



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

GABRIEL DOS SANTOS FERREIRA

***RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL NEONATAL COMO
BIOMARCADOR DO NEURODESENVOLVIMENTO NA
ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUÉMICA NEONATAL PÓS-
HIPOTERMIA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

INÊS NUNES VICENTE

GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

MARÇO/2018

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL NEONATAL COMO BIOMARCADOR DO
NEURODESENVOLVIMENTO NA ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUÊMICA
NEONATAL PÓS-HIPOTERMIA**

*Gabriel dos Santos Ferreira*¹

*Inês Nunes Vicente*²

Guiomar Gonçalves Oliveira^{1,2}

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

² Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação

Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CDC-HP-CHUC),

Portugal

Email: gabriel_ferreira_8@hotmail.com

Resumo

Introdução: A encefalopatia hipoxico-isquêmica (EHI) neonatal no recém-nascido (RN) de termo é uma causa frequente de lesão cerebral nesta faixa etária com sequelas importantes no neurodesenvolvimento (ND). Nas últimas décadas, a hipotermia induzida tem sido considerada terapêutica *gold standard* e a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), o exame imagiológico de eleição como biomarcador de prognóstico.

Objetivos: Avaliar o valor da RM-CE, realizada nas primeiras três semanas de vida dos RN com EHI neonatal sujeitos a hipotermia induzida, como biomarcador preditivo do ND aos 18 – 36 meses, recorrendo à classificação do *National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network* (NICHD NRN) e à classificação de Trivedi. Comparar os resultados obtidos pelas duas classificações.

Métodos: Estudo retrospectivo baseado nos dados dos doentes nascidos entre 2012 e 2015, com diagnóstico de EHI neonatal, submetidos a terapêutica com hipotermia nas primeiras 72 horas de vida e que realizaram RM-CE nas primeiras três semanas de vida, com seguimento posterior na Consulta de Risco Biológico do CDC-HP-CHUC. A caracterização do ND, aos 18 – 36 meses, baseou-se no Sistema de Classificação da Função Motora Global, Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Ruth Griffiths* e Escala de Avaliação do Comportamento Adaptativo de *Vineland II*, tendo os doentes sido categorizados em três grupos: ND normal, alterações ligeiras do ND e alterações moderadas a graves do ND. As RM-CE foram classificadas segundo a classificação NICHD NRN e a classificação de Trivedi. Foi avaliada a correlação entre as lesões classificadas na RM-CE e o nível de ND, assim como o valor prognóstico destes dois sistemas de classificação.

Resultados: A amostra incluiu 33 RN, tendo dois falecido no período neonatal. Aos 18 – 36 meses de idade, 42,4% das crianças apresentavam um ND classificado como normal, 30,3% alterações ligeiras e 27,3% alterações moderadas a graves. Segundo a classificação NICHD NRN, obtiveram-se os resultados: normal (45,5%), 1A (12,1%), 1B (9,1%), 2A (6,1%), 2B (24,2%) e 3 (3,0%). Segundo a classificação Trivedi, obtiveram-se os resultados: normal (46,9%), lesões ligeiras (18,8%), lesões moderadas (25,0%) e lesões graves (9,4%). Com exceção de um caso, todos os RN com lesão moderada a grave em neuroimagem apresentavam alterações no ND. Apesar da maioria das crianças com ND normal não apresentar lesões na RM-CE, 33,3% dos RN com imagem normal apresentavam alterações do ND, aos 18 – 36 meses de idade. Ambas as classificações demonstraram um bom valor preditivo para alterações moderadas a graves no ND, equiparável entre si. A classificação NICHD NRN obteve menor sensibilidade (67,0%) e maior especificidade (88,0%), em relação à classificação de Trivedi (78,0% de sensibilidade e 83,0% de especificidade), para os seus pontos de corte.

Conclusão: O presente estudo confirma o valor da RM-CE como biomarcador preditivo do ND dos RN com EHI neonatal. Ambos os sistemas de classificação demonstraram ter um bom valor preditivo para alterações moderadas a graves do ND, equiparável entre si. A complementaridade entre a neuroimagem e a avaliação do ND são fundamentais.

Palavras-chave: Encefalopatia Hipoxico-Isquémica; Biomarcador; Ressonância Magnética Crânio-Encefálica Neonatal; Neurodesenvolvimento; Hipotermia.

Abstract

Background: Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in a term newborn (NB) is a frequent cause of brain damage at this age, with neurodevelopment (ND) implications. In the last decades, induced hypothermia has been the gold standard therapeutic and brain magnetic resonance imaging (MRI) the most used neuroimaging prognosis biomarker.

Objectives: Evaluate the value of MRI, during the first three weeks of life of NB with neonatal HIE following therapeutic hypothermia, as a predictive biomarker of ND at 18 – 36 months, using the National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network (NICHD NRN) score and the Trivedi score. Compare the predictive value of both MRI scores.

Methods: We did a retrospective study using clinical data from patients born between 2012 and 2015, with neonatal HIE diagnosis, submitted to therapeutic hypothermia in the first 72 hours of life and brain MRI during the first three weeks of life and posterior follow-up at Consulta de Risco Biológico of CDC-HP-CHUC. The ND evaluation at 18 – 36 months was done using the Gross Motor Function Classification System, Ruth Griffiths Mental Development Scale and Vineland Adaptive Behavior Scale II. The patients were grouped in 3 categories: normal ND, mild impairment of ND and moderate to severe impairment of ND. The MRI images were classified according to the NICHD NRN and Trivedi scores. We analyzed the correlation between MRI scores and the level of neurodevelopmental impairment, as well as the prognostic value of both classification scores.

Results: The studied sample started with 33 NB, from these, two died in the first two weeks of life. At 18 – 36 months of age, 42,4% of infants had normal ND, 30,3% mild neurodevelopmental impairment and 27,3% moderate to severe neurodevelopmental impairment. According to the

NICHD NRN, score 45,5% were classified as normal, 1A (12,1%), 1B (9,1%), 2A (6,1%), 2B (24,2%) and 3 (3,0%). According to the Trivedi score, 46,9% were classified as normal, mild lesions (18,8%), moderate lesions (25,0%) and severe lesions (9,4%). Excepting one child, all NB with moderate to severe lesions in neuroimaging had neurodevelopmental impairment. Although most infants with normal ND didn't have brain lesions detected in MRI, 33,3% of NB with normal MRI images had impairment of ND, between 18 – 36 months of age. Both scores are equivalent to each other in showing a good predictive value for moderate to severe neurodevelopmental impairment. The NICHD NRN score had less sensitivity (67,0%) and more specificity (88,0%), when compared to the Trivedi score (78,0% sensitivity and 83,0% specificity), for each of their cut-off points.

Conclusion: This study confirms the value of cerebral MRI as a predictive biomarker of ND on NB with neonatal HIE. The two scores were equivalent and showed good predictive value for moderate to severe neurodevelopment impairment. Neuroimaging and clinical neurodevelopmental evaluation complement one another and are both essential.

Keywords: Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Biomarker; Cerebral Magnetic Resonance Imaging; Neurodevelopment; Hypothermia.

