



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA DE JESUS ABREU PEIXOTO

***ENCEFALOPATIA NEONATAL NUM SERVIÇO DE
CUIDADOS INTENSIVOS: 10 ANOS***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr.^a JOANA VERDELHO ANDRADE

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

abril 2022



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ENCEFALOPATIA NEONATAL NUM SERVIÇO DE CUIDADOS INTENSIVOS: 10 ANOS

Catarina de Jesus Abreu Peixoto¹, Joana Verdelho Andrade², Guiomar Oliveira^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

²Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

³Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Centro de Formação e Investigação Clínica, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

cat-arinabreu@hotmail.com

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumo..... | 5 |
| Abstract..... | 7 |
| Abreviaturas..... | 9 |
| Introdução..... | 10 |
| Materiais e Métodos..... | 12 |
| Definições aplicadas no estudo..... | 13 |
| Resultados..... | 16 |
| Discussão..... | 28 |
| Conclusão..... | 31 |
| Agradecimentos..... | 32 |
| Referências bibliográficas..... | 40 |

Resumo

Introdução: A encefalopatia neonatal é uma síndrome clinicamente definida por disfunção neurológica que se manifesta em recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas. Apesar dos avanços notáveis nos cuidados neonatais é ainda um diagnóstico com elevada morbimortalidade. O objetivo deste estudo foi caracterizar retrospectivamente uma amostra de recém-nascidos com o diagnóstico de encefalopatia neonatal internados num serviço de Cuidados Intensivos, e com isso, compreender em que medida fatores demográficos, etiológicos e de monitorização neurológica influenciaram o prognóstico e sequelas destas crianças a médio-longo prazo.

Materiais e Métodos: Estudo exploratório observacional, com colheita retrospectiva de dados, que incluiu, de forma anonimizada, a caracterização de recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas, internados durante o período neonatal, no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre 01 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2020, com o diagnóstico clínico (principal ou secundário) de encefalopatia neonatal.

Resultados: O estudo incluiu 153 recém-nascidos (sexo masculino 58,8%, de termo em 88,2%, peso ao nascimento médio de 3199,9 g). A idade mediana em dias de vida da apresentação clínica da encefalopatia foi de 1 dia. As convulsões (multifocais/focais) foram a apresentação clínica mais comum (68,0%). A encefalopatia hipóxico-isquémica foi o diagnóstico etiológico mais frequente (69,9%), seguindo-se a patologia vascular/hemorragica (13,6%) e as doenças endocrinológicas/metabólicas (5,9%). Na monitorização neurológica, no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos, o eletroencefalograma de amplitude integrada foi a técnica de eleição realizado em 68,6%. O *near-infrared spectroscopy* foi obtido em 42,5% dos recém-nascidos e o seu valor anormal em 39 (60,0%), associou-se com um pior prognóstico, nomeadamente atraso global do desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral ou morte ($p=0,047$). Do mesmo modo, nos recém-nascidos com resultados de ressonância magnética crânio encefálica ($p=0,018$) e de vídeo-eletroencefalograma ($p=0,002$) anómalos objetivou-se um pior desfecho. Constatou-se que 48 crianças (31,4%) evoluíram de forma desfavorável, com atraso global do desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral e/ou epilepsia; 47 (30,7%) tiveram boa evolução clínica com desenvolvimento psicomotor normal; e 28 crianças (18,3%) evoluíram razoavelmente com atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, défices motores, atraso da linguagem e/ou alterações ligeiras ao exame neurológico. Da totalidade de crianças, 30 faleceram (19,6%).

Conclusão: A monitorização neurológica no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos com *near- infrared spectroscopy*, em conjunto com os exames complementares, ressonância magnética crânio encefálica e o vídeo-eletroencefalograma, parecem constituir ferramentas úteis na predição do prognóstico de recém-nascidos com encefalopatia neonatal, nomeadamente para a etiologia hipóxico-isquémica.

Palavras-chave: Encefalopatia Neonatal; Etiologia; Monitorização Neurológica; Cuidados Intensivos; Prognóstico; Sequelas;

Abstract

Introduction: Neonatal encephalopathy is a clinically defined syndrome of disturbed neurologic function in the earliest days of life, manifesting in infants born at or beyond 35 weeks of gestation. Despite notable advances in neonatal care, it is still a diagnosis with high morbidity and mortality. The aim of this study was to retrospectively characterize a sample of newborns with the diagnosis of neonatal encephalopathy hospitalized in an Intensive Care Service, in order to understand to what extent demographic and etiological factors, as well as neurological monitoring influenced the medium to long term prognosis and sequelae of these children

Materials and Methods: Exploratory observational study, with retrospective data collection, which anonymously included the characterization of newborns with a gestational age equal to or greater than 35 weeks, hospitalized during the neonatal period, in the Pediatric Intensive Care Service of the *Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário Coimbra*, between January 2011 and December 2020, with a clinical (primary or secondary) diagnosis of neonatal encephalopathy.

Results: Our study included 153 newborns (58,8% male, 88,2% full-term, mean birth weight of 3199,9 g). The median age of encephalopathy clinical presentation was 1 day of life. Seizures (multifocal/focal) were the most common clinical presentation (68,9%). Hypoxic-ischemic encephalopathy was the most frequent etiological diagnosis (69,9%), followed by vascular/hemorrhagic pathology (13,6%) and endocrine/metabolic diseases (5,9%). Concerning neurological monitoring in the Pediatric Intensive Care Service, the amplitude-integrated electroencephalogram was the technique of choice performed in 68,6% of the cases. Near infrared spectroscopy was obtained in 42,5% of the newborns and its abnormal value in 39 newborns (60,0%) was correlated with worse prognosis, namely global delay in psychomotor development, cerebral palsy or death ($p=0,047$). At the same time, it was also in newborns with abnormal results of cerebral magnetic resonance ($p= 0,018$) and electroencephalography ($p=0,002$) that had worse outcomes. It was found that 48 children (31,4%) evolved unfavorably, with global delay in psychomotor development, cerebral palsy and/or epilepsy; 47 (30,7%) had a good clinical evolution with normal psychomotor development; and 29 children (18,3%) progressed reasonably with mild psychomotor development delay, hyperactivity disorder and attention deficit disorder, motor deficits, language delay and/or mild alterations on neurological examination. From the total number of children, 30 (19,6%) died.

Conclusion: Along with complementary means of diagnosis, like electroencephalography or cerebral magnetic resonance, *near- infrared spectroscopy* neurological monitoring in the Pediatric Intensive Care Service seems to play an important role in predicting the prognosis of newborns with neonatal encephalopathy, namely for the hypoxic-ischemic etiology.

Keywords: Neonatal encephalopathy; etiology; neurological monitoring; intensive care; prognosis; sequelae.

Abreviaturas

aEEG – Eletroencefalograma de Amplitude Integrada

AGDPM – Atraso Global do Desenvolvimento Psicomotor

BE – Excesso de Bases

CIPE – Serviço de Cuidados Intensivos Pediátrico

CTG – Registo Cardiotocográfico

DPM – Desenvolvimento Psicomotor

DPPNI – Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida

ECD – Exames Complementares de Diagnóstico

Eco-TF – Ecografia Transfontanelar com Doppler

EEG – Vídeo-Eletroencefalograma

ENN – Encefalopatia Neonatal

EHI – Encefalopatia Hipóxico-Isquémica

HP-CHUC – Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

HT – Hipotermia Terapêutica

IA – Índice de Apgar

IG – Idade Gestacional

MPP – Má Progressão no Trabalho de Parto

NIRS – *Near-infrared spectroscopy*

PC – Perímetro Craniano

PN – Peso de Nascimento

RMN- CE – Ressonância Magnética crânio-encefálica

ROT – Reflexos Osteotendinosos

RN – Recém-Nascido

TC-CE – Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Introdução

A encefalopatia neonatal (ENN) é uma síndrome clinicamente definida por disfunção neurológica que se manifesta durante o período neonatal em recém-nascidos (RN) com idade gestacional (IG) igual ou superior a 35 semanas (1-4). Estima-se que afete 2 a 6 RN por cada 1000 nascimentos de termo (5, 6). Contudo, o facto de diferentes estudos epidemiológicos diferirem nos critérios de inclusão, juntamente com a evolução nos critérios de diagnóstico de ENN, ao longo dos anos, faz com que a sua incidência seja difícil de estimar (7).

