



## Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquémica: da evidência científica à implementação de um protocolo

Isabel Sampaio<sup>1</sup>, André Mendes da Graça<sup>2,3</sup>, Carlos Moniz<sup>2,3</sup>

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

### Resumo

A hipotermia induzida é uma terapêutica neuroprotectora com segurança e eficácia demonstradas no tratamento de recém-nascidos de termo com encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI). Consiste na redução da temperatura corporal para uma temperatura alvo entre 33 e 34°C durante 72 horas, e é considerada no momento actual a terapêutica de eleição na EHI moderada a grave, já existindo experiência considerável na sua utilização em contexto clínico.

Deste modo, é crucial que todos os médicos que prestam assistência ao recém-nascido conheçam as indicações para este tratamento e as especificidades da abordagem inicial destes recém-nascidos, sendo essencial, no local de nascimento e no transporte, a monitorização cuidada da temperatura e a instituição de medidas de hipotermia passiva.

O primeiro programa nacional de hipotermia induzida na EHI iniciou-se no Serviço de Neonatologia do Hospital de Santa Maria em Novembro de 2009, que dispõe de uma localização geográfica central no país e do apoio multidisciplinar necessário para a abordagem mais adequada a estes doentes. A aplicação desta técnica tem especificidades relacionadas com a gravidade clínica dos doentes tratados e com a interferência da hipotermia na fisiopatologia dos vários sistemas.

**Palavras Chave:** Hipotermia, encefalopatia hipóxico-isquémica, neuroprotecção

*Acta Pediatr Port 2010;41(4):184-90*

### Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy: from evidence to clinical practice

#### Abstract

Induced hypothermia is the only neuroprotective therapy with proved safety and efficacy in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Thus, reduction of body temperature to

33-34°C for 72 hours is considered the standard of care approach in these patients and there is already considerable clinical experience with its use.

It is then crucial that the physicians attending the newborn are aware of the indications of this treatment and of the recommended initial approach. It is also essential that temperature monitoring and passive hypothermia are started immediately after birth and sustained during transport.

The first national program of induced hypothermia was started in November 2009 in the Neonatology Department of Hospital de Santa Maria in Lisbon. This department has a central location in the country and its characteristics allow the multidisciplinary approach needed for these patients. The clinical use of induced hypothermia has specificities related to clinical severity of the patients and interference of cooling in the physiology of several organs.

**Keywords:** Hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, neuroprotection

*Acta Pediatr Port 2010;41(4):184-90*

### Introdução

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.<sup>1</sup> O termo encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI) diz respeito aos casos de encefalopatia neonatal em que exista evidência clara de um evento hipóxico-isquémico recente na etiologia do quadro clínico.<sup>2</sup>

A incidência estimada da encefalopatia neonatal varia entre um a oito por cada 1000 nascimentos e é uma causa importante de morbilidade e mortalidade.<sup>3,4</sup> Apesar da melhoria dos cuidados de saúde perinatais nos países desenvolvidos, a sua incidência mantém-se elevada (um a dois casos por cada 1000 nascimentos).<sup>2</sup>

**Recebido:** 01.09.2010

**Aceite:** 28.10.2010

#### Correspondência:

Isabel Sampaio  
Departamento da Criança e da Família  
Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE  
Av Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa Portugal  
i\_sampaio@yahoo.com

A fisiopatologia da lesão celular na EHI inclui um padrão bifásico de morte celular<sup>3</sup>, pensando-se actualmente que o período mais relevante para o estabelecimento da lesão neuronal ocorre após a recuperação da hipóxia.<sup>4</sup> Numa primeira fase ocorre morte celular por falência energética secundária a uma depleção de adenosina trifosfato (ATP) provocada pela hipóxia (o que origina lesão membranar, acumulação intra-celular de cálcio, sódio e água, edema citotóxico e morte celular necrótica). Com a reanimação 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 citoquinas pro-inflamatórias, e condicionam disfunção micro-circulatória cerebral, lesão celular directa e estimulação da apoptose.<sup>4</sup> O processo de lesão celular secundária prolonga-se por horas a dias depois da agressão inicial, constituindo uma oportunidade de intervenção terapêutica.<sup>3,5</sup>

Nos últimos anos têm sido testadas várias alternativas terapêuticas farmacológicas durante esta janela de oportunidade de forma a tentar evitar o estabelecimento da lesão secundária (alopurinol<sup>6</sup>, sulfato de magnésio<sup>7</sup>, bloqueadores dos canais de cálcio<sup>8</sup>, anti-convulsivantes<sup>9</sup> e eritropoietina<sup>10</sup>). No entanto, e apesar de algumas se terem revelado promissoras numa fase inicial, nenhuma mostrou benefícios consistentes nos ensaios clínicos em humanos.