Índice

Resumo	3
Abstract	5
Índice	7
Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Materiais e Métodos	11
2.1. Participantes	11
2.1.1. Critérios de inclusão	11
2.1.2. Critérios de exclusão	11
2.1.3. Descrição dos recém-nascidos ao nascimento	12
2.2. Avaliação das ressonâncias magnéticas cerebrais	12
2.3. Avaliação do neurodesenvolvimento	14
2.4. Análise estatística	15
3. Resultados	15
3.1. Avaliação do neurodesenvolvimento	17
3.2. Avaliação das ressonâncias magnéticas crânio-encefálicas	18
3.3. Associação entre as classificações de ressonância magnética crânio-encefálica e o neurodesenvolvimento	19
3.4. Correlação entre as classificações da ressonância magnética crânio-encefálica e o neurodesenvolvimento	20
3.5. Valor preditivo das classificações da ressonância magnética crânio-encefálica para o neurodesenvolvimento	20
4. Discussão	21
5. Conclusão	26
Agradecimentos	27
Referências Bibliográficas	28
Anexo 1	31
Anexo 2	32
Anexo 3 – Protocolo da Consulta de Risco Biológico do CDC-HP-CHUC para o seguimento do RN com EHI moderada a grave	33

Abreviaturas

ADPM – Atraso do Desenvolvimento Psicomotor

AGDPM – Atraso Global do Desenvolvimento Psicomotor

aEEG – Eletroencefalograma de Amplitude Integrada

CDC-HP-CHUC – Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CRB – Consulta de Risco Biológico

DP – Densidade Protónica

EHI – Encefalopatia Hipoxico-Isquémica

GMFCS – *Gross Motor Function Classification System*

HIE – *Hypoxic Ischemic Encephalopathy*

HP – Hospital Pediátrico

NB – *Newborn*

ND – Neurodesenvolvimento / *Neurodevelopment*

NICHD NRN – *National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network*

PC – Paralisia Cerebral

QDAL – Coeficiente de Audição e Linguagem da Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Ruth Griffiths*

QDR – Coeficiente de Realização da Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Ruth Griffiths*

RACI – Ramo Anterior da Cápsula Interna

RPCI – Ramos Posterior da Cápsula Interna

RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica

RN – Recém-Nascido

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

MRI – *Magnetic Resonance Imaging*

Vineland-G – Coeficiente de Funcionamento Global da Escala de Avaliação do Comportamento Adaptativo de *Vineland II*

1. Introdução

A encefalopatia hipoxico-isquêmica (EHI) neonatal resulta de um processo inflamatório cerebral mediado por mecanismos citotóxicos e oxidativos desencadeados por um evento hipóxico agudo perinatal. Não obstante as baixas taxas de mortalidade e morbidade ao nascimento do recém-nascido (RN) de termo verificadas nos dias de hoje (1,2), a EHI mantém-se como uma causa frequente de lesão cerebral nesta faixa etária, afetando 1 a 8 RNs por cada 1000 nados-vivos nos países desenvolvidos e 26 por cada 1000 nados-vivos nos países em desenvolvimento (2). O quadro neurológico de encefalopatia correlaciona-se com a duração e a gravidade do insulto asfíctico e pode ser classificado de acordo com a Classificação de Sarnat e Sarnat em grau ligeiro, moderado e grave (3). A par múltiplas complicações imediatas e taxas de mortalidade que variam entre os 9 – 16% (4–9), a EHI moderada a grave está ainda associada a um risco significativo de sequelas do neurodesenvolvimento (ND), nomeadamente paralisia cerebral (PC), atraso global do desenvolvimento psicomotor (AGDPM), epilepsia, défices sensoriais, dificuldades de aprendizagem e problemas de comportamento (10).

Em termos terapêuticos, nas últimas décadas, a hipotermia induzida demonstrou ser uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave, em RN de termo com asfixia perinatal aguda e é hoje considerada terapêutica *gold standard* (1,11–14). A hipotermia induzida promove a diminuição do metabolismo cerebral, a redução do edema cerebral citotóxico e da pressão intracraniana e a inibição da apoptose neuronal, atuando no período considerado hoje mais crítico para a lesão neuronal (pós-recuperação do insulto hipóxico) (1,12,15). Perante a inexistência de uma terapêutica curativa e risco significativo de morbilidades com necessidade de acompanhamento diferenciado e prolongado, vários biomarcadores de diferente natureza têm vindo a ser estudados na procura de indicadores precoces com valor

prognóstico (1,2,12,16). Entre eles, destaca-se a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) (1,13,14,16–19), considerada a modalidade mais sensível, do ponto de vista da neuroimagem. As imagens obtidas nos primeiros dias de vida (24 a 96 horas), atendendo a que as alterações na difusão são mais proeminentes neste período, são mais sensíveis para a determinação do momento da lesão perinatal, enquanto que as imagens obtidas ao décimo dia de vida (intervalo aceitável 7 a 21 dias) delinearão melhor a natureza e a extensão completa da lesão cerebral atribuindo-se-lhe maior valor prognóstico. Existem padrões imagiológicos típicos de lesão hipoxico-isquêmica, nomeadamente lesão da substância negra profunda (gânglios da base, tálamo, ramo posterior da cápsula interna) e lesão cortical dos territórios de fronteira vascular. Atendendo a que o padrão de lesão predominante constitui um indicador importante preditivo do prognóstico do ND (20), nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidos sistemas de classificação do tipo de lesões, nomeadamente a classificação do National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network (NICHD NRN) (14), em utilização desde 2015 e, mais recentemente, em 2017, a classificação de Trivedi (18).

Em 2012, a Consulta de Risco Biológico (CRB) do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CDC-HP-CHUC) estabeleceu um protocolo de seguimento dos RN com EHI neonatal submetidas a hipotermia induzida, com a finalidade de monitorizar, rastrear, diagnosticar e orientar precocemente as sequelas do ND.

O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar o valor prognóstico da RM-CE realizada nas primeiras três semanas de vida dos RN com EHI neonatal sujeitos a hipotermia induzida, como biomarcador preditivo do ND aos entre os 18 e 36 meses de idade, recorrendo à classificação

NICHD NRN e Trivedi. Propusemo-nos ainda comparar os resultados obtidos pelos dois sistemas de classificação.

2. Materiais e Métodos

2.1. Participantes

2.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídas as crianças nascidas entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2015, com o diagnóstico de EHI neonatal, submetidos a terapêutica com hipotermia induzida nas primeiras 72 horas de vida, que realizaram RM-CE nas primeiras três semanas de vida e que foram posteriormente seguidos no Hospital Pediátrico do CHUC.

Foram incluídos os RN com EHI moderada a grave com indicação para tratamento por hipotermia induzida, tendo por base os critérios estabelecidos no Consenso da Sociedade Portuguesa de Neonatologia (21) : A) Critérios sugestivos de asfixia (Índice de Apgar inferior ou igual a 5 aos 10 minutos de vida; necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida; acidose com pH do sangue do cordão umbilical inferior a 7,0 nos primeiros 60 minutos de vida; défice de bases igual ou superior a 16 mmol/L nos primeiros 60 minutos de vida); B) Convulsões ou encefalopatia moderada a grave, definida por alteração do estado de consciência, do tónus, e dos reflexos ou da autonomia respiratória. Todos os RN incluídos cumpriam pelo menos um dos critérios A e pelo menos um dos critérios B.