A suspeita clínica de ENN deve ser considerada, nos primeiros dias pós-natal, perante um quadro clínico de disfunção do sistema nervoso central (8). Com um amplo espectro de sintomas e gravidade, desde irritabilidade e dificuldades alimentares, até convulsões e coma (1). Não raramente, este quadro acompanha-se ainda por depressão respiratória (bradipneia e/ou apneia), alteração do tónus muscular e/ou dos reflexos osteotendinosos (ROT) e postura anómala (1, 9).

O termo ENN trata-se apenas de uma descrição do estado neurológico do RN, agnóstico à etiologia subjacente (1, 9). De facto, a sua etiologia é vasta e, por vezes, multifatorial. Destaca-se a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI), pela sua maior frequência, com uma incidência de 1 a 8 RN por cada 1000 nascimentos em prematuros tardios e RN de termo (10-13). É seguida de outras etiologias como infecciosa, vascular/hemorrágica, endocrinológica/metabólica, tóxica/medicamentosa, epilética e, ainda, secundária a malformações congénitas (1, 14-16).

A monitorização neurológica numa unidade de cuidados intensivos, com recurso a técnicas complementares de avaliação contínua da função cerebral, procede-se, preferencialmente, com a combinação do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) e do *near-infrared spectroscopy* (NIRS). Ambos têm se associado a longo prazo, a um valor preditivo *major* na evolução do neurodesenvolvimento destes RN (17-19).

O vídeo-eletroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE) são exames complementares que permitem, em conjunto com as técnicas de monitorização neurológica contínuas, previamente referidas, definir o prognóstico do RN e a orientação terapêutica mais adequada (4, 20-25).

Apesar dos avanços nos cuidados neonatais, a ENN continua a afirmar-se como um importante preditor de morbimortalidade neonatal, assim como um dos principais diagnósticos, independentemente da sua etiologia, que contribui, a longo prazo, para resultados neurológicos adversos, particularmente de paralisia cerebral, epilepsia, perturbações motoras, alterações do comportamento e da linguagem (2, 13, 26, 27).

Na tentativa de diminuir o impacto neurológico, a hipotermia terapêutica (HT) induzida, em RN com 36 ou mais semanas de gestação sujeitos a asfixia perinatal aguda, tem sido considerada a abordagem de resgate neurológico *standard of care*. Na EHI moderada a grave, demonstrou ser uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte e sequelas neurológicas *major*, comprovadamente até aos seus 18-24 meses de idade (28-30). Porém, apesar de todas as benesses previamente referidas, estas não são suficientes para que a HT, por si só, seja suficiente para reduzir os défices neurológicos verificados em cerca de 40% destas crianças no final da infância/adolescência, nomeadamente alterações da linguagem e do comportamento (13, 26).

Compreender a etiologia da ENN, para além da EHI, permite uma abordagem terapêutica eficaz e dirigida, particularmente importante nas etiologias metabólica e infecciosa, o que consequentemente determinará um melhor prognóstico para os RN.

É, por isso, urgente uma melhor compreensão etiológica da ENN, de forma a estabelecer protocolos de abordagem terapêutica precoce, eficazes e transversais, com a finalidade de se alcançar o melhor prognóstico possível.

Como tal, o objetivo principal deste trabalho foi caracterizar retrospectivamente, uma amostra de RN, com o diagnóstico estabelecido de ENN, num Serviço de Cuidados Intensivos (CIPE) de um hospital de nível III, por um período de 10 anos. Secundariamente, pretende-se compreender em que medida fatores demográficos, etiológicos, terapêuticos e de monitorização neurológica, influenciaram o prognóstico e sequelas destas crianças a médio-longo prazo.

Materiais e Métodos

Desenho de estudo e seleção de doentes

Estudo exploratório observacional, com colheita retrospectiva de dados, que incluiu, de forma anonimizada, a caracterização de RN com IG igual ou superior a 35 semanas com o diagnóstico clínico (principal ou secundário) de ENN internados durante o período neonatal, no CIPE do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), entre 01 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2020.

Os critérios de inclusão foram RN com IG igual ou superior a 35 semanas que manifestaram clínica sugestiva de encefalopatia durante o período neonatal. Os critérios de exclusão foram RN com IG inferior a 35 semanas.

Recolha de dados

Os dados foram recolhidos com recurso ao *Filemaker*[®] e consulta do processo clínico do RN. Procedeu-se à consulta dos processos clínicos individuais, com recurso aos programas informáticos *SClínico*[®], *Filemaker*[®], *B-ICU*[®], e em formato papel para os casos do ano 2011, com recolha de dados demográficos (sexo, IG, peso ao nascimento (PN) e data de nascimento), dados do período perinatal (tipo de parto, necessidade e tipo de reanimação, fatores de risco durante a gestação e complicações intraparto). Relativamente ao período de internamento no CIPE, obtiveram-se os seguintes dados: idade de início dos sintomas (em dias), forma de apresentação clínica ao diagnóstico, monitorização neurológica (NIRS e aEEG), resultados de exames de imagem (RMN-CE, tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE), ecografia transfontanelar (Eco-TF), diagnóstico etiológico (EHI, infecciosa, endocrinológica/metabólica, vascular/hemorrágica, tóxica/medicamentosa, epilética, genética/congénita e desconhecida), comorbilidades associadas ao diagnóstico, terapêutica instituída, evolução clínica durante o internamento e estado do doente na alta do internamento. Por fim, para compreender a evolução destas crianças, colheram-se dados dos registos clínicos em três momentos: aos 28 dias de vida; entre os 18-36 meses apenas para a os RN com EHI submetidos a HT; por último, obtiveram-se dados sobre o seguimento de 113 RN, com última consulta em dezembro de 2021, através dos registos das consultas hospitalares de seguimento no programa *SClínico*[®], nomeadamente, consultas de Neurodesenvolvimento, Neuropediatria, Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Definições aplicadas no estudo

Encefalopatia Neonatal

Definiu-se ENN, como a alteração da função neurológica nos primeiros dias de vida, dos RN com 35 ou mais semanas de gestação, caracterizada por alteração do estado de consciência e/ou convulsões e acompanhada frequentemente por depressão respiratória, alteração do tônus muscular e dos ROT, de acordo com os critérios da *ACOG'S Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy*, revisão 2019 (2).

NIRS

Near-infrared spectroscopy (NIRS) é uma técnica de monitorização neurológica, utilizada numa unidade de cuidados intensivos (UCI) que permite estimar o prognóstico em RN com asfixia perinatal. Obtiveram-se valores de NIRS aquando da admissão no CIPE, considerando-se valores anormais se >80 ou $<60\%$.

Gravidez não vigiada ou mal vigiada

Definiu-se como menos do que seis consultas de seguimento durante a gestação.

Má progressão do trabalho de parto

A má progressão no trabalho de parto (MPP) ou distocia pode ser diagnosticada na primeira fase do trabalho de parto (início das contrações até a dilatação cervical completa) ou durante a segunda fase do trabalho de parto (dilatação cervical completa até ao parto). Definiu-se para a primeira fase do trabalho de parto, má progressão, quando duração ≥ 4 horas em que ou não houve alteração cervical apesar da rotura de membranas e contrações adequadas ou ≥ 6 horas sem alterações cervicais e contrações adequadas. Na segunda fase, considerou-se prolongado, se apesar de contratilidade uterina regular e esforços expulsivos maternos adequados, o limite de duração deste período for superior a 2h para a nulípara ou a 1h para a múltipara. Caso exista analgesia epidural em curso, estes máximos são acrescidos de 1h (31).

Registo cardiográfico não tranquilizador

O registo cardiotocográfico (CTG) não tranquilizador foi definido como a presença de pelo menos um dos seguintes fatores: frequência cardíaca basal < 110 batimentos por minuto (bpm) ou > 160 bpm; variabilidade < 5 ou > 25 bpm; e/ou presença de desacelerações no registo (32).

Peso ao nascimento (PN)

Recém-nascidos de baixo peso ao nascimento

Definiu-se RN com baixo peso ao nascimento quando o PN < 2500g.

Leve para a idade gestacional (LIG)

Definiu-se como RN com PN < P10 para a sua IG.

Adequado à idade gestacional (AIG)

Definiu-se como RN com P10 < PN < P90.

Grande para a idade gestacional (GIG)

Definiu-se como RN com PN > P90 para a sua IG.

Risco infeccioso

Definiu-se risco infeccioso quando: rotura de membranas prolongada (>18h), febre materna intraparto e o rastreio de *Streptococcus agalactiae* (SGB) positivo ou desconhecido.

Perímetro craniano (PC)

Macrocefalia

Define-se como o crescimento anormal do PC, com valores superiores a 2 desvios-padrão ou acima do percentil 95 para o sexo, idade e IG.