A hipotermia induzida foi objecto de múltiplos ensaios clínicos aleatorizados.<sup>11-13</sup> A evidência actual, baseada nos resultados destes estudos e em várias revisões sistemáticas disponíveis na literatura<sup>14-17</sup> demonstra ser 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.

### Mecanismo de acção da hipotermia induzida

A hipotermia actua através de diversos mecanismos fisiopatológicos, tais como a diminuição do metabolismo cerebral, a redução do edema cerebral citotóxico, a redução da pressão intracraniana e a inibição da apoptose.<sup>4,18-19</sup> Por cada redução de um grau Celsius na temperatura corporal, o metabolismo cerebral diminui cerca de sete por cento, e uma redução de três a quatro graus Celsius associa-se a uma redução dos níveis de glutamato e de radicais livres. A hipotermia moderada associa-se também à redução da apoptose, possivelmente inibindo a activação da enzima caspase-3 e aumentando a expressão do gene bcl-2.<sup>4,21</sup>

### Evidência científica

Os estudos que testaram a eficácia e segurança da terapêutica com hipotermia induzida utilizaram 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. A segurança deste procedimento foi demonstrada em estudos piloto, desde que fosse mantido um controlo rigoroso da temperatura.<sup>22,23</sup>

Os estudos aleatorizados que se seguiram e que incluíram o seguimento até aos 18 meses com avaliação do desenvolvimento são o principal suporte da actual recomendação para uma utilização clínica generalizada da hipotermia na EHI. 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.<sup>11-13</sup> (Quadro I). 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 em dois estudos ou na hipotermia cerebral selectiva com recurso a um capacete de arrefecimento num dos estudos.<sup>11-13</sup> O objectivo primário analisado foi o mesmo nos três estudos com seguimento até aos 18 meses: redução da morte ou sequelas graves do neurodesenvolvimento aos 18 meses.<sup>11-17</sup>

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 entre os estudos.<sup>14-17</sup> A meta-análise publicada recentemente, que inclui 767 recém-nascidos seguidos até aos 18 meses em três estudos aleatorizados mostrou que hipotermia induzida reduziu a ocorrência de morte ou sequelas graves do desenvolvimento psico-motor com um número necessário tratar de nove.<sup>17</sup> 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%.<sup>17</sup>

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.<sup>14-17</sup> 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<sup>24,25</sup>, 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 e foi considerada recentemente uma abordagem de eleição no tratamento de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-ischémica moderada a grave, devendo ser recomendada para todos os recém-nascidos com esta entidade que preencham determinados critérios de inclusão.<sup>25-27</sup>

Quadro I – Critérios para o início da terapêutica com hipotermia induzida<sup>11-13</sup>