2.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os RN com idade gestacional inferior a 37 semanas, síndrome genético (suspeito ou confirmado), malformação *major*, doença hereditária do metabolismo (suspeita ou confirmada),

necessidade de intervenção cirúrgica no período neonatal e infecção do sistema nervoso central (suspeita ou confirmada).

2.1.3. Descrição dos recém-nascidos ao nascimento

Após consulta dos processos clínicos, foram estudadas as seguintes variáveis clínicas perinatais: idade gestacional, tipo de parto, complicações periparto, peso ao nascimento, índice de Apgar ao 1º, 5º e 10º minutos, características do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) ao nascimento e grau de EHI (segundo classificação de Sarnat e Sarnat) (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação da Encefalopatia hipoxico-iscêmica de Sarnat e Sarnat, modificada por Levene e Volpe

	Grau I (Ligeira)	Grau II (Moderada)	Grau III (Grave)
Nível de consciência	Irritabilidade, hiperalerta	Letargia	Estupor ou coma
Movimentos espontâneos	Normal ou diminuídos	Diminuídos	Ausentes
Tónus	Normal ou aumentado	Hipotonia	Hipotonia marcada
Reflexos primitivos	Exagerados	Difícil eliciação	Ausentes
Sucção	Fraca	Diminuída	Ausente
Convulsões	Não	Tônicas ou tônico-clônicas	Mal convulsivo
Olhos (pupila)	Dilatada	Miose	Resposta lenta ou fixa
Frequência cardíaca	Taquicardia	Variável	Bradycardia, hipotensão, apneia

Adaptado de Martins Palminha J, Bispo MA, in Orientação Diagnóstica em Pediatria. Asfixia perinatal do recém-nascido de termo ou pós termo. Eds Lidel;977-982, 2003 (22)

O trabalho foi realizado com base nos requisitos éticos de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. De acordo com as exigências éticas estabelecidas para a realização do trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina, não houve necessidade de obtenção de consentimento informado dos pais das crianças incluídas, tendo em conta que se trata de um estudo retrospectivo, com garantia do anonimato dos dados utilizados.

2.2. Avaliação das ressonâncias magnéticas cerebrais

A obtenção das imagens teve lugar nas primeiras três semanas de vida, por RM-CE, utilizando um aparelho com campo magnético de 1.5T, tendo sido estudadas as ponderações T1, T2 e DP (densidade protónica). As imagens foram avaliadas e classificadas posteriormente por um

neurorradiologista experiente, sem este ter acesso à identificação ou situação clínica da criança. A avaliação foi feita de acordo com dois sistemas de classificação: a classificação NICHD NRN (14) e a classificação de Trivedi (18).

A classificação NICHD NRN (tabela 2) tem em consideração tanto o número de lesões como a distinção das regiões afetadas, atribuindo especial atenção a lesão dos gânglios da base (GB), do tálamo (T) ou da cápsula interna (tanto do ramo anterior - RACI; como do ramo posterior - RPCI).

Tabela 2 - Classificação da NICHD NRN de RM-CE na EHI.

Classificação	Descrição da ressonância magnética
0	Sem lesões
1 ^a	Lesões mínimas e focais (sem envolvimento dos GB, T, RACI ou RPCI)
1B	Lesões extensas (sem envolvimento dos GB, T, RACI ou RPCI)
2 ^a	Lesões dos GB, T, RACI ou RPCI (sem outras lesões)
2B	Lesões dos GB, T, RACI ou RPCI (com outras lesões)
3	Devastação cerebral hemisférica

Legenda: NICHD NRN – *National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network*; RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica; EHI – Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica; GB – gânglios da base; T – tálamo; RACI – ramo anterior da cápsula interna; RPCI – ramo posterior da cápsula interna.

A classificação Trivedi (tabela 3) tem por base a avaliação da região afetada (região subcortical: núcleo caudado, putamen, tálamo e ramo posterior da cápsula interna; substância branca, córtex cerebral, cerebelo e tronco cerebral), em cada hemisfério e em cada ponderação (T1, T2 e DP). É avaliada a área afetada e atribuído um valor de 0 (sem lesões) a 3 (lesão em mais de 50% da área total), por cada área, somando-se posteriormente todos os valores a fim de obter a pontuação total (com uma cotação máxima de 138).

Tabela 3 - Classificação de Trivedi da RM-CE na EHI.

Classificação	Descrição da ressonância magnética
0	Sem lesões
0 - 11	Lesões ligeiras
12 - 32	Lesões moderadas
33 - 138	Lesões graves

Legenda: RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica; EHI – Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica.

2.3. Avaliação do neurodesenvolvimento

A avaliação do ND teve lugar no âmbito da CRB entre os 18 e os 36 meses de idade. Para a avaliação do desenvolvimento psicomotor global foi utilizada a Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Ruth Griffith* (anexo 1), tendo sido utilizados o coeficiente de realização (QDR) para avaliação do desempenho não verbal e o coeficiente de audição e linguagem (QDAL) para avaliação do desempenho verbal. Para a avaliação do comportamento adaptativo recorreu-se à Escala de Avaliação do Comportamento adaptativo de *Vineland II* (anexo 1), tendo sido utilizado o coeficiente de funcionamento global (Vineland-G). Para a avaliação do desempenho motor foi utilizado o Sistema de Classificação da Função Motora Global (*Gross Motor Function Classification System*) (GMFCS) (anexo 2). O GMFCS foi aplicado pelo médico responsável pela consulta e as escalas de *Griffiths* e *Vineland* foram aplicadas pelo psicólogo responsável da equipa da CRB, o qual tinha conhecimento do quadro clínico da criança.

De acordo com o desempenho nas escalas utilizadas e morbilidades associadas, o nível de ND das crianças foi classificado em três grupos: normal (se GMFCS = I, QDAL \geq 85, QDR \geq 85 e Vineland-G \geq 85); alteração ligeira (pelo menos um dos seguintes: GMFCS = II, $70 \leq$ QDAL $<$ 85, $70 \leq$ QDR $<$ 85, $70 \leq$ Vineland-G $<$ 85 ou diagnóstico de epilepsia); alteração moderada a grave (pelo um dos seguintes: GMFCS III – V, QDAL $<$ 70, QDR $<$ 70, Vineland-G $<$ 70 ou morte).

Foram ainda estudadas as seguintes sequelas no ND com base na consulta dos registos clínicos: PC, epilepsia, défices sensoriais e morte. Foi definida PC como sendo a alteração permanente do movimento e postura que causa limitação da atividade da criança, devido a um evento não progressivo, ocorrido durante o desenvolvimento cerebral do feto ou criança pequena, tendo sido utilizado o GMFCS na avaliação do grau de limitação funcional (22). Foi considerada epilepsia a doença do sistema nervoso central que se define pela tendência à ocorrência de, pelo menos, duas

crises epiléticas não provocadas, com mais de 24h de intervalo, culminando em consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (23).

