



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA JACINTA PEREIRA ABREU

Encefalopatia Neonatal: etiologia e morbilidade

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CRISTINA DUARTE PEREIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO 2018



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Encefalopatia Neonatal: etiologia e morbilidade

Ana Jacinta Abreu^{1*}, Cristina Pereira^{1,2*}, Guiomar Oliveira^{1,2,3}

¹Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

²Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Centro de Formação e Investigação Clínica, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

*Contribuição igual

ana.abreu1994@gmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract	5
Introdução.....	7
População e métodos.....	8
Resultados	12
Dados demográficos	12
Fatores de Risco.....	12
Apresentação clínica.....	14
Patologia Associada.....	15
Exames complementares de diagnóstico	15
Diagnóstico etiológico.....	16
Seguimento inicial	18
Evolução	18
Sequelas	21
Comorbilidades.....	21
Mortalidade global.....	22
Conclusão	26
Agradecimentos.....	27
Referências	28
Anexo I – Critérios de diagnóstico da <i>ACOG's Task Force on Neonatal Encephalopathy</i>	31
Anexo II – Questionário telefónico.....	34
Anexo III – Resultado dos exames de imagem.....	36

Resumo

Encefalopatia neonatal designa uma síndrome clínica de disfunção neurológica que se manifesta no período neonatal. A sua apresentação pode ser muito variada, mas as crises epiléticas neonatais e a depressão do estado neurológico são as mais comuns. Pode ter múltiplas etiologias, sendo a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI) a mais frequente. Apesar da multiplicidade de causas, os doentes apresentam elevada morbimortalidade, sendo a paralisia cerebral e a epilepsia as sequelas mais comuns.

O objetivo é caracterizar sob o ponto de vista etiológico um grupo de recém-nascidos diagnosticados com encefalopatia neonatal, nascidos entre 2010 e 2014, e avaliar as sequelas e comorbilidades após pelo menos três anos de seguimento.

Trata-se de um estudo retrospectivo, de análise descritiva, dos recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 36 semanas e que realizaram vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP/CHUC) durante o período neonatal. Os processos clínicos foram consultados no processo clínico eletrónico *Sclinic*[®]; nos casos em que não se conseguiu obter um registo atualizado da informação, realizou-se uma entrevista telefónica com base num questionário pré-definido. Foram analisadas variáveis demográficas, fatores de risco, apresentação clínica, diagnóstico etiológico, resultados do vídeo-EEG e dos exames de neuroimagem, perfil de desenvolvimento psicomotor, comorbilidades e sequelas. Estudou-se, também, o seguimento em consultas hospitalares e programas de reabilitação.

Assim obteve-se uma amostra de 82 crianças, com igual distribuição entre os sexos. A forma de apresentação mais comum foram as crises epiléticas neonatais (78,0%). As etiologias mais frequentes foram a EHI (59,8%), vascular (20,7%) e malformativa (8,5%).

O vídeo-EEG foi normal em apenas 11 casos.

Sete crianças não realizaram exame de neuroimagem. Dos restantes, apenas dez apresentaram um exame considerado normal, sendo as lesões da substância cinzenta (n=33) as mais prevalentes (com destaque do envolvimento dos gânglios da base – n=12).

Da amostra inicial, obteve-se um seguimento mínimo de três anos em 64 casos, dos quais apenas 27 apresentavam um desenvolvimento psicomotor normal aos 3 anos de idade.

Vinte e oito por cento dos casos desenvolveram paralisia cerebral e vinte e dois por cento epilepsia. Observou-se a existência de quatro casos com défices neurológicos sem acompanhamento por programas de reabilitação.

A encefalopatia neonatal continua a associar-se a uma elevada prevalência de sequelas, de gravidade variável. Observou-se, também, uma falta de um método sistemático e universal de seguimento destes doentes, o que é prejudicial para o seu acompanhamento.

Palavras-chave: Encefalopatia neonatal; Desenvolvimento psicomotor; Etiologia; Comorbilidades; Seguimento.

Abstract

Neonatal encephalopathy is a clinical syndrome of neurological dysfunction that arises during the neonatal period. Although its presentation can be very variate, the most common are neonatal seizures and depressed neurologic status. It can be caused by multiple pathologies being hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) the most frequent. Despite the many possible causes these patients have increased morbidity and mortality, with the later development of cerebral palsy and/or epilepsy being common consequences.

The goal of this study is to characterize the aetiology of a group of infants born between 2010 and 2014 and evaluate the neurological outcome and comorbidities after a minimum of three years of follow-up.

This is a retrospective study, with a descriptive analysis of the newborns with a minimum gestational age of 36 weeks that were submitted to a video-electroencephalogram (video-EEG) at the Paediatric Hospital from *Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra* (HP/CHUC) during the neonatal period. The clinical processes were consulted using the software *Sclinic*[®]. In the cases in which there was no updated clinical information, a phone interview was performed based on a predetermined evaluation questionnaire.

The variables analysed were: demographic data, risk factors, clinical presentation, etiology, video-EEG results, neuroimaging exams, development profile and comorbidities, as well as the follow-up in hospital consults and rehabilitation programs.

Thus, a sample with 82 cases was obtained with no significative difference pertaining the gender. The most common forms of presentation were HIE (59.8%), vascular (20.7%) and neurological malformations (8.5%).

Only 11 cases had a normal video-EEG.

Seven of the children were not submitted to a neuroimaging exam. From the rest of the group, only ten had an exam that was considered normal being the most common lesions

encountered those involving the grey matter (n=33), and among those the most commonly affected structures were the basal ganglia (n=12).

From the initial sample, in 64 cases there was a minimum of three years follow-up. Only 27 of those had a normal development profile at the age of three.

Twenty-eight percent of cases developed cerebral palsy and twenty-two percent were later diagnosed with epilepsy. It was also discovered that four children who had neurological deficits were not involved in any rehabilitation program.

In conclusion, neonatal encephalopathy is still associated with a great prevalence of neurologic deficits and comorbidities with a variable severity degree. It was also observed the lack of a systematic and universal method of follow-up of this group of patients which does not benefit their healthcare.

Key-words: Neonatal encephalopathy; Neurodevelopment; Etiology; Comorbidities; Follow-up.

