



ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome hipóxico-isquêmica*Hypoxic-ischemic syndrome*Renato S. Procianoy¹, Rita de Cássia Silveira²**Resumo**

Objetivo: realizar revisão sobre a síndrome hipóxico-isquêmica, salientando aspectos da fisiopatologia, da clínica e do tratamento.

Fonte de dados: busca eletrônica nos bancos de dados do Medline e LILACS de artigos publicados sobre o assunto, selecionando-se aqueles mais pertinentes.

Resultados: a síndrome hipóxico-isquêmica é uma doença multissistêmica com acometimento generalizado. A fisiopatologia é baseada na lesão hipóxia-isquemia e reperfusão com lesão celular decorrente da falta de produção de ATP pela isquemia, seguida de lesão por acúmulo de substâncias oxidantes pela reperfusão. Ocorrem manifestações neurológicas, cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, gastrintestinais, renais e hematológicas. O tratamento é complexo, voltando-se para várias manifestações. O enfoque de neuroproteção é ainda experimental. O prognóstico para os pacientes que apresentam encefalopatia hipóxico-isquêmica grave é reservado.

Conclusões: o manejo da síndrome hipóxico-isquêmica representa um desafio para o pediatra. Seu tratamento requer intervenção multissistêmica.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1):S63-S70: síndrome hipóxico-isquêmica, encefalopatia hipóxico-isquêmica, asfíxia, neuroproteção.

Conceito

A síndrome hipóxico-isquêmica (SHI) se desenvolve quando há hipoperfusão tecidual significativa e diminuição da oferta de oxigênio decorrentes das mais diversas etiologias.

A oferta adequada de oxigênio aos tecidos é fundamental para que as células mantenham o metabolismo aeróbico e as funções vitais. Quando a pressão de perfusão é insuficiente para suportar as necessidades mínimas de oxigênio, ou seja, a pressão arterial média é baixa ou a pressão venosa é excessiva, há a mudança do metabolismo aeróbico para anaeróbico, com conseqüentes disfunções orgânicas.

1. Professor Titular de Pediatria da UFRGS. Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Mestre em Pediatria, UFRGS. Médica Neonatologista do Hospital de Clínicas de P. Alegre e do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas.

Abstract

Objective: to review the literature on the hypoxic-ischemic syndrome, emphasizing its physiopathology, clinical manifestations, and treatment.

Sources: electronic search in the Medline and LILACS databases, with selection of the most relevant articles.

Summary of the findings: the hypoxic-ischemic syndrome is a multisystem disease with generalized manifestations. The physiopathology is based on hypoxic-ischemic brain injury and reperfusion with cellular injury caused by failure of ATP production secondary to ischemia, and overproduction of oxidative substances caused by reperfusion. Neurological, cardiovascular, respiratory, metabolic, gastrointestinal, renal, and hematological manifestations are frequent. Multisystem clinical management is complex; the neuroprotective approach is still experimental; and the prognosis is not good for those patients with severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Conclusions: the management of the hypoxic-ischemic syndrome is a great challenge to pediatricians., since treatment requires multisystem intervention.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S63-S70: hypoxic-ischemic syndrome, hypoxic-ischemic encephalopathy, asphyxia, neuroprotection.

Etiologia

A causa mais freqüente de SHI no período neonatal é a asfíxia perinatal, que pode ser causada por:

1. interrupção do fluxo sangüíneo umbilical (ex.: compressão de cordão umbilical);
2. insuficiente troca de gases pela placenta (ex.: descolamento de placenta);
3. perfusão placentária inadequada do lado materno (ex.: hipotensão materna);
4. feto comprometido que não tolera o estresse do trabalho de parto (ex.: retardo do crescimento intra-uterino);
5. falha de inflar o pulmão logo após o nascimento.

Entretanto, todas as situações patológicas que levem à hipóxia e à hipoperfusão teciduais pré-natais, perinatais ou pós-natais são fatores etiológicos da SHI. O choque de

qualquer etiologia é um exemplo de doença pós-natal que causa SHI.

Diagnóstico de asfixia perinatal

Vários estudos têm demonstrado que o escore de Apgar é falho, como critério único, para diagnosticar asfixia perinatal. Recém-nascidos prematuros têm escores de Apgar baixos, sem apresentar acidemia fetal. Há uma correlação significativa entre idade gestacional e escores de Apgar no primeiro e no quinto minutos de vida. Quanto mais prematuro for o recém-nascido, maior a probabilidade de apresentar escores de Apgar baixos com pH arterial de sangue de cordão dentro de uma faixa de normalidade¹.