2.4. Análise estatística

A análise estatística dos dados foi efetuada com recurso ao *Statistical Package for the Social Science*®, versão 22. A caracterização da população foi feita pelo cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Após aplicação de um teste de normalidade (*Shapiro-Wilk*) verificou-se que as variáveis quantitativas não tinham distribuição normal, pelo que foram caracterizadas com a mediana e amplitude interquartil (AIQ). Para avaliar a correlação entre os índices da RM-CE e o ND das crianças, foi utilizada a correlação de *Spearman*. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Foram aplicadas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar a capacidade dos índices da RM-CE predizerem o ND com alterações moderadas a graves e a fórmula de *Youden* para obter um ponto de corte que maximize a sua sensibilidade e especificidade.

3. Resultados

Numa fase inicial do estudo, foram incluídos 33 RN. Destes, dois faleceram nos primeiros quinze dias de vida. Os restantes foram seguidos na CRB de um modo sistemático e estruturado (anexo 3), tendo sido extraídos do registo eletrónico os resultados da avaliação do ND.

A mediana da idade gestacional dos RN foi de 39 semanas (AIQ de 3) e a média do peso ao nascimento foi 3.258 gramas (487 g de desvio padrão), existindo um caso de baixo peso ao nascimento (2.333 gramas) (tabela 4).

Tabela 4 – Informação descritiva dos Recém-nascidos ao nascimento.

Características	Participantes no estudo
Sexo masculino, n (%)	22 (66,7%)
Idade gestacional, mediana (AIQ), semanas	39 (3)
Peso ao nascimento, média (desvio padrão), gramas	3258 (487)

Legenda: AIQ – Amplitude Interquartil.

A maioria das gravidezes (91%) decorreu sem intercorrências anteparto, incluindo os dois óbitos. Relativamente aos eventos intraparto, verificaram-se dois casos de descolamento da placenta, um caso de nó no cordão umbilical e um caso de sépsis a *Streptococos* tipo b. Nenhuma das gravidezes foi gemelar (tabela 5).

Tabela 5 – Informação descritiva da gravidez e parto dos participantes no estudo

Quinze por cento (15,2%) dos partos foram eutócicos, 42,2% cesarianas, 33,3% distócicos por ventosa, 6,1% distócicos por fórceps e 3,0% distócicos por fórceps e ventosa. Durante o trabalho de parto foi detetado líquido amniótico meconial em 15,2% dos nascimentos (tabela 5).

A avaliação do índice Apgar dos RN traduziu-se numa mediana de 3 (AIQ de 3) ao 1º minuto de vida, 6 (AIQ de 2) ao 5º minuto de vida

e 7 (AIQ de 2) ao 10º minuto de vida. Relativamente às características do aEEG ao nascimento, este foi descrito como normal em 36,4% dos casos. Contudo, em 9,1% foram registadas convulsões elétricas sem clínica associada e 51,5% apresentavam convulsões elétricas e clínicas (tabela 5).

Características	n (%)
Intercorrências anteparto	
Terapêutica materna crónica (enoxaparina)	1 (3,0%)
Diabetes gestacional	1 (3,0%)
Oligoâmnios	1 (3,0%)
Intercorrências intraparto	
Descolamento da placenta	2 (6,1%)
Nó no cordão umbilical	1 (3,0%)
Choque séptico	1 (3,0%)
Tipo de parto	
Eutócico	5 (15,2%)
Cesariana	14 (42,4%)
Distócico por ventosa	11 (33,3%)
Distócico por fórceps	2 (6,1%)
Distócico por ventosa e fórceps	1 (3,0%)
Líquido amniótico meconial	5 (15,2%)
Índice APGAR	
1º minuto, mediana (AIQ)	3 (3)
5º minuto, mediana (AIQ)	6 (2)
10º minuto, mediana (AIQ)	7 (2)
aEEG ao nascimento	
Normal	12 (36,4%)
Alterado	
Convulsões elétricas sem clínica associada	3 (9,1%)
Convulsões elétricas e clínicas	17 (51,5%)

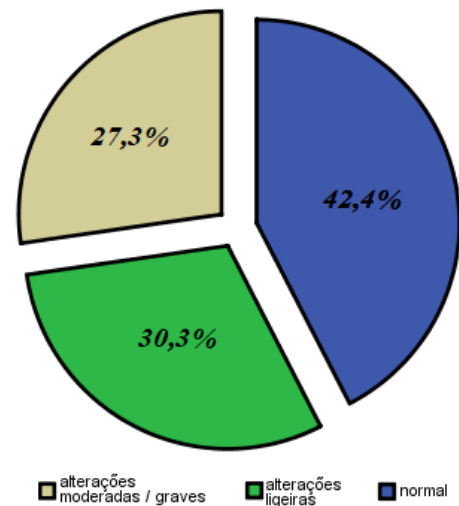
Legenda: aEEG - Eletroencefalograma de Amplitude Integrada; AIQ – Amplitude Interquartil.

3.1. Avaliação do neurodesenvolvimento

Relativamente à avaliação do ND, com exceção dos dois óbitos, todas as crianças estudadas tinham realizado pelo menos um dos testes propostos. Contudo, nove crianças não realizaram a avaliação do desenvolvimento psicomotor segundo a Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Ruth Griffiths: quatro por não ser aplicável (paralisia cerebral), três por perda de seguimento da consulta e dois por adiamento da consulta e, por isso, ainda sem registo à data da colheita dos dados. No que respeita à avaliação do comportamento adaptativo, em quatro crianças o resultado não estava disponível.

Classificando o grau de ND das 31 crianças alvo do estudo, observa-se que aos 18 – 36 meses de idade, 42,4% das crianças apresentavam um ND classificado como normal, 30,3% alterações ligeiras e 27,3% alterações moderadas a graves (figura 1). A mediana de idade das crianças no momento da avaliação do ND foi de 24 meses e 2 semanas (AIQ de 5 meses).

Figura 1 – Frequência das alterações no neurodesenvolvimento.



As principais sequelas no ND encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 – Sequelas do neurodesenvolvimento.

Sequelas do neurodesenvolvimento	n (%)
Paralisia cerebral	4 (12,1%)
Défices sensoriais	0 (0,0%)
Epilepsia	4 (12,1%)
Morte	2 (6,1%)

Na tabela 7 apresentam-se os valores de desempenho obtidos na Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Griffiths*, na de Avaliação do Comportamento Adaptativo de *Vineland II* e no GMFCS.

