



Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquémica: experiência do Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria

Isabel Sampaio¹, André Graça^{1,3}, Carlos Moniz^{1,3}, Maria do Céu Machado^{2,3}

1. Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
3. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo

Introdução: A hipotermia é uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas em recém-nascidos de termo com encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI), sendo neste momento considerada o padrão terapêutico nos países desenvolvidos. Este tratamento consiste na redução da temperatura corporal para 33-34°C durante 72 horas, seguido de reaquecimento progressivo. Os mecanismos envolvidos na sua acção são a diminuição do metabolismo cerebral, do edema cerebral citotóxico, da pressão intracraniana e inibição da apoptose. Apresentamos a casuística dos primeiros dois anos de experiência após introdução do primeiro programa de hipotermia induzida em Portugal.

Métodos: Os dados foram colhidos de forma prospectiva através do preenchimento de uma base de dados de registo local. Incluímos os doentes admitidos entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2012.

Descrição dos Casos: Foram admitidos 34 recém-nascidos oriundos de todo o território continental português (12 da região norte, 20 de Lisboa e Vale do Tejo, um do Alentejo e um do Algarve) com idade gestacional mediana de 39 semanas. Predominou o parto distócico e foi identificado um evento agudo intra-parto em catorze RN. Todos necessitaram de reanimação avançada e apresentaram acidose metabólica grave na primeira hora de vida. Na admissão, treze tinham encefalopatia grave, nove moderada e doze ligeira. A hipotermia passiva iniciou-se no hospital de origem antes das três horas de vida e a hipotermia activa na UCIN do HSM, entre uma e treze horas (mediana de seis horas). A temperatura central mediana na admissão foi de 33.5°C (28.6-36.0°C). Durante o tratamento todos os RN estiveram monitorizados com electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG), sedados e com suporte ventilatório. Ocorreram convulsões em 25 RN (73%), hipotensão arterial em 24 (71%) e insuficiência renal aguda em dez (29%). O reaquecimento demorou 12 a 40 horas

(mediana 24 horas) com complicações em nove RN (convulsões e/ou hipotensão). Cinco RN faleceram (15%), dos quais dois durante o tratamento. Em relação aos sobreviventes, o prognóstico baseado na evolução clínica, na monitorização com aEEG e na ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE), foi considerado favorável em onze RN (38%), intermédio em seis (21%) e adverso em doze casos (41%).

Conclusões: A implementação do programa de hipotermia na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria (HSM) em Janeiro de 2010 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 a hipotermia dentro da janela terapêutica em todos os casos.

Palavras-chave: Hipotermia induzida, encefalopatia hipóxico-isquémica, neuroprotecção

Acta Pediatr Port 2012;43(5):183-9

Induced hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in Hospital de Santa Maria neonatal intensive care unit

Abstract

Introduction: Therapeutic hypothermia has proven to be safe and effective in reducing death and neurologic disability in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). The core temperature is decreased to 33-34°C for 72 hours followed by slow re-warming. Its mechanisms of action are lowering cerebral metabolism, reduction of cerebral cytotoxic oedema, lowering intracranial pressure and inhibition of apoptosis. We present a case series of the first two years of the first hypothermia program in Portugal.

Methods: Data was collected prospectively and registered in a local database. We include patients admitted from January

Recebido: 27.03.2012
Aceite: 20.12.2012

Correspondência:
Isabel Sampaio
i_sampaio@yahoo.com

2010 until December 2011.

Results: We admitted 34 newborns from various origins throughout the country (12 from the North region, 20 from Lisbon and surroundings, one from Alentejo and one from Algarve). The median gestational age was 39 weeks. Instrumental delivery was predominant and an acute event was identified during labour in fourteen newborns. All patients needed advanced resuscitation and had severe metabolic acidosis in the first hour of life. On admission thirteen had severe encephalopathy, nine had moderate encephalopathy and 12 had mild encephalopathy. Passive hypothermia was initiated before three hours of age in all cases and induced hypothermia was started on admission from one to 13 hours of life (median of six hours). The median core temperature on admission was 33.5°C (range: 28.6-36.0°C).

