

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a hipotermia induzida

Mariana da Silva Ramos da Costa

M

2018





**Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica
com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a
hipotermia induzida**

Estudante: Mariana da Silva Ramos da Costa

Endereço e-mail: mariannecoste21@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Orientador: Dra. Elisa Eugénia Barros Proença Fernandes

Assistente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.
Assistente graduada. Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais – Unidade
de Cuidados Intensivos Neonatais.
Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar do Porto.

Coorientador: Dr. José Augusto Pombeiro Veloso

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto. Assistente graduado sénior. Serviço de Cuidados Intensivos
Pediátricos e Neonatais – Unidade de Neonatologia.
Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar Porto.



**Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica
com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a
hipotermia induzida**

Assinatura do estudante

Mariana Costa

Assinatura do orientador

Carolina Costa

Porto, maio de 2018

AGRADECIMENTOS

À Doutora Elisa Proença, não só pela orientação e pelo profissionalismo, mas também pelo apoio, positividade e capacidade motivacional que demonstrou.

Ao Doutor José Pombeiro, por ter ouvido as minhas ideias e por me ter direcionado para a Doutora Elisa.

Ao Doutor José Barros, regente da Unidade Curricular, pela flexibilidade e ajuda prestada, pela enorme rapidez de resposta e capacidade de resolução de problemas.

À Doutora Carolina Lemos, por me ter recebido com tão pouca antecedência, por toda a calma que me transmitiu e pelo apoio na análise estatística.

Ao Serviço de Informação e Gestão do Centro Hospitalar Universitário do Porto, pela prestabilidade e pelo auxílio constante.

Aos meus pais, que me proporcionaram a melhor educação e a mais forte rede de apoio emocional que poderia pedir.

E, por fim, à minha irmã e aos meus amigos, a todos os sorrisos e a todas as respirações que tornaram mais fáceis.

RESUMO

Introdução: A asfixia perinatal é causa major de disfunção multiorgânica em recém-nascidos^{1,2}. De acordo com a literatura atual, a maioria dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica - quadro de coma e convulsões no período neonatal precoce, consequência de um processo de hipóxia-isquemia no período perinatal³ – desenvolve disfunção multiorgânica^{1,4,5}; no entanto, a presença universal de disfunção multiorgânica nestes recém-nascidos tem sido questionada^{1,6}. Por outro lado, apenas um estudo avalia a frequência, gravidade e evolução temporal da disfunção multiorgânica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica com critérios para hipotermia induzida¹. Para além disso, poucos são os dados que esclarecem acerca da correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica com a extensão dos danos extracerebrais.¹

Objetivos: Os objetivos deste trabalho são 1) estudar a correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica e disfunção multiorgânica e 2) avaliar o espectro da disfunção multiorgânica nos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica sujeitos a hipotermia.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave submetidos a hipotermia induzida no Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto, no período de dezembro 2012 a setembro 2017. Foram extraídos dos registos do processo clínico eletrónico dados perinatais para caracterização da população. Para a determinação da gravidade de disfunção multiorgânica, foi utilizada uma adaptação da escala desenhada no estudo de Miguel Alsina *et al*¹. Após a colheita de dados, aprovada por entidades competentes, foi realizada a sua análise estatística, recorrendo-se ao programa SPSS, versão 25.

Resultados: Dos 30 doentes estudados, 13 (43,3%) apresentavam encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada e 17 (56,7%) encefalopatia hipóxico-isquêmica grave. Dos recém-nascidos incluídos no protocolo, 7 (23,3%) faleceram, todos com encefalopatia hipóxico-isquêmica grave. Não obstante a presença de *outliers* estatísticos, observou-se a tendência de aumento da mediana e média da pontuação total de disfunção multiorgânica com a gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica, sem significado estatístico. No que concerne ao *timing* de instalação da disfunção multiorgânica, verificou-se um perfil descendente da pontuação de disfunção multiorgânica ao longo do tempo, sendo esta tendência estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Globalmente, verifica-se que o equilíbrio ácido-base/hidroeletrolítico, o sistema respiratório e o hepático foram os sistemas mais frequentemente afetados pelo insulto hipóxico nesta população. Na população estudada, todos os recém-nascidos demonstravam acometimento de pelo menos três sistemas de

órgãos. Na população de estudo, 40,7% dos recém-nascidos apresentavam disfunção de todos os seis sistemas de órgãos estudados, sendo a percentagem de 36,4% registada no grupo de lesão cerebral moderada e de 43,8% no grupo de encefalopatia hipóxico-isquémica grave.

Conclusões: A amostra reduzida comprometeu a capacidade de obtenção de resultados estatisticamente significativos. No entanto, foi constatada uma correlação, ainda que sem significado estatístico, da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica com a disfunção multiorgânica, quer a nível de gravidade global da disfunção multiorgânica, quer a nível do número de órgãos afetados. A disfunção multiorgânica constitui, ainda, uma entidade essencial da asfixia perinatal, dado que todos os casos estudados apresentavam algum tipo de disfunção de órgão extracerebral. Verificou-se que, nesta população, o equilíbrio ácido-base/hidroeletrolítico, o sistema respiratório e hepático foram os sistemas mais afetados, embora vieses possam ter condicionado uma sobrestimação destes valores.

Palavras-chave: Asfixia Neonatal; Encefalopatia Hipóxico-Isquémica; Hipotermia Induzida; Disfunção Multiorgânica; Recém-nascido

ABSTRACT

Introduction: Perinatal asphyxia presents as a major cause of multiorgan dysfunction in newborns.^{1,2} According to the most recent literature, the vast majority of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy – characterized by coma and seizures in the early neonatal period, as a consequence of a hypoxic-ischemic insult in the neonatal period – develops multiorgan dysfunction^{1,4,5}; however, the universal presence of multiorgan dysfunction in these newborns has been questioned^{1,6}. On the other hand, only one study so far has evaluated the frequency, severity and temporal evolution of multiorgan dysfunction in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy who fill the criteria for induced hypothermia¹. Additionally, there are few data that report the correlation of the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and the extent of extracerebral damage.¹

Objectives: This study aims to 1) study the correlation of the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and multiorgan dysfunction and 2) assess the spectrum of multiorgan dysfunction in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy included in hypothermia therapy.

Methods: All the newborns with mild to moderate hypoxic-ischemic encephalopathy included in the hypothermia program in Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar Universitário do Porto, from December 2012 to September 2017, were studied retrospectively. Perinatal data were collected in order to characterize the study population. To determine the severity of multiorgan dysfunction, the scale used by Miguel Alsina *et al*¹ was adapted, bearing in mind the availability of markers in the clinical files. All the data were inserted anonymously in an Excel spread sheet for statistical analysis by SPSS and then interpreted according to the most recent literature.

Results: 30 patients were studied. 13 (43,3%) of which had moderate hypoxic-ischemic encephalopathy, and the remaining 17 (56,7%) had severe hypoxic-ischemic encephalopathy. Seven (23,3%) of the studied newborns died; all of them had severe hypoxic-ischemic encephalopathy. Despite the presence of statistical outliers, a non-significant trend toward an increase of the median and mean of the total multiorgan dysfunction score was observed. As far as the timing of the onset of multiorgan dysfunction is concerned, a trend toward a significant decrease of the total multiorgan dysfunction score with time was shown ($p < 0,005$). In general, pH and electrolyte imbalance, the respiratory and hepatic systems were the most often affected. All the newborns presented dysfunction of at least three organ systems; 40,7% of all the newborns had involvement of all of the six organ systems: 36,4% in the group of newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and 43,8% in the cases of severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Conclusions: The small study population has compromised the significance of the results. However, a non-significant correlation between the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy and multiorgan dysfunction was observed, not only regarding the severity of multiorgan dysfunction, but also the number of affected organs. Multiorgan dysfunction is still a constant feature of perinatal asphyxia: all of the newborns presented with some type of extracerebral organ involvement. In the study population, pH and electrolytic imbalance, the respiratory and hepatic systems were the most affected, although these results may be biased.

Key words: Asphyxia Neonatorum; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; Hypothermia, Induced; Multiple Organ Failure; Infant, Newborn

LISTA DE ABREVIATURAS

aEEG – Eletroencefalograma de amplitude integrada

ALT – Alanina transaminase

AST – Aspartato transaminase

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CHP – Centro Hospitalar do Porto

CK-MB – Creatina quinase MB

CMIN – Centro Materno Infantil do Norte

DEFI – Departamento de Ensino, Formação e Investigação

DMO – Disfunção multiorgânica

ECOTF – Ecografia transfontanelar

EEG – Eletroencefalograma

EHI – Encefalopatia hipóxico-isquémica

HE – Hidroeletrólítico

IR – Índice de resistência

LSN – Limite superior do normal

NT-proBNP – Porção N-terminal do péptido natriurético do tipo B

PELOD – *Pediatric Logistic Organ Dysfunction score*

RMN – Ressonância magnética nuclear

RN – Recém-nascido

SNC – Sistema nervoso central

TP – Tempo de protrombina

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	vi
Introdução	1
Asfixia perinatal.....	1
Encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	2
Hipotermia induzida.....	4
Disfunção multiorgânica no contexto de asfixia perinatal	5
Objetivos	6
Materiais e métodos	8
População de estudo	8
Critérios de inclusão.....	8
Critérios de exclusão.....	8
Dados perinatais.....	8
Graus de encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	9
Avaliação da disfunção multiorgânica	9
Considerações éticas.....	11
Recolha de dados e análise estatística.....	11
Resultados	12
Discussão	19
Conclusões	23
Propostas futuras.....	23
Anexos	24
Bibliografia	34

INTRODUÇÃO

Asfixia perinatal

A asfixia perinatal, caracterizada por uma interrupção temporária na disponibilidade de oxigênio⁷, que compromete as trocas gasosas e culmina em hipoxemia, hipercapnia e acidose metabólica, constitui ainda, apesar dos avanços registados nos cuidados perinatais nas últimas décadas, uma condição com morbimortalidade significativa⁸. Complica cerca de 1,5 em cada 1000 nascimentos⁹ e representa a terceira causa mais comum de morte neonatal (23% de todas as mortes neonatais), sendo somente suplantada pelo parto pré-termo e infeções severas.⁸

No recém-nascido (RN) de termo, a asfixia pode desenvolver-se *in utero* ou ocorrer durante o parto, como consequência de um distúrbio nas trocas gasosas a nível placentário; pode ainda complicar o período pós-natal imediato, sendo, nestes casos, normalmente secundária a um processo cardiovascular, pulmonar ou neurológico subjacente.⁴