Em recém-nascidos de termo, o escore de Apgar também não é um dado fidedigno para o diagnóstico de asfixia perinatal. Thorp e colaboradores mostraram uma frequência de 77,8% de pH arterial umbilical $>7,10$ entre recém-nascidos de termo deprimidos (escores de Apgar no 1° ou no 5° minutos de vida <7)². Dados do nosso serviço mostraram que 56,25% dos recém-nascidos de termo que tiveram escores de Apgar no 1° ou no 5° minutos de vida <7 , tiveram pH de sangue de cordão umbilical $>7,10$ ³.

Entretanto, o uso da gasometria de sangue de cordão umbilical como único critério para o diagnóstico de asfixia perinatal também não é confiável. King e colaboradores compararam dois grupos de recém-nascidos de termo ou próximos do termo (acidêmicos com pH $\leq 7,0$ e controles com pH $\geq 7,20$), com escores de Apgar ≥ 7 no quinto minuto de vida. Não houve diferenças entre os dois grupos quanto à presença de alterações clínicas no período neonatal⁴. Dados de nosso serviço, comparando dois grupos de recém-nascidos de termo (um, com pH de sangue de cordão umbilical $<7,0$ e outro, com pH entre $\geq 7,0$ e $<7,20$), mostraram que 16,7% e 53,8% dos pacientes do primeiro e segundo grupos, respectivamente, não apresentaram qualquer alteração clínica, no período neonatal, compatível com quadro de asfixia perinatal⁵.

Baseada nesses achados, a Academia Americana de Pediatria reserva o termo *asfixia* para pacientes que preencham os seguintes critérios⁶:

1. acidemia metabólica ou mista profunda (pH $<7,0$) em sangue arterial de cordão umbilical;
2. escore de Apgar de 0-3 por mais de 5 minutos;
3. manifestações neurológicas neonatais (ex.: convulsões, coma ou hipotonia);
4. disfunção orgânica multissistêmica (ex.: sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, pulmonar ou renal).

Fisiopatologia

As alterações fisiopatológicas decorrentes da SHI são enfocadas nos aspectos sistêmicos e celulares.

As modificações sistêmicas são consequência de uma adaptação circulatória que acontece nos pacientes acometidos

da SHI. O processo de asfixia causa uma redistribuição do débito cardíaco com o objetivo de preservar a perfusão do Sistema Nervoso Central, do coração e das glândulas adrenais. Os tecidos periféricos, as vísceras abdominais e os pulmões se tornam hipoperfundidos, em detrimento dos órgãos mais nobres citados anteriormente. Essa é a forma que o organismo encontra para preservar a função dos órgãos considerados mais nobres. Entretanto, quando o processo hipóxico-isquêmico se torna muito intenso e extremamente grave, o Sistema Nervoso Central, o coração e as glândulas adrenais também são acometidos, surgindo manifestações clínicas decorrentes de suas disfunções⁷.

Em nível celular, ocorre um aporte insuficiente de oxigênio. As células precisam sintetizar continuamente ATP para manter a sua integridade e função. A síntese de ATP está na dependência das reações de oxidação-redução que acontecem em nível mitocondrial. A falta de aporte de oxigênio causa uma diminuição na síntese do ATP celular. A energia disponível não é mais capaz de manter a bomba da membrana celular, que é crítica para a manutenção do gradiente normal de íons. Posteriormente, com o restabelecimento da chegada de oxigênio à mitocôndria, há a formação excessiva de substâncias oxidantes, que também acarretam lesão tecidual. O aumento das substâncias oxidantes causa peroxidação dos ácidos graxos poliinsaturados da membrana celular, alteração de todos os aminoácidos intracelulares, particularmente, tirosina, histidina, fenilalanina, metionina e cisteína, e oxidação de ácidos nucléicos celulares⁸.

A morte da célula nervosa pode desenvolver-se de duas formas morfológicas distintas: necrose e apoptose. Na necrose há edema, fratura das membranas celulares e reação inflamatória intensa, determinada por insulto intenso e de curta duração. Já na apoptose a *célula agoniza*, a morte é lenta e progressiva, caracterizada pela redução do núcleo e do citoplasma, condensação da cromatina e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA), todo esse mecanismo ativado por endonucleases. Insultos menores, mas de longa duração causam apoptose. Portanto, a apoptose pode ocorrer nas formas mais leves de dano isquêmico, enquanto a necrose predomina nas formas mais intensas^{9,10}.

Durante a hipóxia-isquemia, inicialmente, ocorre uma inativação sináptica como resposta adaptativa. É reversível e precede uma significativa redução do aporte cerebral de fosfatos de alta energia. Quando a lesão se torna irreversível, por falta de energia para manter as bombas ATPase dependentes, há a liberação de neurotransmissores, incluindo glutamato¹¹.