During treatment all newborns were monitored with amplitude integrated electroencephalogram (aEEG), sedated and needed respiratory support. Seizures occurred in 25 patients (73%), hypotension in 24 (71%) and acute renal failure in ten (29%). Rewarming took 12 to 40 hours and complications occurred in nine patients (seizures and/or hypotension). Five patients died (17%), two of them during the hypothermia treatment. Expected outcome based on clinical evolution, aEEG and MRI data is considered to be favourable in eleven (38%), adverse in twelve (41%) and intermediate in six (21%).

Conclusions: The implementation of an induced hypothermia program in January 2010 gave access to the only therapeutic with proved efficacy in HIE. It was possible to start treatment in the therapeutic window in all cases, although some newborns were born far from the treatment centre in Lisbon.

Key words: Induced hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, neuroprotectio

Acta Pediatr Port 2012;43(5):183-9

Introdução

Apesar da melhoria dos cuidados de saúde perinatais nos países desenvolvidos, a encefalopatia hipoxico-iscémica (EHI), com uma incidência estimada entre um a dois casos por 1000 nascimentos¹, mantém-se como causa importante de morbidade e mortalidade^{2,3}.

A hipotermia induzida é uma terapêutica neuroprotectora com segurança e eficácia demonstradas no tratamento de recém-nascidos (RN) de termo com EHI^{4,5,6}, e consiste na redução da temperatura corporal para uma temperatura alvo entre 33°C e 34°C durante 72 horas, sendo considerada no momento actual a terapêutica de eleição na EHI moderada a grave, já existindo experiência considerável na sua utilização em contexto clínico^{7,8,9}. As principais questões relacionadas com a aplicação desta técnica relacionam-se com a gravidade clínica e com a possível interferência da hipotermia na fisiopatologia dos vários sistemas^{2,8,9}.

No seguimento dos doentes tratados com hipotermia é cru-

cial estabelecer o prognóstico neurológico, que deve ser feito com recurso a vários parâmetros¹⁰, a maioria dos quais determináveis à cabeceira do doente, designadamente métodos de avaliação neurológica padronizados, métodos imagiológicos como a ecografia cerebral com Doppler¹¹ e métodos de avaliação funcional contínua do Sistema Nervoso Central, tais como o electroencefalograma de amplitude integrada¹²⁻¹⁴ e eventualmente a avaliação da saturação regional de oxigénio com espectroscopia de infravermelho próximo ou NIRS (*near infrared spectroscopy*)¹⁵. As avaliações neurológicas baseiam-se em métodos padrão, preferencialmente semi-quantitativos, como acontece com os métodos descritos por Thompson¹⁶, Dubowitz¹⁷ e Precht¹⁸. No entanto, a fiabilidade destas avaliações pode estar limitada pela sedação utilizada durante a hipotermia.

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^{19,20}, 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, sendo por isso o momento utilizado na maioria dos estudos²¹.

O programa de hipotermia induzida na EHI do Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar de Lisboa Norte (HSM-CHLN) foi o primeiro em Portugal e iniciou-se em Novembro de 2009. O primeiro doente foi admitido em Janeiro de 2010. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados no programa estão de acordo com os utilizados nos estudos multicêntricos que determinaram a eficácia deste tratamento^{4,5} (Quadro I). O electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é crucial para estabelecer evidência objetiva de encefalopatia e pode ser útil na decisão de tratamento nos casos de encefalopatia ligeira que possam levantar dúvidas²². A monitorização contínua durante o tratamento é útil na detecção de convulsões, na monitorização do seu tratamento e na determinação do prognóstico²³.

Neste artigo apresentam-se os primeiros 34 doentes tratados com esta técnica na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do HSM (UCIN-HSM), representando a experiência dos primeiros dois anos do programa de hipotermia induzida.