Microcefalia

Define-se como o crescimento anormal do PC, com valores superiores a 2 desvios-padrão ou abaixo do percentil 10 para o sexo, idade e IG.

Idade Gestacional

Recém-nascidos de termo

Define-se RN de termo como $IG \geq 37$ semanas.

Recém-nascidos pré-termo tardio

Define-se RN de pré-termo tardio como $35 \leq IG < 37$ semanas.

Análise estatística

Os dados foram recolhidos e codificados numa tabela inserida na aplicação informática Excel®, versão 2020 (*Microsoft Corporation*, EUA) para tratamento estatístico, complementado com o *software* SPSS®, versão 27.0 para Mac (IBM Cor, 2021).

O tratamento dos dados teve uma componente descritiva com distribuição de frequências e cálculo das medidas centrais de cada variável, assim como uma componente analítica.

Os testes usados foram o teste do *Qui-Quadrado* (aplicando os critérios de Cochran) ou o teste exato de *Fisher* para testar associação entre variáveis considerando-se resultados com significância estatística quando o valor p dos testes foi $p < 0,05$.

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com o processo *PI OBS.SF.141-2021*.

Resultados

Em 10 anos de análise, foram diagnosticados 153 RN com ENN no CIPE do HP-CHUC que cumpriram os critérios de inclusão do estudo.

Constatou-se uma predominância do sexo masculino com 58,8%.

A restante caracterização demográfica da amostra encontra-se sumariada na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização Demográfica dos RN internados no CIPE (n=153)

| Caraterização da amostra dos RN | | n (%) |
|---------------------------------|--------------|-------------------|
| Sexo | Feminino | 63 (41,2%) |
| | Masculino | 90 (58,8%) |
| IG classes, semanas | | |
| | 35-37S | 17 (11,1%) |
| | ≥37S | 135 (88,2%) |
| | Desconhecido | 1 (0,7%) |
| PN, classes, gramas | | |
| | Média± DP | (3199,9± 491,4) g |
| | >4000g | 11 (7,2%) |
| | 2500-4000g | 131 (85,6%) |
| | < 2500g | 6 (3,9%) |
| | Desconhecido | 5 (3,3%) |
| PN/IG | | |
| | GIG | 18 (12,3%) |
| | AIG | 121 (82,3%) |
| | LIG | 8 (5,4%) |
| PC, centímetros | | |
| | Média± DP | (34,9 ± 1,7) cm |
| | Macrocefalia | 1 (0,7%) |
| | Microcefalia | 3 (2,0%) |

DP – Desvio-Padrão; **IG** – Idade Gestacional; **PC** – Perímetro Craniano; **PN** – Peso ao Nascimento; **RN** – Recém-Nascidos; **S** – Semanas.

Período Pré-natal e Perinatal

Os fatores de risco pré-natais e/ou perinatais estavam presentes em 93,5% dos RN com ENN, significando que apenas dez (6,5%) não tiveram qualquer tipo de fator de risco identificado.

Os fatores de risco pré-natais maternos (44,4%) foram os mais prevalentes. Dentro destes, a gravidez não vigiada ou mal vigiada (6,5%) foi mais frequente. Destaca-se ainda que nas grávidas sob terapêutica farmacológica durante a gestação (10,3%), grande parte dos fármacos eram no âmbito psiquiátrico (57,1%), referindo-se como exemplo, a risperidona e a fluoxetina.

A macrossomia (7,2%) e o descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) (4,6%), no que concerne a, fatores de risco, fetais e placentares, respetivamente, foram durante o período pré-natal, as mais prevalentes.

Outros fatores de risco referentes ao período pré-natal e intraparto encontram-se listados, respetivamente, na tabela suplementar 1 e tabela suplementar 2 (anexos).

Parto

O parto distócico por cesariana ou fórceps/ventosa ocorreu em 86,9% da amostra, verificando-se que aquando do parto 85,0% dos RN tiveram algum tipo de complicação, entre as quais se destaca pela sua maior frequência, a MPP (27,5%) e a necessidade de avançar para cesariana emergente em 39 RN (25,5%).

Foram necessárias manobras de reanimação em 75,8% dos RN.

Outras variáveis referentes ao parto encontram-se na tabela 2.

Tabela 2. Caracterização dos RN quanto a variáveis do Parto (n=153)

| Caraterização RN período Perinatal | | n (%) |
|------------------------------------|--|----------------------|
| Trabalho de Parto | | |
| | Espontâneo | 94 (61,4%) |
| | Induzido | 56 (36,6%) |
| | Desconhecido | 3 (2,0%) |
| Parto | | |
| | Cesariana | 72 (47,1%) |
| | Fórceps/ventosa | 61 (39,9%) |
| | Eutócico | 20 (13,0%) |
| Cesariana | | |
| | Eletiva | 28 (38,9%) |
| | Emergente | 44 (61,1%) |
| Causa da Cesariana | | |
| | CTG não tranquilizador | 44 (61,2%) |
| | IFP | 15 (20,8%) |
| | Causa Materna | 8 (11,1%) |
| | Apresentação Pélvica | 5 (6,9%) |
| IA aos 10 min | | |
| | IA >5 | 128 (83,7%) |
| | IA ≤5 | 20 (13,1%) |
| | Desconhecido | 5 (3,2%) |
| Reanimação | | |
| | VPP | 73 (62,9%) |
| | TET | 71 (61,2%) |
| | Massagem Cardíaca | 20 (17,2%) |
| GSA CU/ GSA 1º hora - pH | | |
| | Total GSA | 104 (68,0%) |
| | Média | 7,03± 0,18 |
| GSA CU/ GSA 1º hora - BE | | |
| | Mediana (P ₂₅ e P ₇₅) | -15,9 (-19,6; -11,9) |

BE – Excesso de Bases; **CTG** – Registo Cardiotocográfico; **CU** – Cordão Umbilical; **GSA** – Gasometria Arterial; **IA** – Índice de Apgar; **IFP** – Incompatibilidade Feto-Pélvica; **TET** – Entubação Endotraqueal; **VPP** – Ventilação por Pressão Positiva.

Admissão, monitorização neurológica, medidas de suporte e evolução no internamento no CIPE

Nas primeiras 24 horas de vida 111 (72,5%) dos RN iniciaram sintomas compatíveis com o diagnóstico de ENN. As convulsões (multifocais/focais) foram a apresentação clínica mais frequente (68,0%), em que apenas 30 RN apresentaram clínica de crises convulsivas isoladamente. Os restantes, RN, para além das convulsões, apresentaram alteração do tónus muscular (n=12) e disfunção cardiorrespiratória (n=10), nomeadamente apneias, bradipneia com dessaturação, taquicardia ou bradicardia.

O diagnóstico etiológico mais frequente para a ENN foi a EHI (69,9%). Seguiu-se a patologia vascular/hemorrágica (13,6%), onde se incluíram os acidentes vasculares cerebrais (isquémicos e hemorrágicos), hemorragias intraventriculares, subdurais e epidurais. Acrescenta-se ainda que o terceiro diagnóstico etiológico mais prevalente, foi a patologia endócrino-metabólicas (5,9%) (Tabela 3). Neste último grupo etiológico (n=9), conta-se com RN com mutação em homozigotia do gene SLC25A20 com deficiência em carnitina-acil-carnitina translocase, hiperglicemia não cetónica (deleção em homozigotia del EX 1-15 do gene GLDC), hiperinsulinismo transitório, pan-hipopituitarismo, acidúria metilmalónica, deficiência de ornitina transcarbamilase, defeito congénito da glicosilação, citrulinemia e de acidémia propiónica.

Como consequência de partos difíceis/ prolongados, e/ou da necessidade de instrumentação descreveu-se em 28 RN (18,3%) a presença de bossas serohemáticas, cefalohematomas e escoriações/equimoses/hematomas. Nove RN (5,9%) apresentaram ainda fraturas cranianas, tendo-se constatado lesões do plexo braquial e fratura da clavícula em 12 RN (n=6 lesões do plexo braquial; n=6 fraturas da clavícula).

A monitorização neurológica no CIPE, encontra-se resumida na Tabela 4, sendo que 40 RN (26,1%) não realizaram qualquer tipo de monitorização neurológica (NIRS e/ou aEEG).

O protocolo de HT realizou-se em 78,3% dos RN com EHI.