Vários fatores de risco foram identificados. A nível pré-concepcional, a idade materna superior ou igual a 35 anos, fatores sociais, história familiar de convulsões ou doença neurológicas, tratamentos para a infertilidade, morte neonatal prévia, entre outros, afiguram-se como condições propensas à asfixia perinatal. Entre os fatores de risco anteparto, encontram-se as doenças maternas pró-trombóticas, estados pró-inflamatórios, doença tiroideia, pré-eclâmpsia grave, gestação múltipla, malformações congénitas, restrição do crescimento fetal, trauma, apresentação pélvica e hemorragia anteparto. Já no período intraparto, anomalias da frequência cardíaca fetal durante o parto, corioamnionite/febre materna, mecónio espesso, parto instrumentado, anestesia geral, cesariana de emergência, descolamento da placenta, prolapso do cordão umbilical, rutura uterina, paragem cardíaca materna e exsanguinação fetal estão associados a um risco aumentado de asfixia perinatal.⁴

Em 2014, o *American College of Obstetrics and Gynecology* publicou novas diretrizes relativas ao estabelecimento de critérios de definição de um evento hipóxico-isquémico intraparto suficiente para causar encefalopatia neonatal grave e paralisia cerebral.^{10,11} Assim, os sinais neonatais consistentes com um evento agudo peri ou intraparto são: (1) índice de Apgar inferior a 5 aos 5 e aos 10 minutos; (2) acidose arterial, definida por um pH < 7,0 no sangue arterial do cordão umbilical e/ou um défice de bases de pelo menos 12 mmol/L; (3) evidência neuroimagiológica de lesão cerebral aguda consistente com hipóxia-isquemia, reportada na ressonância magnética nuclear (RMN) ou na espectroscopia de RMN; (4) presença de disfunção multiorgânica consistente com encefalopatia hipóxico-isquémica.¹¹ Neste consenso, há ainda lugar para critérios adicionais, não específicos para

insulto asfíxico, mas sugestivos de um *timing* peri ou intraparto: (1) evento sentinela hipóxico ou isquémico que ocorra imediatamente antes ou durante o parto, como ruptura uterina, descolamento prematuro da placenta, prolapso do cordão umbilical, entre outros; (2) padrões de frequência cardíaca fetal consistentes com um evento agudo peri ou intraparto, como taquicardia com desacelerações recorrentes ou variabilidade mínima persistente com desacelerações recorrentes; (3) *timing* e tipo de padrões de lesão cerebral, baseados em estudos imagiológicos, consistentes com uma etiologia de um evento agudo peri ou intraparto, como lesão nuclear profunda da substância cinzenta ou lesões corticais em *watershed*; (4) ausência de evidência de outros fatores proximais ou distais potencialmente contribuintes, como crescimento fetal anormal, infecção materna, hemorragia fetal ou materna, sépsis neonatal e lesões placentares crônicas.¹¹

Já a nível nacional, a Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, no seu consenso nacional de Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquémica Neonatal, define apenas critérios clínicos sugestivos de asfixia: (1) índice de Apgar inferior ou igual a 5 aos 10 minutos de vida; (2) necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida; (3) acidose com pH < 7 nos primeiros 60 minutos de vida (incluindo gases do cordão); (4) défice de bases igual ou superior a 16 mmol/L nos primeiros 60 minutos de vida.³

Encefalopatia hipóxico-isquémica

Apesar de qualquer órgão do corpo poder ser atingido no contexto de uma asfixia perinatal, a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI) é a consequência mais estudada e aquela que apresenta maior gravidade de sequelas.⁴

Enquadrando-se no espetro da encefalopatia neonatal – caracterizada por coma e convulsões no período neonatal precoce –, ocorre em cerca de 2 a 6 em cada 1000 nascimentos nos países desenvolvidos³ e é uma das causas mais importantes de paralisia cerebral e outros défices neurológicos severos em crianças.¹²

Desta forma, o leque de manifestações clínicas de um RN acometido por EHI é extenso. O nível de consciência pode estar alterado, variando desde irritabilidade a letargia e estupor ou coma; pode verificar-se igualmente um tônus muscular aumentado, bem como uma atonia; a nível de movimentos anormais, pode encontrar-se trémulo, excitabilidade ou até convulsões refratárias.⁴ Dificuldade de alimentação e choro estridente podem ser observadas. O reflexo de Moro e os reflexos tendinosos profundos podem encontrar-se aumentados, sendo ainda incluídas nas formas de apresentação da EHI as posturas de descerebração e descorticação. Geralmente, verifica-se bradicardia e possibilidade de dessaturação ou apneia.⁴

Em 1976, Sarnat e Sarnat¹³ propuseram uma classificação da EHI em três estádios: leve (estádio 1), moderada (estádio 2) e severa (estádio 3). Esta escala avalia parâmetros relativos ao estado de consciência, atividade, tônus muscular, postura, reflexos miotáticos, reflexos primitivos, função autonômica e presença ou ausência de convulsões (**Anexo 1**).

Apesar do detalhe da classificação proposta por Sarnat e Sarnat, a classificação de Levene, pela sua simplicidade e facilidade de aplicação prática, é recomendada para o uso de rotina (**Anexo 2**).¹⁴ De acordo com esta ferramenta de avaliação, a EHI leve é caracterizada por irritabilidade, hipotonia, ausência de convulsões e/ou uma diminuição do reflexo de sucção. A EHI moderada apresenta-se como letargia, uma hipotonia marcada, convulsões e/ou reflexo de sucção abolido. Por fim, um quadro severo de EHI envolve um estado comatoso, hipotonia severa e convulsões prolongadas, contando ainda com uma incapacidade de sustentação de respiração espontânea.¹⁴

Outra instrumento com utilidade comprovada na determinação do grau de EHI e no estabelecimento do prognóstico é a escala de Thompson.^{15,16} Esta ferramenta engloba uma série de sinais clínicos inerentes a um quadro de disfunção do sistema nervoso central (SNC) (**Anexo 3**), sendo utilizada na avaliação do estado de um RN após um insulto asfíxico.¹⁵ A pontuação varia de 0 (normalidade) a 22; a pontuação entre 1 a 10 reflete uma EHI leve e os doentes que pontuam entre 11 a 14 são classificados como EHI moderada, estando os valores de 15 a 22 reservados para os casos de EHI grave.^{15,16}

No que respeita à confirmação do diagnóstico de uma EHI e à eliminação de outros diagnósticos diferenciais, estão disponíveis técnicas imagiológicas que complementam os critérios gasimétricos usados para a determinação de uma asfixia perinatal.^{3,4,17} A ecografia transfontanelar (ECOTF), dada a sua segurança, rapidez, conveniência e caráter não invasivo, é extensamente usada na prática clínica.^{4,12} Pode auxiliar na exclusão de anomalias estruturais e é capaz de detetar hidrocefalia, hemorragia ou atrofia cerebral, bem como de determinar a evolução e o padrão das lesões.^{4,12} Este exame pode ser complementado pelo ecoDoppler⁴, que, através do cálculo do índice de resistência (IR), fornece informações relativas à perfusão cerebral. Este índice tem significado prognóstico: um IR anormal está associado a distúrbios neurológicos e morte num contexto de EHI¹⁸, sendo que IR <0,50 ou >0,90 verifica-se, normalmente, em casos de EHI grave.¹⁹ Um IR anormal no primeiro dia aponta para lesão pré-natal,³ ao passo que valores <0,55 nos dias 2 e 3 de hipotermia acarretam um maior risco de sequelas.³

Há também uma forte correlação entre os achados ecográficos e as alterações verificadas numa RMN em recém-nascidos com lesão hipóxico-isquémica.⁴ Apesar do risco e de toda a monitorização necessária para transportar um recém-nascido frequentemente

hemodinamicamente instável para uma sala de RMN, esta última modalidade imagiológica é a mais sensível e específica para a avaliação de um recém-nascido com suspeita de lesão hipóxico-isquémica^{11,20}, tendo maior capacidade de detecção precoce de lesões e melhor resolução, quando comparada com a ECOTF ou a tomografia axial computadorizada.⁴ Por outro lado, verifica-se um valor preditivo no que concerne ao prognóstico a nível de neurodesenvolvimento²⁰; de facto, estudos sugerem que este exame constitui uma ferramenta de prognóstico útil nos primeiros dias de vida.⁴

No que respeita à avaliação da função elétrica cerebral, o eletroencefalograma (EEG) convencional é sempre recomendado em RN com EHI, representando uma medição direta e sensível da função cerebral neonatal. Os padrões de EEG têm valor prognóstico, sendo que um EEG normal está associado a um bom *outcome*, enquanto um EEG com um padrão de surto-supressão revela um prognóstico sombrio, podendo mesmo culminar em morte neonatal.⁴

Uma variante do EEG convencional, designada por EEG de amplitude integrada (aEEG), constitui uma importante ferramenta de monitorização de um RN com EHI, devendo ser aplicada o mais rapidamente possível após ponderação de um diagnóstico de EHI.³ Consiste num método simplificado de monitorização contínua da função cerebral²¹ e tem a vantagem de detetar atividade convulsiva episódica e de registar a evolução de padrões elétricos cerebrais após um processo lesivo agudo.²² No contexto de uma lesão hipóxico-isquémica, as alterações no aEEG compatíveis com EHI moderada a grave são: um padrão de atividade epilética num traçado de voltagem normal; um traçado moderadamente afetado; um padrão de surto-supressão; um traçado de supressão (*flat trace*) e um estado de mal elétrico, que corresponde a uma grande frequência de crises ou uma crise contínua.³ Estes padrões reforçam a indicação para tratamento com hipotermia induzida.³

Hipotermia induzida

A hipotermia induzida constitui, atualmente, a abordagem *standard of care* para o tratamento de recém-nascidos com EHI.³ É a intervenção terapêutica mais extensivamente estudada, tendo o seu efeito neuroprotetor sido comprovado em múltiplos estudos em modelos animais.²³ A sua capacidade de proteção do SNC é atribuída a uma grande variedade de ações inibitórias a nível de diversos processos celulares lesivos consequentes à hipóxia e isquemia, nomeadamente a cascata de sinalização responsável pela morte celular secundária.^{3,23}

Esta técnica consiste no arrefecimento do RN até uma temperatura-alvo de 33,5°C, durante 72 horas, no sentido de diminuir o metabolismo cerebral, reduzir o edema cerebral citotóxico e a pressão intracraniana, e conta com uma monitorização apertada a nível

respiratório, cardiovascular, renal, hidroeletrólítico, metabólico e neurológico.³ É uma forma de tratamento segura e com eficácia comprovada da redução da mortalidade, morbidade e sequelas em RN com asfixia perinatal e EHI.^{3,23}

