da Graça^{1,2}, Isabel Sampaio¹, Carlos Moniz^{1,2}

RESUMO

A hipotermia induzida (HI) é considerada actualmente a terapêutica neuroprotectora de eleição para a encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI) moderada a grave no recém-nascido (RN) de termo, já existindo experiência considerável na sua utilização em contexto clínico. Consiste na redução da temperatura corporal para valores entre 33 e 34°C durante 72 horas, seguida de um reaquecimento progressivo.

No momento actual tornou-se crucial que todos os médicos que prestam assistência ao recém-nascido conheçam as indicações para este tratamento e as especificidades da abordagem inicial destes doentes, sendo imprescindível iniciar medidas de hipotermia passiva no local de nascimento, que devem ser mantidas durante o transporte.

O primeiro programa nacional de HI na EHI iniciou-se na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria (UCIN-HSM) em Novembro de 2009. Foram tratados nos primeiros 18 meses do programa 29 doentes oriundos de todo o território continental do país. A mediana da idade gestacional foi de 39 semanas, identificando-se um evento agudo intra-parto em cerca de um terço dos casos. Todos necessitaram de reanimação avançada e apresentaram evidência de acidose metabólica na primeira hora de vida. Na admissão metade apresentavam encefalopatia grave, nove moderada e seis ligeira. A hipotermia passiva iniciou-se no hospital de origem antes das três horas de vida e a hipotermia activa iniciou-se sempre antes das 12 horas de vida (mediana de seis horas). Durante o tratamento todos os RN estiveram monitorizados com electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG), sedados e com suporte ventilatório. Ocorreram convulsões em 22 RN, hipotensão arterial em 21 e insuficiência renal aguda em nove. O prognóstico baseado na evolução clínica, na monitorização com aEEG e na RMN-CE, considerou-se favorável em oito RN, intermédio em quatro e adverso em 12 casos. Cinco RN faleceram, dois ainda durante o tratamento.

A implementação do programa de hipotermia na UCIN-HSM permitiu o acesso dos RN portugueses à única terapêutica eficaz na EHI. Apesar de alguns RN terem nascido a grande distância de Lisboa, foi possível iniciar sempre a HI dentro da janela terapêutica. Tratou-se de um grupo de RN gravemente doentes, frequente-

mente com falência multiorgânica e sujeitos a alterações na fisiologia de vários órgãos e sistemas condicionadas pela hipotermia. Ao longo do tempo, a par de um aumento no número de doentes referenciados, verificamos um aumento relativo dos casos menos graves, o que reflecte um aumento da sensibilidade dos pediatras para a importância de referenciar atempadamente estes doentes para uma UCIN com programa de hipotermia.

Nascer e Crescer 2011; 20(3): S158-S164

INTRODUÇÃO

Conceitos e epidemiologia

A encefalopatia neonatal consiste num síndrome caracterizado por disfunção neurológica com início no primeiro dia de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar e manter a respiração, diminuição do tónus e reflexos, depressão do estado de consciência e convulsões⁽¹⁾. O termo encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI) diz respeito aos casos de encefalopatia neonatal em que exista evidência clara de um evento hipoxico-isquémico recente na etiologia do quadro clínico⁽²⁾, devendo ser evitada a utilização generalizada do termo asfíxia perinatal na descrição da situação clínica destes doentes.

A incidência estimada da encefalopatia neonatal varia entre um a oito por 1000 nascimentos e é uma causa importante de morbidade e mortalidade^(3,4). Apesar da melhoria dos cuidados de saúde perinatais nos países desenvolvidos, a sua incidência mantém-se elevada (um a dois casos por 1000 nascimentos)⁽²⁾. Não existindo números publicados que permitam avaliar a nossa realidade, mas sendo a incidência de EHI inversamente proporcional à qualidade dos cuidados perinatais, podemos estimar que a incidência em Portugal seja comparável aos melhores resultados publicados na literatura, pelo que nascerão anualmente pelo menos 100 RN em Portugal com esta situação clínica.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da lesão celular na EHI inclui um padrão bifásico de morte celular⁽³⁾, sabendo-se que o período mais relevante para o estabelecimento da lesão neuronal ocorre após a recuperação da hipoxia⁽⁴⁾. Numa primeira fase ocorre morte celular por falência energética secundária a uma depleção de adenosina trifosfato (ATP) provocada pela hipoxia (o que origina lesão membranar, acumulação intracelular de cálcio, sódio e água, edema citotóxico e morte celular necrótica). Com a reanimação

¹ S. Neonatologia, Dep. Pediatria, HS Maria, CHLN, EPE.

² Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

ocorre a reperfusão e a reoxigenação dos tecidos comprometidos, iniciando-se uma série complexa de processos bioquímicos interligados entre si e que levam a uma morte celular secundária. Estes processos incluem a formação de radicais livres e a acumulação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e citocinas pro-inflamatórias, e condicionam disfunção micro-circulatória cerebral, lesão celular directa e estimulação da apoptose⁽⁴⁾. O processo de lesão celular secundária prolonga-se por várias horas após a agressão inicial, constituindo uma janela de oportunidade para a intervenção terapêutica^(3,5).

Sobre os mecanismos enunciados foram testadas nas últimas décadas várias terapêuticas farmacológicas de forma a tentar evitar o estabelecimento da lesão secundária (alopurinol⁽⁶⁾, sulfato de magnésio⁽⁷⁾, bloqueadores dos canais de cálcio⁽⁸⁾, anti-convulsivantes⁽⁹⁾ e eritropoietina⁽¹⁰⁾). No entanto, e apesar de algumas se terem revelado promissoras numa fase inicial, nenhuma mostrou benefícios consistentes.

Por outro lado, a hipotermia induzida, que foi objecto de múltiplos ensaios clínicos aleatorizados na última década⁽¹¹⁻¹⁵⁾, viu demonstrada a sua eficácia e segurança, estabelecendo-se como uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave em recém-nascidos (RN) de termo sujeitos a asfixia perinatal aguda, o que foi confirmado por meta-análises⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. A hipotermia actua através de diversos mecanismos, tais como a diminuição do metabolismo cerebral, a redução do edema cerebral citotóxico, a redução da pressão intracraniana e a inibição da apoptose^(4,18-21).

Evidência científica

A evidência científica em que se baseia a recomendação para a utilização da hipotermia induzida passou por 3 fases distintas: os estudos no modelo animal, os estudos de segurança em pequenos grupos⁽²²⁻²⁴⁾ e os grandes estudos aleatorizados de eficácia com seguimento até aos 18 meses de idade. A grande maioria dos estudos utilizou uma redução da temperatura corporal em três a quatro graus Celsius iniciada nas primeiras seis horas de vida e mantida por um período até 72 horas. Apesar de algumas diferenças metodológicas, os estudos são muito semelhantes entre si nos critérios de inclusão e exclusão de doentes e nos aspectos técnicos do tratamento, sendo incluídos RN com evidência clínica de asfixia (necessidade de reanimação prolongada, índice de Apgar baixo) ou acidose metabólica grave na primeira hora de vida (pH inferior a sete ou défice de bases superior a 16 mmol/l), e que apresentassem clínica de encefalopatia moderada a grave ou convulsões⁽¹¹⁻¹³⁾. Em três dos estudos a existência de encefalopatia tinha de ser confirmada através de uma monitorização de electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) por um período de 30 minutos antes de iniciar o tratamento. Os métodos de obtenção da hipotermia consistiram no arrefecimento corporal total com recurso a um colchão de arrefecimento ou na hipotermia cerebral selectiva com recurso a um capacete de arrefecimento. O objectivo primário analisado foi o mesmo nos três estudos com seguimento a médio prazo: redução da morte ou sequelas graves do neurodesenvolvimento aos 18 meses.