Aminoácidos excitatórios têm sido implicados no dano neuronal e na hipóxia-isquemia. O ácido glutâmico, maior aminoácido excitatório no cérebro, é citotóxico em células neuronais. Os neurônios que liberam glutamato são ativados durante evento hipóxico pela entrada de cálcio para dentro da célula e pela própria despolarização dessas células¹². Paralelamente, ocorre redução de ATPase-glutamato

dependente na membrana pré-sináptica, contribuindo para a manutenção de concentrações elevadas do glutamato extracelular, mantendo um estímulo prolongado deste receptor. A ação dos aminoácidos excitatórios como glutamato e aspartato é mediada por vários subtipos de receptores, principalmente, N-metil-D-aspartato (NMDA) e amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole ácido propiônico (AMPA). O receptor NMDA parece ser essencial para os mecanismos de lesão cerebral hipóxico-isquêmica; apresenta sítios modulatórios para exercer um influxo altamente regulado de cálcio pelos canais iônicos^{11,12}. É necessária a ativação simultânea de NMDA e receptores da glicina, um co-agonista, além da liberação do bloqueio de canais iônicos magnésio-dependente para o cálcio passar através do canal¹³.

O acúmulo do cálcio citosólico é o principal fator dentre as múltiplas lesões e cascata de eventos irreversíveis que causam a morte celular induzida pela hipóxia-isquemia e reperfusão. O cálcio ativa enzimas degradativas tais como endonucleases, proteases e fosfolipases^{11,13}.

O cálcio aumentado no espaço intracelular pode iniciar vários eventos bioquímicos com geração de radicais livres:

1. ativação de fosfolipase A2, causando uma maior geração de radicais livres pelas vias da cicloxigenase e lipoxigenase;
2. ativação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que promove formação de peroxinitrito e geração de radicais livres;
3. ativação de proteases, que convertem xantina dehidrogenase em xantina oxidase, gerando radicais livres;
4. ativação de fosfolipase C, que resulta no aumento dos estoques de cálcio intracelular.

A geração de radicais livres pode acionar a liberação de quantias adicionais de aminoácidos neurotransmissores excitatórios, e pode influenciar também a ativação do receptor NMDA¹³.

Manifestações clínicas

Segundo os critérios da Academia Americana de Pediatria para se estabelecer o diagnóstico de asfixia perinatal, é necessário haver manifestações neurológicas e de disfunção multissistêmica⁶. Sendo a SHI uma situação que causa diminuição significativa do aporte de oxigênio a todos os tecidos do organismo, aumento do metabolismo anaeróbico, isquemia, acidose e hipercapnia com conseqüente lesão celular difusa, é esperado que haja manifestações clínicas envolvendo os mais diversos sistemas do organismo.

Sistema nervoso central

A extensão e a distribuição da lesão isquêmica cerebral é determinada pela maturidade cerebral e pela gravidade e duração do insulto. No recém-nascido prematuro, a identificação clínica da asfixia é mais difícil do que no recém-nascido a termo, devido à imaturidade cerebral, ou seja,

alguns achados normais e comuns ao prematuro indicam depressão do sistema nervoso central no recém-nascido a termo.

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é a manifestação clínica da asfixia perinatal mais estudada e descrita na literatura. Os achados clínicos são inespecíficos; portanto, para distinguir de outras causas de lesão cerebral, é importante a história perinatal. Sarnat e Sarnat estabeleceram critérios para a classificação da EHI, resumidos na Tabela 1¹⁴.

O quadro clínico agrava-se durante os primeiros 3 dias de vida, o óbito é comum entre 24 e 72 horas de vida.

As convulsões podem estar presentes como única manifestação neurológica após insulto asfíxico, geralmente se iniciam durante as primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, são prolongadas e resistentes ao tratamento anti-convulsivante.

O edema cerebral pode ser um achado precoce da EHI grave, resultando em áreas de necrose cerebral irreversível, principalmente lobo temporal, e conseqüente paralisia cerebral. Clinicamente, o aumento da pressão intracraniana do recém-nascido manifesta-se muito tardiamente na evolução do edema cerebral, observando-se fontanela abaulada e tensa, hipertermia de origem central, convulsões e demais manifestações neurológicas semelhantes às observadas na encefalopatia hipóxico-isquêmica. Nestes casos, já existe necrose cerebral extensa¹⁵.

Sistema cardiovascular

A resposta circulatória inicial após a lesão hipóxico-isquêmica envolve redistribuição do débito cardíaco aos tecidos do organismo, com maior trabalho da fibra miocárdica já sob efeito de isquemia, podendo ocorrer infarto agudo do miocárdio, insuficiência miocárdica de gravidade variável, inclusive com miocardiopatia e necrose do músculo papilar da válvula tricúspide. O ventrículo direito do recém-nascido é o mais sujeito a lesão isquêmica porque a pressão vascular pulmonar se eleva como decorrência da hipóxia e da acidose. Esse fato hemodinâmico leva a um sofrimento da circulação do ventrículo direito com conseqüente isquemia ou necrose. Laboratorialmente, se manifesta por aumento da CK-MB, no eletrocardiograma haverá alterações compatíveis com lesão isquêmica ou necrose miocárdica e na cintilografia miocárdica haverá manifestações isquêmicas¹⁶⁻¹⁸.