Tabela 3. Caracterização do Internamento no CIPE

| Caraterização do Internamento dos RN no CIPE | | n (%) | |
|--|--|--|------------------|
| Idade ao diagnóstico, dias | Mediana (P ₂₅ e P ₇₅) | 1 dia (1,0-2,0) | |
| Apresentação clínica ao diagnóstico | Convulsões (multifocais/focais) | 104 (68,0%) | |
| | Alterações do tônus muscular | 51 (33,3%) | |
| | Insuficiência Respiratória | 45 (29,4%) | |
| | Taqui. /Bradi. | 42 (27,5%) | |
| | Alterações da consciência | 38 (24,8%) | |
| | Dificuldade ou recusa alimentar | 34 (22,2%) | |
| | Hipotensão | 16 (10,5%) | |
| | Alteração dos ROT | 9 (5,9%) | |
| | Hipotermia /Hipertermia | 4 (2,6%) | |
| | Postura anómala | 2 (1,3%) | |
| | Reflexo primitivos débeis ou ausentes | 2 (1,3%) | |
| | Etiologia da ENN | EHI | 107 (69,9%) |
| Vascular/Hemorrágica | | 21 (13,6%) | |
| Endocrino-Metabólica | | 9 (5,9%) | |
| Infeciosa | | 6 (3,9%) | |
| Genética/congénita | | 3 (2,0%) | |
| Epilética | | 3 (2,0%) | |
| Desconhecida | | 4 (2,7%) | |
| Medidas de suporte no CIPE | Tratamento de convulsões | 108 (70,6%) | |
| | Suporte hemodinâmico | 74 (51,6%) | |
| | Hemoderivados | 59 (38,9%) | |
| | Ventilação mecânica | Mediana (P ₂₅ e P ₇₅) | 4 dias (0,0-6,0) |
| | | Sim | 113 (73,8%) |
| Não | | 40 (26,1%) | |
| Evolução clínica – Internamento | Hipotensão | 40 (26,1%) | |
| | Hipoglicemia | 11 (7,2%) | |
| | Hipocapnia | 1 (0,7%) | |
| | Sepsis NN precoce ⁽¹⁾ | 5 (3,3%) | |
| | Sepsis NN tardia ⁽²⁾ | 2 (1,3%) | |
| | Hidrocefalia | 6 (3,9%) | |

Bradi. – Bradicardia; **CIPE** – Serviço de Cuidados Intensivos; **EHI** – Encefalopatia Hipóxico-Isquémica; **ENN** – Encefalopatia Neonatal; **N-EHI** – Não Encefalopatia Hipóxico-Isquémico; **NN** – Neonatal; RN – Recém-Nascido; **Taqui.** – Taquicardia; (1) até aos 7 dias de vida; (2) após 7 dias de vida.

Tabela 4. Monitorização neurológica CIPE (n=113)

| Monitorização neurológica - CIPE | | n (%) |
|----------------------------------|------------------------------|------------|
| aEEG | Total | 105 |
| | Convulsões ¹ | 19 (18,1%) |
| | Surto-supressão ² | 20 (19,1%) |
| | Moderado ³ | 31 (29,5%) |
| | Normal ⁴ | 35 (33,3%) |
| NIRS | Total | 65 |
| | Normal | 26 (40,0%) |
| | Anormal | 39 (60,0%) |

1 – Convulsões clínicas/ eletroclínicas/ padrão compatível com convulsões; 2 – Atividade descontínua com margem inferior não variável entre 0 e 2 μ V e surtos de voltagem superior a 25 μ ; 3 – Margem inferior abaixo de 5 μ V com margem superior acima de 10 μ ; 4 – Margem inferior acima de 5 μ V e margem superior acima de 10 μ .

aEEG – Eletroencefalograma de Amplitude Integrada; **NIRS** – *Near-Infrared Spectroscopy*.

Exames Complementares no internamento no CIPE

A RMN-CE foi o exame mais requisitado (n=123, 80,9%), tendo alterações em 97 RN (78,9%). Sucedeu-se a Eco-TF (n=117, 76,5%) e o EEG efetuado em 104 RN (68,0%). Outros exames requisitados foram a TC-CE (n=19) e a radiografia do crânio (n=2). A tabela suplementar 3 descreve os exames complementares efetuados.

Evolução neurológica, prognóstico/sequelas, seguimento e mortalidade

Aquando da alta, 131 RN (85,6%) estavam estáveis. Contudo, verificou-se que 22 dos RN (14,4%) faleceram no decurso do internamento. Para além disso, constatou-se oito crianças (5,2%) morreram após alta com uma idade média de 15 meses. Nestes últimos, as principais causas da morte, foram choque séptico (n=4, aos 3,6,12 e 24 meses de vida), choque hipovolémico (n=1, aos 25 meses de vida), não tendo sido possível apurar a causa da morte em dois dos casos (1 e 35 meses de vida). A mediana de tempo de internamento no CIPE foi de 12 dias.

No primeiro momento de seguimento destes RN aos 28 dias de vida, objetivou-se que apesar de a maioria dos RN apresentar uma evolução clínica favorável com alta (37,3%), as alterações do tónus muscular e dos ROT foram repetidamente observadas em 17,0% dos RN. À parte destes, 9,8% dos RN permaneceram internados no CIPE.

Entre os 18-36 meses de vida, do total de crianças com etiologia prévia de EHI e submetidas a HT (n=84, 78,3%), 15 crianças (18,0%) apresentaram sequelas neurológicas de maior gravidade, como epilepsia e/ou paralisia cerebral.

Após os 36 meses de vida, de um total de 123 crianças, procurámos avaliar a evolução de 113 (73,9%) crianças com seguimento em consulta de especialidade no HP-CHUC, tendo-se verificado uma mediana de quatro consultas (máximo=17; mínimo=1) e de 2 anos de seguimento, cujos resultados se encontram descritos no gráfico suplementar 1. Há a ressaltar que 10 crianças (6,5%) foram transferidas do CIPE para o hospital da sua área de residência, onde mantiveram o seu seguimento, não sendo possível, nestes casos obter qualquer informação acerca do mesmo.

Até dezembro de 2021, foi possível obter a evolução clínica destas 123 crianças onde se constatou que 48 crianças evoluíram de forma desfavorável, com atraso global do desenvolvimento psicomotor (AGDPM) (n=26, 20,3%), paralisia cerebral (n= 22, 17,2%) e epilepsia – a sequela neurológica mais frequente (n= 37, 28,9%); 47 RN tiveram boa evolução clínica com desenvolvimento psicomotor normal; e 28 crianças evoluíram razoavelmente, ao apresentarem atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, défices motores, atraso da linguagem e alterações ligeiras ao exame neurológico.

Dada a elevada morbilidade neurológica constatada nos RN estudados verificou-se que 91 RN (59,5%) integraram programas de reabilitação, com destaque para consultas de psicologia (n=58, 63,7%), terapia ocupacional (n=55, 60,4%), terapia da fala (n=42, 27,5%), fisioterapia (n=28, 30,8%), ensino especial (n=20, 22%) e outros programas de reabilitação (n=21, 23,1%) (tabela suplementar 4).

Comparação entre a Etiologia da Encefalopatia Neonatal dependendo de fatores demográficos dos RN

Quando comparadas as diferentes etiologias de ENN nos recém-nascidos de baixo peso (n=6, 3,9%) observámos que não havia diferenças estatisticamente significativas entre a etiologia hipóxico-isquémica e as restantes etiologias consideradas neste estudo para a ENN ($p=0,451$). Não se encontraram diferenças entre a etiologia da ENN e a IG ($p=0,347$), comparando RN pré-termo e de termo, nem se alcançou significância estatística para o sexo do RN ($p=0,345$).

Comparação entre a Etiologia da Encefalopatia Neonatal dependendo dos fatores de risco pré-natais e intraparto dos RN

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas quanto à etiologia da ENN, comparando o grupo de RN com e sem fatores de risco pré-natais maternos ($p=0,453$). Por outro lado, foi nos RN com fatores de risco pré-natais placentares ($n=15$, 9,8%) que se observou maior predisposição para a etiologia hipóxico-isquêmica ($p=0,033$).

Os fatores de risco intraparto também influenciaram a etiologia da ENN, relacionando-se com o desenvolvimento de EHI ($p=0,001$). No que concerne a estes, fatores dependentes do cordão umbilical na qual se considerou o nó/circular ou prolapso do cordão ($p=0,021$) e a MPP ($p=0,032$) associaram-se mais frequentemente com a EHI.

Quanto aos outros fatores de risco intraparto, não se verificou associação à etiologia da ENN ($p=0,751$). Da mesma forma, concluímos que, independentemente do resultado do CTG periparto ($n=72$, 47,1%), o mesmo não parece influenciar a etiologia da ENN ($p=0,697$).