Em 2012, a Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria redigiu o Consenso Nacional de Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquémica Neonatal, no qual estão definidos critérios para admissão de um RN no protocolo, bem como os cuidados no hospital de origem e durante o transporte, durante o tratamento e a monitorização e suporte vital no período de hipotermia.³

Disfunção multiorgânica no contexto de asfixia perinatal

O processo hipóxico-isquémico tem implicações extensas que não se cingem ao SNC.⁴ De facto, a asfixia perinatal constitui a causa principal de disfunção multiorgânica (DMO) no recém-nascido^{1,2}, sendo consensual na literatura atual que a DMO é apanágio de um quadro de asfixia.^{6,24}

Assim, a lesão cerebral exclusiva está descrita em menos de 15% dos casos de asfixia perinatal.⁴ A maioria dos estudos revela que o processo hipóxico-isquémico sistémico culmina em lesão multiorgânica, havendo, na maioria dos casos, envolvimento de um grande número de órgãos e sistemas.^{1,4,5}

O espectro de atingimento multiorgânico é alargado, podendo detetar-se lesões a nível cardiovascular, respiratório, hepático e hematológico, entre outros.²⁵ A gravidade de asfixia correlaciona-se com o número de órgãos afetados e com a gravidade de lesão²⁵; consequentemente, a mortalidade aumenta proporcionalmente com a quantidade de órgãos envolvidos.²⁵

O sistema cardiovascular é frequentemente afetado pela hipóxia-isquemia, sendo o seu desequilíbrio resultado de dano miocárdico direto, conjugado com a sobrecarga dos mecanismos compensatórios de manutenção da perfusão cerebral.⁴ A contractilidade cardíaca pode sofrer alterações suficientes para requerer suporte inotrópico, também necessário para contrabalançar a hipotensão eventualmente verificada.^{4,6,24,25} A isquemia miocárdica transitória e as anomalias funcionais e de condução subjacentes podem ser detetadas por eletrocardiograma e ecocardiograma^{4,6,24,25}, e o aumento das enzimas cardíacas - troponina I, troponina T, creatina quinase MB (CK-MB) e a porção N-terminal do péptido natriurético do tipo B (NT-proBNP) - confirma o dano muscular cardíaco.^{4,26} Entre estas enzimas, a troponina T parece ser a mais sensível, apresentando, de igual forma, uma janela diagnóstica mais alargada, quando comparada com a CK-MB e outros marcadores de lesão miocárdica.²⁷

A lesão renal constitui o melhor marcador sistêmico de dano cerebral.⁴ O insulto hipóxico leva a um comprometimento precoce das células tubulares, culminando na sua necrose.⁴ Conseqüentemente, é frequente o desenvolvimento de oligoanúria, comumente associada a hematuria e proteinúria.^{2,4,6,24,25} Dá-se, igualmente, um aumento progressivo da creatinina e ureia séricas, sendo a avaliação laboratorial destes parâmetros o instrumento mais frequentemente usado para avaliar a lesão renal.⁴ Contudo, a sua utilidade no diagnóstico precoce de lesão renal aguda é pequena, dado haver um atraso temporal significativo entre o estabelecimento do dano renal e o aumento da creatinina e ureia séricas (pelo menos 24 horas).^{4,28} Atualmente, a β 2-microglobulina e a cistatina C apresentam-se como melhores marcadores de dano renal precoce.⁴

A lesão hipóxica causa igualmente dano pulmonar, quer por aspiração de mecônio, quer por hipertensão pulmonar ou no contexto de disfunção cardíaca.^{4,29} Deste modo, pode desenvolver-se hipoxia com ou sem hipercapnia, requerendo, eventualmente, oxigênio suplementar ou mesmo ventilação mecânica para compensar o distúrbio subjacente.^{2,4,6,24,25}

O equilíbrio ácido-base e hidroeletrólítico (HE) é também comprometido. A acidose grave, com valores de pH inferiores a 7,0, é um marco da asfixia perinatal, constituindo, portanto, um dos seus critérios de diagnóstico.^{3,4,17} A retenção de fluidos e a hiponatremia associada podem advir de uma secreção inapropriada da hormona antidiurética.⁴

A medula óssea não fica imune a este processo asfíxico; na verdade, verifica-se um aumento na libertação de eritrócitos nucleados e trombocitopenia. Esta última é a consequência mais marcante do atingimento hematológico, podendo ser grave o suficiente para culminar em hemorragia intracerebral e coagulação intravascular disseminada.^{4,24}

É ainda de referir o atingimento hepático, revelado por aumento nas enzimas hepáticas alanina transaminase (ALT) e/ou aspartato transaminase (AST).^{4,6,24,30}

Objetivos

Não obstante a descrição do envolvimento multiorgânico em contexto de asfixia perinatal, a presença universal de DMO nos RN com EHI nem sempre se verifica e tem sido questionada^{1,6}, e, apesar de todo o suporte literário existente relativo à EHI e à DMO, apenas um estudo avalia a frequência, gravidade e evolução temporal da disfunção multiorgânica em recém-nascidos com EHI com critérios para hipotermia induzida.¹ Para além disso, poucos são os dados que esclarecem acerca da correlação da gravidade da EHI com a extensão dos danos extracerebrais.¹

Assim, este trabalho tem como objetivos o estudo da correlação da gravidade da

encefalopatia hipóxico-isquêmica com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos sujeitos a hipotermia, bem como a avaliação do espectro da disfunção multiorgânica nesse grupo.

MATERIAIS E MÉTODOS

População de estudo

A população estudada engloba todos os recém-nascidos com EHI submetidos a hipotermia induzida no Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar do Porto (CMIN – CHP), no período de dezembro de 2012 a setembro de 2017.

CrITÉRIOS de inclusão

Neste estudo retrospectivo foram incluídos todos os recém-nascidos que cumpriam os critérios de inclusão do protocolo de hipotermia induzida, estabelecidos pelo Consenso Nacional de Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquémica Neonatal³:

A. Critérios sugestivos de asfixia:

1. Índice de Apgar ≤ 5 aos 10 minutos de vida;
2. Necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida;
3. Acidose com pH $< 7,0$ nos primeiros 60 minutos de vida (incluindo gases do cordão);
4. Défice de bases igual ou superior a 16 mmol/L nos primeiros 60 minutos de vida.

B. Convulsões ou encefalopatia moderada a grave, definida por alteração do estado de consciência, tónus, reflexos ou autonomia respiratória.

Para inclusão no protocolo, o RN deve preencher 1 critério A e 1 critério B.

CrITÉRIOS de exclusão

Foram rejeitados do estudo todos os RN que cumpriam os critérios de exclusão para o tratamento com hipotermia induzida: idade gestacional inferior a 36 semanas; mais de 6 horas de vida quando é feito o contacto com a unidade de tratamento; incapacidade de chegar à unidade de tratamento antes das 12 horas de vida; malformações congénitas major; necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida e paragem cardiorrespiratória pós-natal.³

Dados perinatais

Para caracterização da população, foram recolhidos retrospectivamente dados maternos (idade, patologias maternas, número de gestações e de abortamentos prévios), dados relativos à gestação atual (gemelaridade, patologias da gravidez, vigilância, alterações ecográficas e serológicas, eventos sentinela), relativos ao parto (tipo de trabalho de parto, parto eutócico ou distócico, presença de corioamnionite clínica ou histológica) e ao recém-

nascido (idade gestacional, gênero, peso ao nascimento, índice de Apgar aos 1, 5 e 10 minutos e necessidade de reanimação para além dos 10 minutos).^{3,10}

Graus de encefalopatia hipóxico-isquêmica

Tendo em conta o critério B do Consenso Nacional de Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal³, a população de estudo cinge-se a recém-nascidos com EHI moderada a grave.

Avaliação da disfunção multiorgânica

Para a classificação da gravidade da disfunção multiorgânica, e para efeitos de reprodutibilidade do estudo de Miguel Alsina *et al*, *The Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Correlates With Multiple Organ Dysfunction in the Hypothermia Era*,¹ foi usado como base a escala desenhado pelos autores. Este consiste numa escala assimétrica, adaptada da escala PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction score*) (**Anexo 4**),³¹ e avalia seis sistemas de órgãos (cardiovascular, renal, respiratório, hematológico, hepático e equilíbrio ácido-base/HE), dividindo-os em três estádios (**Anexo 5**).

Relativamente à avaliação da função cardíaca, não constam do consenso utilizado marcadores obrigatórios.³ Assim, não havendo registos consistentes de troponina T, foi utilizado o ecocardiograma como parâmetro de avaliação de função cardíaca, realizado nestes doentes de forma regular. Para tal, foram consultados os relatórios dos ecocardiogramas realizados em cada RN, e a função cardíaca foi classificada genericamente como boa, razoável ou má.^{24,26} (**tabela I**).

Dada a inexistência, de igual modo, de registos da atividade da protrombina, optou-se pela substituição deste indicador pelo tempo de protrombina (TP). Tendo em conta o intervalo normal deste tempo ($13,0 \pm 1,43$ segundos)³², assumiu-se como normal valores $\leq 14,43$ segundos, considerando-se como atingimento ligeiro valores até 1,5 vezes o limite superior do normal (LSN), atingimento moderado valores até 2 vezes o LSN e atingimento severo valores superiores a 2 vezes o LSN (**tabela I**).

Para a avaliação da frequência da disfunção de cada órgão, assumiu-se como disfunção as pontuações de 1 a 20, sendo que os classificados com 0 (zero) não apresentavam envolvimento do órgão em questão. Os dados foram recolhidos de modo retrospectivo e são relativos aos primeiros 4 dias de vida; para cada variável, foi selecionado o valor que mais se distanciava do intervalo da normalidade. No caso de ausência de registos de um determinado dia, as variáveis numéricas em falta foram obtidas através do cálculo da média do dia anterior e do dia seguinte.