Tabela 7 – Avaliação do desenvolvimento psicomotor

Teste de avaliação do DPM	Normal	Borderline	ADPM
GMFCS (n = 31), n (%)	26 (83,9%) ¹	1 (3,2%) ¹	4 (12,9%) ¹
Griffiths (n = 22)			
QDAL, n (%)	18 (81,8%) ²	2 (9,1%) ²	2 (9,1%) ²
QDR, n (%)	18 (81,8%) ²	3 (13,6%) ²	1 (4,5%) ²
Vineland-G (n = 27), n (%)	16 (59,3%) ²	7 (25,9%) ²	4 (14,8%) ²

Legenda: DPM – Desenvolvimento psicomotor; ADPM – Atraso do desenvolvimento psicomotor; Griffiths – Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Ruth Griffiths; QDAL – coeficiente de audição e linguagem; QDR – coeficiente de realização; Vineland-G – coeficiente de funcionamento global da Escala de Avaliação do Comportamento Adaptativo de Vineland II; GMFCS – Sistema de Classificação da Função Motora Global.

¹GMFCS é categorizado como I (normal), II (*borderline*) e III – V (ADPM);

²Griffiths e Vineland-G são categorizados como Coeficiente ≥ 85 (normal), $85 >$ Coeficiente ≥ 70 (*borderline*) e Coeficiente < 70 (ADPM).

3.2. Avaliação das ressonâncias magnéticas crânio-encefálicas

Foi possível aceder ao relatório de todas as RM-CE realizadas, no entanto, num caso as imagens não estavam disponíveis, pelo que dada a especificidade da classificação Trivedi, não foi possível classificá-las segundo esta classificação.

De acordo com a classificação NICHD NRN, 45,5% dos RN não apresentavam alterações na RM-CE. As restantes (54,5%) obtiveram a seguinte pontuação: 1A (12,1%), 1B (9,1%), 2A (6,1%), 2B (24,2%) e 3 (3,0%). A mediana de idade dos RN na obtenção das imagens foi de 6 dias (AIQ de 3).

De acordo com a classificação Trivedi, em 46,9% dos casos, a RM-CE não apresentava alterações. As restantes (53,1%) foram classificadas como tendo lesões ligeiras (18,8%), lesões moderadas (25,0%) e lesões graves (9,4%).

3.3. Associação entre as classificações de ressonância magnética crânio-encefálica e o neurodesenvolvimento

Das RM-CE avaliadas segundo a classificação NICHD NRN (tabela 8), quinze foram classificadas como normais, sendo que dez dessas crianças apresentavam um ND normal (66,7%), quatro apresentavam alterações ligeiras (26,7%) e uma alterações moderadas a graves (6,7%). Das quatro RM-CE classificadas como 1A, três crianças demonstravam um ND normal (75,0%) e uma apresentava alterações moderadas a graves (25,0%). Das três RM-CE classificadas como 1B, uma dessas crianças evidenciava um ND normal (33,3%), uma tinha alterações ligeiras (33,3%) e uma alterações moderadas a graves (33,3%). Das duas RM-CE classificadas como 2A, ambas as crianças evidenciavam alterações ligeiras do ND. Das oito RM-CE classificadas como 2B, duas crianças apresentavam um ND com alterações ligeiras (25,0%) e seis com alterações moderadas a graves (75,0%). A única criança com a RM-CE classificada como 3, evidenciava um ND com alterações ligeiras (33,3%).

Tabela 8 - Associação entre a classificação da NICHD NRN da RM-CE para a EHI e o neurodesenvolvimento aos 18 – 36 meses.

Índice (NICHD NRN)	ND normal, n (%)	ND com alterações ligeiras, n (%)	ND com alterações moderadas a graves, n (%)
0	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
1A	3 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)
1B	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
2A	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)
2B	0 (0,0%)	2 (25,0%)	6 (75,0%)
3	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)

Legenda: RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica; NICHD NRN - *National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network*; EHI - Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica; ND – Neurodesenvolvimento.

Segundo a classificação Trivedi (tabela 9) entre os quinze crianças com RM-CE classificadas como normais, dez apresentavam um ND normal (66,7%), quatro alterações ligeiras (26,7%) e uma alterações moderadas a graves (6,7%). Das RM-CE classificadas como tendo lesões ligeiras, três crianças evidenciavam um ND normal (50,0%), duas alterações ligeiras (33,3%) e uma alterações

moderadas a graves (16,7%). Das oito RM-CE com lesões moderadas, uma das crianças tinha um ND normal (12,5%), duas tinham alterações ligeiras (23,0%) e cinco alterações moderadas a graves (62,5%). Das três RM-CE com lesões graves, uma das crianças apresentava alterações ligeiras do ND (33,3%) e duas alterações moderadas a graves (66,7%).

Tabela 9 - Associação entre a classificação de Trivedi da RM-CE para a EHI e o neurodesenvolvimento aos 18 – 36 meses.

Índice (Trivedi)	ND normal, n (%)	ND com alterações ligeiras, n (%)	ND com alterações moderadas a graves, n (%)
Normal	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
Lesões ligeiras	3 (50,0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
Lesões moderadas	1 (12,5%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)
Lesões graves	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Legenda: RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica; EHI - Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica; ND – Neurodesenvolvimento.

3.4. Correlação entre as classificações da ressonância magnética crânio-encefálica e o neurodesenvolvimento

Avaliando a correlação entre o ND e os índices das classificações da RM-CE obtém-se um coeficiente de *Spearman* 0,616 ($p < 0,001$) para a classificação NICHD NRN e um coeficiente de *Spearman* 0,593 ($p < 0,001$) para a classificação Trivedi, sendo ambas as classificações equiparáveis quanto à sua correlação com o ND.

3.5. Valor preditivo das classificações da ressonância magnética crânio-encefálica para o neurodesenvolvimento

Avaliando o valor preditivo das classificações da RM-CE para o ND, obtém-se que para um ND com alterações moderadas a graves, a área abaixo da curva ROC da classificação NICHD NRN é de 0,799 (0,625 – 0,972; intervalo de confiança de 95%) e a da classificação Trivedi é de 0,826 (0,659 – 0,993; intervalo de confiança de 95%) (figuras 2 e 3). Com estes dados observa-se que ambas as classificações são boas e equiparáveis quanto ao seu valor preditivo de alterações moderadas a graves no ND.

A maximização da sensibilidade e da especificidade para a classificação da NICHD NRN ocorre no índice 2A, com uma sensibilidade de 67,0% e especificidade de 88,0%, enquanto que para a classificação de Trivedi ocorre no índice lesões ligeiras, com uma sensibilidade de 78,0% e uma especificidade de 83,0%.

Figura 2 - Valor preditivo da classificação NICHD NRN de RM-CE para alterações moderadas a graves no neurodesenvolvimento.