Mais ainda, o tipo trabalho de parto [espontâneo ($n=94$, 61,4%); induzido ($n=56$, 36,6%)] não apresentou relação com a etiologia da ENN ($p=0,507$), contrariamente ao parto distócico ($n=133$, 86,9%) vs. eutócico ($n=20$, 13,0%), em que o primeiro se associou de forma estatisticamente relevante à etiologia hipóxico-isquêmica ($p=0,045$).

Na Tabela 5 e na Tabela Suplementar 5 encontra-se descrita a comparação de outros fatores de risco da amostra com as etiologias de ENN.

Tabela 5. Comparação entre a ENN e os FR pré-natais e intraparto

| FR Pré-natais e intraparto | | EHI | ENN (N-EHI) | <i>p</i> |
|----------------------------|-----|-----|-------------|--------------|
| FR cordão | Sim | 26 | 4 | 0,021 |
| | Não | 80 | 43 | |
| MPP | Sim | 56 | 16 | 0,032 |
| | Não | 50 | 31 | |
| Parto traumático | Sim | 18 | 5 | 0,311 |
| | Não | 88 | 42 | |
| Pós-termo | Sim | 3 | 3 | 0,296 |
| | Não | 103 | 44 | |
| Macrossomia | Sim | 9 | 2 | 0,505 |
| | Não | 97 | 45 | |

EHI – Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica; **ENN** – Encefalopatia Neonatal, **FR** – Fator de Risco, **MPP** – Má Progressão do Trabalho de Parto, **N-EHI** – Não Hipóxico-Isquêmica.

Comparação entre as características dos RN e a necessidade de reanimação

Quer nos RN com MPP ($p < 0,001$), quer aqueles em que se verificou um registo CTG anormal ($p = 0,017$) houve maior necessidade de reanimação ao nascimento, tendo o mesmo também sido observado na EHI ($p < 0,001$) relativamente às restantes etiologias.

Na tabela 6 encontram-se sumarizadas as relações entre outras características dos RN e a necessidade de reanimação.

Tabela 6. Comparação entre as características dos RN e a necessidade de reanimação

| Fatores | | Reanimação | N- Reanimação | p |
|------------------------------------|-----------|------------|---------------|------------------|
| IG | <37S | 10 | 7 | 0,086 |
| | ≥37S | 105 | 30 | |
| Gravidez mal ou não vigiada | Sim | 8 | 2 | 0,749 |
| | Não | 108 | 35 | |
| APPT | Sim | 1 | 2 | 0,044 |
| | Não | 115 | 34 | |
| Gemelar | Sim | 4 | 1 | 0,824 |
| | Não | 112 | 36 | |
| Parto traumático | Sim | 19 | 4 | 0,598 |
| | Não | 97 | 33 | |
| MPP | Sim | 65 | 7 | <0,001 |
| | Não | 51 | 30 | |
| Pós-termo | Sim | 6 | - | 0,337 |
| | Não | 110 | 37 | |
| Macrossomia | Sim | 8 | 3 | 0,728 |
| | Não | 108 | 34 | |
| FR Cordão | Sim | 28 | 2 | 0,012 |
| | Não | 88 | 35 | |
| CTG | Normal | 8 | 4 | 0,017 |
| | Anormal | 55 | 5 | |
| Parto | Eutócico | 8 | 12 | <0,001 |
| | Distócico | 108 | 25 | |
| Risco infeccioso | Sim | 37 | 8 | 0,301 |
| | Não | 79 | 29 | |
| DPPNI | Sim | 7 | - | 0,196 |
| | Não | 109 | 37 | |
| Malformações | Sim | 5 | 1 | 0,681 |
| | Não | 111 | 36 | |
| FR placentares | Sim | 14 | 1 | 0,120 |
| | Não | 102 | 36 | |

APPT – Ameaça de Parto Pré-Termo; **CTG** – Registo Cardiotocográfico; **FR** – Fator de Risco; **IG** – Idade Gestacional; **MPP** – Má Progressão Trabalho de Parto; **N-Reanimação** – Não Reanimação.

Comparação entre as características dos RN e a evolução clínica ao longo dos anos de seguimento

O facto de um RN ser prematuro tardio ($n=17$, 11,1%) não aparentou estar relacionada com a sua evolução ($p=0,522$), ao longo dos anos de seguimento. Bem como a etiologia da ENN não demonstrou relação estatisticamente significativa com o *outcome* ($p=0,270$).

O índice de Apgar (IA) aos 10 min ≥ 5 relacionou-se com uma estabilidade clínica à data da alta do internamento ($p=0,029$). Contrariamente, e com maior significância estatística, o excesso de bases (BE) > -16 mostrou condicionar pior prognóstico nestes RN, nomeadamente no que diz respeito, a AGDPM, paralisia cerebral ou morte ($p<0,001$). Curiosamente, o pH do cordão umbilical ou da 1^o hora de vida dos RN não influenciou o prognóstico a longo prazo ($p=0,111$).

As técnicas de monitorização neurológica utilizadas no CIPE – NIRS e aEEG – revelaram resultados contraditórios quanto à associação entre o resultado das mesmas e o prognóstico individual do RN. Se, por um lado, a presença de resultados anormais no NIRS influenciou negativamente o prognóstico dos RN ($p=0,047$), os mesmos resultados anormais constatados na monitorização neurológica com aEEG não pareceram estar associados a pior evolução clínica nos RN com EHI ($p=0,526$).

Tal como seria de esperar, nos RN com resultados de RMN-CE ($p=0,018$) e de EEG ($p=0,002$) anómalos objetivaram-se piores desfechos. Em contrapartida, foi nas crianças com resultados normais na Eco-TF ($p=0,003$) que se constatou um desenvolvimento psicomotor normal.

Por fim, o estado dos RN na data da alta do internamento não pareceu ter impacto na evolução clínica dos RN ao longo dos anos de seguimento ($p=0,512$).

Outros resultados encontram-se sumariados na tabela suplementar 6.

Discussão

Neste estudo, observou-se uma predominância do sexo masculino com o diagnóstico de ENN. Segundo a literatura atual, o sexo do RN é um fator influenciador na resposta a intervenções e tratamentos no que se refere à EHI. Contudo, ainda não há um consenso sobre qual dos sexos confere um pior prognóstico na ENN (33).

Observou-se uma influência dos fatores de risco pré-natais (fetais e placentares) e intraparto (nó/circular ou prolapso do cordão umbilical e MPP) no desenvolvimento subsequente de ENN, particularmente na etiologia hipóxico-isquêmica, o que entra em conformidade com a literatura (34-37). Está documentado que o diagnóstico de ENN pode ser consequência de processos patológicos indolentes, com início durante a gestação, nos RN com fatores de risco pré-natais (maternos, fetais, placentares). Por sua vez, o parto e as suas complicações (por exemplo, asfixia) representam apenas uma pequena percentagem dos casos de RN que evoluem para ENN (37).

Em 44,4% dos RN, os fatores de risco pré-natais maternos foram os mais frequentes. Dentro destes, é exemplo a toma de medicamentos durante a gestação. No nosso estudo, identificámos sete grávidas sob terapêutica farmacológica, com destaque para fármacos do foro psiquiátrico, tal como a fluoxetina e risperidona. Na literatura está descrito que a toma de medicação psiquiátrica durante a gestação, nomeadamente a toma de antidepressivos, está associada a um risco três vezes superior de ENN. Para além disso, é sabido que prejudica o desenvolvimento cerebral fetal e está associada a síndromes de abstinência neonatal, um importante diagnóstico diferencial de ENN (7).

A cesariana representou 47,1% dos partos desta amostra, sendo que apenas 61,1% destes foram realizados por motivo emergente. Em trabalhos semelhantes, mas que se incluíram apenas RN com EHI, a percentagem de cesarianas emergentes foi de 90,0% (34, 38).

A etiologia hipóxico-isquêmica de ENN foi a mais prevalente no nosso trabalho (69,9%). Estes dados vão ao encontro do que está descrito na literatura, contudo torna-se difícil de estimar uma incidência consensual para a etiologia hipóxico-isquêmica, dado que o termo ENN e EHI, são muitas vezes referidos como sinónimos (37). Sarah Mcintyre *et al.* (2015) indica uma percentagem de 40,0-60,0% para a EHI. No nosso trabalho, o número de casos com etiologia desconhecida é mínimo, 2,7%, o que contraria o estudo de Aslam *et al.* (2019) que refere que a etiologia da ENN é em mais de metade dos casos não identificada (16).