Inicialmente, ocorre taquicardia sinusal, seguida de bradicardia e insuficiência cardíaca. O recém-nascido apresenta hiperatividade precordial, pulsos amplos ou diminuídos com déficit de perfusão periférica e edema generalizado. É possível também a presença de sopro cardíaco, pela necrose do músculo papilar, e arritmias.

Sistema respiratório

É freqüente a associação entre asfixia e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP). Na asfixia

Tabela 1 - Estágios da encefalopatia-hipóxico isquêmica

Estágio	Estágio 1 (branda)	Estágio 2 (moderada)	Estágio 3 (grave)
Nível de consciência	Hiperalerta	Letargia	Torpor, coma
Controle neuromuscular	Super-reativo	Movimentos espontâneos diminuídos	Movimentos espontâneos diminuídos ou ausentes
Tônus muscular	Normal	Hipotonia branda	Flácido
Postura	Flexão distal suave	Forte flexão distal	Descerebração intermitente
Reflexos tendinosos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos ou ausentes
Mioclonia	Presente	Presente	Ausente
Convulsões	Ausentes	Frequentes	Frequentes
Reflexos complexos	Normais	Suprimidos	Ausentes
Sucção	Ativa ou pouco fraca	Fraca ou ausente	Ausente
Moro	Exacerbado	Incompleto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Exagerado	Fraco ou ausente
Tônico do pescoço	Leve	Forte	Ausente
Funções autonômicas	Simpáticas generalizadas	Parassimpáticas generalizadas	Ambos os sistemas deprimidos
Pupilas	Dilatadas, reativas	Miose, reativas	Médias, pouco reativas, anisocoria
Respirações	Espontâneas, regulares	Periódicas	Periódicas, apnéias
Ritmo cardíaco	Normal ou taquicardia	Bradycardia	Variável, bradycardia
Secreções de vias aéreas	Escassa	Profusa	Variável
Motilidade gastrintestinal	Normal ou diminuída	Aumentada	Variável
EEG	Normal	Baixa voltagem, padrão periódico (desperto)	Periódico ou isoeletrico
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas a semanas
Seguimento	100% normal	80% normal, anormal se sintomas por mais de 5 a 7 dias	50% óbito, os demais, seqüelas graves

Fonte: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and eletroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33:696-705.

pode ocorrer necrose dos músculos papilares da válvula tricúspide, promovendo regurgitação valvar tricúspide e aumento da pressão no átrio direito, causando *shunt* direita-esquerda durante a sístole ventricular. Além disso, a redistribuição do fluxo sanguíneo no organismo, após um evento hipóxico-isquêmico, e a acidose metabólica promovem aumento da resistência vascular pulmonar e conseqüente elevação da pressão na artéria pulmonar. O *shunt* direita-esquerda de sangue não oxigenado pelo forame oval e pelo canal arterial patente é responsável pela hipoxemia sistêmica grave. Dessa forma, há um somatório de efeitos clínicos de uma isquemia tecidual generalizada. É uma situação muito grave que requer suporte intensivo e manejo imediato na tentativa de reverter o quadro clínico¹⁹.

Atualmente, o ecocardiograma bidirecional com mapeamento a cores permite a visualização do jato de regurgitação tricúspide e do jato no forame oval, além da aferição da

pressão na artéria pulmonar e da avaliação da função ventricular direita. No caso de não dispor de ecocardiografia e se o *shunt* for predominantemente pelo canal arterial, a constatação da PaO₂ ou da saturação arterial de oxigênio pré-ductal (artéria radial direita) e pós-ductal (aorta descendente ou membros inferiores), mostrando diferença de oxigenação, faz o diagnóstico de HPP.

A síndrome de aspiração de mecônio é um achado frequente concomitante com a SHI e com a HPP.

Distúrbios metabólicos

Inicialmente há uma hiperglicemia por aumento na liberação de catecolaminas e cortisol^{20,21}, seguida de hipoglicemia causada pelo consumo excessivo dos depósitos de glicogênio hepático e, em alguns casos, por hiperinsulinismo tardio²².

A hipocalcemia precoce (cálcio sérico total <7mg/dl ou cálcio iônico <4mg/dl, nas primeiras 72 horas de vida) é secundária à insuficiência renal e à redução transitória da secreção de hormônio paratireóideo²³.

Distúrbios hidroeletrólíticos acontecem secundariamente à insuficiência renal aguda ou à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD)²⁴. Hipernatremia e natriúria ocorrem na fase de recuperação da necrose tubular aguda, e hipercalemia na insuficiência renal mais prolongada.