Estudo	CoolCap e TOBY	NICHD	Critérios utilizados em contexto clínico*
<b>Avaliação inicial</b>	IG‡ ≥ 36 semanas e < 6 horas de vida  +	IG‡ ≥ 36 semanas e < 6 horas de vida  +	IG‡ ≥ 36 semanas < 6 horas de vida (na referenciação)  +
<b>Evidência de asfixia perinatal</b>	<b>Pelo menos 1 de:</b> • Índice Apgar ≤ 5 aos 10' • Necessidade continuada de reanimação aos 10' • pH < 7.00 (1ª hora de vida) • EB§ ≤ -16 mmol/L (1ª hora de vida)  +	pH < 7,0 ou EB§ ≤ -16 mmol/L (1ª h de vida) <b>ou</b> Evento sentinela e 1 de: • Índice Apgar ≤ 5 aos 10' • Necessidade de reanimação aos 10'  +	<b>Pelo menos 1 de:</b> • Índice Apgar ≤ 5 aos 10' • Necessidade continuada de reanimação aos 10' • pH < 7.00 (1ª h de vida) • EB§ ≤ -16 mmol/L (1ª hora de vida)  +
<b>Clínica</b>	Encefalopatia moderada a grave <b>ou</b> Convulsões clínicas  +  Alteração na actividade de base ou convulsões no aEEG	Encefalopatia moderada a grave <b>ou</b> Convulsões clínicas	Encefalopatia moderada a grave <b>ou</b> Convulsões clínicas  +  Alteração na actividade de base ou convulsões no aEEG
<b>Critérios de exclusão</b>	• Malformações congénitas <i>major</i> • PN   < 1800g • TCE¶ (Coolcap)	• Malformações congénitas <i>major</i> • PN   < 1800g	• Malformações congénitas <i>major</i> † • Necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida †

\* Critérios utilizados no protocolo do Hospital de Santa Maria; † Contra-indicação relativa; ‡ IG - Idade Gestacional; §EB - excesso de bases; || PN - Peso ao nascer; ¶TCE traumatismo craniano; aEEG - Eletroencefalograma de amplitude integrada.

### A hipotermia induzida no contexto clínico

Com a divulgação dos resultados dos vários estudos aleatorizados, a hipotermia induzida foi alvo de atenção crescente e neste momento já existe experiência considerável na sua utilização em contexto clínico.<sup>24,25,28</sup> O dispositivo de hipotermia cerebral selectiva *Coolcap*® foi aprovado pela FDA (*US Food and Drug Administration*) para uso clínico em 2006. No Reino Unido a hipotermia é utilizada neste contexto desde o fim do recrutamento do estudo TOBY em 2008 e foi incluído nas recomendações do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* em 2010.<sup>29</sup>

### Critérios para iniciar tratamento

Na utilização clínica da hipotermia, as recomendações internacionais vão no sentido de que se cumpram os critérios de inclusão dos estudos publicados. (Quadro I)

Apesar de dois estudos incluírem o electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) como critério de inclusão, este aspecto não se reflectiu em diferenças de resultados, e não é necessário atrasar o início do tratamento por este motivo na presença de clínica de encefalopatia moderada a grave.<sup>17</sup> O aEEG, no entanto, fornece uma evidência objectiva de encefalopatia e pode ser útil em decidir iniciar tratamento nos casos duvidosos de encefalopatia moderada ou com suspeita de convulsões, tendo também um papel significativo na monitorização do tratamento com anti-convulsivantes e na determinação do prognóstico.

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 menos 36 semanas, em RN que se apresentam depois das seis horas de vida e em RN com

malformações congénitas ou patologia cirúrgica, assim como em casos de enfarte cerebral perinatal e paragem cardio-respiratória pós-natal.

Dois dos estudos publicados (ICE e EICHER)<sup>30,31</sup> incluíram RN com 35 semanas e existe já alguma experiência de uso clínico em RN com menos de 36 semanas, sem registo de complicações. Nos Estados Unidos da América estão a decorrer dois estudos aleatorizados com o objectivo de estudar um potencial alargamento da hipotermia a RN entre as 32 e as 36 semanas e em RN referenciados após as seis horas de vida.<sup>32,33</sup>

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<sup>34,35</sup> e já foi publicado um caso de um RN que foi submetido a intervenção cirúrgica sob hipotermia.<sup>36</sup>

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 segurança e eficácia da terapêutica naquele contexto.

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

Dado que a hipotermia só deve ser realizada em alguns 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.

#### Aspectos particulares do tratamento com hipotermia induzida

Os RN com EHI moderada a grave caracterizam-se por um quadro clínico neurológico com envolvimento multi-sistémico, 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 particularmente 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.<sup>37</sup> (Quadro II)

Na admissão no centro de tratamento é iniciada a hipotermia activa. Na nossa unidade é utilizado um aparelho servo-controlado e a monitorização contínua da actividade eléctrica cerebral com aEEG. Para além da monitorização neurológica, e pelas razões anteriormente expostas, os RN são submetidos a uma monitorização clínico-laboratorial rigorosa, que permite não apenas o tratamento atempado de eventuais complicações, mas também manter um registo detalhado que permita uma análise aprofundada dos eventuais efeitos adversos do tratamento.