Neste estudo, verificou-se uma relação estatística entre resultados anormais do NIRS e um pior prognóstico dos RN a longo prazo, com maior risco de desenvolvimento de paralisia cerebral, AGDPM e morte. A monitorização neurológica, numa UCI, é realizada idealmente com recurso ao NIRS e aEEG, sendo estes importantes preditores de prognóstico. O NIRS consiste numa técnica de monitorização da saturação de oxigénio cerebral. Quanto maiores forem os valores registados acima de 80% de NIRS, pior o prognóstico (19). No que se refere ao aEEG, são vários os estudos que destacam a sua utilidade na deteção precoce de lesões cerebrais no RN de termo com asfixia, o que, conseqüentemente, permite um diagnóstico e tratamento precoce, resultando num melhor prognóstico (17, 18). Contrariamente à literatura, neste trabalho não se verificou uma relação estatística entre o aEEG com alterações e o prognóstico dos RN com EHI, o que poderá ser explicado pelo facto desta técnica contar ainda com uma amostra pequena de RN.

Os resultados dos exames de neuroimagem deste estudo relacionaram-se com o prognóstico dos RN. A RMN-CE foi o principal exame de imagem realizado nesta amostra, tendo apresentado relação com significado estatístico entre resultados anormais e um pior prognóstico dos RN. Estes dados estão de acordo com a literatura, que aponta a RMN-CE como um dos principais métodos preditores de prognóstico dos RN (20). Similarmente, resultados normais na Eco-TF associaram-se a evolução favorável do desenvolvimento dos RN desta amostra. A Eco-TF realizada à cabeceira do RN é uma técnica de triagem na avaliação inicial de um RN com suspeita de EHI, avaliando lesões pré-natais e auxiliando na determinação de outros diagnósticos e/ou complicações (23). O nosso estudo veio reforçar o papel que os exames de neuroimagem têm cada vez mais assumido na determinação do prognóstico e orientação terapêutica dos RN. Apesar das suas inúmeras vantagens é importante reconhecer as suas indicações e limitações (39).

O protocolo de HT é uma das opções terapêuticas na EHI moderada a grave (40). Alguns dos critérios de ponderação desta modalidade terapêutica incluem o IA, o valor de BE e ainda o pH (do cordão/1.^a hora de vida) (39). Em conformidade, o nosso estudo mostrou que um valor de BE > -16 poderá condicionar um pior prognóstico destes RN, nomeadamente, no que diz respeito aos desfechos com AGDPM, paralisia cerebral ou morte. Porém, e surpreendentemente, neste estudo o pH do cordão umbilical/da 1^o hora de vida não pareceu influenciar o prognóstico dos RN a longo prazo. Tais resultados contrariam os achados de um estudo de Malin *et al.* (2010), que demonstrou haver associação entre valores mais baixos de pH do cordão umbilical e piores *outcomes* neonatais, conferindo, inclusive, um risco acrescido de mortalidade (41).

Apesar de a maioria das crianças com idade entre os 18-36 meses, submetidas a HT, não terem apresentado sequelas neurológicas de maior gravidade – epilepsia, paralisia cerebral e/ou AGDPM - estudos apontam que, ainda que o desenvolvimento seja normal até aos 36 meses de vida, há um risco acrescido de potencialmente desenvolverem problemas cognitivos e comportamentais a partir da idade escolar (13). Contudo, este trabalho não pode concluir se esta hipótese se verificou nas crianças estudadas, precisando-se de um estudo padronizado para tal.

Quando olhámos às consultas de especialidade de seguimento das crianças, foi possível constatar que a epilepsia (24,2%) e a paralisia cerebral (14,4%) foram duas das sequelas neurológicas mais prevalentes. Estudos como o de *Kukec et al.* (2021) apontaram, de igual forma, a epilepsia e a paralisia cerebral como importantes sequelas neurológicas, contudo, em percentagens a rondar os 89,0 e 39,0%, respetivamente, claramente superior ao objetivado no nosso trabalho. Tal pode ser explicado pelo facto de se tratar de um estudo que apenas incluiu RN com EHI (42).

A elevada prevalência destas sequelas neurológicas nos RN com diagnóstico de ENN parece justificar a elevada frequência de programas de reabilitação. Acerca destes programas, ainda não existe um verdadeiro consenso capaz de definir qual o melhor tipo de abordagem para um RN com sequelas neurológicas específicas. Aquilo que se sabe é que estes programas podem também eles desempenhar um papel importante na melhoria precoce da qualidade de vida dos doentes, com destaque especial para os doentes com sequelas de paralisia cerebral(43).

Ainda assim, e apesar de todos estes esforços conjuntos, a mortalidade global registada no nosso trabalho alcançou os 19,6%, em que 14,4% ocorreu no decurso do internamento no CIPE, um resultado inferior ao reportado por *Pierrat et. al* (2005) – taxa de mortalidade de 27,0% para os RN com diagnóstico de ENN internados numa UCI (44).

São ainda de reconhecer algumas limitações deste estudo. Primeiramente, este trabalho foi realizado através da colheita retrospectiva de dados de uma amostra heterogénea. Para além disso, a etiologia da ENN, que por si só não tem critérios de aplicação uniformes para a apreciação, interpretação e registo dos dados colhidos. Ainda assim, a inclusão de RN com recolha de dados ao longo de um período de 10 anos, bem como o tamanho da nossa amostra tornam possível extrapolar resultados com maior facilidade, sendo este um ponto forte do nosso trabalho.

Conclusão

Apesar de todos os avanços nos cuidados perinatais, a ENN continua a afirmar-se como um importante preditor de morbimortalidade neonatal. Após a admissão dos RN numa UCI é necessário assegurar um acompanhamento eficaz, por forma a identificar, por um lado qual a etiologia da ENN, e por outro garantir medidas de suporte adequadas que previnam o desenvolvimento de mais complicações nos RN. A implementação precoce de exames de neuroimagem e de monitorização neurológica são os recursos que se têm vindo a relevar, mais úteis na determinação de prognóstico dos RN ao permitirem, entre outros, conhecer precocemente a etiologia da ENN. O nosso estudo parece indicar que a monitorização neurológica e os exames de neuroimagem têm demonstrado um valor preditivo major de prognóstico permitindo delinear melhores orientações terapêuticas. É urgente, por isso, definir protocolos transversais de abordagem e monitorização neurológica destes RN. Mais estudos no âmbito da ENN são necessários para que se conclua qual a melhor abordagem de diagnóstico, e posteriormente, qual o melhor seguimento e reabilitação destas crianças

Agradecimentos

Pela ajuda inestimável, disponibilidade e trabalho agradeço à minha orientadora a Dr.^a Joana Andrade.

Por todo o companheirismo, horas de trabalho com a maior dedicação o meu mais sincero obrigada à Dr.^a Flávia Belinha.

Gostaria de agradecer também à Professora Doutora Guiomar Oliveira pelo gosto que me transmitiu pela Pediatria e pela sua receptividade em colaborar comigo.

Aos meus pais e manas o meu mais sincero obrigado por me apoiarem incondicionalmente em todos os meus sonhos acreditando sempre em mim.

Aos meus amigos, futuros Médicos os melhores companheiros destes 6 anos a quem estou profundamente grata.

À Chica, ao Nuno e à Sofia que são das pessoas mais incríveis que tenho a sorte de ter conhecido ao longo destes anos.

Aos meus amigos de Amares por me mostrarem que a distância não significa nada quando a amizade significa tudo.

Dedico esta tese aos meus avós que me ensinaram os melhores valores que levo para a vida.

Tabela Suplementar 1. Fatores de Risco Pré-Natais

| Fatores de Risco | n (%) |
|-------------------------------------|--------------|
| Maternos | 68 |
| Gravidez não ou mal vigiada | 10 (14,7%) |
| Diabetes Gestacional | 9 (13,2%) |
| HTA crónica | 5 (7,4%) |
| Medicamentos | 7 (10,3%) |
| Diabetes <i>Mellitus</i> | 6 (8,8%) |
| Infertilidade | 5 (7,4%) |
| Patologia Tiroideia | 6 (8,8%) |
| Infeção Perinatal | 3 (4,4%) |
| HF patologias/congénitas | 9 (13,2%) |
| Outros | 8 (11,8%) |
| Fatores de Risco Fetais | n (%) |
| Fetais | 37 |
| Macrossomia | 11(29,7%) |
| DPNM | 7 (18,9%) |
| Pós-termo | 6 (16,2%) |
| Gravidez Gemelar | 5 (13,5%) |
| RCF | 5 (13,5%) |
| APPT | 4 (10,8%) |
| Hidrâmnios | 1 (2,7%) |
| Oligoâmnios | 1 (2,7%) |
| Fatores de Risco Placentares | n (%) |
| Placentares | 15 |
| Descolamento Placentar | 7 (46,7%) |
| Vasculopatia Placentar | 3 (20,0%) |
| Malformações Placentares | 2 (13,3%) |
| Pré-eclâmpsia | 1 (6,7%) |
| Outros FR | 2 (13,3%) |

FR – Fatores de Risco, **HTA** – Hipertensão Arterial, **HF** – História Familiar, **DPNM** – Diagnóstico Pré-natal de Malformações, **RCF** – Restrição do Crescimento Fetal, **APPT** – Ameaça de Parto Pré-termo.