Métodos

Procedeu-se a uma revisão casuística baseada no registo dos doentes admitidos para tratamento com hipotermia induzida de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2011. Os critérios de inclusão para o tratamento basearam-se nos publicados na literatura^{2,4,8,24-26} (Quadro I). Os dados foram recolhidos de forma prospectiva através do preenchimento duma grelha de registo, que inclui dados relevantes dos antecedentes, história da gestação e parto, monitorização clínica e laboratorial, complicações, comorbilidades e terapêutica, assim como, resultados dos exames complementares de diagnóstico relevantes para o prognóstico neurológico.^{10,21}

Quadro I. Critérios para tratamento com hipotermia induzida**Avaliação inicial**

RN ≥ 36 semanas de IG e < 6 horas de vida na altura da referenciação

Evidência de asfixia perinatal (pelo menos 1 de):

Índice de Apgar ≤5 aos 10 minutos

Necessidade de manobras de reanimação aos 10 minutos

pH < 7.0 nos primeiros 60 minutos de vida

Défice bases ≥ 16 mM nos primeiros 60 minutos de vida

+

Clínica de encefalopatia moderada/grave ou convulsões:

Alteração do estado de consciência

Hipotonia generalizada ou focal

Diminuição dos reflexos primitivos (Moro, sucção)

Convulsões

+

Alteração na actividade de base ou convulsões no aEEG**Critérios de Exclusão†**

Malformações congénitas major

Necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida

Ausência de vaga nos centros de tratamento

RN – recém nascido, IG - Idade Gestacional; † Contra-indicações relativas

Resultados

Durante os dois anos em análise foram tratados com hipotermia induzida na UCIN-HSM 34 RN oriundos de todo o território continental (12 da Região Norte, 20 de Lisboa e Vale do Tejo, um do Alentejo e um do Algarve). Apenas três dos RN tratados nasceram no hospital, tendo todos os restantes 31 sido referenciados por outros hospitais do país. Apenas num caso houve necessidade de transporte por via aérea. A temperatura central mediana na admissão foi de 33.5°C (28.6-36.0°C). Dois RN foram admitidos com temperatura rectal abaixo dos 32°C.

Dados demográficos, gestação e parto

De acordo com o protocolo, foram incluídos apenas RN com idade gestacional entre as 36 e as 41 semanas (mediana 39 semanas). A mediana do peso ao nascer foi de 3100 gramas, sendo 62% do sexo masculino.

O parto foi por cesariana em 17 casos (50%), fórceps/ventosa em 10 (29%) e eutócico nos restantes 7 (21%). Foram detectadas alterações no cardiograma em 59% dos casos, sendo essas alterações claramente patológicas em 21% (variabilidade nula, desacelerações tardias persistentes, bradicardia em agravamento, padrão sinusoidal) e não tranquilizadoras em 38%. Foi identificado um evento agudo intra-parto em 41% dos casos: descolamento de placenta normalmente inserida (5), distócia de ombros (4), rotura uterina (3), prolapso do cordão (1) e transfusão feto-materna (1).

Critérios de inclusão e avaliação na admissão

Foi necessário efectuar manobras de reanimação em todos os recém-nascidos e estas incluíram intubação traqueal em

94%, compressões cardíacas em 32% e adrenalina em 47%. As manobras de reanimação prolongaram-se por mais de 10 minutos em 29% dos casos.

Verificou-se acidose metabólica na primeira hora de vida em todos os RN, com pH entre 6.50 e 7.33 (mediana de 6.90) e défice de bases entre 4.6 a 27.7 mEq/l (mediana de 17 mEq/l). O índice de Apgar foi muito variável, apresentando medianas (mínimo - máximo) de 1 (0-9), 4 (0-9) e 5 (0-9) respectivamente ao 1, 5 e 10 minutos.

Os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo (Quadro I) foram preenchidos em todos os casos à excepção de um RN que sofreu paragem cardiorrespiratória pós-natal aos 20 minutos de vida, sem causa aparente, com necessidade de manobras de reanimação avançada (intubação traqueal, volume e adrenalina), encefalopatia moderada e convulsões. Este recém-nascido não tinha antecedentes relevantes, nasceu de parto eutócico e teve índice de Apgar 9 e 10 respectivamente aos um e cinco minutos. Foi transferido para a nossa unidade em hipotermia passiva e, após consentimento informado dos pais, iniciou hipotermia activa com 9 horas de vida.