Introdução

Encefalopatia neonatal é definida como uma síndrome clínica de disfunção neurológica com início no período neonatal, num recém-nascido de termo ou pré-termo tardio (idade gestacional superior a 35 semanas).(1) Manifesta-se mais frequentemente por depressão do estado de consciência ou crises epiléticas, associando-se, também, a episódios de apneia, e tónus muscular e/ou reflexos osteotendinosos alterados. Alguns autores também consideram episódios de aspiração, dificuldades alimentares ou um rastreio auditivo anormal.(1,2)

A incidência da encefalopatia neonatal é estimada em três casos por 1000 nados-vivos, observando-se diferenças entre países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento.(3) Não é possível obter o valor exato da incidência dada a ausência de critérios de diagnóstico bem definidos e universais que sejam aplicados em todos os estudos. (3–5) A sua importância prende-se com o facto desta entidade ser um forte preditor de mortalidade perinatal, associando-se, ainda, a patologias neurológicas de gravidade muito variável, das quais se destacam a paralisia cerebral e a epilepsia.(4)

Um subgrupo da encefalopatia neonatal é a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI), em teoria responsável por uma proporção significativa dos casos (incidência global estimada entre um e dois casos por 1000 nados-vivos).(3) No entanto, a proporção de casos de encefalopatia neonatal que são atribuídos a uma lesão de hipóxia-isquémia varia com as definições usadas e com a metodologia das investigações.(3,4) Para este subgrupo, o surgimento da hipotermia induzida como terapêutica de resgate neurológico veio melhorar significativamente o prognóstico dos recém-nascidos elegíveis para esta terapêutica.(6) Um em cada oito casos verificou uma diminuição da mortalidade a curto e a longo prazo, bem como uma diminuição dos problemas neurológicos e do risco de paralisia cerebral.(4,6,7) No entanto, não é ainda claro porque é que alguns recém-nascidos elegíveis para hipotermia induzida não revelarem benefício.(4,6) Adicionalmente, em idades mais avançadas estão

descritos problemas do desenvolvimento, mesmo no grupo de crianças sem défices neurológicos motores identificados.(8)

Este trabalho pretende caracterizar uma população de crianças diagnosticadas com encefalopatia neonatal, tendo em conta fatores demográficos, etiologia, exames complementares de diagnóstico, seguimento e sequelas após um período de seguimento de três anos.

População e métodos

Estudo retrospectivo, com análise descritiva, dos recém-nascidos diagnosticados com encefalopatia neonatal entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014, e que realizaram um vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP/CHUC).

Os casos foram selecionados com recurso ao sistema *Sclinic*[®] e ao registo informático do laboratório de EEG do referido hospital. Critérios de inclusão: foram selecionados os recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 36 semanas, que manifestaram clínica sugestiva de encefalopatia durante o período neonatal e que realizaram um vídeo-EEG no HP/CHUC durante esse período. Definiu-se a encefalopatia neonatal de acordo com os critérios da *ACOG's Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy* (anexo I).(1) Foram excluídos os casos com idade gestacional inferior a 36 semanas e os casos em que a informação clínica era insuficiente; na análise da evolução, não foram analisados os casos com menos de três anos de seguimento (seja por falta de informação clínica ou por óbito em idade mais precoce).

As variáveis analisadas foram: sexo, idade gestacional, fatores de risco pré-natal e intraparto, idade de início dos sintomas (em dias), forma de apresentação, vídeo-EEG no período

neonatal, resultados de exames de neuroimagem, diagnóstico etiológico, patologia associada, desenvolvimento psicomotor global (DPM) (depois de três anos de seguimento), consultas hospitalares em que foram acompanhados – nos primeiros meses de vida e depois de um mínimo de três anos de seguimento, programas de reabilitação em que estiveram envolvidos e sequelas, nomeadamente epilepsia e paralisia cerebral.

Os fatores de risco pré-natais foram divididos em maternos, placentares e fetais: os maternos consistiram em patologia tiroideia,(9) diabetes mellitus ou diabetes gestacional,(10) hipertensão arterial (HTA) crónica,(9) coagulopatias(9) e epilepsia mal controlada;(3) os fetais foram gravidez gemelar,(3) restrição do crescimento intrauterino(4) e diagnóstico pré-natal de malformações;(4) e os fatores de risco placentares incluíram história de pré-eclâmpsia(3) e placenta prévia.(4)

Os fatores de risco intraparto foram definidos como necessidade de cesariana emergente,(9) líquido amniótico meconial(3), descolamento da placenta,(9) existência de nó/circular/procidência do cordão umbilical,(9) parto “traumático”(9), má progressão do trabalho de parto,(9) estado materno não tranquilizador(9) e rotura/hemorragia uterina.(9)

Registo cardiotocográfico (CTG) anormal, indicador de sofrimento fetal agudo, definiu-se pela presença de desacelerações persistentes, bradicardia fetal ou redução da variabilidade cardíaca.(9) Esta informação foi obtida da história clínica neonatal registada no *Sclicnic*[®].

O resultado do índice de Apgar, nas três avaliações, foi dividido em dois grupos: os que apresentavam um resultado igual ou inferior a cinco e os que tinham um valor superior.(3)

Nos casos em que a apresentação foram crises epiléticas neonatais, estas foram classificadas em clónicas, tónicas, mioclónicas, espasmos, automatismos, disautonómicas, paragem de atividade, não classificadas e eletrográficas, de acordo com os critérios da *International League Against Epilepsy (ILAE)* de 2015.(11)

As causas consideradas foram: EHI, vascular, malformativa, infecciosa, metabólica, hipotireoidismo congénito, síndrome de aspiração meconial e alterações hidroeletrólíticas.(3,4,12–14) Define-se EHI como o surgimento de sintomas de disfunção neurológica nas primeiras 24 horas de vida, nos casos em que é possível identificar um evento agudo com potencial para causar hipóxia-isquémia (Anexo I).(1,9) Considerou-se patologia vascular os acidentes vasculares cerebrais, hemorragia subdural, hemorragia intravascular e hemorragia epicraniana. Atribuiu-se a classificação de etiologia infecciosa aos casos de meningoencefalite (processo inflamatório com envolvimento do cérebro, medula espinhal e meninges), com etiologia infecciosa comprovada.(15)

Os vídeos-EEG foram divididos consoante eram estruturalmente adequados, deprimidos, ou com atividade paroxística, atividade lenta, padrão de surto-supressão e se houve registo de crise epilética durante o exame.

Nos casos que realizaram algum exame de imagem crânio-encefálico, foram analisados os relatórios e as alterações encontradas foram organizadas e descritas em função da(s) área(s) cerebrais afetadas.

A avaliação do DPM foi baseada na descrição dos défices observados na consulta mais recente, e com recurso à escala *Growing Skills II* (aos três anos de idade).(16)

Nos casos em que não foi possível obter informação clínica recente efetuou-se contacto telefónico com as famílias, em que, depois da obtenção do consentimento para colaboração com o estudo, foi aplicado um questionário (Anexo II).