A confiança nos resultados obtidos assenta na elevada qualidade metodológica, na adesão quase universal ao seguimento aos 18 meses (superior a 95%) e na grande consistência dos resultados⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, todos apontando para uma redução da morte ou sequelas, embora apenas um destes tenha atingido significância estatística para o objectivo primário. A semelhança metodológica permitiu a elaboração de uma meta-análise, que inclui 767 recém-nascidos seguidos até aos 18 meses em três estudos aleatorizados, e que demonstrou uma redução na ocorrência de morte ou sequelas graves do desenvolvimento psico-motor com um número necessário tratar de nove⁽¹⁷⁾. Entre os sobreviventes observou-se uma redução de sequelas graves e de paralisia cerebral e um aumento da sobrevivência sem sequelas aos 18 meses superior a 50%⁽¹⁷⁾. Na análise da mortalidade e efeitos secundários do tratamento, foram incluídos mais três estudos perfazendo um total de 1320 recém-nascidos. Não foram observados efeitos secundários clinicamente significativos na aplicação desta técnica a RN de termo⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Como esperado, está descrita uma diminuição da frequência cardíaca sem repercussão hemodinâmica (tipicamente uma diminuição de dez batimentos por minuto por cada grau de redução da temperatura), trombocitopenia ligeira, alterações da coagulação e hipocaliémia ligeiras. No entanto, nenhum dos estudos foi desenhado para detectar complicações pouco frequentes e, embora a hipotermia já esteja a ser utilizada fora do contexto de estudos há mais de dois anos sem evidência de complicações significativas nos registos existentes⁽²⁵⁾, ainda é necessário acumular mais experiência sobretudo na sua aplicação a RN com patologia associada como a hipertensão pulmonar e a isquémia miocárdica.

Assim, perante a evidência de segurança e eficácia e na ausência de outras intervenções terapêuticas disponíveis, esta técnica tem sido crescentemente utilizada no contexto clínico⁽²⁵⁻³⁰⁾ e foi considerada recentemente uma abordagem recomendável⁽²⁹⁾ no tratamento de recém-nascidos com encefalopatia hipoxico-isquémica moderada a grave, devendo ser oferecida a todos os recém-nascidos com esta entidade que preencham critérios de inclusão semelhantes aos utilizados nos grandes estudos.

HIPOTERMIA NO CONTEXTO CLÍNICO E EXPERIÊNCIA DA UCIN-HSM

Crítérios para iniciar tratamento

Os critérios adoptados na UCIN-HSM são muito semelhantes aos critérios utilizados no Reino Unido^(13,37), que nos pareceram adequados e completos. Assim, devem ser tratados com hipotermia induzida os recém-nascidos com 36 ou mais semanas de idade gestacional, com menos de 6 horas de vida no momento da referência e que apresentem pelo menos um critério de cada uma das seguintes categorias:

- a) Critérios sugestivos de asfixia
 - Índice de Apgar igual ou inferior a 5 aos 10 minutos de vida
 - Necessidade continuada de reanimação aos 10 minutos de vida
 - pH < 7.0 no sangue do cordão ou na primeira hora de vida

- Défice de bases ≥ 16 mM no sangue do cordão ou na primeira hora de vida
- b) Encefalopatia ou convulsões
- c) Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) com alteração da actividade de base e/ou convulsões

Sendo a hipotermia neste momento o único tratamento disponível e tendo em conta a sua segurança, é compreensível que se considere a sua utilização em casos particulares que não preencham os critérios publicados. Tem sido sobretudo discutida a utilização em RN com 35 semanas^(30,31), em RN que se apresentam depois das seis horas de vida^(32,33) e em RN com malformações congénitas ou patologia cirúrgica, assim como em casos de enfarte cerebral perinatal e paragem cardio-respiratória pós-natal⁽³⁴⁻³⁶⁾.

A aplicação desta técnica fora dos protocolos publicados é aceitável, mas requer a obtenção de consentimento informado e o esclarecimento dos pais acerca da ausência de evidência científica da segurança e eficácia da terapêutica naquele contexto.