Tabela I – Escala de disfunção multiorgânica de Miguel Alsina *et al*¹, adaptada

	0	1	10	20
Cardiovascular				
Função cardíaca global	Normal e	Razoável ou	Má ou	
Suporte inotrópico	Não	Um fármaco < 24h	Um fármaco >24h	≥ 2 fármacos
Renal				
Creatinina plasmática (mg/dL)	<1 e	1-1,25 ou	1,26-1,5 ou	>1,5 ou aumento de ≥ 0,3 em 24h ou
Diurese (ml/kg/h)	≥1 e	0,99 – 0,51	≤ 0,5	
TSR	Não			Sim
Respiratório				
Suporte respiratório	Não	VNI ou cânula nasal de alto fluxo ou VM < 24h ou FiO ₂ 0,4 ou ≥0,4 por <24h	VM ≥24h ou FiO ₂ ≥0,4 e por ≥24h	Óxido nítrico ou Ventilação oscilatória de alta frequência
Hematológico				
Contagem leucocitária (x10³/μL)				
Limite inferior	≥4,5 e	<4,5 ou		
Lim superior	≤30 e	>30		
Plaquetas (x10³/μL)	≥150 e	149-51 ou	50-21 ou	≤20 ou
aPTT (segundos)	≤45 e	>45 ou		
CP ou PFC (unidades)	0	≤2 em 24h	>2 em 24h	≥4 em 24h
Hepático				
AST ou ALT (UI/L)	<100 e	≥100 ou	≥500 ou	≥1000 ou
TP (segundos)	≤ 14,43	≤ 1,5 x LSN	>1,5 e ≤ 2x LSN	> 2 x LSN
pH e distúrbios HE				
pH				
Limite superior	≤7,45 e	7,46-7,55 ou	7,56-7,59 ou	≥7,6 ou
Limite inferior	≥7,35 e	7,34-7,20 ou	7,19-7,11 ou	≤7,10
Sódio (mmol/L)				
Limite superior	≤145 e	146-159 ou	≥160 ou	
Limite inferior	≥135 e	134-121 ou	≤120 ou	
Potássio (mmol/L)				
Limite superior	≤5,5 e	5,6-6,4 ou	≥6,5 ou	
Limite inferior	≥3,5 e	3,4 – 2,6 ou	≤2,5 ou	
Cálcio ionizado (mmol/L)				
Limite superior	≤1,3 e	1,31-1,49 ou	≥1,5 ou	
Limite inferior	≥1	0,99 – 0,71	≤0,7	

TSR = terapia de substituição renal; VNI = ventilação não invasiva; VM = ventilação mecânica; aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativada; CP = concentrados de plaquetas; PFC = plasma fresco congelado; TP = tempo de protrombina

Considerações éticas

O presente trabalho foi submetido para aprovação pelo Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI), pela Comissão de Ética para a Saúde (CES) e pelo Presidente do Conselho Administrativo do Centro Hospitalar do Porto (CHP), tendo sido obtido um parecer favorável por parte de todas entidades para a colheita de dados (**Anexo 6**).

Recolha de dados e análise estatística

Estes dados foram recolhidos de bases de dados informatizadas com processos eletrónicos, recorrendo-se aos sistemas AIDA, PCE e SECTRA do hospital. Posteriormente, os dados foram codificados e inseridos de forma anónima em folha de cálculo de Excel para análise estatística, recorrendo-se ao programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 25.

As comparações entre os grupos foram feitas usando o teste-t para amostras independentes e o teste-t para amostras emparelhadas, sendo considerado um nível de significância de 0,05. Para as relações entre variáveis categóricas, foi usado o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram submetidos a hipotermia induzida 30 doentes, 13 dos quais foram classificados como EHI moderada (43,3%), sendo os restantes 17 (56,7%) casos de EHI grave.

A tabela do **Anexo 7** enumera os dados perinatais recolhidos, bem como a respetiva análise estatística. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com EHI moderada e grave no índice de Apgar aos 1, 5 e 10 minutos e no número de mortes. Assim, o índice de Apgar é significativamente menor no grupo de RN com EHI grave, e a mortalidade é significativamente maior nestes.

Dos RN incluídos no protocolo, 7 (23,3%) faleceram, todos com EHI grave (**Anexo 7**). Um dos RN faleceu no terceiro dia de hipotermia, dado o percurso inexorável da sua condição.

O grupo de diagramas caixa e fio da **figura 1** demonstra a relação entre o grau de EHI e a gravidade da DMO, obtida pela pontuação total de disfunção de cada órgão para cada dia. Embora se verifiquem *outliers* estatísticos, observa-se a tendência de aumento da mediana da pontuação total de DMO com a gravidade da EHI, exceto no dia 3. Porém, as diferenças de pontuação entre os dois graus de EHI não são significativas: no primeiro dia, o p é de 0,412; no segundo, 0,422 e no terceiro, atinge os 0,482, sendo o menor valor de p registado no quarto dia (0,286).

A média da pontuação para cada dia, por grau de EHI, foi também calculada (**tabela II**), obtendo-se, de igual forma, uma tendência, ainda que sem significado estatístico, para pontuações mais altas no grupo da EHI grave.

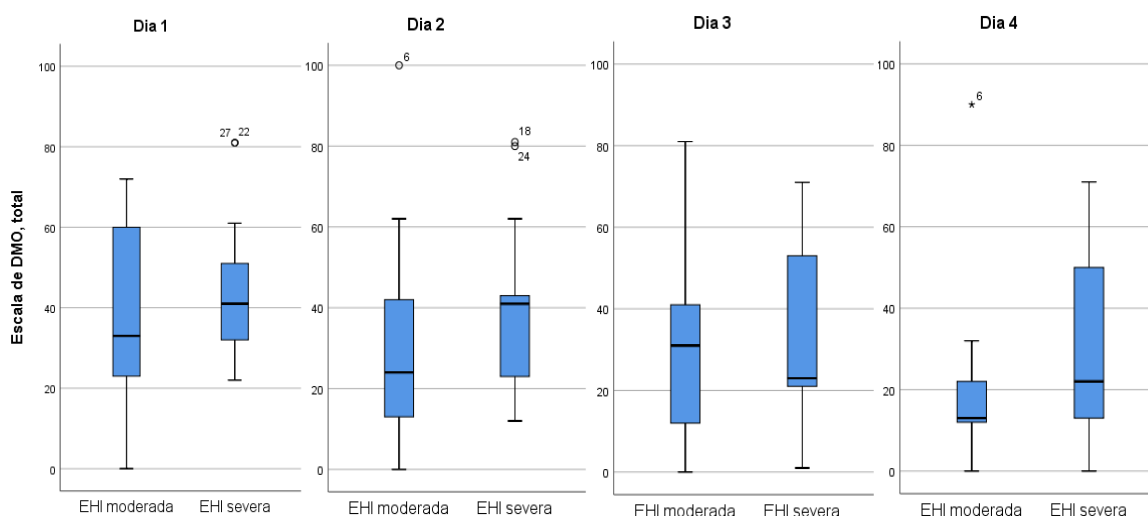


Figura 1 - Pontuação total de DMO, nos dias de estudo, de acordo com o grau de EHI.

Tabela II – Pontuações totais de DMO, por dia e por grupo de EHI.

Dias	Descritivos	Pontuação total de DMO		
		EHI moderada	EHI grave	Valor de <i>p</i>
Dia 1	Média (DP)	39,46 ± 21,62	45,65 ± 19,03	0,412
	Mediana (IQR)	33 (39)	41 (24)	
Dia 2	Média (DP)	32,46 ± 27,20	39,65 ± 21,18	0,422
	Mediana (IQR)	24 (35)	41 (30)	
Dia 3	Média (DP)	27,85 ± 21,30	33,59 ± 22,27	0,482
	Mediana (IQR)	31 (30)	23 (41)	
Dia 4	Média (DP)	20,69 ± 22,80	29,53 ± 21,45	0,286
	Mediana (DP)	13 (15)	22 (39)	

DP = desvio padrão; IQR = amplitude interquartil

No que concerne ao *timing* de instalação da DMO, a **tabela III** e a **figura 2** são esclarecedoras: o dia 1 apresenta uma média de pontuação total de 42,97 ± 20,07, o dia 2 de 36,53 ± 23,81, o dia 3 de 31,10 ± 21,67 e o último dia de 25,70 ± 22,11. Esta tendência descendente é estatisticamente significativa, assumindo um $p < 0,05$. Entre o dia 1 e 2, o nível de significância é de 0,045; entre o dia 2 e 3, de 0,006; entre o dia 3 e 4, de 0,018; entre o primeiro e último dia de hipotermia, $< 0,001$, sendo este valor também aplicável à comparação entre o primeiro e último dia de estudo.

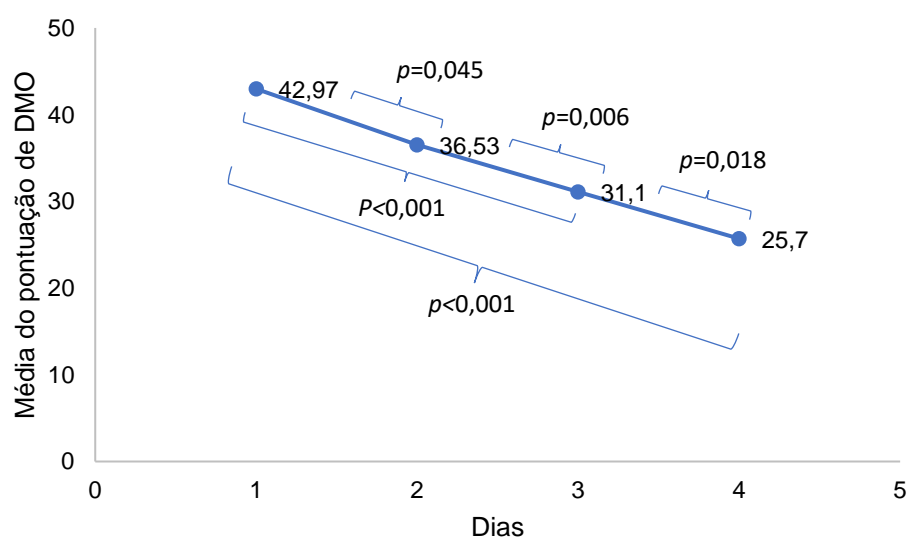


Figura 2 – Evolução da média da pontuação total da DMO por dia, em toda a amostra ($p < 0,05$).

Tabela III - Média e mediana das pontuações totais de DMO, por dia, em toda a amostra.