Foram usadas as seguintes definições: Paralisia cerebral é um grupo de distúrbios motores que causam limitação da atividade, atribuíveis a lesões /distúrbios não progressivos, ocorridos durante a gestação ou infância.(17); Epilepsia: 1) pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas), com mais de 24 horas de intervalo entre si; ou 2) uma crise não provocada (ou reflexa), com risco de recorrência equiparável ao risco após duas crises não provocadas (cerca

de 60%); ou 3) diagnóstico de uma síndrome epilética.(11) Uma crise designa-se como epilética quando o surgimento transitório de sinais e/ou sintomas é causado por uma alteração paroxística da função neurológica, causada por descargas neuronais anormais.(11,18)

A análise estatística foi efetuada através do *software* IBM SPSS Statistics[®], versão 24.0 para *Windows*[®]. As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão, mediana e valor mínimo e máximo, conforme foi considerado mais adequado. Já as variáveis qualitativas foram expressas em termos de frequências, absolutas e relativas. Para avaliar a existência de associação estatística entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado ou o Teste Exato de Fisher (conforme adequado). Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$ em todas as análises.

Resultados

Dados demográficos

Dos 82 casos preencheram os critérios de inclusão, 42 (51,0%) eram do sexo masculino.

Fatores de Risco

Em vinte e seis (31,7%) casos identificam-se um ou mais fatores de risco pré-natal (de causa materna, fetal ou placentar) (Tabela 1).

Tabela 1: Fatores de risco pré-natal, registados na história clínica neonatal.

Fatores de risco pré-natal	
Maternos, <i>n</i> (%)	13 (15,9%)
D.M. / D.G., <i>n</i>	7
Patologia tiroideia, <i>n</i>	3
H.T.A., <i>n</i>	1
Trombofilia, <i>n</i>	1
Epilepsia mal controlada, <i>n</i>	1
Feto, <i>n</i> (%)	10 (12,1%)
Gravidez gemelar, <i>n</i>	6
RCIU, <i>n</i>	3
DPN de malformação do SNC, <i>n</i>	1
Placenta, <i>n</i> (%)	3 (3,7%)
Pré-eclâmpsia, <i>n</i>	2
Placenta prévia, <i>n</i>	1

DG: Diabetes gestacional; **DM:** Diabetes *mellitus*;
DPN: Diagnóstico pré-natal; **HTA:** hipertensão arterial;
RCIU: restrição do crescimento intrauterino; **SNC:** Sistema nervoso central

Em vinte casos (24,4%) o registo cardiotocográfico indicou a existência de sofrimento fetal agudo periparto.

O tipo de parto mais comum foi a cesariana ($n=45$), a maioria emergente, em 42,7% dos casos ($n=35$); dos restantes, dez (12,2%) foram cesarianas eletivas, 24 (29,3%) partos vaginais instrumentados e 13 (15,9%) partos eutócicos.

Em 21 casos (25,6%) não se identificou fatores de risco associados ao parto. Dos restantes, a necessidade de cesariana emergente é o mais comum de todos, podendo encontrar-se os restantes na tabela 2.

Tabela 2: Fatores de risco intraparto, descritos na história clínica neonatal.

Fatores de risco intraparto	
Cesariana emergente, <i>n</i>	35
Líquido amniótico meconial, <i>n</i>	13
Descolamento da placenta, <i>n</i>	6
Parto “traumático”, <i>n</i>	6
Circular/nó/procidência do cordão, <i>n</i>	5
Estado materno não tranquilizador, <i>n</i>	3
Má progressão trabalho de parto, <i>n</i>	3
Rotura/hemorragia uterina, <i>n</i>	2

Quarenta e cinco recém-nascidos (54,9%) necessitaram de medidas de reanimação adicionais na altura do parto, existindo uma associação estatisticamente significativa com os fatores de risco ($p=0,000$ – teste de Fisher). Esta relação indica que a existência de fatores de risco intraparto, independentemente de estarem associados ou não a fatores pré-natais, estão associados a necessidade de reanimação mais frequente.

Como pode ser observado na figura 1, no primeiro minuto de vida 41 recém-nascidos (54,7%) apresentavam uma avaliação do índice de Apgar igual ou inferior a cinco. Nas duas observações subsequentes observa-se uma diminuição marcada do número de casos nesta situação. Ainda assim, ao décimo minuto de vida, oito (10%) ainda mantinha valores dentro deste intervalo.

Em dois casos não havia registo do Índice de Apgar no *Sclinic*[®], e noutros dois só houve avaliação no primeiro minuto de vida.

Havia registo do peso ao nascimento em 65 (média de $3.070 \pm 515,7$ gramas), sendo o peso mínimo de 1750 gramas e o máximo de 4840 gramas. No total há oito casos com peso inferior

a 2500 gramas (10,7%), sessenta e cinco com peso entre 2500-4000 gramas (86,7%) e dois com peso superior a 4000 gramas (2,7%).

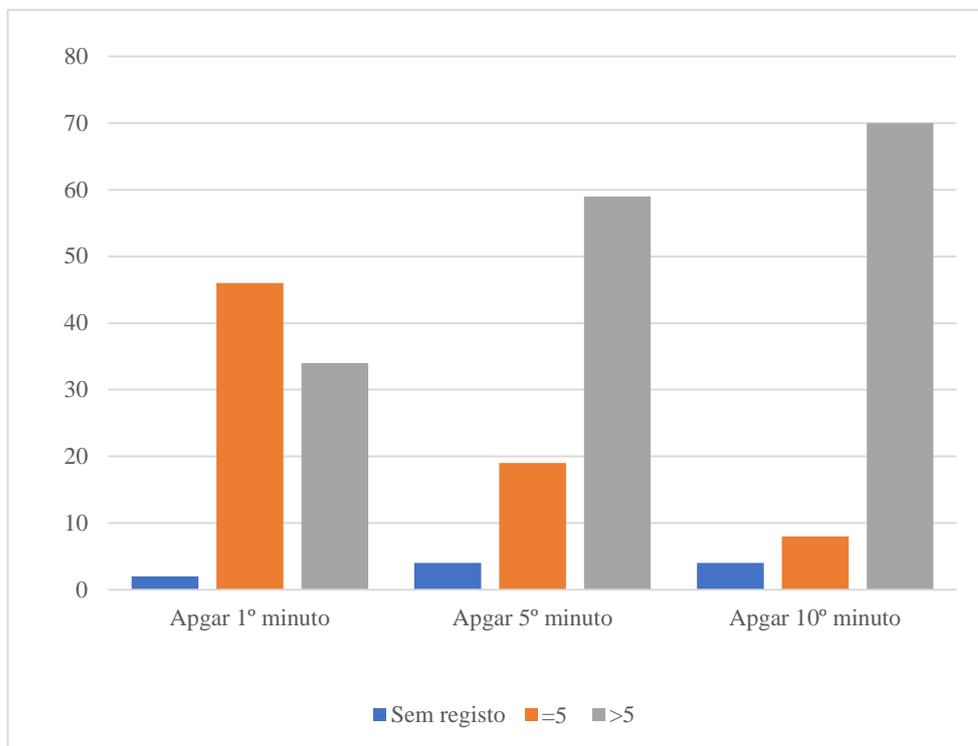


Figura 1: Registo do Índice de Apgar, ao primeiro, quinto e décimo minuto de vida.