A ventilação assistida é necessária na maioria dos casos de EHI moderada ou grave, quando não existe esforço respiratório eficaz ou quando existe doença parenquimatosa pulmonar associada. Os vários modos de ventilação são utilizados consoante os protocolos locais. Na hipotermia, devido à diminuição do metabolismo celular, existe uma tendência para a hipocapnia, que deverá ser evitada por comprometer a perfusão cerebral. A pCO<sub>2</sub> medida deve manter-se entre 45 e 60 mmHg (dado que a amostra é geralmente analisada considerando o RN a 37°C, o valor real será inferior com um factor de correcção de 0.83). Na hipotermia ocorre também um desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda com diminuição da entrega de oxigénio aos tecidos e vasoconstricção pulmonar. Por tudo isto a saturação da hemoglobina em oxigénio deve ser mantida acima dos 92% para assegurar a oxigenação dos tecidos e evitar a hipertensão pulmonar. As secreções respiratórias tornam-se mais abundantes e espessas durante a hipotermia, sendo necessária a sua aspiração frequente.

A bradicardia sinusal é um efeito esperado da hipotermia. Devido à patologia de base existe um risco de hipotensão,

Quadro II – Particularidades do tratamento e monitorização dos recém-nascidos sob terapêutica com hipotermia

Sistema	Consequências da hipotermia e da EHI na fisiologia	Tratamento
<b>Cardiovascular</b>	Bradicardia sinusal (12-14 bpm/1°C) Hipotensão	Admitir bradicardia sinusal Manter PAM†, > 40 mmHg
<b>Respiratório</b>	Tendência para hipocapnia Desvio esquerdo da curva dissociação da hemoglobina Vasoconstricção pulmonar (risco de HTP§) Necessária a aspiração frequente de secreções	Manter pCO <sub>2</sub> entre 45-60 mmHg * Manter SpO <sub>2</sub> ‡ > 92%
<b>Equilíbrio Acido-base, Metabólico e Hidroelectrolítico</b>	Acidose metabólica frequente  Tendência para a hipoglicémia  Hipocaliémia (33.5°C) e hipercalemiã no reaquecimento ou se insuficiência renal aguda.	Corrigir lentamente a acidose metabólica grave (pH <7.00 que persista >4h) com bicarbonato EV. Monitorizar glicemia capilar cada 4 horas e corrigir  Vigiar electrólitos. Ter em conta a tendência para a hipercalemiã no reaquecimento na prescrição de suplementos de potássio.
<b>Neurológico</b>	Desconforto	Sedação com morfina 10-20 mcg/kg/h Monitorização com aEEG¶ > 48h Vigiar e tratar convulsões
<b>Renal</b>	Tendência para a oligúria Retenção vesical (morfina)	Manter **DU>1 ml/kg/h Algaliar se retenção vesical ou instabilidade hemodinâmica.
<b>Metabolismo de fármacos</b>	Prolongamento da semi-vida de fármacos com metabolismo hepático <sup>54</sup>	Não prescrever dose de manutenção de fenobarbital e fenitoína sem obter doseamentos

\* Gasimetria - Necessário correcção para os 33.5°C (o que pode ser feito automaticamente pelo aparelho ou multiplicando a pCO<sub>2</sub> lida a 37° por 0.83); †,PAM - Pressão arterial média; ‡SpO<sub>2</sub> - Saturação percutânea em oxigénio; pCO<sub>2</sub> pressão parcial de oxigénio no sangue; §HTP - Hipertensão pulmonar; ¶,DB - Deficite de bases; ¶aEEG - Electroencefalograma de amplitude integrada; \*\*DU - Débito urinário; EHI - Encefalopatia hipoxico-isquémica.



devendo manter-se valores de pressão arterial média superiores a 40 mmHg com recurso a um suporte de volume e/ou inotrópico, de preferência guiado por avaliação ecocardiográfica.