Na nossa experiência todos os casos apresentaram os critérios de inclusão predefinidos, à excepção de um RN que foi tratado após uma paragem cardiorrespiratória pós-natal precoce de difícil recuperação, à qual se seguiu um quadro de encefalopatia. Em todos os recém-nascidos tratados houve evidência de acidose metabólica na gasimetria efectuada na primeira hora de vida, com pH entre 6.50-7.20 (mediana de 6.96) e défice de bases entre 4.6 a 27.7 mEq/l (mediana de 18 mEq/l). O índice de Apgar foi muito variável, apresentando medianas de 2, 4 e 5 aos 1, 5 e 10 minutos, respectivamente.

Na admissão catorze RN (48%) apresentavam encefalopatia grave (coma, hipotonia, sem movimentos espontâneos, reflexos primitivos ou respiração autónoma). Destes RN, treze (93%) apresentaram padrões de aEEG gravemente alterados (supressão ou surto-supressão) e num caso (7%) o traçado de base estava moderadamente alterado.

Nove RN (31%) apresentavam clínica de encefalopatia moderada (letargia, hipotonia, movimentos espontâneos raros, reflexos primitivos diminuídos e convulsões frequentes). Todos tinham alterações no aEEG (dois com traçado de base normal com convulsões eléctricas, dois com alterações moderadas, quatro com surto-supressão, um com traçado de supressão).

Seis RN (21%) apresentavam na admissão clínica de encefalopatia ligeira (irritabilidade, tónus normal ou hipertonia, reflexos primitivos presentes e convulsões pouco frequentes). Utilizando unicamente critérios clínicos estes bebés não teriam sido tratados, mas todos apresentavam alterações no aEEG que aconselhavam a sua inclusão no tratamento (metade com padrão de surto supressão e a outra metade com evidência de convulsões).

Cuidados imediatos ao recém-nascido no hospital de origem e transporte

Dado que a hipotermia só deve ser realizada em centros de referência, é natural que a maioria destes RN venha a nascer fora destes centros. Assim, é crucial que todos os pediatras

que prestam assistência a recém-nascidos numa sala de partos conheçam as indicações para este tratamento. As manobras de reanimação devem ser executadas de acordo com os protocolos locais, embora se defenda a suspensão das medidas de aquecimento aos dez minutos de vida quando se considera a indicação para este tratamento. Após a admissão na unidade de Neonatologia do hospital onde nasce o RN a situação clínica deverá ser discutida com o centro de tratamento. Confirmada a indicação para o tratamento devem ser desligadas todas as fontes de aquecimento activo, iniciada a monitorização da temperatura (monitorização contínua se possível ou então intermitente cada quinze minutos), devendo-se manter a temperatura corporal entre 34 e 35°C (hipotermia passiva). Este nível de hipotermia corresponde na maioria dos casos à temperatura que um RN com EHI atinge se não for aquecido, sendo algumas vezes necessário recorrer à utilização de uma ou mais mantas para evitar hipotermia excessiva. O inverso tende a ocorrer com menos frequência, estando indicado colocar sacos com água fria perto do RN, mas sem contacto directo e sempre com monitorização contínua ou muito frequente da temperatura central. A aplicação das medidas referidas de monitorização da temperatura e de hipotermia passiva devem manter-se durante o transporte até ao centro de tratamento.

Na nossa casuística apenas dois casos nasceram no nosso hospital, sendo todos os outros transferidos de diversos hospitais de todo o território continental (Região Norte – 10, Lisboa e vale do Tejo – 18, Algarve – 1). Todos iniciaram hipotermia passiva no hospital de origem e durante o transporte, sendo a temperatura central mediana na admissão de 34°C. Todos iniciaram hipotermia activa antes das 12 horas de vida (média 5,9) e apenas num caso houve necessidade de transporte por via aérea.