Apresentação clínica

A mediana da idade de apresentação da encefalopatia foi de um dia (variando entre o primeiro e o décimo oitavo dia), sendo que 76,8% dos casos manifestaram sintomas nas primeiras vinte e quatro horas de vida.

A apresentação mais frequente foi com crises neonatais, em 78% dos casos (n=64); destes, 34 só manifestaram crises, enquanto 22 apresentaram depressão neurológica associada e oito também têm registo de episódios de apneia. A frequência dos diferentes tipos de crises encontra-se registada na tabela 3.

A segunda forma de apresentação mais frequente foi a depressão do estado de consciência, em 13 casos (15,9%). Dos restantes, houve dois casos de cianose (sem outra causa identificável), um caso de hipotonia e um caso de paragem cardiorrespiratória.

Tabela 3: Classificação das crises neonatais.

Classificação das crises	
Mioclónicas, <i>n (%)</i>	12 (18,8)
Automatismos, <i>n (%)</i>	9 (14,1)
Clónicas, <i>n (%)</i>	8 (12,5)
Tónicas, <i>n (%)</i>	8 (12,5)
Disautonómicas, <i>n (%)</i>	4 (6,3)
Espasmos, <i>n (%)</i>	3 (4,7)
Eletrográficas, <i>n (%)</i>	2 (3,1)
Não classificadas, <i>n (%)</i>	18 (28,1)

Patologia Associada

A grande maioria das crianças (n=67; 81,7%) nasceu sem patologia associada; dos restantes, destacam-se sete casos de dismorfismos / síndromes polimalformativas, dois de patologia pulmonar, dois de doença do sistema cardiovascular, um de síndrome nefrótico congénito, um de diabetes insípida (de causa central) e um com uma malformação Arnold-Chiari.

Exames complementares de diagnóstico

Todos os casos realizaram vídeo-EEG no período neonatal: 11 (13,4%) apresentavam um exame normal. Dos restantes, a existência de atividade paroxística foi a alteração mais frequente, presente em 52 (63,4%). Houve 15 casos (18,3%) com registo de uma crise no momento da realização do EEG (ver Tabela 4).

Setenta e cinco (91,5%) crianças realizaram pelo menos um exame de imagem crânio-encefálico, que na sua grande maioria (n=70; 93,3%) foi uma ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE). Dos cinco restantes, três realizaram apenas uma tomografia computadorizada (TC) e dois realizaram ambos os exames.

Dos doentes submetidos a exames de imagem, apenas dez (13,3%) apresentavam exame normal.

Tabela 4: Resultado dos EEG realizados.

Resultados do EEG		
Traçado do EEG	n (%)	Com registo de crises no EEG, n
Estruturalmente adequado à idade	11 (13,4)	-
Atividade paroxística	52 (63,4)	9
É a única anomalia do traçado	42	8
+ traçado de base deprimido	6	1
+ Surto-supressão	2	-
+ atividade lenta	2	-
Traçado deprimido	11 (13,4%)	4
Surto-supressão	4 (4,9%)	1
Atividade lenta	3 (3,7%)	1

Dos restantes, 33 (44%) apresentavam envolvimento predominante da substância cinzenta: 12 com afeção dos gânglios da base, sete com enfarte no território da artéria cerebral média e três com lesões parassagitais. Verificou-se envolvimento preferencial da substância branca em 17 (20,7%) dos casos.

Diagnóstico etiológico

Em relação à etiologia, a mais frequente é a encefalopatia hipóxico-isquémica, presente em 49 casos (59,8%). Seguiram-se a patologia vascular, com um total de 17 casos (20,7%), entre acidentes vasculares cerebrais (isquémicos e hemorrágicos), hemorragias intraventriculares, subdurais e epicranianas. As malformações do sistema nervoso central ocupam o terceiro lugar, (n=7, 8,5%), seguido das doenças metabólicas (n=3, 3,7%). As doenças metabólicas identificadas são a citrulinémia, uma acidose láctica congénita e um defeito congénito da glicosilação. Com menor frequência estão a etiologia infecciosa (n=2, 2,4%), um caso de convulsão neonatal familiar autolimitada, um caso de síndrome de aspiração meconial e outro de hipotiroidismo congénito (1,2%) (Tabela 5).

Tabela 5: Etiologia da Encefalopatia Neonatal.

Diagnóstico etiológico	
Etiologias identificadas	n (%)
EHI, <i>n (%)</i>	49 (59,8)
Associado a hemorragia extradural, <i>n</i>	1
Vascular, <i>n (%)</i>	17 (20,7)
AVC isquêmico, <i>n</i>	6
Hemorragia intraventricular, <i>n</i>	5
AVC hemorrágico, <i>n</i>	4
Hematoma subdural, <i>n</i>	1
Hemorragia extradural, <i>n</i>	1
Malformação do SNC, <i>n (%)</i>	7 (8,5)
Associado a hemorragia intraventricular, <i>n</i>	2
Metabolopatia, <i>n (%)</i>	3 (3,7)
Infeção do SNC, <i>n (%)</i>	2 (2,4)
Síndrome de aspiração meconial, <i>n (%)</i>	1 (1,2)
Hipotireoidismo congênito, <i>n (%)</i>	1 (1,2)
Convulsões neonatais familiares autolimitadas, <i>n (%)</i>	1 (1,2)
Hipoglicemia + hiponatremia, <i>n (%)</i>	1 (1,2)
Desconhecido, <i>n (%)</i>	2 (2,4)

AVC: Acidente Vascular cerebral; EHI: Encefalopatia hipóxico-isquêmica;
SNC: Sistema Nervoso Central.

Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de parto e a etiologia (com $p=0,000$ – teste exato de Fisher), nomeadamente entre a necessidade de cesariana emergente e o subsequente diagnóstico de EHI. Associadamente, também se encontrou associação estatisticamente significativa entre a etiologia e a existência de fatores de risco ($p=0,012$ – teste exato de Fisher), nomeadamente entre a etiologia hipóxico-isquêmica e os fatores de risco intraparto.

Foi, ainda, encontrada associação estatística entre as áreas lesadas e a etiologia da encefalopatia ($p=0,000$ – teste exato de Fisher), que indica uma associação entre a EHI e o envolvimento dos gânglios da base, assim como da patologia vascular (em particular o acidente vascular isquêmico) e a afeção do território da artéria cerebral média (Anexo III). Já

não se encontrou tal associação entre a etiologia e as alterações do traçado de EEG realizado no período neonatal ($p=0,290$ – teste exato de Fisher).