Em 33 dos 34 casos foram iniciadas medidas de hipotermia passiva no hospital de origem nas primeiras três horas de vida. A hipotermia induzida na UCIN com recurso ao aparelho servo-controlado (*Criticoool*[®]) para uma temperatura rectal de 33.5°C foi iniciada entre uma hora e treze horas de vida (mediana de seis horas).

Na admissão treze RN (38%) apresentavam encefalopatia grave (coma, hipotonia, ausência de movimentos espontâneos, reflexos primitivos ou respiração autónoma). Destes, doze (92%) mostraram padrões de aEEG gravemente alterados (supressão, surto-supressão ou estado de mal eléctrico) e um tinha um traçado de base moderadamente alterado.

Nove RN (26%) apresentavam clínica de encefalopatia moderada (letargia, hipotonia, movimentos espontâneos raros, reflexos primitivos diminuídos e convulsões frequentes). Todos tinham alterações no aEEG (um com traçado de base normal com convulsões eléctricas, dois com alterações moderadas, cinco com surto-supressão, um com traçado de supressão).

Doze RN (35%) apresentavam na admissão, sinais de encefalopatia ligeira (irritabilidade, tónus normal ou hipertonia, reflexos primitivos presentes e convulsões). Utilizando unicamente critérios clínicos estes bebés não teriam sido tratados, mas todos apresentavam alterações ou suspeita de alterações no aEEG que determinaram a sua inclusão no tratamento.

Ao longo dos dois anos constatámos um aumento progressivo dos casos referenciados com encefalopatia ligeira a moderada e uma diminuição relativa dos casos muito graves.

Mortalidade, evolução neurológica e prognóstico (Quadro II)

A taxa de mortalidade global foi de 15% (5 RN). Dois recém-nascidos faleceram durante o período de hipotermia e os restantes durante o internamento. Considerando os achados na RM, considerou-se o prognóstico como adverso em doze RN

(41% dos sobreviventes). A taxa de morte ou sequelas graves previstas por RM foi de 50%.

Dos 13 RN com encefalopatia grave, três melhoraram clinicamente durante o tratamento para um quadro de encefalopatia moderada. Dois deles apresentavam traçado de aEEG gravemente alterado na admissão e apesar da sua normalização precoce, às 30 e 36 horas de vida, têm alterações graves na RM realizada na segunda semana de vida, sendo essas alterações sugestivas de sequelas neurológicas futuras. O terceiro RN com traçado de aEEG moderadamente alterado na admissão tem alterações na RM indicadoras de prognóstico intermédio. Dez permaneceram em coma durante todo o tratamento, com alterações graves no traçado de aEEG e apresentaram alterações graves na RM. Destes cinco RN vieram a falecer, dois ainda durante o tratamento.

Em relação aos nove RN com clínica de encefalopatia moderada, em cinco o aEEG apesar de alterado na admissão (um com padrão de supressão, um com surto-supressão, três com padrões moderadamente alterados), normalizou precocemente

(antes das 36 horas de vida) e as RM efectuadas na segunda semana de vida são compatíveis com prognóstico neurológico favorável. Em três doentes, apesar de também apresentarem normalização precoce do aEEG, a RMN mostrou alterações de gravidade intermédia (um com enfarte isquémico, outro com isquémia occipitoparietal e outro com alterações do sinal focal nos gânglios da base e mielinização equivocada do braço posterior da cápsula interna). Um doente manteve padrão de surto-supressão no aEEG até às 72 horas de vida e tem alterações graves na RM.

Dos doze RN com encefalopatia ligeira na admissão, cinco apresentavam aEEG com actividade eléctrica de base normal e foram incluídos no programa devido à presença de convulsões eléctricas e/ou clínicas. Todos têm RM sem alterações e prognóstico neurológico favorável. Sete RN apresentaram padrões de aEEG de gravemente alterados, dos quais cinco normalizaram até às 48 horas. Dos 7 RN com encefalopatia ligeira mas aEEG alterado na admissão, três apresentaram RM normal, um apresentou alterações moderadas e três alterações graves.