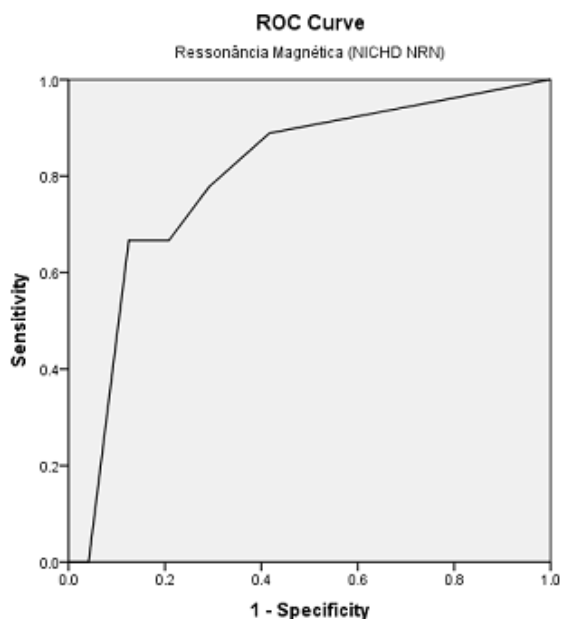
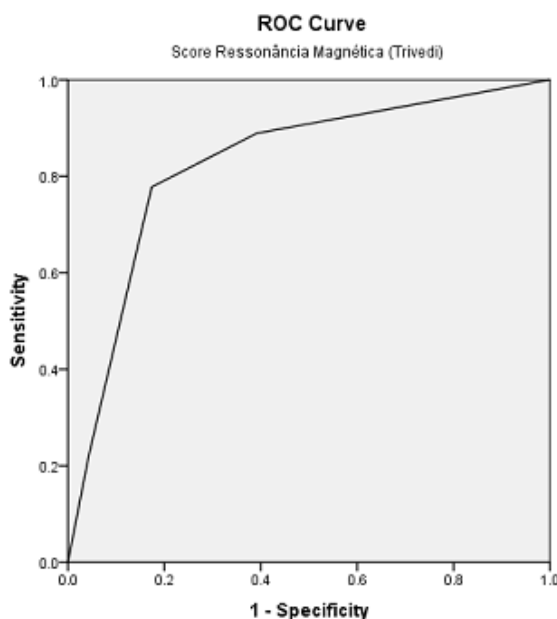


Figura 3 - Valor preditivo da classificação Trivedi de RM-CE para alterações moderadas a graves no neurodesenvolvimento.



Legenda: ROC Curve – curva Receiver Operating Characteristic; NICHD NRN - National Institute of Child Health and Human Development and Neonatal Research Network; Sensitivity – Sensibilidade; Specificity – Especificidade.

4. Discussão

Neste estudo, investigámos a relação entre o grau de lesão na RM-CE neonatal e o ND entre os 18 e os 36 meses recorrendo a dois índices de classificação distintos.

As imagens utilizadas foram avaliadas por um neurorradiologista experiente em EHI e obtidas até à terceira semana de vida, indo ao encontro das recomendações do Consenso publicado pela Associação Americana de Pediatria (20). A mediana de idade da obtenção das imagens foi de 6 dias reforçando o valor de carácter prognóstico da análise realizada.

Por outro lado, a avaliação do ND teve como suporte instrumentos adequados amplamente utilizados em investigação e na prática clínica por uma equipa multidisciplinar de referência na área. Não obstante a necessidade de seguimento longitudinal a longo prazo destas crianças, o período de avaliação, entre os 18 e 36 meses, está de acordo com muitos trabalhos publicados (15,17,18) e é suficientemente informativo quanto ao desempenho neurodesenvolvimental e identificação das principais sequelas.

Perto de 58% das crianças foram classificadas como tendo alterações do ND. Doze por cento das crianças desenvolveram epilepsia e doze por cento PC, duas comorbilidades importantes neste grupo de doentes, a par das consequências neurocognitivas evidentes na avaliação do desenvolvimento e comportamento adaptativo. Estes resultados enfatizam o impacto negativo dos eventos hipoxico-isquémicos ao nascimento e a necessidade de seguimento destas crianças.

No que respeita à classificação das imagens, ambos os índices, NICHD NRN e Trivedi, demonstraram ter um bom valor preditivo para alterações moderadas a graves do ND, equiparável entre si. Tendo em conta que a classificação de Trivedi foi recentemente publicada (2017), o presente trabalho vem permitir comparar estas duas ferramentas de classificação e reforçar a sua validade prognóstica.

Com exceção de um caso, todos os RN com lesão grave em neuroimagem (estádios 2B e 3 da classificação NICHD NRN e estádios de lesão moderada e grave da classificação Trivedi) apresentavam alterações no ND, entre os 18 e 36 meses de idade. Os dois RN que faleceram apresentavam também lesão moderada a grave em neuroimagem (estádios 2B da classificação NICHD NRN e estádios de lesão moderada da classificação Trivedi).

Ainda que metodologicamente diferentes, comparando as duas classificações, verificamos que, do ponto de vista anatómico, nos estádios supracitados estão afetadas áreas de reconhecido valor preditivo de mau prognóstico tais como os gânglios da base, tálamo, lesão do RPCI, córtex parassagital e substância branca (10,14,24). Segundo a literatura, as crianças com lesões predominantes a nível talâmico e gânglios da base estão habitualmente associados a piores desempenhos a nível motor e cognitivo, sendo que a existência de lesão grave a nível dos gânglios da base e alteração do sinal do RPCI é considerada muito informativa para antevisão de sequelas predominantemente motoras (ex. PC). Contrariamente, nas crianças com lesões predominantemente parassagitais ou da substância branca, os défices cognitivos predominam sobre os motores (10).

Habitualmente, as crianças com RM-CE normal não exibem défices motores ou cognitivos major, e no presente estudo, a maioria das crianças com ND normal não apresentava lesões na RM-CE (10). Contudo, 33,3% dos RN com RM-CE normal veio a desenvolver alterações do ND entre os 18 e 36 meses. Convém realçar que, metodologicamente, foram incluídas no grupo designado como tendo alteração ligeira do ND, as crianças com desempenhos verbais, não verbais ou nível de funcionamento motor entre um a dois desvios padrão abaixo da média. Desta forma, foram abrangidas nesta categoria as crianças com um perfil neurodesenvolvimental *borderline*, o qual, não cumprindo critérios para AGDPM (duas ou mais áreas do desenvolvimento com desempenho inferior a dois desvios padrão em relação à media da população), cursa com dificuldades importantes e impactantes. Por outro lado, este resultado reforça a importância do seguimento longitudinal destas crianças, tal como Shankaran já tinha demonstrado em 2015, no primeiro estudo de *follow-up* de crianças com EHI submetidas a hipotermia, em idade escolar. Neste estudo, Shankaran registou que dos RN com RM-CE normal e ND considerado normal aos 2 anos, aos 5 a

6 anos, 24% vieram a apresentar défices neurológicos ligeiros e dificuldades visuo-percetivas e 3% perturbação do desenvolvimento intelectual.

A classificação da NICHD NRN obteve uma menor sensibilidade e uma maior especificidade, em relação à classificação de Trivedi, para os seus pontos de corte. Tendo em consideração que a classificação NICHD NRN valoriza mais a localização da lesão neurológica e a classificação de Trivedi a extensão da área lesionada, a utilização complementar de ambas as classificações poderá revelar-se útil na apreciação das alterações em neuroimagem e antecipação do prognóstico.