Vinte e sete dos casos com encefalopatia hipóxico-isquêmica foram submetidos a protocolo de hipotermia induzida.

Seguimento inicial

Apenas 18,3% dos casos ($n=15$) não foram acompanhados em consultas no hospital pediátrico durante os primeiros meses de vida. Dos restantes, 35,4% ($n=29$) foi seguido em menos de três consultas diferentes, 34,1% ($n=28$) entre três a cinco especialidades diferentes e 12,2% ($n=10$) teve pelo menos seis consultas hospitalares. As consultas mais comuns foram as de neuropediatria ($n=46$), risco biológico ($n=25$), cardiologia pediátrica ($n=24$), oftalmologia ($n=16$), otorrinolaringologia ($n=15$), genética ($n=13$), doenças metabólicas ($n=11$) e de medicina física e reabilitação ($n=10$).

Em relação aos programas de reabilitação, 41 (64,1%) estão ou estiveram envolvidos em pelo menos um programa de reabilitação: 20 em apenas um programa e as restantes em dois ou mais. A terapia da fala é a mais frequente, com 27 casos, seguida da terapia ocupacional ($n=26$) e da fisioterapia ($n=22$). Há, ainda, um caso com apoio do ensino especial. Na figura 2 encontram-se as terapias discriminadas pela etiologia da encefalopatia.

Evolução

Obteve-se informação sobre a evolução em 75 (91,5%) crianças. Destas, onze (14,7%) faleceram antes de completar três anos de idade (cinco no período neonatal), pelo que a amostra com seguimento mínimo de três anos é de 64 casos.

Sessenta e quatro por cento ($n=41$) manteve seguimento no HP/CHUC.

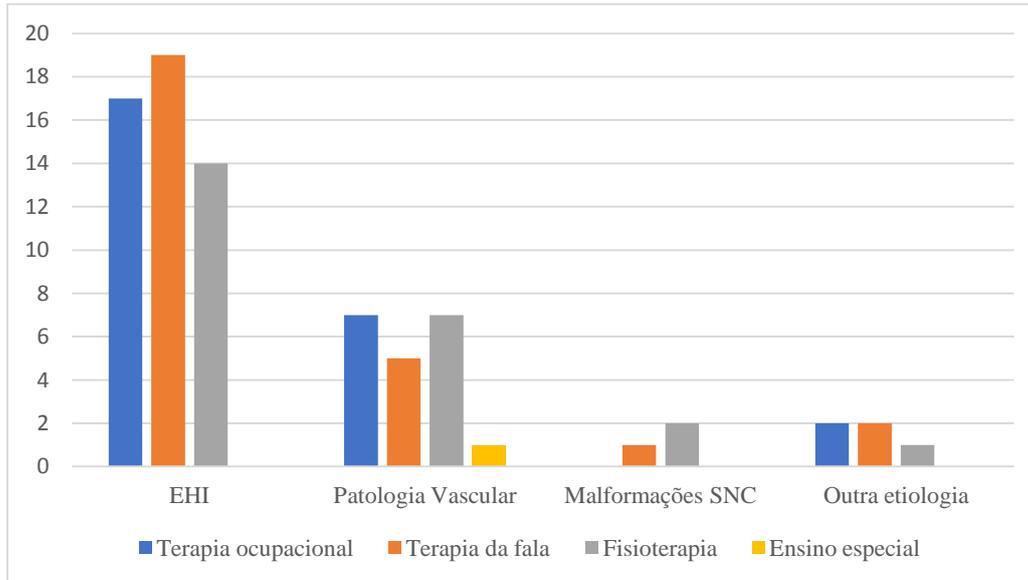


Figura 2: Programas de reabilitação mais frequentados, de acordo com a etiologia identificada

Dos restantes, 26 casos foram acompanhados no Centro de Reabilitação de Paralisia Cerebral de Coimbra e sete no hospital da área de residência

Em relação ao desenvolvimento psicomotor (*Growing Skills II*) e exame neurológico, avaliados aos 3 anos de idade, em 27 casos são normais, 13 apresentam um atraso global do desenvolvimento, 11 apresentam um défice motor (associado a uma perturbação articulatória da linguagem em sete deles), oito apresentam défices múltiplos e cinco apresentam apenas uma perturbação articulatória da linguagem.

Adicionalmente, dentro deste grupo houve dois óbitos depois dos três anos de idade.

Não foi encontrada associação estatística entre os défices neurológicos e as variáveis associadas à gravidez ou trabalho de parto: existência de fatores de risco, pré-natais ou intraparto ($p=0,830$ – teste exato de Fisher), idade gestacional (termo vs. pré-termo tardio) ($p=0,975$ – teste exato de Fisher), existência de sinais de sofrimento fetal agudo periparto ($p=0,314$ – teste exato de Fisher) ou o tipo de parto ($p=0,197$ – teste exato de Fisher). Também não há associação entre o índice de Apgar aos cinco minutos de vida e o DPM ($p=0,133$ – teste exato de Fisher).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a etiologia e o DPM ($p=0,812$ – teste exato de Fisher), nem entre as alterações dos exames de imagem e o DPM ($p=0,480$ – teste exato de Fisher). Tal associação verificou-se entre a etiologia e a distribuição das lesões nos exames de imagem ($p=0,000$ – teste exato de Fisher).

Encontrou-se associação estatística entre o DPM e o envolvimento em programas de reabilitação ($p=0,000$ – teste exato de Fisher), assim como com o número de programas de reabilitação em que estão envolvidos ($p=0,000$ – teste exato de Fisher), que traduz a tendência para que as crianças com mais défices frequentem um maior número de programas de reabilitação. No entanto, conforme pode ser observado na tabela 6, há quatro crianças com défices em que não há registo no processo clínico de alguma vez terem estado envolvidos em algum programa de reabilitação.

Dentro da amostra diagnosticada com EHI, não foi encontrada associação estatística entre a realização de hipotermia induzida nas primeiras horas de vida e o DPM ($p=0,600$ – teste exato de Fisher): no entanto, observou-se que, entre o grupo submetido a hipotermia induzida, em 50% dos casos não eram descritos défices. Por oposição, no grupo não submetido a esta terapêutica, tal observou-se em apenas 27,8% dos casos.