Tabela 2 Suplementar. Fatores de Risco Intraparto

| Fatores de Risco | n (%) |
|---|--------------|
| <i>Intraparto</i> | 130 |
| MPP | 42 (32,3%) |
| LA impregnado de Mecônio | 41 (31,5%) |
| Cesariana Emergente | 39 (30,0%) |
| SFA | 37 (28,5%) |
| Febre materna IP | 33 (25,4%) |
| Nó/circular ou prolapso do cordão umbilical | 30 (23,1%) |
| Parto traumático | 23 (17,7%) |
| Distocia de Ombros | 10 (7,7%) |
| Rotura de Membranas Prolongada | 6 (4,6%) |
| Rotura/Hemorragia uterina | 6 (4,6%) |
| RPM | 3 (2,3%) |
| DPPNI | 2 (1,5%) |
| Outros FR | 5 (3,8%) |

DPPNI – Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida; **FR** – Fatores de Risco; **IP** – Intraparto; **LA** – Líquido Amniótico; **MPP** – Má Progressão do Trabalho de Parto; **RPM** – Rotura Prematura de Membranas; **SFA** – Sofrimento Fetal Agudo.

Tabela suplementar 3. Exames complementares de no CIPE

| ECD no CIPE | | n (%) |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| RMN-CE | Total | 123 |
| | Sem alterações | 26 (21,1%) |
| | Alterações hemorrágicas | 27 (22,0%) |
| | Alterações moderadas de EHI | 10 (8,2%) |
| | Alterações graves de EHI ¹ | 19 (15,4%) |
| | Lesão dos núcleos da base | 3 (2,4%) |
| | Edema | 9 (7,3%) |
| | Isquemia | 15 (12,2%) |
| | Alterações substância branca | 1 (0,8%) |
| | Outros | 13 (10,6%) |
| | Eco-TF | Total |
| Sem alterações | | 46 (39,3%) |
| Hemorragia | | 14 (12,0%) |
| Alteração do doppler | | 30 (25,6%) |
| Lesões hiperecogénicas ² | | 27 (23,1%) |
| EEG | | |
| Traçado do EEG | n | Com registo de crises no EEG, n |
| Estruturalmente adequado à idade | 25 | 1 |
| Atividade paroxística | 47 | |
| É a única anomalia do traçado | 35 | 11 |
| Traçado de base deprimido | 6 | 3 |
| Surto-supressão | 4 | 2 |
| Atividade lenta | 2 | 1 |
| Traçado deprimido | 16 | 2 |
| Surto-supressão | 11 | 4 |
| Atividade lenta | 4 | 2 |
| Padrão imaturo | 1 | 1 |

CIPE – Serviço de Cuidados Intensivos; **ECD** – Exames Complementares de Diagnóstico; **Eco-TF** – Ecografia Transfontanelar; **EEG** – Eletroencefalograma; **RMN-CE** – Ressonância Magnética Crânio Encefálica; 1 Alteração generalizada do sinal nos gânglios da base e/ou ausência de mielinização do braço posterior da cápsula interna e/ou alteração generalizada do sinal da substância branca e/ou hipersinal cortical mais de 3 localizações; 2 isquemia/ enfarte, quistos do plexo coroide, abscessos, hiperecogénicidade: gânglios da base, tálamo, cerebelo, joelho do corpo caloso, lobo parietal e temporal.

Tabela suplementar 4. Programas de reabilitação de acordo com a evolução dos RN a longo prazo

| | Fisioterapia | Terapia Ocupacional | Psicologia | Terapia da Fala | Ensino especial | APCC | Nenhum |
|------------------------------------|--------------|---------------------|------------|-----------------|-----------------|------|--------|
| DPM normal, n | 6 | 13 | 26 | 13 | 1 | 2 | 12 |
| DPM razoável¹, n | 8 | 16 | 13 | 11 | 3 | 2 | 2 |
| DPM-A², n | 15 | 20 | 15 | 16 | 14 | 11 | 23 |

1 ADPM – definido como atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, défices motores, atraso da linguagem, e alterações ligeiras ao exame neurológico; **2** atraso global do desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral e epilepsia; **APCC** – Associação de Paralisia Cerebral de Coimbra; **DPM** – Desenvolvimento Psicomotor; **DPM-A** – Desenvolvimento Psicomotor Adverso.

Tabela Suplementar 5. Comparação entre a ENN e os FR pré-natais e intraparto

| FR Pré-natais e intraparto | | EHI | ENN (N-EHI) | <i>p</i> |
|-------------------------------|-----|-----|-------------|----------|
| DM | Sim | 5 | 1 | 0,447 |
| | Não | 101 | 46 | |
| DG | Sim | 7 | 2 | 0,569 |
| | Não | 99 | 45 | |
| HTA | Sim | 5 | - | 0,891 |
| | Não | 101 | 47 | |
| LA meconial | Sim | 8 | 3 | 0,797 |
| | Não | 98 | 44 | |
| Gravidez não vigiada | Sim | 9 | 1 | 0,854 |
| | Não | 97 | 46 | |
| Oligoâmnios/hidrâmnios | Sim | 1 | 1 | 0,552 |
| | Não | 105 | 46 | |
| Gemelar | Sim | 4 | 1 | 0,977 |
| | Não | 106 | 47 | |
| Tiroideia | Sim | 3 | 3 | 0,453 |
| | Não | 103 | 44 | |
| Medicação | Sim | 4 | 2 | 0,742 |
| | Não | 102 | 45 | |
| Patologia congênita | Sim | 4 | 4 | 0,287 |
| | Não | 102 | 43 | |
| Infertilidade | Sim | 4 | 1 | 0,896 |
| | Não | 106 | 47 | |
| RCF | Sim | 5 | - | 0,891 |
| | Não | 101 | 47 | |
| Malformação | Sim | 3 | 3 | 0,296 |
| | Não | 103 | 44 | |

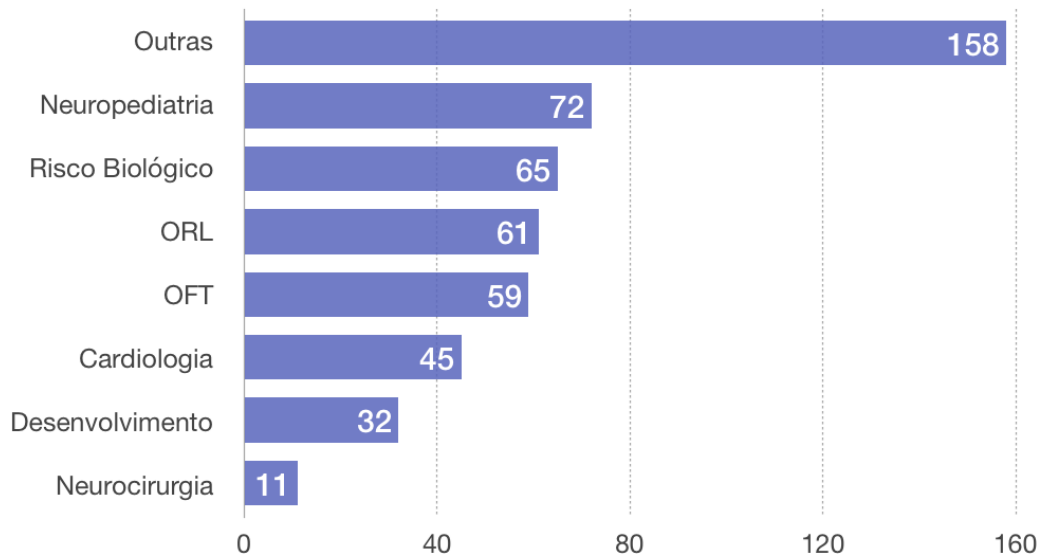
DM – Diabetes Mellitus; **DG** – Diabetes Gestacional; **EHI** – Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica; **ENN** – Encefalopatia Neonatal; **FR** – Fator de Risco; **LA** – Líquido Amniótico; **N-EHI** – Não Hipóxico-Isquêmica.