Relativamente à caracterização do período periparto, apenas uma pequena minoria das gravidezes (9,1%) apresentava algum tipo de intercorrência ou fator de risco prévio. Este resultado vai ao encontro dos estudos mais recentes que sugerem que a lesão hipoxico-isquémica tem maioritariamente lugar durante o período intraparto (10), ainda que seja reconhecida a importância dos fatores prévios ao parto na predisposição para lesão intraparto. Entre estes fatores estão incluídos a diabetes gestacional, pré-eclampsia, vasculopatia placentar, gravidez gemelar e restrição de crescimento intrauterino, condições que poderão cursar com compromisso da perfusão cerebral fetal. Relativamente aos fatores intraparto, apesar dos eventos sentinela providenciarem uma evidência clara do insulto hipoxico-isquémico, em vários estudos esta identificação ficou limitada a 8 a 25% dos RN (10). Os principais eventos intraparto incluem distúrbios agudos da placenta e do cordão umbilical, tal como rutura placentar e prolapso do cordão, trabalho de parto prolongado e extração difícil. Atendendo à natureza retrospectiva do estudo, a colheita dos dados ficou limitada à identificação de um pequeno número de eventos, mas reforça a importância do registo destes parâmetros ao nascimento e do estudo posterior da placenta. Ainda assim, cerca de oitenta e cinco por cento dos partos foram distócicos (42,4% cesarianas e 42,4% partos instrumentados), traduzindo possivelmente extrações mais complicadas.

Relativamente ao aEEG, este apresentou-se alterado em aproximadamente dois terços dos RN, reforçando a importância deste elemento no processo de avaliação destes RN e decisão para realização de hipotermia induzida.

A natureza retrospectiva do presente estudo, limitada aos dados clínicos existentes, impediu a possibilidade de melhor classificar, do ponto de vista clínico, o grau de encefalopatia, com distinção do grau moderado e do grave, e estabelecer, para cada grau, a correlação com os achados na RM-CE e ND. No que respeita à avaliação do ND, também tendo em conta a natureza retrospectiva, não foi possível dispor dos resultados de todas as crianças, nomeadamente em relação à Escala de avaliação do Desenvolvimento de *Ruth Griffiths* e Escala de Avaliação do Comportamento de *Vineland II*. Os resultados dos testes foram, por isso, organizados em duas categorias – alterações do ND ligeiras e alterações do ND moderadas a graves – sendo necessário dispor do resultado de pelo menos um destes dois testes, ao qual se juntava o resultado do GMFCS, este último disponível em todas as crianças. Nos últimos anos, a avaliação do comportamento adaptativo tem ganho uma importância crescente no âmbito da patologia do ND, em detrimento do coeficiente de inteligência / desenvolvimento, facto reforçado em 2013, no manual da DSM-5, na definição de perturbação do desenvolvimento intelectual (25). Assim, não obstante não ser obrigatório dispor do resultado de ambos os testes (Escala de Avaliação de *Ruth Griffiths* e Escala de Avaliação do Comportamento Adaptativo de *Vineland*), podemos afirmar que todas as crianças incluídas no estudo estavam adequadamente caracterizadas em termos de ND. Contudo, a categorização dos resultados do ND acima exposta poderá explicar alguma perda potencial da força relacional e do valor preditivo das classificações da RM-CE.

5. Conclusão

O presente estudo confirma o valor da RM-CE como biomarcador preditivo do ND dos RN com EHI neonatal. As lesões na RM-CE de gravidade moderada a grave associaram-se a pior prognóstico clínico. Ambos os sistemas de classificação demonstraram ter um bom valor preditivo para alterações moderadas a graves do ND, equiparável entre si. A complementaridade entre a neuroimagem e a avaliação do ND são fundamentais, uma vez que cada uma delas *per si* não permite inferir conclusões, pelo que o seguimento é obrigatório em todas as crianças.

Agradecimentos

À Dra. Joana Silva, neurorradiologista do HP-CHUC pelo seu contributo fundamental na classificação das imagens em estudo neste trabalho.

À Dra. Carla Marques, psicóloga clínica responsável pela CRB do CDC-HP-CHUC, pela avaliação neuropsicológica das crianças incluídas e apoio consultivo permanente.

À Dra. Carla Pinto, pediatra intensivista, pelo auxílio voluntarioso e inestimável no tratamento dos dados estatísticos apresentados.

Referências Bibliográficas

1. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. *JAMA Pediatr*. Abril de 2015;169(4):397–403.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. Junho de 2010;86(6):329–38.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. Outubro de 1976;33(10):696–705.
4. Ondoa-Onama C, Tumwine JK. Immediate outcome of babies with low Apgar score in Mulago Hospital, Uganda. *East Afr Med J*. Janeiro de 2003;80(1):22–9.
5. Padayachee N, Ballot D. Outcomes of neonates with perinatal asphyxia at a tertiary academic hospital in Johannesburg, South Africa. *South Afr J Child Health* [Internet]. 2013;7(3). Disponível em: <http://www.sajch.org.za/index.php/SAJCH/article/view/574>
6. Simiyu IN, Mchaile DN, Katsonger K, Philemon RN, Msuya SE. Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania. *BMC Pediatr*. 2017;17:131.
7. Mah Mungyeh E, Chiabi A, Tchokoteu Pouasse FL, Nguefack S, Bogne JB, Siyou H, et al. Neonatal mortality in a referral hospital in Cameroon over a seven year period: trends, associated factors and causes. *Afr Health Sci*. Setembro de 2014;14(3):517–25.
8. Memon S, Shaikh S, Bibi S. To compare the outcome (early) of neonates with birth asphyxia in-relation to place of delivery and age at time of admission. *JPMA J Pak Med Assoc*. Dezembro de 2012;62(12):1277–81.
9. Qureshi AM, ur Rehman A, Siddiqi TS. Hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. Dezembro de 2010;22(4):190–3.
10. Joseph Volpe, Terrie Inder, Basil Darras, Linda de Vries, Adre du Plessis, Jeffrey Neil, et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th Edition. Elsevier; 2017.
11. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 de Janeiro de 2013;(1):CD003311.
12. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet Lond Engl*. 1 de Março de 2003;361(9359):736–42.
13. Elavazhagan Chakkarapani, Kenneth J. Poskitt, Steven P. Miller, Jill G. Zwicker, Qi Xu, Darren S. T. Wong, et al. Reliability of Early Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Necessity of Repeating MRI in Noncooled and Cooled Infants With Neonatal Encephalopathy. *J Child Neurol*. 31 de Agosto de 2015;31(5):553–9.

14. Shankaran S, McDonald SA, Lupton AR, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. Novembro de 2015;167(5):987-993.e3.
15. Shapiro KA, Kim H, Mandelli ML, Rogers EE, Gano D, Ferriero DM, et al. Early changes in brain structure correlate with language outcomes in children with neonatal encephalopathy. *NeuroImage Clin*. Janeiro de 2017;15:572–580.
16. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WKK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. Fevereiro de 2010;125(2):e382-395.
17. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 192:33–40.e2.
18. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, Liao SM, Shimony JS, McKinstry RC, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. Outubro de 2017;47(11):1491–9.
19. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Janeiro de 2011;96(1):F36-44.
20. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1482–e1488.
21. Matos C, Rodrigues M, Neves F. Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipoxico-Isquémica. 2012;26.
22. Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:183–95.
23. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. Abril de 2014;55(4):475–82.
24. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. Maio de 2008;121(5):906–14.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edition. American Psychiatric Publishing; 2013.
26. Oliveira R, Rodrigues F, Venâncio M, Saraiva JM, Fernandes B. Avaliação e Investigação Etiológica do Atraso do Desenvolvimento Psicomotor / Déficit Intelectual. *Etiologic Evaluation and Investigation of Global Development Delay and Intellectual Disability*; 2012.

27. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. Abril de 1997;39(4):214–23.

Anexo 1

Escala de Desenvolvimento *Ruth Griffiths*: Esta escala avalia o nível de desenvolvimento psicomotor em diferentes subescalas dos 0 aos 8 anos de idade (Locomoção, Pessoal-Social, Audição e Linguagem, Coordenação Olho-Mão, Realização e Raciocínio-Prático). Os resultados obtidos das avaliações facultam as Idades Mentais, os Quocientes das Subescalas e o Quociente Geral. Os quocientes das subescalas podem ser convertidos em percentis permitindo expressar o desempenho da criança relativamente à população em geral.

Escala de Comportamento Adaptativo *Vineland II*: Esta escala avalia as competências cognitivas, sociais e práticas adquiridas pela pessoa para corresponder às exigências da vida quotidiana. Esta escala é uma entrevista semiestruturada aplicada aos pais / cuidadores para crianças entre os 0 e os 18 anos de idade (com ou sem deficiência global). A escala mede o Comportamento Adaptativo em 4 domínios: Comunicação (recetiva, expressiva e escrita), Autonomia (pessoal, doméstica, comunidade), Socialização (relações interpessoais, jogos e lazer) e Motricidade (global e fina). Para cada domínio e subdomínios é possível obter uma idade equivalente. Os resultados podem ainda ser traduzidos em termos de percentis e de desvio padrão.

Adaptado de Oliveira R, Rodrigues F, Venâncio M, Saraiva JM, Fernandes B. Avaliação e Investigação Etiológica do Atraso do Desenvolvimento Psicomotor / Défice Intelectual. *Etiologic Evaluation and Investigation of Global Development Delay and Intellectual Disability.*

2012 (26)

Anexo 2

O Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) é baseado no movimento iniciado voluntariamente, com ênfase no sentar, transferências e mobilidade. Ao definirmos um sistema de classificação em cinco níveis, o principal critério é que as distinções entre os níveis devam ser significativas na vida diária. As distinções são baseadas nas limitações funcionais, na necessidade de dispositivos manuais para mobilidade (tais como andadores, muletas ou bengalas) ou mobilidade sobre rodas, e em menor grau, na qualidade do movimento. As distinções entre os Níveis I e II não são tão nítidas como a dos outros níveis, particularmente para crianças com menos de dois anos de idade.

Adaptado de Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B.

Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol.1997 (27)

Anexo 3 – Protocolo da Consulta de Risco Biológico do CDC-HP-CHUC para o seguimento do RN com EHI moderada a grave

	1 mês	3-4 meses	6-7 meses	12 meses
C. Risco¹ Biológico	✓	✓	✓	✓
	Crescimento Exame neurológico Se critérios de mau prognóstico (clínica/imagem) → Referenciar para CPC/C. MFR consoante área de residência	Crescimento Exame neurológico Avaliação por T. Ocupacional • Reabilitação ²	Crescimento Exame neurológico GMFCS Avaliação por T. Ocupacional • Reabilitação ² Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>)	Crescimento Exame neurológico GMFCS Avaliação por T. Ocupacional • Reabilitação ² Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>)
EEG	✓ Se EEG após aquecimento alterado, terapêutica anti-epiléptica à data da alta ou suspeita de convulsões	✓ Se suspeita de convulsões ou história de convulsões neonatais	✓ Se suspeita de convulsões ou história de convulsões neonatais	✓ Se suspeita de convulsões
	<i>EEG alterada/Discutir com Neuropediatria → C. Epilepsia</i>			
C. Epilepsia	✓ Se EEG após aquecimento alterado /TEA na alta	→	→	→
C. OFT	→	→	→	→
C. ORL	→	→	→	→

Legenda: C.- Consulta; OFT- Oftalmologia; ORL- Otorrinolaringologia; CPC- Centro de Paralisia cerebral; MFR- Medicina Física e Reabilitação; EEG- Electroencefalograma; GMFCS- Gross Motor Function Classification System;

¹ Avaliação por equipa de enfermagem sempre que clinicamente indicado; ² Se necessidade de reabilitação, programar de acordo com situação clínica: intervenção pontual no Centro de Desenvolvimento da Criança; referência para CPC /Consulta de MFR consoante área de residência

	18 meses	24 meses	3-4 anos	5-6 anos	7-8 anos
C. Risco¹ Biológico	✓	✓	✓	✓	✓
	• Crescimento • Exame neurológico ² • GMFCS • Avaliação formal do desenvolvimento (<i>Griffiths Mental Development Scales</i>) • Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>) • Avaliação do comportamento (Bateria ASEBA)	• Crescimento • Exame neurológico ² • Avaliação formal do desenvolvimento (<i>Griffiths Mental Development Scales</i>) • Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scale</i>) • Avaliação do comportamento (Bateria ASEBA)	• Crescimento • Exame neurológico • Avaliação formal do desenvolvimento (<i>Griffiths Mental Development Scales</i>) • Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>) • Avaliação do comportamento (Bateria ASEBA) • Avaliação por Terapia da Fala ³	• Crescimento • Exame neurológico • Avaliação formal do desenvolvimento (<i>Griffiths Mental Development Scales</i>) • Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>) • Avaliação do comportamento (Bateria ASEBA)	• Crescimento • Exame neurológico • Avaliação formal do nível cognitivo (<i>WISC-III</i>) • Avaliação do comportamento adaptativo (<i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i>) • Avaliação do comportamento (Bateria ASEBA)
EEG	✓ Se suspeita de convulsões				
	<i>EEG alterada/Discutir com Neuropediatria → C. Epilepsia</i>				
C. Epilepsia	→	→	→	→	→
C. OFT	→	→	→	→	→
C. ORL	→	→	→	→	→

Legenda: C.- Consulta; OFT- Oftalmologia; ORL- Otorrinolaringologia; CPC- Centro de Paralisia Cerebral; MFR- Medicina Física e Reabilitação; EEG- Electroencefalograma; TEA- Terapêutica anti-epiléptica; WISC - Wechsler Intelligence Scale for Children; ASEBA- Achenbach System of Empirically Based Assessment

¹ Avaliação por equipa de enfermagem sempre que clinicamente indicado; ² Se necessidade de reabilitação, programar de acordo com situação clínica: intervenção pontual no Centro de Desenvolvimento da Criança; referência para CPC /Consulta de MFR consoante área de residência; ³ Avaliação por Terapia da Fala, se justificada; reavaliação ou intervenção a planear de acordo com a situação clínica