Tabela 6: Programas de reabilitação mais frequentados, de acordo com os défices identificados

Programas de reabilitação em que estão envolvidos, de acordo com os DPM					
	Fisioterapia	Terapia Ocupacional	Terapia da Fala	Ensino especial	Nenhum
DPM normal, <i>n</i>	4	4	0	-	19
Défice motor, <i>n</i>	8	8	7	1	1
Atraso global do desenvolvimento, <i>n</i>	3	6	11	-	2
Défices múltiplos, <i>n</i>	6	5	4	-	1
Perturbação articulatória da linguagem, <i>n</i>	1	3	5	-	-

DPM: desenvolvimento psicomotor

Sequelas

Vinte e dois por cento dos casos (n=14) desenvolveu epilepsia, dos quais apenas um não tinha história de crises no período neonatal. Há associação estatística entre o desenvolvimento de epilepsia e as alterações nos exames de imagem (p=0,006 – teste exato de Fisher), estando esta patologia mais associada a alterações predominantes na substância cinzenta, em particular os gânglios da base. Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre as alterações no traçado de EEG no período neonatal e o desenvolvimento de epilepsia (p=0,420 – teste exato de Fisher). Também não se encontrou associação estatística com a etiologia (p=0,354 – teste exato de Fisher) ou com a terapêutica com hipotermia induzida (p=0,110 – teste exato de Fisher); no entanto, apenas 9,1% dos casos submetidos a hipotermia induzida desenvolveu epilepsia, contra 26,2 % dos não submetidos a esta terapêutica). Destes, há um caso de epilepsia refratária, já submetido a cirurgia de desconexão frontal.

Foram diagnosticados com paralisia cerebral 28,1% (n=18) dos casos. Não se encontrou associação estatística com a etiologia (p= 0,230 – teste exato de Fisher), nem com a distribuição das lesões nos exames de imagem (p=0,062 – teste exato de Fisher). Dentro da população com EHI, encontrou-se associação estatisticamente significativa com a realização de hipotermia induzida (p=0,001 – Teste Qui-quadrado): apenas 9,1% dos doentes submetidos a esta terapêutica desenvolveu paralisia cerebral, por oposição a 61,1% dos casos que não foram assim tratados.

Comorbilidades

Das restantes comorbilidades, observa-se mais a obstipação crónica (n=3), as dificuldades alimentares (n=3) e as infeções respiratórias de repetição, entre outras (ver Tabela 7).

Tabela 7: Outras patologias associadas.

Comorbilidades	<i>n</i>
Obstipação crónica	3
Dificuldades alimentares	3
Alimentado por PEG	1
Infeções respiratórias de repetição	2
Enurese primária*	1
Estrabismo	1
Má progressão estatoponderal	1
ITU de repetição	1
Baixa acuidade visual	1
DRGE	1
Diabetes insípida central	1

*Criança já com 7 anos de idade

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico;

ITU: Infeções do trato urinário; **PEG:**

Gastrostomia endoscópica percutânea.

Mortalidade global

A mortalidade global foi de 15,9% (n=13): cinco óbitos ocorreram ainda no período neonatal, e outras três crianças faleceram antes de completar três meses de vida. Dos restantes, houve três óbitos antes dos três anos, e dois aos quatro anos de idade.

Discussão

Neste trabalho observou-se uma elevada prevalência de fatores de risco associados à gravidez ou trabalho de parto, com as complicações associadas ao trabalho de parto a terem um papel de destaque (em particular entre os doentes com etiologia hipóxico-isquémica). Tal está de acordo com a maioria dos estudos nesta área, particularmente na EHI.(3,9,14) Sarah McIntyre *et al.* (2014) encontraram uma taxa de cesarianas emergentes de 90%, facto que não se verifica neste estudo.(9) No entanto, esse estudo difere deste por, em primeiro lugar, incluir uma idade gestacional mínima de 35 semanas, e, em segundo lugar, por se focar apenas na etiologia hipóxico-isquémica, excluindo muitas etiologias que este inclui.

Sobre este elevado impacto das intercorrências do trabalho de parto, alguns autores consideram que possam ser consequência de processos patológicos mais indolentes, com início durante a gestação, em vez de serem a única causa responsável pela clínica neonatal.(4)

De acordo com a literatura, as etiologias mais comuns neste estudo são a EHI, a patologia vascular e a patologia malformativa.(14,19) Aqui, 59,8% dos casos eram atribuíveis a episódios de hipóxia-isquémia: esta proporção é muito variável entre os vários estudos, dada a falta de critérios bem-definidos e universais de classificação de uma encefalopatia como EHI.(3,4,14)

Neste estudo é sugerido que o desenvolvimento psicomotor e sequelas neurológicas a longo prazo das crianças diagnosticadas com encefalopatia neonatal depende das áreas neurológicas afetadas e, no caso da etiologia hipóxico-isquémica, do recurso ou não a terapêuticas de resgate neurológico nas primeiras horas de vida. Indica, também, que as áreas lesadas se encontram em relação estreita com a etiologia que lhes deu origem.

É verdade que não se obteve uma associação estatisticamente significativa entre as alterações na neuroimagem e o DPM (ao contrário do que se observa na literatura).(14,17,20) No

entanto, não se pode concluir a inexistência de uma relação de causa e efeito, devido à dimensão da amostra.

Em relação às terapêuticas de resgate neurológico, neste estudo observou-se um impacto positivo do tratamento com hipotermia induzida na população com EHI, facto que está de acordo com o encontrado noutros estudos.(6,14,20) Além disso, encontrou-se associação estatística com uma menor incidência de paralisia cerebral. E, apesar de não se ter encontrado esta associação, observou-se que uma proporção significativamente menor dos doentes tratados com hipotermia apresentava défices neurológicos, havendo também um número significativamente inferior de diagnósticos de epilepsia. Houve, ainda assim, uma prevalência de défices de 45,6% nos doentes tratados: esta tendência, de doentes elegíveis mas que parecem não beneficiar (pelo menos totalmente) do tratamento, sugere que vários doentes catalogados com EHI possam, afinal, ter outra etiologia na base da sua encefalopatia.(4,7,14,21)

A incidência de epilepsia foi de 22%, indo de encontro à de outros estudos.(3) Aqui verifica-se, também, a influência dos fatores de risco mais importantes: existência de crises neonatais e a existência de lesões com envolvimento dos gânglios da base.(3)

Também na população com paralisia cerebral se observou o esperado em relação à melhoria de prognóstico dada pela hipotermia induzida.(6,14,20,22)

Apesar destes bons resultados, vários casos na literatura demonstram que no futuro poderá surgir uma maior prevalência de problemas neuro-comportamentais e de mau aproveitamento escolar, mesmo dentro da população em que o DPM é considerado normal nos primeiros anos de vida.(3,4,7,8) Esta hipótese não foi avaliada no âmbito deste estudo, dado o número demasiado baixo de crianças com um mínimo de seis anos em que essa informação estava disponível. Seria necessário um estudo padronizado das crianças sobreviventes a fim de determinar se o mesmo se verifica nesta população.

Os programas de reabilitação têm por objetivo melhorar a performance física e facilitar a participação nas atividades do dia-a-dia, sendo esta última a vertente que maior impacto parece ter na qualidade de vida do doente.(17,23) Apesar de haver várias disponíveis, ainda não há estudos que demonstrem quais as mais eficazes.(17) No entanto, apesar de a grande maioria da amostra tenha tido acesso a programas de reabilitação, verificou-se a existência de quatro casos com défices em que tal não se verificou.