Quadro 2. Avaliação na admissão e prognóstico dos recém-nascidos internados para hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipóxico-isquémica

Clínica na admissão	aEEG na admissão *	aEEG às 48h *	RM-CE †	Prognóstico
Encefalopatia grave (n=13)	Supressão (12)	Normal (2)	Alterações graves (2)	Reservado (7) Mortes (5)
		Supressão (8)	Alterações graves (6) Morte (2)	
		Morte (2)	Morte (2)	
	Alteração moderada (1)	Normal (1)	Alterações moderadas	Intermédio (1)
Encefalopatia moderada (n=9)	Supressão (1)	Normal (1)	Normal (1)	Favorável (1)
	Surto-supressão (5)	Surto-supressão (1)	Alterações graves (1)	Reservado (1)
		Normal (4)	Normal (2) Alterações moderadas (2)	Favorável (2) Intermédio (2)
	Moderado (2)	Normal (2)	Normal (2)	Favorável (2)
	Normal com convulsões (1)	Normal (1)	Normal (1)	Favorável (1)
Encefalopatia ligeira (n=12)	Mal convulsivo (1)	Normal (1)	Alterações moderadas (2)	Intermédio (1)
	Supressão (2)	Surto-supressão (1)	Alterações graves (1)	Reservado (1)
	Surto-supressão (4)	Normal (3)	Normal (1)	Reservado (3)
		Alteração Moderada (1)	Alterações graves (3)	
Normal com convulsões (5)	Normal (5)	Normal (5)	Favorável (5)	

* **Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG):** ^{13-15,23}

- 1) **Normal** - Margem inferior acima de 5 µV e margem superior acima de 10 µV;
- 2) **Alterações moderadas** – Margem inferior abaixo de 5 µV com margem superior acima de 10 µV;
- 3) **Supressão** – Margem inferior abaixo de 5 µV e margem superior abaixo de 10 µV;
- 4) **Surto-supressão** – Actividade descontínua com margem inferior não variável entre 0 e 2 µV e surtos de voltagem superior a 25 µV.

† **Ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) – alterações características de EHI:** ²¹

- 1) **Ligeiras** – alteração focal do sinal nos gânglios da base e/ou alteração do sinal na substância branca periventricular e/ou hipersinal cortical em 1-2 localizações;
- 2) **Moderadas** – alteração multifocal do sinal nos gânglios da base e/ou mielinização equivocada do braço posterior da cápsula interna e/ou alteração do sinal estendendo-se à substância branca subcortical ou zona de enfarte focal;
- 3) **Graves** – alteração generalizada do sinal nos gânglios da base e/ou ausência de mielinização do braço posterior da cápsula interna e/ou alteração generalizada e grave do sinal da substância branca e/ou hipersinal cortical mais de 3 localizações.

As convulsões clínicas ocorreram em 25 RN (73%), sobretudo no primeiro dia de vida, quando ocorreram convulsões clínicas em 19 RN (56%), por vezes ainda antes do início da monitorização com aEEG. Neste mesmo período catorze recém-nascidos (41%) tinham convulsões eléctricas no aEEG. Ao longo dos dias de tratamento as convulsões diminuíram de frequência, ressurgindo durante o reaquecimento em apenas 4 casos. A maioria dos RN com convulsões necessitou de dois anti-convulsivantes para o controlo, sendo habitualmente utilizados o fenobarbital e o midazolam em primeira e segunda linha, respectivamente. Outros anti-convulsivantes, como o clonazepam ou a fenitoína, para os quais existe menos experiência no contexto de programas de hipotermia induzida, foram utilizados muito raramente. Todos os RN estiveram sedados com morfina no período de hipotermia com perfusão contínua entre 10 e 20 mcg/kg/h.