Evolução neurológica e avaliação do prognóstico

A determinação do prognóstico neurológico de um RN com EHI faz-se com uma análise conjunta de vários parâmetros com valor prognóstico bem estabelecido nesta situação. As maiorias desses factores são determináveis à cabeceira do doente, e vão desde avaliações neurológicas padronizadas, cuja fiabilidade está limitada pela utilização de sedação (como os métodos descritos por Thompson, Dubowitz e Precht),⁽³⁸⁻⁴²⁾ até à ecografia cerebral com Doppler⁽⁴³⁾, passando pela monitorização contínua da função cerebral com o aEEG, cuja normalização nas primeiras horas apresenta uma correlação prognóstica bastante favorável⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

A ressonância magnética (RM) constitui o exame de referência na definição do prognóstico na EHI, existindo padrões de lesão bem definidos, com elevada sensibilidade e especificidade na determinação do prognóstico^(48,49), permitindo igualmente o diagnóstico diferencial com outras causas de encefalopatia neonatal. A RM com a finalidade de determinar o prognóstico neurológico está recomendada na segunda semana de vida, altura em que o RN habitualmente está mais estável e momento utilizado na maioria dos estudos de prognóstico. A RM nesta idade permite igualmente datar adequadamente as lesões⁽⁵⁰⁾, o que pode ser útil em casos de litígio judicial. A realização da RM convencional nos primeiros dois dias de vida torna difícil a sua interpretação,

mas a utilização de sequências especiais (como a difusão e a espectroscopia) pode ser útil, nomeadamente em casos em que se pondere a instituição de cuidados paliativos^(51,52). Embora o processo de transporte de um RN muito instável à unidade de RM seja muito complexa, está disponível no mercado material compatível com a realização de RM em recém-nascidos gravemente doentes.

Na nossa experiência, dos 22 RN com encefalopatia moderada a grave à entrada, todos menos um apresentavam aEEG com alterações graves ou moderadas. Por outro lado, 3 dos 6 RN com encefalopatia classificada como ligeira apresentavam aEEG com um padrão grave de surto-supressão, o que demonstra bem a fragilidade da classificação clínica e a objectividade do aEEG como ferramenta de inclusão no protocolo. Por outro lado, não foram tratados outros 6 RN com quadros de encefalopatia ligeira que se apresentaram com aEEG normal.

Em termos de evolução neurológica e prognóstico, dos RN com aEEG severamente alterado à entrada, aqueles que não normalizaram o seu padrão de aEEG (65%) ou faleceram (31%) ou apresentaram RM com alterações geralmente indicadoras de mau prognóstico, à excepção de um caso. Dos RN que normalizaram o aEEG até às 48 horas, 43% apresentaram RM normais e outros 29% apresentaram RM com padrão de moderada gravidade, pelo que apenas 28% têm uma forte probabilidade de sequelas maior.

Os RN com padrões de aEEG moderados à entrada foram apenas 4 e a evolução do aEEG nestes casos foi determinante para os achados de RM, sendo que os que normalizaram o padrão foram os que vieram a ter RM normais.

Os RN sem alterações na actividade de base do aEEG, incluídos no protocolo devido à presença de convulsões, mantiveram a normalidade do aEEG e tiveram uma RM normal em 75% dos casos e alterações moderadas em 25%.

A existência de convulsões clínicas ou no aEEG tem muito menos importância prognóstica do que a actividade de base. No entanto, na nossa série as convulsões ocorreram em 59% dos casos, sobretudo no primeiro dia de vida, por vezes antes do início da monitorização com aEEG. Ao longo dos dias de tratamento as convulsões diminuíram de frequência, ressurgindo durante o reaquecimento em apenas 3 casos. A maioria dos RN com convulsões (65%) necessitou de dois anti-convulsivantes para o controlo, habitualmente fenobarbital (primeira linha) e midazolam (segunda linha). Raramente foram utilizados outros anti-convulsivantes como o clonazepam ou a fenitoína, para os quais existe menos experiência no contexto de programas de hipotermia induzida.

Aspectos sistémicos do tratamento com hipotermia induzida

Os RN com EHI moderada a grave caracterizam-se por um quadro neurológico com envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, requerendo cuidados intensivos. As alterações fisiológicas provocadas pela redução da temperatura corporal tornam ainda mais complexa a monitorização e tratamento destes doentes. Para além disso, e devido à patologia de base, torna-se par-

ticularmente importante preservar a perfusão cerebral e entrega de oxigénio e nutrientes aos tecidos, sendo fundamental para esse fim manter uma pressão arterial normal, a normoglicemia, boa oxigenação e a normocapnia⁽³⁷⁾.