Pontuação total	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Média (DP)	42,97 ± 20,07	36,53 ± 23,81	31,10 ± 21,67	25,70 ± 22,11
Mediana (IQR)	37,50 (29)	31,50 (26)	26,50 (30)	17,50 (24)

DP = desvio padrão; IQR = amplitude interquartil

Sendo a avaliação do espectro da DMO nos RN com EHI submetidos a hipotermia induzida um dos objetivos primordiais deste estudo, urge estabelecer a prevalência de acometimento de cada sistema de órgãos avaliado na amostra. Globalmente, verifica-se que o equilíbrio ácido-base/HE e o sistema respiratório são os sistemas mais afetados pelo insulto hipóxico nesta população, verificando-se atingimento em todos os doentes nos primeiros 3 dias de vida (**figura 3**). Atentando no primeiro dia de vida, o sistema hepático, precedido pelo sistema respiratório e pelo equilíbrio ácido-base/HE, ocupa também um lugar cimeiro (93,1% dos RN), sendo seguido pelo sistema renal (85,2%), cardiovascular (63%) e, por fim, o hematológico (62,1%) (**tabela IV**).

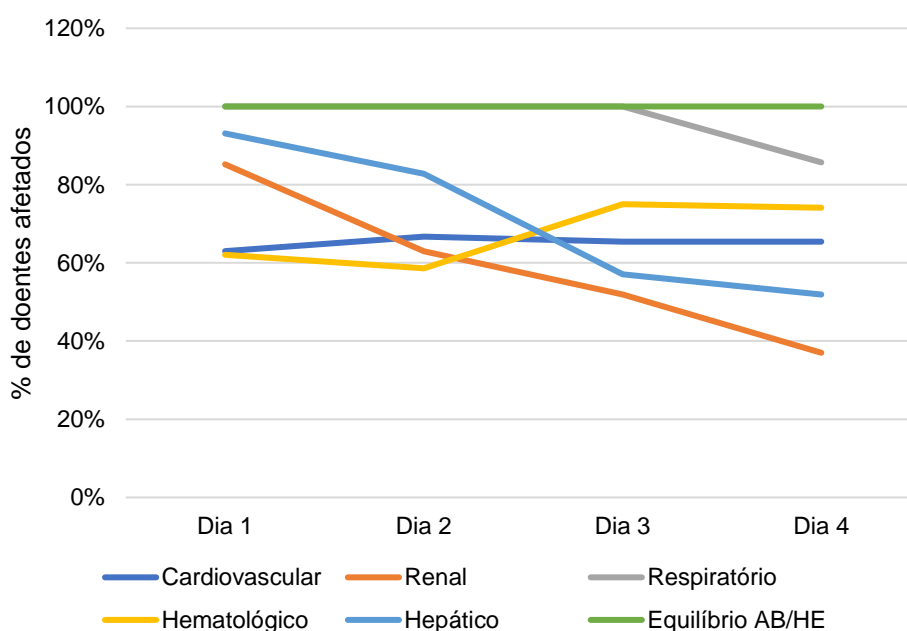


Figura 3 – Percentagem de doentes afetados em cada sistema de órgãos, por dia.

Dos sistemas estudados, o equilíbrio ácido-base/HE, o respiratório e o cardiovascular demonstram uma frequência de atingimento relativamente estável. Já os sistemas hepático e renal apresentam um perfil de acometimento descendente ao longo do período de hipotermia, enquanto a disfunção hematológica sofre um aumento.

Entre o primeiro e último dia de hipotermia (terceiro dia de estudo), verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da disfunção renal ($p=0,004$) e hepática ($p=0,001$). Quando comparados o primeiro e quarto dia de estudo, constata-se uma diminuição com significado estatístico da percentagem de doentes com acometimento respiratório ($p=0,043$) e hepático ($p=0,048$). Todas as outras variações registadas não são estatisticamente significativas (**tabela IV**).

Tabela IV – Percentagem de doentes afetados em cada sistema de órgãos, por dia ($p<0,05$).

	% de doentes afetados				Valor de p (dia 1 e dia 3)	Valor de p (dia 1 e dia 4)
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4		
Cardiovascular	63%	66,7%	65,4%	65,4%	0,327	0,327
Renal	85,2	63	51,9	37	0,004	0,056
Respiratório	100	100	100	85,7	a.	0,043
Hematológico	62,1	58,6	75	74,1	0,264	0,327
Hepático	93,1	82,8	57,1	51,9	0,001	0,048
Equilíbrio ácido-base/HE	100	100	100	100	a.	a.

A negrito, encontram-se os valores de p com significado estatístico.
a. Não foi possível o cálculo do valor de p , uma vez que o desvio é 0.

Tendo em conta os objetivos do presente trabalho, é também de interesse a determinação da correlação entre a gravidade da EHI e o número de sistemas de órgãos afetados. Na população estudada, nenhum RN apresentava unicamente lesão cerebral. De facto, todos os RN demonstravam acometimento de pelo menos 3 sistemas de órgãos (**tabela V**). O número mais baixo de órgãos afetados (3) foi mais frequente nos casos de EHI moderada. 40,7% dos RN apresentava disfunção de todos os seis sistemas de órgãos estudados, sendo a percentagem de 36,4% registada no grupo de EHI moderada e de 43,8% no grupo de EHI grave. Mais uma vez, estas diferenças não demonstraram significância a nível estatístico.

Tabela V – Número de órgãos afetados, na amostra e por grau de EHI.

Número de órgãos	Global	EHI moderada	EHI grave	Valor de p
3	7,4%	9,1%	6,3%	1,000
≥3	100%	100%	100%	
≤5	59,3%	63,6%	56,3%	
6	40,7%	36,4%	43,8%	

A frequência de envolvimento orgânico específico, de acordo com a gravidade da EHI, foi, de igual modo, analisada (**figura 4**). O acometimento cardiovascular demonstrou ser maior na EHI moderada, à semelhança do hematológico. A nível renal e hepático, a tendência revelou-se inversa: quanto maior a gravidade de EHI, maior a percentagem de doentes afetados. Já a nível respiratório e no equilíbrio ácido-base/HE, ambos os grupos eram acometidos de modo semelhante. Não houve diferenças com significado estatisticamente significativo em nenhum dos grupos, para cada órgão (**Anexo 8**).

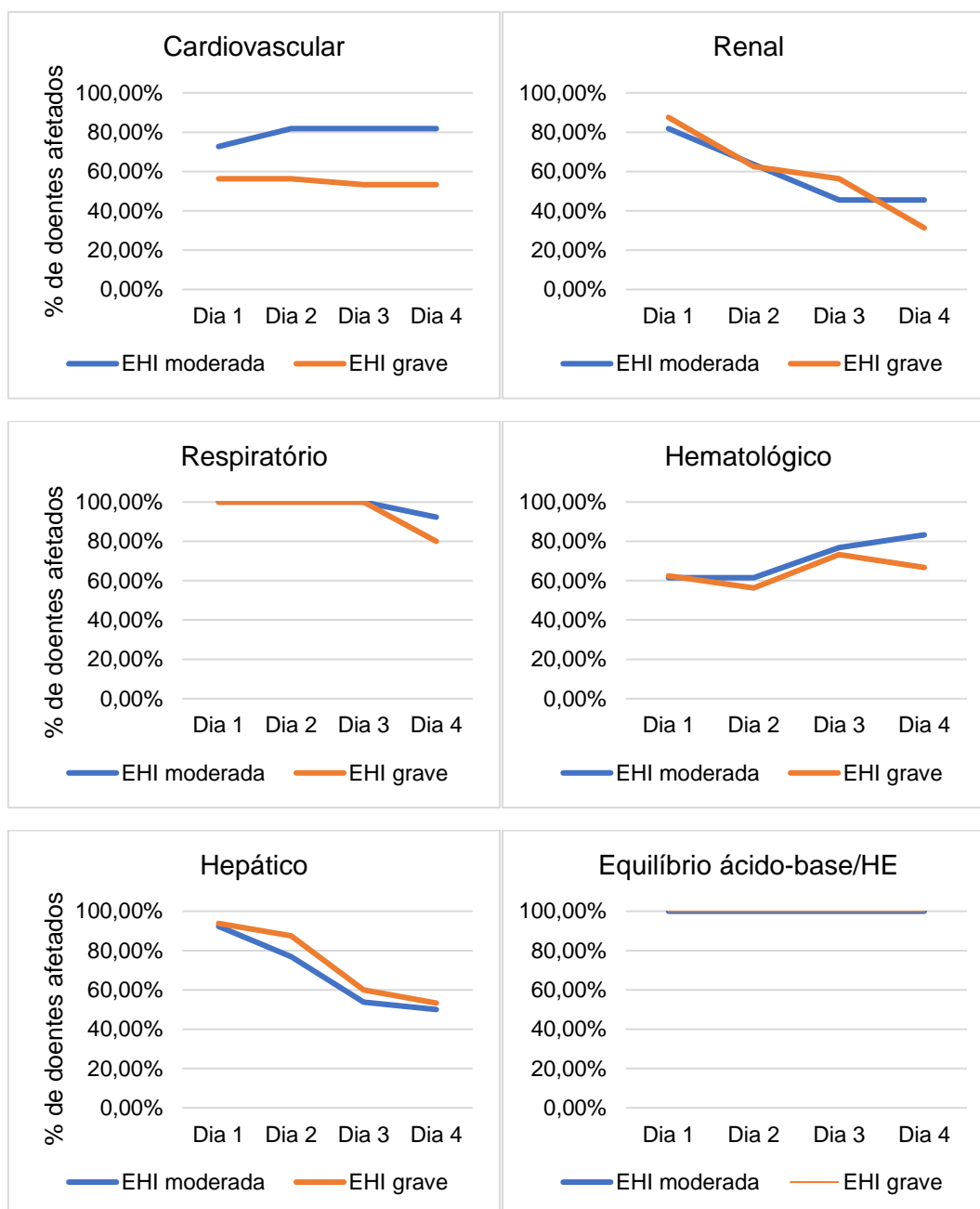


Figura 4 – Frequência de envolvimento orgânico específico, de acordo com a gravidade da EHI.

Por fim, foi avaliada a correlação da gravidade da EHI com a gravidade de disfunção de cada órgão, em cada dia (**tabela VI**).

Tabela VI - Relação da gravidade da EHI com a gravidade de disfunção de cada órgão ($p < 0,05$).