A insuficiência renal aguda oligúrica é uma complicação frequente do quadro de asfixia, sendo importante o apoio de nefrologia pediátrica, não apenas para o tratamento médico da insuficiência renal, mas também para estabelecer um programa de diálise peritoneal que por vezes é necessário nos casos mais graves.

A hipotermia é um tratamento que causa desconforto importante e estudos em animais sugerem que o desconforto e estresse associados podem abolir o seu efeito neuroprotector, pelo que deve ser administrada analgesia adequada.<sup>38</sup> Na nossa unidade é utilizada morfina em perfusão contínua, uma vez que foi o medicamento utilizado na maioria dos estudos.

As indicações para o tratamento das convulsões e os fármacos utilizados diferem muito entre os diferentes centros. No nosso protocolo optamos por tratar todas as convulsões com expressão clínica e as crises eléctricas repetidas, sendo o fenobarbital o fármaco de primeira linha e o midazolam e clonazepam utilizados em segunda linha.

A alimentação entérica é iniciada lentamente no segundo dia de vida se o recém-nascido estiver hemodinamicamente estável, preferencialmente com leite materno.

A monitorização contínua da temperatura é fundamental, sendo importante ter em atenção que as variações bruscas da temperatura podem resultar do deslocamento da sonda rectal.

O reaquecimento é iniciado às 72 horas de tratamento e deve ocorrer a um ritmo lento de 0,1 a 0,4°C/hora até aos 37°C de temperatura rectal. A velocidade de reaquecimento deve ser individualizada para cada RN em função da estabilidade hemodinâmica e da recorrência de convulsões, que obrigam a uma suspensão temporária do mesmo.

### 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. A maioria 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 Prechtl),<sup>39-43</sup> até à ecografia cerebral com Doppler,<sup>44</sup> passando pela monitorização contínua da função cerebral com o aEEG, cuja normalização nas primeiras horas apresenta uma correlação prognóstica bastante favorável.<sup>45-48</sup>

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<sup>49,50</sup>, 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 per-

mite igualmente datar adequadamente as lesões<sup>51</sup>, 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.<sup>52,53</sup>

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.

### Conclusão

A EHI mantém-se uma causa importante de morte e sequelas no desenvolvimento psicomotor apesar da melhoria dos cuidados perinatais.

A hipotermia induzida foi recentemente considerada a terapêutica de eleição na EHI, devendo 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 capacidade de monitorização contínua do aEEG. Por outro lado, a possibilidade de co-morbilidades neurológicas ou diagnósticos alternativos tornam essencial a existência de uma equipa pluridisciplinar que permita otimizar o diagnóstico e tratamento de co-morbilidades e complicações, assim como o fornecer informação relativa ao prognóstico precocemente. Para além das características referidas é recomendado pelos peritos internacionais um número mínimo de 10 doentes tratados por ano para que uma unidade tenha a experiência suficiente na aplicação desta terapêutica.

Os autores consideram ser recomendável que os programas de hipotermia induzida sejam alvo de uma organização regional. A decisão de implementar o primeiro programa de hipotermia em Portugal surgiu da necessidade urgente em oferecer esta terapêutica aos recém-nascidos portugueses e da certeza de que a unidade dispunha de todas as condições necessárias para o fazer. Destaca-se a posição geográfica central no país e a existência de heliporto no hospital (que permitem receber em tempo útil RN nascidos em qualquer ponto do território português), a presença das condições necessárias à monitorização neurológica e acompanhamento multidisciplinar destes doentes e o contacto privilegiado com um dos centros com mais experiência a nível mundial. Esta decisão permitiu até agora oferecer um tratamento comprovadamente eficaz a quinze recém-nascidos, que doutra forma teriam sido tratados com a terapêutica convencional.

## Referências

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 Papatoma 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 systemic 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 Neonat 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. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence. IPG347. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury: guidance. Acessível em: <http://guidance.nice.org.uk/IPG347/Guidance>.
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, Marianne. 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. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001;50(3):405-11.
39. 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.
40. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000;5(2):127-40.

41. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurological examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998;133: 406-16.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 1263-71.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Robertson J; Cowan F; Cox J; Edwards D. Brain alkaline intracellular pH after neonatal encephalopathy. *Ann neurol* 2002;52(6):732-42.
54. 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.