A grande maioria dos RN (86%) estiveram com ventilação invasiva durante os 3 dias de tratamento, sobretudo devido à sedação, que foi utilizada em todos os casos com morfina em perfusão contínua entre 10 e 20 mcg/kg/h. No nosso hospital não temos disponível a monitorização dos níveis de morfina recomendada por alguns autores⁽⁵³⁾, mas utilizamos sempre a dose mínima necessária para evitar os sinais de desconforto do RN.

A hipotensão foi registada sobretudo no primeiro dia de tratamento (62%), diminuindo de prevalência ao longo do tratamento. Do ponto de vista da necessidade de suporte inotrópico, 72% dos RN necessitaram combinações e doses variáveis de dopamina e dobutamina. A bradicardia sinusal é um efeito esperado da hipotermia e ocorreu em todos os casos.

A insuficiência renal, definida por oligúria e creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl depois do primeiro dia de vida, ocorreu em 31% dos casos. Houve necessidade de tratamento com resinas permutadoras de potássio em dois RN e de instituir diálise peritoneal num RN.

Em todos os RN foi iniciada antibioticoterapia no primeiro dia de vida, pela dificuldade em excluir sépsis nestes RN gravemente doentes. Os valores de proteína C reactiva foram superiores a 2 mg/dl em 38% dos casos e houve isolamento de agente na hemocultura em apenas 7%.

Em relação a outras comorbilidades ocorridas no nosso grupo de doentes, destaca-se a ocorrência de pneumotórax num caso, hipertensão pulmonar com necessidade de terapêutica com óxido nítrico inalado em dois casos, abscesso sub-frénico num RN e perfuração intestinal espontânea num RN já após o período de hipotermia.

O reaquecimento até aos 37°C de temperatura rectal demorou entre 12 a 40 horas (mediana 24 horas). As complicações descritas neste período ocorreram em quatro RN (convulsões em três, hipotensão em dois, convulsões e hipotensão apenas em um).

CONCLUSÕES

A EHI mantém-se uma causa importante de morte e sequelas no desenvolvimento psicomotor apesar da melhoria dos cuidados perinatais. A hipotermia induzida demonstrou ser uma terapêutica segura e eficaz no tratamento da EHI, sendo considerada recentemente terapêutica de eleição que deve ser oferecida a todos os RN com EHI moderada a grave. Esta recomendação é baseada na evidência obtida em estudos aleatorizados de elevada qualidade, que mostraram de forma consistente a redução da mortalidade e sequelas graves e um aumento considerável da sobrevivência sem sequelas nos RN tratados com hipotermia, para além de um perfil de segurança tranquilizador.

Apesar das vantagens da hipotermia referidas, ainda restam 40% de morte ou incapacidade grave nos RN com encefalopatia moderada a grave tratados com hipotermia, justificando que se invista na investigação de outras terapêuticas neuroprotectoras complementares à hipotermia.

A técnica deve ser executada em hospitais de apoio perinatal diferenciado, que disponham de capacidade de monitorização neurológica intensiva, designadamente pela capacidade de monitorização contínua do aEEG. Por outro lado, a possibilidade de comorbilidades neurológicas ou diagnósticos alternativos tornam essencial a existência de uma equipa pluridisciplinar que permita otimizar o diagnóstico e tratamento de comorbilidades e complicações, assim como o estabelecimento de um prognóstico adequado precocemente.

A nossa casuística referente aos primeiros 18 meses do nosso programa corresponde já a um número considerável de doentes tratados, tendo em conta que o recomendado internacionalmente é um mínimo de 10 doentes tratados por ano para que uma unidade tenha a experiência suficiente na aplicação desta terapêutica. Apesar da proveniência variada dos doentes referenciados, todos os RN chegaram ao centro de tratamento dentro do intervalo terapêutico recomendado. Verificámos um predomínio dos casos de encefalopatia grave, sobretudo nos primeiros meses do programa. Com a divulgação crescente da técnica junto aos centros referenciadores, verificou-se, sobretudo no último semestre analisado, um aumento dos casos referenciados com encefalopatia moderada, a par do aumento de referenciações.