Aparelho gastrointestinal

Aumento dos níveis séricos de amônia podem ser detectados por insuficiência hepática^{24,25}. A lesão hepática pode evoluir para necrose.

A insuficiente perfusão sangüínea visceral pode causar isquemia das alças intestinais, predispondo o recém-nascido, principalmente, se for prematuro, a desenvolver um quadro de enterocolite necrosante.

Aparelho renal

Oligúria (diurese inferior a 1 ml/kg/hora) ou anúria é comum no recém-nascido que sofreu de SHI. SIHAD, necrose tubular aguda (NTA) ou desidratação são causas de oligúria e merecem um diagnóstico diferencial, uma vez que ocorrem com alguma freqüência em recém-nascidos asfíxiados.

A SIHAD ocorre por disfunção hipofisária secundária à agressão isquêmica²³. Os pacientes com SIHAD reabsorvem grande quantidade de água livre ao nível de túbulo distal e desenvolvem oligúria, edema e hipernatremia.

A NTA conseqüente da lesão isquêmica renal cursa com redução do débito urinário e insuficiência renal aguda, que persiste por vários dias ou semanas^{27,28}.

O diagnóstico diferencial dessas situações patológicas que causam oligúria encontra-se na Tabela 2.

Alguns recém-nascidos com SHI desenvolvem bexiga neurogênica; a retenção urinária conseqüente não é relacionada à doença parenquimatosa renal. É importante, no diagnóstico diferencial de oligúria e anúria no recém-nascido com SHI, realizar a palpação da bexiga, para constatar se há distensão vesical secundária à bexiga neurogênica.

Manifestações hematológicas

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) no recém-nascido está associada a situações de hipóxia-isquemia tecidual; é freqüente após parada cardíaca, asfixia perinatal, hipotensão sistêmica (comum no choque séptico).

A CIVD manifesta-se, clinicamente, com sangramento em locais de veno-punção, equimoses, hematomas, petéquias, hematúria, hemorragia digestiva, melena. Estes achados são acompanhados pelas manifestações clínicas de choque hipovolêmico, variáveis com a gravidade. O diagnóstico laboratorial revela prolongamento dos tempos de tromboplastina parcial ativada (TTPA), protrombina (TP) e trombina (TT). A contagem de plaquetas pode ser normal ou reduzida. Quando a CIVD está associada à enterocolite necrosante ou sepse, a trombocitopenia é mais importante, e os fatores de coagulação (TP, TTPA) podem ser normais ou pouco alterados²⁹.

Tratamento

O recém-nascido com SHI apresenta um quadro multisistêmico com acometimento de vários sistemas e diferentes graus de gravidade. Dessa forma, o enfoque terapêutico do recém-nascido doente se torna complexo, necessitando atenção para inúmeras manifestações distintas. Em determinadas circunstâncias, pode ocorrer indicações de manejos terapêuticos opostos para tratar situações clínicas distintas. Nessas ocasiões, é necessário pesar riscos e benefícios de cada conduta para tomar a decisão mais adequada ao momento.

Cuidados gerais

A SHI causa alterações nas funções cardíacas e respiratórias. É necessário fazer monitorização contínua de freqüência respiratória, freqüência cardíaca, saturação arterial de oxigênio e pressão arterial. A apnéia é uma manifestação clínica freqüente nos recém-nascidos com SHI por lesão do SNC, havendo indicação, nessas situações, de ventilação mecânica. Alterações de freqüência cardíaca podem acontecer por lesão de SNC ou por acometimento direto do músculo cardíaco. Por acometimento do músculo cardíaco, acontece uma diminuição da contratilidade cardíaca, ocorrendo um quadro de hipotensão arterial³⁰.

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial da oligúria

	Densidade Urinária	Uréia e Creatinina	Sódio sérico	FENA	Peso	Exame urina
SIHAD	-	N	-	< 2,5	-	N
NTA	-	-	N / -	> 2,5	-	A
Desidratação	-	N / -	N / -	< 2,5	-	N

N = normal

A = alterado

FENA (excreção fracionada de sódio) = [(Na urinário/Na sérico)/(uréia urinária/uréia sérica)] x 100

Recém-nascidos com SHI costumam apresentar oligúria. A monitorização da diurese de 24 horas e o controle das densidades urinárias se tornam fundamentais para o estabelecimento do diagnóstico da lesão e o planejamento do tratamento hídrico futuro do paciente.

A dosagem sérica de eletrólitos (sódio e potássio) nas primeiras 24 horas de vida é fundamental para se estabelecer planos terapêuticos, assim como um teste de rastreamento da glicose sangüínea e da dosagem do cálcio iônico, de preferência, ou do cálcio sérico total, na falta do anterior.