Observou-se a existência de uma grande variedade de outras patologias, que não são consequência direta da lesão neurológica que lhe deu origem. Na sua grande maioria, trata-se de situações de pouca gravidade, mas com potencial de diminuir a qualidade de vida destas crianças. Apesar da multiplicidade destas condições, obteve-se esta informação numa proporção relativamente pequena de doentes. Tal dever-se-á à conjugação de dois fatores: por um lado, é lógico pensar que apenas os doentes com sequelas neurológicas mais graves terão tendência a desenvolver este tipo de comorbilidades (como infeções respiratórias de repetição ou obstipação crónica, por exemplo); por outro lado, nos casos de menor gravidade, que constituem a maioria da amostra, verifica-se um menor grau de *follow-up* sistematizado e de integração destas patologias no contexto da encefalopatia neonatal prévia.

Tal como em vários estudos, a mortalidade global desta amostra é de 15,9%.(4) No entanto, desconhece-se o desfecho de sete casos da amostra inicial. Verificou-se, ainda, que a grande maioria dos óbitos ocorreu nos primeiros meses de vida, com destaque para o período neonatal.

Este estudo apresenta várias limitações: o facto de ser um estudo retrospectivo torna-o dependente dos registos da equipa médica que tratou cada doente, não havendo critérios e métodos uniformes de avaliação, interpretação e registo. Esta ausência de sistematização em relação às idades e métodos de avaliação aplicados dificulta uma comparação mais precisa

entre os doentes, tanto do que diz respeito às sequelas como às comorbilidades. Adicionalmente, o facto de dependermos das entrevistas telefónicas para obter informação sobre alguns casos também prejudica esta uniformização do estudo

A amostra relativamente pequena também pode induzir algum viés, assim como o facto de não se ter conseguido informação acerca da evolução de todos os doentes da amostra inicial. Por último, a análise dos exames complementares de diagnóstico foi baseada nos relatórios disponíveis, e não numa análise sistemática dos exames, como seria desejável.

Conclusão

Em suma, verificou-se que, apesar dos contínuos avanços terapêuticos e de diagnóstico, a encefalopatia neonatal continua a ser uma síndrome associada a uma grande morbimortalidade. Além disso, e pela própria natureza das lesões, as atitudes terapêuticas e de reabilitação tendem a ser paliativas (exceção feita ao recurso à hipotermia induzida no tratamento da EHI), motivo pelo qual uma próxima melhoria do prognóstico poderá depender da melhoria dos meios de diagnóstico dos fatores agressores ou patologias congénitas *in utero*.

O seguimento destas crianças seria facilitado pela criação de protocolos, com indicação do local apropriado de seguimento, bem como as idades e métodos de avaliação, em função da etiologia de base e da gravidade da mesma. Tal método poderia evitar a existência de casos com indicação para programas de reabilitação e que, à data da realização deste estudo, não se encontravam envolvidos em nenhum. Esta sistematização também facilitaria futuros projetos de investigação nesta área.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Dr.^a Cristina Pereira, pela ajuda inestimável, paciência e compreensão que demonstrou ao longo da realização deste trabalho, e à minha coorientadora, Professora Doutora Guiomar Oliveira, por toda a ajuda e apoio demonstrado.

Agradeço, também, à Dr.^a Conceição Robalo, pela prontidão com que me ajudou quando foi necessário, e por me disponibilizar os dados em que baseei este estudo.

Agradeço, ainda, à restante equipa do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra pela disponibilidade.

Por último, agradeço à minha família e amigos, por todo o apoio que me deram ao longo dos altos e baixos dos últimos seis anos.

Referências

1. 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.
2. Tan S, Wu Y. *Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy* - UpToDate. 2016 [cited 2018 Feb 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-neonatal-encephalopathy#H6>
3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. *Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy*. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329–38.
4. 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(S3):2–7.
5. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. *Risk Factors for Epilepsy in Children With Neonatal Encephalopathy*. *Pediatr Res* 2011; 70(5):535–40.
6. Comitee on fetus and newborn. *Hypothermia and Neonatal Encephalopathy*. *Pediatrics*. 2014;133(6):1146–50.
7. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. *Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy*. *Pediatrics*. 2016 Oct 1;138(4):e20160659.
8. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. *Cognitive Outcomes After Neonatal Encephalopathy*. *Pediatrics*. 2015;135(3):e624–34.
9. 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):952–9.

10. Georgieff MK. *The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring*. Minn Med . 2006 Mar ;89(3):44–7.
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE *Official Report: A practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia. 2014;55(4):475–82.
12. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, et al. *Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke*. Stroke. 2012;43(9):2307–12.
13. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo S-Y, Eo H. *Devastating Metabolic Brain Disorders of Newborns and Young Infants*. RadioGraphics . 2014;34:1257–72.
14. 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 Jul 1; 102(4):F346–58.
15. March B, Eastwood K, Wright IM, Tilbrook L, Durrheim DN. *Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants*. J Paediatr Child Health. 2014;50(3):216–20.
16. Bellman M, Lingam S, Aukett A. *Schedule of Growing Skills II: Manual Do Utilizador*. 1st ed. London: NFER Nelson Publishing Company Lda; 1996.
17. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. *Cerebral palsy*. Lancet Neurol . 2014; 383:1240–9.
18. Stafstrom CE, Carmant L. *Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists*. Cold Spring Harb Perspect Med . 2015;5(6).
19. Shetty J. *Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy - risks and benefits of anticonvulsant therapy*. Dev Med Child Neurol. 2015;57(S3):40–3.

20. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Epi K, et al. *Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy*. *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2085–92.
21. Garfinkle J, Wintermark P, Shevell MI, Oskoui M. *Cerebral palsy after neonatal encephalopathy: do neonates with suspected asphyxia have worse outcomes?* *Dev Med Child Neurol*. 2016 Feb;58(2):189–94.
22. Ghosh S, Tran L, Shuster JJ, Zupanc ML. *Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is associated with short-term reduction of seizures after discharge from the neonatal intensive care unit*. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33:329-335.
23. Kruijssen-Terpstra AJA, 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.

Anexo I – Critérios de diagnóstico da *ACOG's Task Force on Neonatal*

Encephalopathy

I. Recém-nascido com clínica de encefalopatia neonatal: crises neonatais ou depressão do estado de consciência, muitas vezes acompanhado por dificuldade em iniciar e manter a respiração, hipotonia ou diminuição dos reflexos osteotendinosos.

Nestes casos deve verificar-se se a clínica se deve a um fator clínico intraparto ou periparto.