Para a análise dos nossos dados, ainda não temos disponível o resultado do seguimento clínico a médio ou longo prazo, mas é lícito utilizar a previsão do prognóstico com base nos resultados da RM na segunda semana de vida, dada a elevada sensibilidade e especificidade já demonstradas em estudos alargados. Em relação aos dados publicados na meta-análise dos estudos de hipotermia induzida, a nossa população apresenta maior incidência da combinação de mortalidade e sequelas neurológicas, maior taxa de sequelas neurológicas e menor mortalidade, o que pode ser explicado pela maior proporção de casos muito graves na nossa casuística.

Sendo a hipotermia neste momento o único tratamento disponível e tendo em conta a sua segurança, é compreensível que se considere a sua utilização em casos particulares que não preencham inteiramente os critérios publicados, como foi o caso do recém-nascido admitido após paragem cardio-respiratória pós-natal. A aplicação desta técnica fora dos protocolos publicados é aceitável, mas requer a obtenção de consentimento informado e o esclarecimento dos pais acerca da ausência de evidência da eficácia da terapêutica naquele contexto.

Da análise dos nossos resultados fica claro a vantagem da multidisciplinaridade da equipa de trabalho na abordagem destes recém-nascidos com doença grave e envolvimento de múltiplos sistemas. Foi necessário o apoio da Nefrologia pediátrica em vários casos com instituição de diálise peritoneal em um recém-nascido, apoio de Cardiologia Pediátrica, Neuropediatria e Neurorradiologia em todos os doentes, Neurocirurgia num caso e Cirurgia Pediátrica num caso. Salientamos a importância de um seguimento a longo prazo por uma equipa multidisciplinar, envolvendo sempre, além do Neonatologista, especialistas em Neuropediatria e Pediatria do Desenvolvimento, além de outras especialidades em alguns casos com sequelas orgânicas não neurológicas, como é o caso da Nefrologia.

A organização regional dos programas de hipotermia é fortemente recomendável, sendo que a decisão em estabelecer o primeiro centro a disponibilizar a técnica na nossa unidade se prendeu com a necessidade urgente em oferecer a técnica aos recém-nascidos portugueses, a posição geográfica central no país do nosso hospital e a existência de heliporto (o que permite receber em tempo útil RN nascidos em qualquer ponto do território português), e com a certeza de que o nosso serviço dispunha de todas as condições obrigatórias e facultativas para o estabelecimento deste programa, designadamente o contacto privilegiado com um dos centros com mais experiência a nível mundial, fizeram com que o nosso serviço não tivesse dúvidas de que dispunha de condições para implementar o primeiro programa de hipotermia em Portugal.

Nascer e Crescer 2011; 20(3): S158-S164

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991;145:1325-31.
2. Kurinczuk J, White-Koning M, Badia N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Ear Hum Dev* 2010;86:329-38.
3. Gluckman P, Pinal C, Gunn A. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Sem Neonatol* 2001;6(2):109-20.
4. Drury P, Bennet L, Gunn A. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonat Med* 2010; 15: 287-92.
5. Perlman, JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther* 2006;28(9):1353-65.
6. Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L *et al.* Effect of allopurinol on postasphyxia free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998;101:185-93.
7. Ichiba H, Tamai H, Negishi H, Ueda T, Kim TJ, Sumida Y, *et al.* Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int* 2002;44:505-9.
8. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of calcium channel blocker, nifedipine, for asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:567-74.
9. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3(CD001240).
10. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L *et al.* Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124(2):218-26.
11. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.
12. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM *et al.* Selective head cooling with mild system-