Um exame radiológico de tórax no momento da internação serve para afastar problemas respiratórios que necessitem de tratamento imediato, ex.: pneumotórax, e ajuda no estabelecimento do diagnóstico de doenças pulmonares que possam ter sido fatores de desencadeamento do processo de hipóxia-isquemia, ex.: pneumonia congênita, ou possam ser conseqüência desse mesmo processo, ex: síndrome de aspiração de mecônio. Uma gasometria arterial é fundamental para analisar a pressão parcial dos gases sangüíneos e detectar alterações do equilíbrio ácido-básico.

Tratamento da hipotensão

A hipotensão arterial no paciente com SHI pode se dever à perda de volume circulante (diminuição da pré-carga), no caso de hemorragias agudas, ou a lesão miocárdica com comprometimento da contratilidade cardíaca. O uso de expansores de volume (solução salina ou sangue total) só está indicado quando houver diminuição da pré-carga. Nestes casos, infunde-se 10 ml/kg em 30 minutos de solução salina, podendo repetir essa infusão até três vezes, enquanto a pressão arterial não normaliza³¹.

Para melhorar a contratilidade cardíaca, há indicação do uso de drogas vasoativas. A droga vasoativa mais estudada no recém-nascido é a dopamina e, por isso, é a mais utilizada. Em dose superior a 5 mg/kg/min, aumenta a frequência, a contratilidade e o débito cardíaco³². Apesar da ação da dobutamina no recém-nascido ser pouco estudada, também tem sido usada em dose de 5 a 15 mg/kg/min, aumentando a contratilidade e o débito cardíaco.

Tratamento dos distúrbios metabólicos

A hipoglicemia é tratada com uma infusão endovenosa de 200 mg/kg de glicose (2 ml/kg de solução glicosada) em 1 minuto, seguida de uma infusão contínua de glicose de 8 mg/kg/min³³.

A hipocalcemia assintomática é tratada com uma infusão endovenosa de 6 ml/kg/dia de gluconato de cálcio 10%, que possui 9 mg de cálcio elementar/ml. Diminui-se pela metade a cada 24 horas, até a suspensão completa da infusão. No caso de hipocalcemia sintomática, usa-se 1 a 2 ml/kg de gluconato de cálcio 10% endovenoso em 5 minutos, monitorizando a frequência cardíaca, seguido de uma infusão endovenosa de gluconato de cálcio a 10%, 6 ml/kg/dia³⁴.

A hipercalemia, que pode ocorrer em decorrência da insuficiência renal, é tratada com o uso de resinas trocado-

ras de íons ou salbutamol em infusão endovenosa ou em nebulização³⁵.

Hidratação venosa e balanço hídrico

Os recém-nascidos que sofreram SHI não devem ser alimentados por via oral nas primeiras 48 a 72 horas de vida, até que haja uma estabilização do quadro hemodinâmico. A isquemia visceral decorrente do processo hipóxico-isquêmico predispõe o recém-nascido às mais diversas manifestações gastrointestinais, desde uma intolerância à alimentação por via digestiva até enterocolite necrosante e perfuração intestinal.

A retenção hídrica é uma constante nos recém-nascidos com SHI, seja pela SIHAD, pelo aumento transitório da aldosterona sérica ou pela NTA^{24,27,28,36}. Inicialmente inicia-se uma hidratação venosa com 60 ml/kg/dia de solução glicosada sem acréscimo de eletrólitos. Conforme a evolução do peso, diurese, densidade urinária e dosagens dos eletrólitos séricos, fazem-se as modificações necessárias quanto a volume a ser infundido e a acréscimo de eletrólitos.

Tratamento da insuficiência respiratória

A monitorização da saturação arterial de oxigênio e a gasometria arterial auxiliam na indicação do uso das mais diversas formas de assistência respiratória: oxigênio por campânula, CPAP ou ventilação mecânica.

A presença de acidose metabólica acompanhada de uma boa ventilação autoriza o uso de bicarbonato de sódio endovenoso diluído em infusão lenta endovenosa para a sua correção.

Tratamento das crises convulsivas

O diagnóstico etiológico das crises convulsivas deve ser considerado. Apesar de que a crise convulsiva no recém-nascido com SHI costume ser por acometimento do SNC, conseqüente à hipóxia-isquemia, distúrbios metabólicos devem ser considerados.

O tratamento de escolha para a crise convulsiva secundária à SHI é o fenobarbital endovenoso. Utiliza-se a dose de ataque de 20 mg/kg. Não havendo resposta inicial, administram-se mais duas doses de 10mg/kg, com intervalos de 20 a 30 minutos, até a crise convulsiva cessar. Não se deve administrar mais doses de ataque de fenobarbital sem a comprovação prévia do seu nível sérico. A dose de manutenção é 4 mg/kg/dia em duas doses diárias³⁷.