Sistema de órgãos	Pontuação de disfunção, média			Valor de p
	Global	EHI moderada	EHI grave	
Cardiovascular				
Dia 1	6,26 ± 8,26	6,67 ± 8,88	7,00 ± 7,88	0,919
Dia 2	7,48 ± 8,02	7,50 ± 8,66	7,45 ± 7,69	0,542
Dia 3	7,04 ± 7,57	6,67 ± 7,79	7,45 ± 7,69	0,387
Dia 4	7,48 ± 8,02	5,92 ± 7,87	9,18 ± 8,21	0,137
Renal				
Dia 1	4,91 ± 6,24	7,08 ± 7,40	2,55 ± 3,70	0,025
Dia 2	8,83 ± 9,56	8,42 ± 10,23	9,27 ± 9,25	0,904
Dia 3	6,22 ± 8,83	5,08 ± 7,93	7,45 ± 9,95	0,722
Dia 4	4,48 ± 7,81	1,75 ± 5,75	7,45 ± 8,89	0,129
Respiratório				
Dia 1	8,04 ± 3,80	6,25 ± 4,63	10,00 ± 0,00	0,002
Dia 2	10,00 ± 0,00	10,00 ± 0,00	10,00 ± 0,00	a.
Dia 3	10,00 ± 0,00	10,00 ± 0,00	10,00 ± 0,00	a.
Dia 4	7,87 ± 4,4	8,42 ± 3,70	7,27 ± 4,67	0,718
Hematológico				
Dia 1	0,96 ± 2,03	0,42 ± 0,52	1,55 ± 2,84	0,134
Dia 2	1,3 ± 4,11	2,08 ± 5,66	0,45 ± 0,52	0,556
Dia 3	1,87 ± 3,25	0,75 ± 0,45	3,09 ± 4,46	0,021
Dia 4	1,48 ± 2,73	1,58 ± 2,68	1,36 ± 2,91	0,813
Hepático				
Dia 1	5,39 ± 7,52	4,00 ± 6,15	6,91 ± 8,84	0,294
Dia 2	4,04 ± 6,17	4,67 ± 7,66	3,36 ± 4,27	0,988
Dia 3	1,78 ± 4,46	2,83 ± 6,09	0,64 ± 0,51	0,833
Dia 4	2,13 ± 4,79	3,67 ± 6,34	0,45 ± 0,52	0,387
Equilíbrio ácido-base/HE				
Dia 1	19,13 ± 2,88	18,33 ± 3,89	20,00 ± 0,00	0,739
Dia 2	5,04 ± 6,85	2,50 ± 3,50	7,82 ± 8,57	0,050
Dia 3	5,39 ± 6,20	4,83 ± 6,24	6,00 ± 6,40	0,976
Dia 4	3,04 ± 5,67	1,75 ± 2,60	4,45 ± 7,69	0,293

A negrito, encontram-se os valores de p com significado estatístico.

a. Não foi possível o cálculo do valor de p , uma vez que o desvio é 0.

A nível cardiovascular, o grupo de doentes com EHI grave, em comparação com o grupo com EHI moderada, teve sempre uma maior pontuação de disfunção, exceto no segundo dia, resultados estes sem significado estatístico.

A nível renal, os doentes com EHI grave apresentaram uma maior pontuação de disfunção no primeiro dia, não verificada nos restantes dias. Mais uma vez, estas variações não possuem significado estatístico.

A nível respiratório, os doentes com EHI grave tiveram uma pontuação de disfunção significativamente maior ($p=0,002$) no primeiro dia, não se constatando relevância estatística nos restantes dias.

O sistema hematológico, nos doentes com EHI grave, teve um envolvimento mais severo no terceiro dia, com nível de significância de 0,021. No segundo e quarto dia, em comparação com os doentes com EHI moderada, a pontuação de disfunção foi menor, sem significado estatístico.

O envolvimento hepático demonstrou-se tendencialmente mais marcado nos indivíduos com EHI moderada, constituindo o primeiro dia uma exceção. Nenhuma das variações apresenta significado estatístico.

O comprometimento do equilíbrio ácido-base/HE foi mais sério no grupo de EHI grave todos os dias, ainda que esta tendência não seja estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

Da literatura consultada, foi encontrado apenas um estudo a relacionar a gravidade de EHI com a gravidade da DMO, durante o tratamento com hipotermia induzida.¹ A proposta do presente trabalho foi baseada no referido estudo, motivo pelo qual se torna pertinente a comparação dos resultados obtidos com as conclusões retiradas por Miguel Alsina *et al.*

Em resposta ao objetivo primordial deste trabalho, globalmente, constata-se haver um aumento da pontuação total de DMO com a gravidade da EHI, apesar de os *outliers* estatísticos e a amostra pequena condicionarem a significância destes achados. Esta tendência também se verificou, embora com significado estatístico, no estudo de Miguel Alsina *et al.*, no qual o grupo de doentes com EHI grave apresentava maiores pontuações de DMO.¹

Foi ainda avaliada a correlação da gravidade da EHI com a gravidade de disfunção de cada órgão, em cada dia, tendo-se verificado um aumento tendencial da pontuação média de DMO com o grau de EHI apenas a nível cardiovascular e hidroeletrólítico, sem significado estatístico. A nível renal e respiratório, esta associação só foi observada no primeiro dia, e a nível hematológico, apenas no terceiro. O envolvimento hepático foi mais marcado na EHI moderada. Assim, não é possível retirar conclusões a este nível. No estudo de Miguel Alsina *et al.*, cada um dos seis órgãos avaliados apresentava envolvimento mais marcado no grupo da EHI grave.¹

O número de órgãos extracerebrais afetados varia com a gravidade da EHI. Em primeiro lugar, importa mencionar que todos os RN apresentavam algum tipo de DMO – pelo menos 3 órgãos estavam envolvidos em todos os indivíduos avaliados. Isto reforça o consenso atual de que a disfunção multiorgânica é uma característica constante do síndrome pós-asfíxico neonatal²⁴ e é compatível com o resultado obtido por Miguel Alsina *et al.* (cerca de 90% dos doentes exibiam alteração em 3 a 6 órgãos).¹

Os casos com menor número de órgãos afetados eram doentes com EHI moderada. Na população total, 40,7% dos RN revelavam acometimento de todos os órgãos estudados, atingindo esta percentagem o valor de 43,8% no grupo com EHI grave. Assim, encontrou-se uma associação entre a gravidade de EHI e o número de órgãos afetados, facto este corroborado pelo estudo de Miguel Alsina *et al.*¹

A avaliação do espectro da DMO nos RN com EHI durante o tratamento com hipotermia induzida motivou, de igual modo, a realização deste estudo. Assim, verificou-se que, globalmente, o equilíbrio ácido-base/HE e o sistema respiratório foram os sistemas mais

frequentemente atingidos. Relativamente às alterações do equilíbrio ácido-base/HE, constatou-se que a acidose grave, sendo um critério de inclusão no protocolo de hipotermia, esteve presente na totalidade dos doentes. Porém, há que admitir um viés introduzido na avaliação da percentagem de doentes com disfunção respiratória. Verificou-se que a grande maioria dos RN foi submetido a algum tipo de suporte ventilatório. No entanto, é de notar que alguns destes doentes iniciaram este suporte como medida de segurança associada ao tratamento com hipotermia. Assim, a percentagem de doentes com acometimento respiratório pode estar sobrestimada. No estudo de Miguel Alsina *et al*, verificou-se estes serem também os sistemas mais afetados. No entanto, o acometimento respiratório foi mais frequente, não havendo qualquer comentário ou discussão relativos a este aspeto.¹

Atentando no primeiro dia de vida, no qual se verifica a maior gravidade de DMO, constata-se que a disfunção hepática (93,1%) sucede o envolvimento anteriormente descrito, que acometeu 100% dos doentes. No entanto, esta percentagem poderá estar sobrestimada, dado que foram incluídos no diagnóstico de disfunção hepática doentes com elevação isolada da AST. Esta é uma enzima de citólise não específica, podendo estar aumentada também em situações de lesão miocárdica ou musculoesquelética³³, frequentemente presentes em situações de EHI. Introduzindo-se a correção a este parâmetro isolado, a percentagem diminuiria para 82,8%.

Ainda no primeiro dia, salienta-se a elevada frequência de disfunção renal (85,2%), e menos notória a disfunção cardiovascular (63%). O diagnóstico de atingimento renal no primeiro dia baseou-se essencialmente na oligoanúria; contudo, esta pode advir de outras condicionantes, nomeadamente a restrição hídrica realizada sempre nestes doentes. Relativamente à disfunção miocárdica, a avaliação ecográfica não foi realizada de forma sistemática no primeiro dia, tendo o suporte inotrópico, nestas situações, sido iniciado apenas por critérios clínicos. Para além disso, a determinação da troponina T como marcador coadjuvante de lesão miocárdica foi realizada apenas em alguns doentes, não tendo sido um dado contemplado na avaliação da disfunção deste órgão.

Finalmente, o dano hematológico foi o menos frequente no primeiro dia, correspondendo a apenas 62,1% dos casos avaliados. Contrariamente à tendência observada na maioria dos sistemas avaliados, o atingimento do sistema hematológico apresentou um perfil ascendente, especialmente à custa da trombocitopenia, podendo este aspeto ser secundário ao próprio tratamento.³

Outros estudos relativos ao espectro da DMO foram realizados, nomeadamente o de Martín-Ancel *et al*², o de P. Shah *et al*⁶ e o de Ramesh Pattar *et al*²⁵. O primeiro estudo reportou um envolvimento renal em 42% dos doentes, respiratório em 26% e cardiovascular em 29%.² Estas percentagens não são compatíveis com as observadas no presente estudo. Porém, estas desigualdades poderão dever-se às diferenças nos critérios empregues para definir cada um dos envolvimento e ao facto de todo o *setting* desta investigação ter ocorrido no período pré-hipotermia (1995). No estudo de P. Shah, o envolvimento respiratório foi o mais frequente (86%), seguido do hepático (85%), renal (70%) e cardiovascular (62%).⁶ Esta distribuição é bastante semelhante à registada no presente estudo, não obstante o facto de os distúrbios ácido-base e hidroeletrólíticos não terem sido avaliados. A similaridade observada estará relacionada, pelo menos em parte, com os critérios usados, que são idênticos em ambos os estudos. Por fim, Pattar *et al* avaliaram a incidência da DMO no contexto de asfíxia perinatal. À semelhança do presente estudo, o sistema respiratório foi o mais frequentemente afetado, para além do SNC, sendo o envolvimento hematológico o menos reportado, com uma frequência de 5,2% de todos os casos²⁵. É de notar que esta percentagem é bastante inferior à obtida na população do CMIN (62,1%); porém, a hipotermia, que não foi realizada na amostra do estudo de Pattar *et al*, pode atuar como fator confundidor. De facto, o próprio tratamento com hipotermia induzida pode acarretar trombocitopenia, ainda que ligeira.³

Quando avaliada a frequência específica de atingimento de cada órgão por grau de encefalopatia, não é universal a tendência de aumento de percentagem de casos afetados com o aumento do grau de encefalopatia. A percentagem de doentes acometidos foi maior na EHI grave apenas a nível renal e hepático. Os acometimentos cardiovascular e hematológico revelaram-se mais frequentes na disfunção neurológica moderada, enquanto que o sistema respiratório e equilíbrio ácido-base/HE foi semelhante em ambos os grupos. Nenhuma destas diferenças foi estatisticamente significativa, não permitindo retirar conclusões neste parâmetro. No estudo de Miguel Alsina *et al*, cada um dos órgãos avaliados revelou um atingimento mais frequente com o aumento do grau da EHI.¹

Deste estudo, ainda é possível retirar outra conclusão: o perfil descendente da pontuação total da DMO ao longo dos quatro dias de estudo sugere uma instalação da DMO no primeiro dia de vida, após o insulto asfíxico. Esta propensão é estatisticamente significativa e corrobora o efeito benéfico da hipotermia induzida em outros órgãos que não o SNC,⁵ tendo sido também constatada no estudo de Miguel Alsina *et al*.¹

À semelhança de vários outros estudos, este não é isento de limitações. Em primeiro lugar, o seu carácter retrospectivo constitui uma fonte de viés *a priori*: implica uma análise de dados

registados por terceiros, cuja fiabilidade não é confirmável. Por outro lado, o tempo curto condicionou uma amostra pequena, o que dificulta a compensação dos *outliers* estatísticos e a obtenção de resultados estatisticamente significativos.