- mic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
13. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Eng J Med* 2009. 361(14):1349-58.
 14. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4(CD003311).
 15. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(10):951-8.
 16. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr* 2007;7: 30-6.
 17. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M *et al.* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:63.
 18. Edwards D, Mehmet H. Apoptosis in perinatal hypoxic ischaemic cerebral damage. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996;22(6):494-8.
 19. Gunn A, Gunn T. The pharmacology of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Ear Hum Dev* 1998;53(1):19-35.
 20. Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Ear Hum Dev* 2010;86:361-7.
 21. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J *et al.* Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217(3):1193-9.
 22. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106(4):92-9.
 23. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106(4):684-94.
 24. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(5):270-5.
 25. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M *et al.* Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009;94:260-64.
 26. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J *et al.* Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal care units. *Resuscitation* 2008;78:7-12.
 27. Kapetanakis A, Azzopardi D, Wyatt J, Robertson NJ. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a UK survey of opinion, practice and neuro-investigation at the end of 2007. *Acta Paediatr* 2008;121(5):906-14.
 28. Groenendaal F, Brouwer A. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Ear Hum Dev* 2009;85:73-6.
 29. Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D, Manzoni P; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR); European Resuscitation Council (ERC); American Heart Association (AHA); American Academy of Pediatrics (AAP). New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. *Early Hum Dev* 2011 Mar; 87 Suppl 1:S9-11. Epub 2011 Jan 19.
 30. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP *et al.* Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
 31. Jacobs SE, Stewart M, Inder T. ICE: the Australian cooling trial for hypoxic-ischemic encephalopathy – in hospital outcomes. Proceedings of the Hot topics in Neonatology Conference, Washington, DC, Dec 7-9 2008.
 32. US National Institutes of Health. Pilot study of head cooling in preterm infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Acessível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620711>.
 33. US National Institutes of Health. Late hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Acessível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614744>.
 34. Queen Charlotte and Chelsea hospital. Protocol for the Management and Investigation of Neonatal Encephalopathy. Jul 2007.
 35. Thoresen M. Bristol cooling protocol. 2009.
 36. Chakkarapani E, Harding D, Stoddart P, Garrett-Cox R, Thoresen M. Therapeutic hypothermia: surgical infant with neonatal encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009;98(11):1844-6.
 37. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Ear Hum Dev* 2010;86:345-50.
 38. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD *et al.* The value of a scoring system for HIE in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757-61.
 39. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000;5(2):127-40.
 40. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurological examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998;133:406-16.
 41. Mercuri E, Guzzetta A, Haataja L, Cowan F, Rutherford M, Counsell S *et al.* Neonatal neurological examination in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: correlation with MRI findings. *Neuropediatrics* 1999; 30:83-9.
 42. Einspieler C, Cioni G, Paolicelli PB, Bos AF, Dressler A, Ferrari F *et al.* The early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2002;33(2):73-8.
 43. Ilves P, Lintrop M, Metsvaht T, Vaher U, Talvik T. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 523-8
 44. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1999; 81:19-23.

45. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries L. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:131-9.
46. Van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 2005; 90:245-51.
47. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 1263-71.
48. Leijser LM, Vein AA, Liauw L, Strauss T, Veen S, Wezel-Meijler G *et al.* Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro-imaging. *Neuropediatrics* 2007;38: 219-27.
49. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F *et al.* Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(1):143-9.
50. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder G *et al.* Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-42.
51. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, Boardman J, Kapellou O, Larkman D *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics* 2004; 114: 1004-14.
52. Robertson J; Cowan F; Cox J; Edwards D. Brain alkaline intracellular pH after neonatal encephalopathy. *Ann Neurol* 2002;52(6):732-42.
53. Roka A, Melinda KT, Vasarheli B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008; 121:844-9.

CORRESPONDÊNCIA

André Mendes da Graça
Serviço de Neonatologia – Departamento de Pediatria
Hospital de Santa Maria – CHLN
Av. Prof. Egas Moniz
1649-035 Lisboa
Tlm: (00351) 217 805 095 Fax: (00351) 217 805 623
amgraca@hsm.min-saude.pt