A fenitoína deve ser associada ao tratamento anticonvulsivante, quando não há boa resposta ao uso de fenobarbital. A dose de ataque é 20 mg/kg, e a dose de manutenção é 5 mg/kg/dia de 12/12 horas por via endovenosa³⁸.

Hipotermia

A hipotermia seletiva da cabeça iniciada nas primeiras horas após o insulto hipóxico-isquêmico com uma leve hipotermia corpórea pode trazer resultados benéficos no tratamento do recém-nascido com SHI.

Gunn e colaboradores, em 1998, demonstraram que recém-nascidos tratados com hipotermia seletiva da cabeça e mantidos com uma temperatura retal de 35,7°C, iniciando-se o tratamento nas primeiras 2 a 5 horas de vida, tiveram melhor evolução do que os grupos que tiveram hipotermia seletiva e temperatura retal de 37°C e 36,3°C respectivamente³⁹. Ampliando sua casuística para 40 recém-nascidos, o mesmo grupo de pesquisadores insiste em afirmar que a hipotermia seletiva da cabeça acompanhada de uma hipotermia corpórea é benéfica para diminuir as seqüelas neurológicas dos recém-nascidos com SHI⁴⁰.

Estratégias de neuroproteção

Várias intervenções terapêuticas têm sido utilizadas em experimentos laboratoriais com o intuito de proteger o SNC de lesões, quando submetido a um insulto hipóxico-isquêmico^{11,41}.

Na Tabela 3 apresentamos um sumário das diversas intervenções utilizadas.

A aplicação dessas intervenções na clínica é limitada, no momento, pois são estratégias que protegem o SNC da agressão quando utilizadas previamente ao insulto asfíxico. Se aplicadas após a agressão, tornam-se ineficazes.

Prognóstico

Robertson e colaboradores estudaram 145 crianças que tiveram EHI (56 leves, 84 moderados e 5 graves) aos 8 anos de idade e compararam com um grupo controle de 155 crianças. Dos pacientes com EHI, 16% deles apresentaram acometimento grave, definido por paralisia cerebral, ce-

gueira, atraso de desenvolvimento, doença convulsiva e déficit auditivo. Os que tiveram encefalopatia moderada e grave tiveram performance intelectual, integração visual-motora, escores de vocabulário e de aritmética significativamente inferiores aos de encefalopatia leve e aos dos controles. Foi concluído que pacientes com encefalopatia leve têm um desempenho escolar semelhante ao do grupo controle⁴².

Recentemente, 178 recém-nascidos com EHI grave foram estudados. Os achados neonatais que mais se associaram com mal prognóstico futuro foram a idade do início da respiração espontânea, a necessidade de massagem cardíaca durante a reanimação neonatal e a idade do início das crises convulsivas. Quanto mais tarde se iniciou a respiração espontânea e quanto mais precocemente iniciaram-se as crises convulsivas, maior a probabilidade de desenvolver seqüelas neurológicas futuras⁴³.

Entretanto, é importante salientar que a incidência de paralisia cerebral em recém-nascidos não tem diminuído. Com base em dados clínicos, concluiu-se que em 20% dos casos, a EHI ocorre por insulto anteparto; em 35% dos casos, há problemas maternos, tais como diabetes, retardo de crescimento intra-uterino e infecção, mas não há sinais clínicos de sofrimento fetal; em 10% dos casos, a EHI ocorre por problemas pós-natais; e somente em 35% dos casos a encefalopatia hipóxico-isquêmica surge em decorrência de problemas reconhecidos durante o trabalho de parto^{44,45}.

Tabela 3 - Estratégias de neuroproteção na síndrome hipóxico-isquêmica

1. Prevenção do acúmulo de neurotransmissores excitatórios nos espaços sinápticos

- 1.1 prevenção da despolarização retardada da membrana
- 1.2 inibição da liberação de glutamato
- 1.3 administração de adenosina

2. Prevenção do acúmulo de cálcio citosólico

- 2.1 bloqueio dos agonistas dos canais de cálcio
- 2.2 prevenção da despolarização
- 2.3 agonistas do GABA
- 2.4 bloqueio dos canais de cálcio

3. Inibição dos mecanismos que são desencadeados pela sobrecarga do cálcio citoplasmático

- 3.1 inibição da ativação enzimática
- 3.2 inibição da NOS
- 3.3 inibição da toxicidade dos radicais livres

4. Prevenção da lesão microvascular

- 4.1 revascularização das lesões vaso-oclusivas
- 4.2 inibição da lesão de perfusão