II. Sinais neonatais consistentes com um evento agudo periparto ou intraparto:

A. Índice de Apgar inferior a 5, aos cinco e dez minutos de vida.

B. Acidémia na gasimetria do cordão umbilical:

1. pH do sangue da artéria do cordão umbilical inferior a sete ou défice de bases ≥ 12 mmol/L (ou ambos) indica grande probabilidade que a encefalopatia neonatal é devida a um componente de hipóxia-isquémia intraparto.

C. Exame de neuroimagem (ressonância magnética (RM) / espectroscopia) concordante.

D. A existência de falência multiorgânica é consistente com etiologia hipóxico-isquémica.

III. Fatores de risco perinatais consistentes com um evento agudo, periparto ou intraparto:

A. Evento sentinela, que ocorra imediatamente antes ou durante o trabalho de parto:

1. Rotura uterina
2. *Abruptio placentae* grave

3. Prolapso do cordão umbilical
 4. Agravamento do estado materno, com hipotensão e hipóxia (coincidente com embolia de líquido amniótico)
 5. Instabilidade hemodinâmica materna
 6. Hipovolémia fetal (por *vasa previa* ou hemorragia materno-fetal maciça).
- B. Registo cardiotocográfico (CTG) anormal, concordante com sofrimento fetal agudo.
- C. *Timing* das lesões cerebrais concordante com um evento agudo intraparto:
1. Ecografia transfontanelar tem baixa sensibilidade para as lesões de encefalopatia. No entanto, num doente instável pode ser o único exame de imagem disponível, e a observação de ecodensidade ou ecogenicidade pode indicar um evento agudo intraparto.
 2. As imagens obtidas entre as 24-96 horas de vida (tendo em conta que as alterações da difusão são mais proeminentes neste período) são mais útil na determinação do *timing* do insulto, enquanto que as imagens obtidas ao décimo dia de vida (intervalo aceitável entre sete e vinte e um dias) delinearão melhor a natureza e extensão completa da lesão cerebral.
 3. Há padrões bem definidos de alterações típicas de lesão de hipóxia-isquémia no recém-nascido, que incluem lesão da substância cinzenta profunda ou lesão cortical dos territórios de fronteira. Padrões diferentes poderão sugerir diagnósticos alternativos e obrigam a uma investigação mais alargada (metabólica, genética).

4. Determinados achados na RM (enfarte arterial focal, hemorragia intraparenquimatosa ou intraventricular isolada ou padrões atípicos de doenças metabólicas, por exemplo), sugerem que a clínica não terá relação com um evento de hipóxia-isquemia periparto.
 5. Na presença de lesões consistentes com lesões de hipóxia-isquemia, os exames de neuroimagem não podem determinar qual a etiologia da EHI (insuficiência placentar ou interrupção do fluxo sanguíneo do cordão umbilical).
 6. O padrão de lesão predominante constitui um indicador importante preditivo do prognóstico neurológico.
- D. Na presença de outros fatores de risco (como restrição do crescimento intrauterino, infecção materna, sépsis neonatal ou lesões placentares), torna-se muito pouco provável que uma intercorrência intraparto seja a única entidade causal da encefalopatia.

Anexo II – Questionário telefónico

I. Desenvolvimento psicomotor:

- 1 Aquisição da marcha autónoma:
 - a Idade de aquisição
 - b Marcha normal ou precisa de apoio /cadeira de rodas (ou outro)
- 2 Consegue subir e descer escadas?
 - a Se sim, como sobe e desce?
 - b Pés alternados ou apoia sempre os dois pés no mesmo degrau?
- 3 Consegue comer sozinho? Precisa de ajuda?
 - a Há dificuldades na alimentação?
- 4 Troca de roupa sozinho?
- 5 Controlo dos esfíncteres:
 - a Ainda usa fralda/ quando deixou?
 - b Vai sozinho à casa de banho ou precisa de ajuda?
- 6 Linguagem e vocabulário:
 - a Idade das primeiras palavras
 - b Linguagem é compreensível?
 - c Sabe o nome / idade¹ / morada¹
 - d Discurso fluente ou frases mal construídas?
- 7 Como se relaciona com as crianças da mesma idade? ¹

¹ Se pelo menos quatro anos de idade.

II. Educação:

- 1 Frequenta o ensino normal?
 - a Com ou sem apoios?
 - b Currículo adaptado?
 - c Ensino especial?
- 2 Como correu a entrada na escola primária?²

III. Reabilitação (número de sessões por semana e local):

- 1 Fisioterapia
- 2 Terapia ocupacional
- 3 Terapia da fala

IV. Complicações / comorbilidades:

- 1 Epilepsia
- 2 Doença do refluxo gastroesofágico?
- 3 Má progressão ponderal? Necessidade de Gastrostomia?
- 4 Patologia respiratória (Se sim, uso de ventilação não invasiva?)
- 5 Obstipação crónica (Se sim, medicada?)
- 6 Patologia do âmbito de otorrinolaringologia?
- 7 Patologia Estomatologia
- 8 Outros:

V. Consultas médicas em que são seguidos:

VI. Medicação crónica:

² Se em idade escolar.

Anexo III – Resultado dos exames de imagem

Alterações encontradas nos exames de neuroimagem		<i>n</i>		
Malformações SNC ³	Hipoplasia encefálica generalizada	2		
	Hipoplasia corpo caloso	2		
	Displasia septo-óptica	1		
	Microcefalia com padrão de <i>girus</i> simplificado	1		
Lesões predominantes na SB	Focos hemorrágicos múltiplos	4		
	Hipóxia-isquémia	4		
	Alterações da mielinização	3		
	Hematoma intraparenquimatoso	2		
	Encefalomalácia	1		
	Leucomalácia periventricular	1		
	Lesões não específicas	2		
Lesão predominante da SC	Lesão predominante da SC	Hipóxia-isquémia	8	
		Focos hemorrágicos múltiplos	2	
		Displasia cortical frontal	1	
	Lesão predominante da SC	Lesão dos gânglios da base	Hipóxia-isquémia	7
			Hemorragia talâmica	3
			Enfarte talâmico posterior	1
			Lesões não específicas	1
		Lesões parassagitais	Hematoma subdural	2
			Hipóxia-isquémia	1
		Enfarte ACM (AVC isquémico)	7	
Diversos /não classificados	Hematoma subdural	4		
	Hemorragia intraventricular	2		
	Sinais de meningoencefalite complicada	2		
	Edema citotóxico	1		
	Hematoma epicraniano	1		

ACM: artéria cerebral média; AVC: Acidente vascular cerebral; SB: Substância branca; SC: Substância cinzenta.

³ Existe outro caso com patologia malformativa (agenesia do vérmis cerebeloso), diagnosticada por ecografia pré-natal e que não realizou exame de neuroimagem.