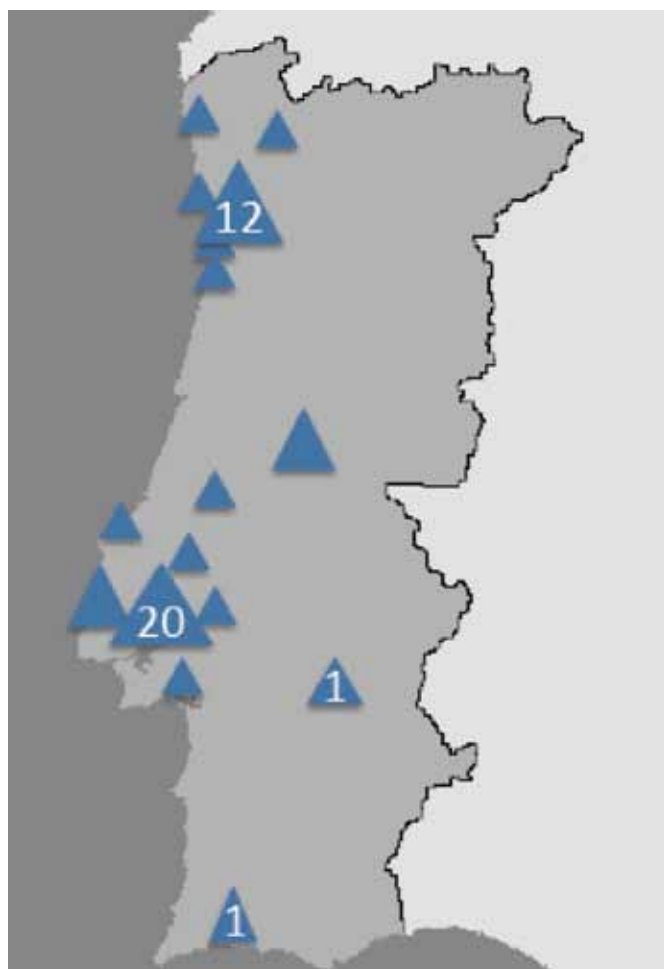


Figura 1. Proveniência dos recém nascidos tratados com hipotermia induzida no Hospital de Santa Maria

Comorbilidades

A maioria dos RN (88%) esteve com ventilação invasiva durante os primeiros três dias de tratamento, devido à sedação e/ou à gravidade do quadro neurológico.

A hipotensão foi registada sobretudo no primeiro dia de tratamento (62%), diminuindo de prevalência ao longo do tempo. Recorreu-se a suporte inotrópico em 71% dos 34 RN (dezoito no primeiro dia, doze no segundo, catorze no terceiro dia de

tratamento e dez durante o reaquecimento). Os fármacos mais utilizados foram a dopamina e a dobutamina, habitualmente em associação.

A insuficiência renal, definida por oligúria e creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl depois do primeiro dia de vida, ocorreu em dez casos (29%). Houve necessidade de tratamento com resinas permutadoras em dois RN e de instituir diálise peritoneal num caso.

Em todos os RN foi iniciada antibioticoterapia no primeiro dia de vida com ampicilina e cefotaxime de acordo com o protocolo local de hipotermia induzida. Treze RN apresentaram valores de proteína C reactiva superiores a 2 mg/dl e houve isolamento de agente na hemocultura em dois.

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

O reaquecimento até aos 37°C de temperatura rectal variou entre 12 a 40 horas (mediana 24 horas). Verificaram-se complicações neste período em 26% dos casos (convulsões em três, hipotensão em cinco, convulsões e hipotensão num bebé).

Discussão

A nossa casuística corresponde a um número significativo de doentes tratados, tendo em conta que a maioria das recomendações internacionais aponta para um mínimo de 10 doentes tratados por ano para que uma UCIN tenha a experiência suficiente na aplicação desta terapêutica.

Apesar da proveniência variada, todos os RN chegaram ao centro de tratamento dentro do intervalo terapêutico recomendado e apenas um necessitou de transporte por via aérea.

Verificámos um predomínio de encefalopatia grave, sobretudo nos primeiros meses do programa. Com a divulgação crescente da técnica junto dos centros referenciadores, verificou-se, sobretudo no último ano, um aumento quer do número de referenciações, quer dos RN com encefalopatia ligeira a moderada.