Tabela Suplementar 6. Comparação entre as características dos RN e a evolução clínica

| Caraterísticas dos RN | | DPM N | ADPM ligeiro | AGDPM/PC/Morte | p |
|-----------------------------|-----------|-------|--------------|----------------|--------------|
| DG | Sim | 3 | 1 | 8 | 0,750 |
| | Não | 44 | 28 | 120 | |
| Gravidez não vigiada | Sim | 3 | - | 4 | 0,324 |
| | Não | 44 | 29 | 48 | |
| Malformações | Sim | - | 2 | 2 | 0,227 |
| | Não | 47 | 29 | 52 | |
| Pós-termo | Sim | 2 | - | 1 | 0,476 |
| | Não | 47 | 29 | 52 | |
| Risco Infecioso | Sim | 16 | 8 | 16 | 0,836 |
| | Não | 31 | 21 | 36 | |
| FR intraparto | Sim | 37 | 25 | 46 | 0,392 |
| | Não | 10 | 4 | 6 | |
| Parto | Eutócico | 5 | 2 | 7 | 0,577 |
| | Distócico | 43 | 27 | 45 | |
| pH CU/1^oh | <7 | 17 | 4 | 18 | 0,111 |
| | ≥7 | 20 | 13 | 15 | |
| BE | >-16 | 15 | 14 | 8 | 0,001 |
| | ≤ -16 | 18 | 2 | 19 | |
| Reanimação | Sim | 35 | 20 | 40 | 0,734 |
| | Não | 12 | 9 | 12 | |
| NIRS | Normal | 10 | 6 | 7 | 0,047 |
| | Anormal | 12 | 2 | 19 | |
| EEG | Normal | 7 | 9 | 2 | 0,002 |
| | Anormal | 20 | 12 | 38 | |
| RMN-CE | Normal | 13 | 2 | 4 | 0,018 |
| | Anormal | 28 | 21 | 35 | |
| Eco-TF | Normal | 19 | 8 | 5 | 0,003 |
| | Anormal | 20 | 11 | 33 | |

ADPM – Atraso do Desenvolvimento Psicomotor; **AGDPM** – Atraso Global do Desenvolvimento Psicomotor; **CU** – Cordão Umbilical; **DG** – Diabetes Gestacional; **DPM** – Desenvolvimento Psicomotor; **FR** – Fator de Risco; **PC** – Paralisia Cerebral; **RN** – Recém-nascido.

Gráfico suplementar 1. Frequência consultas de seguimento por especialidade



ORL – Otorrinolaringologia; **OFT** – Oftalmologia; **Outras consultas de especialidade** – Gastroenterologia, Hematologia, Genética, Metabólicas, Dermatologia, Cuidados paliativos, Imunohemoterapia, Endocrinologia, Cirurgia, Hepatologia, Medicina Física e Reabilitação, Pediatria Médica, Ortopedia, Pneumologia, Oncologia, Infeciologia, Nefrologia, Estomatologia, Pedopsiquiatria, Patologia do sono, Cirurgia Plástica, Maxilo-facial, Transplante hepático.

Referências bibliográficas

1. Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal Encephalopathy: Beyond Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neoreviews*. 2021;22(3):e148-e62.
2. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896-901.
3. Sell E, Munoz FM, Soe A, Wiznitzer M, Heath PT, Clarke ED, et al. Neonatal encephalopathy: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine*. 2017;35(48 Pt A):6501-5.
4. 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-f58.
5. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329-38.
6. Schendel D, Nelson KB, Blair E. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? *Ann Neurol*. 2012;72(6):984-5.
7. McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021;26(4):101265.
8. Benninger KL, Inder TE, Goodman AM, Cotten CM, Nordli DR, Shah TA, et al. Perspectives from the Society for Pediatric Research. Neonatal encephalopathy clinical trials: developing the future. *Pediatr Res*. 2021;89(1):74-84.
9. Molloy EJ, Bearer C. Neonatal encephalopathy versus Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Res*. 84. United States 2018. p. 574.
10. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al. [Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(1):12-23.
11. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):125-33.
12. Yildiz EP, Ekici B, Tatli B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):449-59.
13. Suh ES. Recent studies are focus on the new treatments for hypoxicischemic encephalopathy (HIE) and long-term outcomes in later childhood and adolescence in children with a history on HIE. *Clin Exp Pediatr*. 642021. p. 628-9.
14. Md AN. Neonatal Presentations of Metabolic Disorders. *Neoreviews*. 2020;21(10):e649-e62.
15. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(1, Child Neurology):57-71.
16. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. *Front Pediatr*. 2019;7:142.
17. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, et al. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Neonatology*. 2017;112(3):193-202.
18. Pu Y, Zhu Z, Yang Q, Zhang Y, Zhao J, Liu M, et al. Significance of amplitude integrated electroencephalography in early stage of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and

- cerebral function monitoring in Neonatal Intensive Care Units. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9437-43.
19. Oliveira Pereira C, Dias A, Nunes Vicente I, Pinto JT, Marques C, Dinis A, et al. [Prognostic value of near-infrared spectroscopy in hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(3):136-43.
 20. Machie M, Weeke L, de Vries LS, Rollins N, Brown L, Chalak L. MRI Score Ability to Detect Abnormalities in Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2021;116:32-8.
 21. M NB, Kelly L, Sweetman D, Aslam S, O'Dea MI, Hurley T, et al. Relationship Between MRI Scoring Systems and Neurodevelopmental Outcome at Two Years in Infants With Neonatal Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2022;126:35-42.
 22. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011;76(6):556-62.
 23. Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington FJ, Huisman T. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. *Neonatology*. 2018;114(3):185-97.
 24. Epelman M, Daneman A, Chauvin N, Hirsch W. Head Ultrasound and MR imaging in the evaluation of neonatal encephalopathy: competitive or complementary imaging studies? *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012;20(1):93-115.
 25. Bach AM, Fang AY, Bonifacio S, Rogers EE, Scheffler A, Partridge JC, et al. Early Magnetic Resonance Imaging Predicts 30-Month Outcomes after Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2021;238:94-101.e1.
 26. Lee BL, Glass HC. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(12):608-18.
 27. McDouall A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Challenges in developing therapeutic strategies for mild neonatal encephalopathy. *Neural Regen Res*. 2022;17(2):277-82.
 28. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2020;174(1):48-55.
 29. Miguel PM, Silveira PP. Neonatal Hypoxia Ischemia and Individual Differences in Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Pediatr*. 174. United States 2020. p. 803.
 30. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133(6):1146-50.
 31. LeFevre NM, Krumm E, Cobb WJ. Labor Dystocia in Nulliparous Women. *Am Fam Physician*. 2021;103(2):90-6.
 32. Ayres-de-Campos D. Introduction: Why is intrapartum foetal monitoring necessary - Impact on outcomes and interventions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;30:3-8.
 33. Rosenkrantz TS, Hussain Z, Fitch RH. Sex Differences in Brain Injury and Repair in Newborn Infants: Clinical Evidence and Biological Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:211.
 34. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;132(4):e952-9.
 35. Martinez-Biarge M, Cheong JL, Diez-Sebastian J, Mercuri E, Dubowitz LM, Cowan FM. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period. *J Pediatr*. 2016;173:62-8.e1.

36. Parker SJ, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a US Birth Cohort. *J Pediatr.* 2018;203:163-9.
37. McIntyre S, Badawi N, Blair E, Nelson KB. Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment? *Dev Med Child Neurol.* 2015;57 Suppl 3:2-7.
38. Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, Vincer M, Baskett TF, Woolcott CG. Incidence, Intrapartum Risk Factors, and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among Infants Born at 35 Weeks Gestation or More. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(12):1489-97.
39. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(8):1011-6.
40. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26(5):101274.
41. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2010;340:c1471.
42. Kukec E, Goričar K, Dolžan V, Rener-Primec Z. HIF1A polymorphisms do not modify the risk of epilepsy nor cerebral palsy after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Res.* 2021;1757:147281.
43. Kruijssen-Terpstra AJ, Ketelaar M, Boeije H, Jongmans MJ, Gorter JW, Verheijden J, et al. Parents' experiences with physical and occupational therapy for their young child with cerebral palsy: a mixed studies review. *Child Care Health Dev.* 2014;40(6):787-96.
44. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F257-61.