A escala não validada poderia também comprometer a fiabilidade do estudo; no entanto, tendo em conta que não pretende determinar um prognóstico, mas apenas uma comparação, não interfere particularmente com os resultados obtidos.

Ainda no que concerne à escala de DMO empregue, e tendo em conta o seu uso para fins de reprodutibilidade do estudo que o desenhou, a inexistência de marcadores como os valores de troponina T e a atividade da protrombina levou à necessidade de readaptação desta escala, o que amputa a comparabilidade dos resultados obtidos.

Mesmo assim, a escala utilizada tem as suas vantagens: construído à base de valores analíticos e parâmetros ecográficos, não é propensa a subjetividade, pelo que os resultados não dependem do observador/examinador. Para além disso, a sua simplicidade e facilidade de interpretação torna a sua aplicação mais fluida e, eventualmente, mecânica, constituindo, por isso, uma ferramenta útil para a avaliação da DMO.

CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou uma correlação, ainda que sem significado estatístico, da gravidade da EHI com a DMO, quer a nível de gravidade global da DMO, quer a nível do número de órgãos acometidos.

Constatou-se também que a DMO constitui, ainda, uma entidade essencial da asfixia perinatal, dado que todos os casos estudados apresentavam algum tipo de disfunção de órgão extracerebral. Verificou-se que, nesta população, o equilíbrio ácido-base/HE, o sistema respiratório e o hepático foram os sistemas mais afetados, embora se admita uma sobrestimação das percentagens de acometimento.

A amostra reduzida comprometeu a capacidade de obtenção de resultados estatisticamente significativos, dificultando a retirada de conclusões concisas em relação ao estudo conduzido. Para a compensação dos *outliers* estatísticos, seria necessário prolongar o estudo no tempo.

Propostas futuras

Tendo em conta a introdução recente da hipotermia induzida em Portugal, e considerando uma possível escala de aprendizagem na sua aplicação e avaliação dos RN submetidos a esse processo, há interesse na continuação do estudo ou mesmo na sua extensão a uma maior escala. Para apreciação da extensão da DMO a curto e longo prazo, poder-se-ia inclusivamente aumentar o período de avaliação para além dos quatro primeiros dias de vida. No entanto, há espaço para melhorias na escala de DMO empregue.

A medição de troponinas e outras enzimas cardíacas durante o período de hipotermia seria pertinente, para que a escala pudesse ser mais completa. De facto, as troponinas, a CK-MB e o pró-BNP aumentam a capacidade de diagnóstico de lesão miocárdica, funcionando ainda como indicadores de prognóstico na sequência de um insulto hipóxico-isquémico.²⁶ A nível da avaliação da disfunção renal, haveria interesse em avaliar biomarcadores renais, como a β 2-microglobulina, por exemplo. A prática clínica atual baseia a definição de lesão renal aguda (LRA) em critérios e biomarcadores subótimos. No entanto, existem marcadores, como a cistatina C urinária e a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), que apresentam boa capacidade de predição da LRA no contexto de uma encefalopatia neonatal.²⁸ Aconselha-se, de igual modo, a definição de novos critérios para disfunção respiratória que não se baseiem apenas na necessidade de suporte respiratório, e salienta-se a importância do uso de outros marcadores, nomeadamente o rácio AST/ALT, para aumentar a especificidade de diagnóstico de lesão hepática.³³

ANEXOS

Anexo 1 – Classificação da EHI de Sarnat e Sarnat

Característica	Estádio 1 (leve)	Estádio 2 (moderada)	Estádio 3 (severa)
Nível de consciência	Hiperalerta	Letárgico	Estupor ou coma
Atividade	Normal	Diminuída	Ausente
Controlo neuromuscular			
Tónus muscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Postura	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração intermitente
Reflexos miotáticos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos ou ausentes
Reflexos primitivos ou complexos			
Sucção	Fraco	Fraco ou ausente	Ausente
Moro	Forte	Fraco	Ausente
Tónico cervical	Ligeiro	Forte	Ausente
Função autonómica			
Pupilas	Midríase	Miose	Variável
Frequência cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variável
Convulsões	Ausência	Comuns	Incomuns

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696. doi:10.1001/archneur.1976.00500100030012

Anexo 2 – Classificação da EHI de Levene

Característica	Leve	Moderada	Severa
Nível de consciência	Irritabilidade	Letargia	Coma
Tónus muscular	Hipotonia	Hipotonia marcada	Hipotonia grave
Postura	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração intermitente
Convulsões	Não	Sim	Prolongadas
Sucção/Respiração	Sucção pobre	Incapacidade de sucção	Incapacidade de respiração espontânea sustentada

Agarwal R, Jain A, Deorari AK, Paul VK. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates. *Indian J Pediatr.* 2008;75(2):175-180. doi:10.1007/s12098-008-0026-5

Anexo 3 – Escala de Thompson para a EHI

Sinal	Pontuação			
	0	1	2	3
Tónus muscular	Normal	Hipertónico	Hipotónico	Flácido
Nível de consciência	Normal	Hiperalerta/olhar fixo	Letárgico	Coma
Convulsões	Não	Infrequentes (<3 por dia)	Frequentes (> 2 por dia)	
Postura	Normal	<i>Fisting</i> /pedalar	Flexão distal forte	Descerebração
Reflexo de Moro	Normal	Parcial	Ausente	
Preensão	Normal	Fraca	Ausente	
Sucção	Normal	Fraca	Ausente (± mordidas)	
Respiração	Normal	Hiperventilação	Apneia breve	Ventilação por pressão positiva intermitente
Fontanela	Normal	Cheia, mas não tensa	Tensa	

Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. 1997;(Table 1).

Anexo 4 – Score PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)

Sistema	Pontuação			
	0	1	10	20
Neurológico				
Esca la de coma de Glasgow	12-15 e	7-11	4-6	3
Reações pupilares	Ambas reativas		Ambas fixas	
Cardiovascular				
Frequência cardíaca (bpm)				
<12 anos	≤195		>195	
≥12 anos	≤150 e		>150 ou	
Tensão arterial sistólica (mmHg)				
<1 mês	>65		35-65	<35
≥1 mês <1 ano	>75		37-75	<35
≥1 ano <12 anos	>85		45-85	<45
≥12 anos	>95		55-95	<55
Renal				
Creatinina (mg/dL)				
<7 dias	<1,59		≥1,59	
≥7 dias <1ano	<0,62		≥0,62	
≥1 ano <12 anos	<1,13		≥1,13	
≥12 anos	<1,59		≥1,59	
Respiratório				
Rácio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>70 e		≤70 ou	
PaCO ₂	≤90 e		>90	
Ventilação mecânica	Sem ventilação	Ventilação		
Hematológico				
Contagem leucocitária (x10 ³ /μL)	≥4,5 e	1,5-4,4 ou	<1,5	
Plaquetas (x10 ³ /μL)	≥35 e	<35		
Hepático				
AST sérica (UI/L)	<950 e	≥950		
Tempo de protrombina, %	>60%	≤60%		

Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Mak.* 1999;19(4):399-410. doi:10.1177/0272989X9901900408

Anexo 5 – Escala de DMO de Miguel Alsina *et al*

	0	1	10	20
Cardiovascular				
Troponina T (µg/L)	<0,1 e	0,1-0,243 ou	≥0,244 ou	
Suporte inotrópico	Não	Um fármaco < 24h	Um fármaco >24h	≥ 2 fármacos
Renal				
Creatinina plasmática (mg/dL)	<1 e	1-1,25 ou	1,26-1,5 ou	>1,5 ou aumento de ≥ 0,3 em 24h ou
Diurese (ml/kg/h)	≥1 e	0,99 – 0,51	≤ 0,5	
TSR	Não			Sim
Respiratório				
Suporte respiratório	Não	VNI ou cânula nasal de alto fluxo ou VM < 24h ou FiO ₂ 0,4 ou ≥0,4 por <24h	VM ≥24h ou FiO ₂ ≥0,4 e por ≥24h	Óxido nítrico ou Ventilação oscilatória de alta frequência
Hematológico				
Contagem leucocitária (x10³/µL)				
Limite inferior	≥4,5 e	<4,5 ou		
Lim superior	≤30 e	>30		
Plaquetas (x10³/µL)	≥150 e	149-51 ou	50-21 ou	≤20 ou
aPTT (segundos)	≤45 e	>45 ou		
CP ou PFC (unidades)	0	≤2 em 24h	>2 em 24h	≥4 em 24h
Hepático				
AST ou ALT (UI/L)	<100 e	≥100 ou	≥500 ou	≥1000 ou
Atividade da protrombina (%)	>60	≤ 60	<40	≤20
pH e distúrbios HE				
pH				
Limite superior	≤7,45 e	7,46-7,55 ou	7,56-7,59 ou	≥7,6 ou
Limite inferior	≥7,35 e	7,34-7,20 ou	7,19-7,11 ou	≤7,10
Sódio (mmol/L)				
Limite superior	≤145 e	146-159 ou	≥160 ou	
Limite inferior	≥135 e	134-121 ou	≤120 ou	
Potássio (mmol/L)				
Limite superior	≤5,5 e	5,6-6,4 ou	≥6,5 ou	
Limite inferior	≥3,5 e	3,4 – 2,6 ou	≤2,5 ou	
Cálcio ionizado (mmol/L)				
Limite superior	≤1,3 e	1,31-1,49 ou	≥1,5 ou	
Limite inferior	≥1	0,99 – 0,71	≤0,7	