Referências bibliográficas

1. Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS, Mayfield SR, Shaul PW, Goldstein M, et al. The Apgar score revisited: Influence of gestational age. *J Pediatr* 1986;109:865-8.
2. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:600-5.
3. Pereira DN, Rocha VLL, Procianoy RS, Azeredo RCM, Kersting D, Cardozo A, et al. Avaliação do pH de sangue de cordão umbilical e sua relação com o escore de Apgar em recém-nascidos a termo. *J Pediatr (Rio J)* 1996;72:139-42.
4. King TA, Jackson GL, Josey AS, Vedro DA, Hawkins H, Burton KM, et al. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr* 1998;132:624-9.
5. Pereira DN, Procianoy RS, Zatti H, Schlabendorff M. Manifestações clínicas em recém-nascidos a termo com diferentes graus de acidemia no sangue de cordão umbilical. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75:195-200.
6. American Academy of Pediatrics. Intrapartum care. In: Guidelines for perinatal care. 4th ed. AAP;1997. p.93-125.
7. Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and ischemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:817-24.
8. Flowers F, Zimmerman JJ. Reactive oxygen species in the cellular pathophysiology of shock. *New Horiz* 1998;6:169-80.

9. Stroemer P, Rothwell NJ. Exacerbation of the ischaemic brain damage by localized striatal injection of interleukin-1b in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:833-39.
10. Pulera MR, Adams LM, Liu H, Santos GD, Nishimura RN, Yang F, et al. Apoptosis in a neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. *Stroke* 1998;29:2622-30.
11. Du Plessis AJ, Johnston MV. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Clin Perinatol* 1997;24:627-54.
12. Delivoria-Papadopoulou M, Mishra OP. Mechanisms of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for prevention. *J Pediatr* 1998;132:S30-4.
13. Siesjo BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:127-40.
14. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arc Neurol* 1976;33:696-705.
15. Lupton BA, Hill A, Roland EH, Whitfield MF, Flodmark O. Brain swelling in the asphyxiated term newborn: pathogenesis and outcome. *Pediatrics* 1988;82:139-46.
16. Bucciarelli RL, Nelson RM, Egan EA, Eitzman DV, Gessner IH. Transient tricuspid insufficiency of the newborn: A form of myocardial dysfunction in stressed newborns. *Pediatrics* 1977;59:330-7.
17. Rowe RD, Hoffman T. Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in full term infants. *J Pediatr* 1972;81:243-50.
18. Procianoy RS, Lueska SD, Randon M, Haase HB. Necrose de músculo papilar associado à asfixia neonatal. *J Pediatr (Rio J)* 1981;51:211-2.
19. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995;126:853-64.
20. Lagercrantz H, Bistoletti P. Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* 1973;11:89-93.
21. Procianoy RS, Giacomini CB, Oliveira MLB. Fetal and neonatal adrenal function in birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:671-4.
22. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984;2:311-3.
23. Tsang RC, Chen IW, Hayes W, Atkinson W, Atherton H, Edwards N. Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *J Pediatr* 1974;84:428-33.
24. Speer ME, Gorman WA, Kaplan SL, Rudolph AJ. Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressin following perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:343-52.
25. Goldberg RN, Cabal LA, Sinatra FR, Plajstek CE, Hodgman JE. Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1979;64:336-41.
26. Procianoy RS. Hyperammonemia and perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1981;67:578-9.
27. Dauber IM, Krauss AN, Symchych PS, Auld PAM. Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr* 1976;88:851-5.
28. Procianoy RS, Vieira LL. Insuficiência renal secundária à asfixia perinatal. *Rev AMRIGS* 1984;28:258-60.
29. Zipursky A, de Sa D, Hsu E, Johnston M, Milner R. Clinical and laboratory diagnosis of hemostatic disorders in newborn infants. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979;1:217-26.
30. Cabal LA, Devaskar U, Siassi B, Hodgman J, Emmanouilides G. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. *J Pediatr* 1980;96:705-10.
31. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;76: F43-6.
32. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126:333-44.
33. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980;97:295-8.
34. Huttner KM. Hypocalcemia, hypercalcemia and hypermagnesemia. In: Cloherty JP, Stark AR, ed. *Manual of Neonatal Care*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Co.;1998. p553-62.
35. Mc Clure RJ, Presad VK, Brocklebank JT. Treatment of hyperkalaemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 1994;70:126-8.
36. Pereira DN, Procianoy RS. Transient elevation of aldosterone levels in perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997;86:851-3.
37. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989;83:674-8.
38. Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J Pediatr* 1978;92:315-9.
39. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-92.
40. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001;107:480-4.
41. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997;100:1004-14.
42. Robertson CMT, Finer NN, Grace MGA. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114:753-60.
43. Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr* 1997;131:613-7.
44. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn. *Clin Perinatol* 1997;24:607-25.
45. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Brit Med J* 1999;319:1054-9.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy
Rua Tobias da Silva, 99 - conj. 302
CEP 90570-020 – Porto Alegre – RS