Para a análise dos dados, ainda não temos disponíveis resultados do seguimento clínico a médio ou longo prazo, mas é legítimo 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 alargados²¹.

Três dos sete doentes com encefalopatia ligeira na admissão que foram tratados com base nas alterações no aEEG, têm alterações na RM. Isto ilustra a importância deste exame selecção dos doentes para o tratamento

Em relação aos dados publicados da meta-análise dos estudos de hipotermia induzida⁴, esta série apresenta menor percenta-

gem de doentes com encefalopatia grave na admissão (38% versus 61%), incidência semelhante da associação de mortalidade ou sequelas neurológicas (50% versus 47%), maior taxa de sequelas neurológicas (41% versus 28%) e menor mortalidade (15% versus 26%). Poderemos especular que as diferenças encontradas possam traduzir diferentes abordagens entre o nosso país e países do norte da Europa no que respeita à passagem a cuidados paliativos de doentes com prognóstico muito desfavorável.

Sendo a hipotermia neste momento o único tratamento eficaz nesta situação clínica e tendo em conta a sua segurança, é compreensível que se considere a sua utilização em casos particulares que não preenchem inteiramente os critérios publicados, como foi o caso do recém-nascido admitido após paragem cardiorrespiratória pós-natal, desde que a situação seja equivalente à asfixia perinatal e possa por isso beneficiar da terapêutica. A inclusão de doentes que não se enquadrem de forma inequívoca nos protocolos requer, no entanto, consentimento informado e o esclarecimento dos pais acerca da ausência de evidência da eficácia da terapêutica naquele contexto.

Tem sido também discutida a utilização noutros contextos clínicos, designadamente em RN com idade gestacional inferior a 36 semanas, em RN admitidos depois das seis horas de vida e em RN com malformações congénitas ou patologia cirúrgica^{2,4,27}, assim como em casos de enfarte cerebral perinatal. A prematuridade, as malformações congénitas sem indicação para suspensão de cuidados intensivos e a patologia cirúrgica são consideradas na maior parte dos protocolos clínicos internacionais como contra-indicações relativas^{8,9,27} e já foi publicado o caso de um RN que foi submetido a intervenção cirúrgica sob hipotermia²⁷.

Da análise dos resultados fica clara 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 especialidade de Nefrologia Pediátrica em cerca de um terço dos casos, com instituição de diálise peritoneal num recém-nascido, apoio das especialidades de Cardiologia Pediátrica, Neuropediatria e Neurorradiologia (RM) em todos os doentes tratados, Neurocirurgia num caso e Cirurgia Pediátrica noutro. 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.

Referências

- Kurinczuk J, White-Koning M, Badia N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:329-38.
- Sampaio I, Graça A, Moniz C. Hipotermia Induzida na encefalopatia Hipoxico-Isquémica – da evidência à implementação de um protocolo. *Acta Ped Port* 2010;41:184-90.
- Gluckman P, Pinal C, Gunn A. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001;6:109-20.
- 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.
- 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.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:951-8.
- Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:361-7.
- Azzopardi, D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:345-50.
- Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:270-5.
- Cowan, F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000;5:127-40.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Fetal Neonatal* 1999;81:19-23.
- Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev* 2012; 34: 280-6.
- 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.
- 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.
- 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;33:73-8.
- 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. *Am J Neuroradiol* 1998;19:143-9.
- 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.

21. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford M, Cowan F. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Dev* 2010;86:675–82.
22. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D.. Assessment of hypoxic-ischemic encephalopathy by amplitude-integrated electroencefalography. *Pediatrics* 1999;103:1263-71.
23. R, Spitzmuller. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2007;22:1069-78.
24. 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.
25. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy *N Eng J Med* 2009;36:1349-58.
26. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
27. Chakkarapani E, Harding D, Stoddart P, Garrett-Cox R, Thoresen M. Therapeutic hypothermia: surgical infant with neonatal encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009;98:1844-6.