TSR = terapia de substituição renal; VNI = ventilação não invasiva; VM = ventilação mecânica; aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativada; CP = concentrados de plaquetas; PFC = plasma fresco congelado. Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A. The Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Correlates with Multiple Organ Dysfunction in the Hypothermia Era. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):234-240. doi:10.1097/PCC.0000000000001068

Anexo 6 - Parecer do Conselho de Administração, do DEFI e da CES do CHP



Exma. Sra. Mariana Costa
Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a hipotermia induzida” – N/ REF.º 2018.064(058-DEFI/058-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais desta Instituição e tendo como Investigador Principal Mariana Costa, aluna do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
11 MAIO 2018


 Dr. PAULO BARBOSA	 Dr.ª ELIA GOMES
 Prof. Doutor JOSÉ BARROS	 Dr. RUI PEDROSO
 Inf.º EDUARDO ALVES	

Presidente
Diretor Clínico
Vogal Executiva
Vogal Executivo
Enfermeiro Chefe

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIM

Titulo: "Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a hipotermia induzida"	Ref.º: 2018.064(058-DEFI/058-CES)
	Investigador: Mariana Costa Aluna do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 4 MAIO 2018  _____ Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração
--	--

Em conformidade. Pode ser autorizado



Dr.ª Luísa Lobato
Diretora do DEFI
Luísa Lobato
Diretora do DEFI
26/04/2018

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 18.4.2018	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Correlação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquémica com a disfunção multiorgânica em recém-nascidos submetidos a hipotermia induzida"		Ref.º: 2018.064(058-DEFM058-CES)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Mariana da Silva Ramos da Costa – Estudante do 6º ano do MIM do ICBAS.

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Gonçalo Senhorães Senra.

Resultado da votação:

<p>PARECER FAVORÁVEL</p> <p>A deliberação foi aprovada por unanimidade.</p> <p>Pelo que se submete à consideração superior.</p> <p style="text-align: right;">Data 18.4.2018</p> <p style="text-align: right;">A Presidente da CES</p> <p style="text-align: right;"><i>Luisa Bernardo</i></p> <p style="text-align: right;">Dr.ª Luisa Bernardo</p>	<p>PARECER FAVORÁVEL</p> <p><i>[Assinatura]</i></p> <p>4 MAIO 2018</p> <p>Dr. SEVERO TORRES Assessor do Presidente do Conselho de Administração</p>
---	--

Anexo 7 – Dados perinatais e sua respetiva caracterização, de acordo com o grau de encefalopatia hipóxico-isquémica.

Dados perinatais	Global (n =30)	EHI moderada n=13 (43,3%)	EHI grave n=17 (56,7%)	Valor de p
Idade materna, média (desvio padrão) (anos)	30,55 ± 5,54	30,46 ± 6,35	30,62 ± 5,01	0,412
Gravidez múltipla, n (%)	2 (6,7 %)	1 (7,7%)	1 (5,9%)	0,850
Gravidez vigiada, n (%)	29 (96,7%)	12 (92,3%)	17 (100%)	0,260
Trabalho de parto espontâneo, n (%)	27 (90%)	12 (92,3%)	15 (88,2%)	0,724
Corioamniotite clínica, n (%)	4 (13,3%)	1 (7,7%)	3 (17,6%)	0,767
Corioamniotite histológica, n (%)	1 (3,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	
Evento sentinela, n (%)	28 (93,3%)	12 (92,3%)	16 (94,1%)	0,302
Outborn	21 (70%)	8 (61,5%)	13 (76,5%)	0,394
Cesariana de emergência, n (%)	22 (73,3%)	7 (53,8%)	15 (88,2%)	0,497
Idade gestacional, média (desvio padrão) (semanas)	38,63 ± 1,43	38,38 ± 1,26	38,82 ± 1,55	0,413
Género masculino, n (%)	15 (50%)	6 (46,2%)	9 (52,9%)	0,724
Peso ao nascimento, média (desvio padrão) (semanas)	3129,87 ± 478,57	3099,85 ± 538,19	3152,82 ± 443,37	0,770
Apgar 1 minuto, mediana (amplitude interquartil)	2 (2)	3 (3)	1 (2)	0,004
Apgar 5 minutos, mediana (amplitude interquartil)	4 (2)	5 (2)	4 (2)	0,028
Apgar 10 minutos, mediana (amplitude interquartil)	5 (2)	5,5 (1)	4 (1)	0,013
Necessidade de manobras de reanimação ≥10 min, n (%)	3 (10%)	2 (15,4%)	1 (5,9%)	0,407
pH na 1ª hora < 7,0, n (%)	22 (75,9%)	11 (84,6%)	11 (64,7%)	0,338
Tempo de internamento, média (dias)	15,55 ± 12,359	16,67 ± 8,948	14,76 ± 14,515	0,691
Mortes, n (%)	7 (23,3%)	0 (0%)	7 (41,2%)	0,007

A negrito, encontram-se os valores de p com significado estatístico.

Anexo 8 – Frequência de envolvimento orgânico específico, por grau de EHI.

Sistema de órgãos	% de doentes afetados							
	EHI moderada				EHI grave			
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Cardiovascular	72,7%	81,8%	81,8%	81,8%	56,3%	56,3%	53,3%	53,3%
Renal	81,8%	63,6%	45,5%	45,5%	87,5%	62,5%	56,3%	31,3%
Respiratório	100%	100%	100%	92,3%	100%	100%	100%	80%
Hematológico	61,5%	61,5%	76,9%	83,3%	62,5%	56,3%	73,3%	66,7%
Hepático	92,3%	76,9%	53,8%	50%	93,8%	87,5%	60%	53,3%
Equilíbrio ácido-base/HE	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Sistema de órgãos	Valor de <i>p</i>			
	Dia 1	Dia 2	dia 3	dia 4
Cardiovascular	0,403	0,179	0,142	0,142
Renal	0,697	0,954	0,598	0,472
Respiratório	a.	a.	a.	0,372
Hematológico	0,960	0,783	0,835	0,345
Hepático	0,884	0,471	0,754	0,870
Equilíbrio ácido-base/HE	a.	a.	a.	a.

a. Não foi possível o cálculo do valor de *p*, uma vez que o desvio é 0.

BIBLIOGRAFIA

1. Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A. The Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Correlates with Multiple Organ Dysfunction in the Hypothermia Era. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):234-240. doi:10.1097/PCC.0000000000001068
2. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127(5):786-793. doi:10.1016/S0022-3476(95)70174-5
3. Graça A, Pinto F, Vilan A, et al. Hipotermia Induzida No Tratamento Da Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica Neonatal - Consenso Nacional. *Secção Neonatol - SPP.* 2012;(1):1-26.
4. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2014;3(2):1-14. doi:10.7363/030269
5. Róka A, Vásárhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2007;96(8):1118-1121. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00361.x
6. Shah P. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):152F-155. doi:10.1136/adc.2002.023093
7. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: Can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J.* 2011;2(2):211-230. doi:10.1007/s13167-011-0100-3
8. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 Million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900. doi:10.1016/S0140-6736(05)71048-5
9. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):329-338. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
10. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F346-F358. doi:10.1136/archdischild-2015-309639
11. Endorsement SOF. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome , Second Edition Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome , Second Edition Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists ' Task Force on Neonatal Encephalopathy. 2014. doi:10.1542/peds.2014-0724
12. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Multimodality Imaging Findings. *RadioGraphics.* 2006;26(suppl_1):S159-S172. doi:10.1148/rg.26si065504
13. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696. doi:10.1001/archneur.1976.00500100030012
14. Agarwal R, Jain A, Deorari AK, Paul VK. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates. *Indian J Pediatr.* 2008;75(2):175-180. doi:10.1007/s12098-008-0026-5
15. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome.

1997;(Table 1).

16. Bhagwani D, Sharma M, Dolker S, Kothapalli S. To Study the Correlation of Thompson Scoring in Predicting Early Neonatal Outcome in Post Asphyxiated Term Neonates. 2016;10(May 2014):2014-2017. doi:10.7860/JCDR/2016/22896.8882
17. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(3):628-636. doi:10.1016/S0029-7844(03)00574-X
18. Nadu T, Kamakoti K, Nadu T. Prognostic Value of Resistive Index in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. 2016:1079-1082.
19. Liu J, Cao H, Huang X, Wang Q. Brief Report The Pattern and Early Diagnostic Value of Doppler Ultrasound for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. 2018;(May). doi:10.1093/tropej/fmm046
20. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: Choosing the proper imaging technique. *Am J Neuroradiol.* 1997;18(10):1816-1820.
21. Foreman SW, Thorngate L, Burr RL, Thomas KA. Electrode Challenges in Amplitude-Integrated Electroencephalography (aEEG): Research Application of a Novel Noninvasive Measure of Brain Function in Preterm Infants. *Biol Res Nurs.* 2011;13(3):251-259. doi:10.1177/1099800411403468
22. Clancy RR, Dicker L, Cho S, et al. Agreement between long-term neonatal background classification by conventional and amplitude-integrated EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):1-9. doi:10.1097/WNP.0b013e3182051105
23. Fatemi A, Wilson MA; Johnston M. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):835-vii. doi:10.1016/j.clp.2009.07.011.Hypoxic
24. Singh KS, Sengar GS. A study of multiorgan dysfunction in asphyxiated neonates. 2016;3(2):625-630.
25. Pattar RS, Raj A, Yelamali BC. Incidence of multiorgan dysfunction in perinatal asphyxia. 2015;2(4):428-432.
26. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JFA, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. 2012:338-343. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02539.x
27. Güneş T, Öztürk M, Köklü S, Narin N, Köklü E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2005;94(11):1638-1643. doi:10.1080/08035250510041222
28. Sweetman DU, Molloy EJ. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):305-316. doi:10.1007/s00431-012-1890-6
29. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011;158(2 SUPPL.):e19-e24. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.008
30. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. 2006;(February). doi:10.1080/08035250600693488
31. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Mak.* 1999;19(4):399-410. doi:10.1177/0272989X9901900408
32. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;119(2):295-309.

doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03674.x

33. Gowda S, Desai PB, Hull V V, Math A a K, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J.* 2009;3(November):17. doi:10.11604/pamj.2009.3.17.125
34. Encephalopathy BJ, States U. Apgar Scores as Predictors of Chronic Neurologic Disability ,. 1985.