

TERAPIA PRIN HIPOTERMIE LA NOU-NĂSCUT

Hypothermic treatment and the newborn

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Utilizarea apei reci (gheții) pentru stimularea respirației la nou-născuții cu asfixie la naștere este o metodă veche, citată din secolul al XVII-lea (anul 1697), dar abia în 1950 s-a descoperit explicația științifică. Printre primii care au aplicat această metodă în mod științific au fost James Miller, din New Orleans, și Bjorn Westin, din Stockholm, într-o serie de studii pe animale, demonstrând că răcirea rapidă în timpul asfixiei a avut ca rezultat prelungirea supraviețuirii ca urmare a efectului de ameliorare a echilibrului dintre necesarul de oxigen al creierului și aport. Ulterior, în 1958 au efectuat un studiu clinic pe 10 cazuri de nou-născuți la termen cu asfieri la naștere, cu scor Apgar 1, care nu au răspuns la metodele convenționale de reanimare disponibile la acel moment. Nou-născuții au fost introduși într-o baie cu apă rece, cu scopul de a obține rapid reducerea temperaturii centrale.

După apariția respirației spontane sau dacă temperatura retractală a coborât în jurul valorii de 27°C, răcirea s-a întrerupt.

Patru dintre ei au primit transfuzii cu sânge oxigenat. După ce s-a practicat uscarea tegumentelor, au fost lăsați să se reîncălzească spontan. Unul dintre subiecți a decedat din cauza bolii membranelor hiliare. Ceilalți 9 copii au supraviețuit, depășind perioada în care temperatura centrală a scăzut la valori cuprinse între 23° și 30°C și perioade de apnee de 8-179 minute. Zece ani mai târziu, nici unul dintre cei 9 copii nu prezenta deficit motor sau paralizie cerebrală.

Ulterior, Miller și Weston au selectat dintr-un total de 4400 de nașteri 65 de cazuri care nu au răspuns la metodele uzuale de resuscitare și le-au tratat în spitalul lor din Stockholm. Remarcabil

pentru acea perioadă este faptul că 52 din 65 de copii au supraviețuit (9 dintre cei care au decedat au avut greutate foarte mică la naștere) și că nici unul dintre supraviețuitorii nu a dezvoltat paralizie cerebrală infantilă. Chiar și după lansarea metodei de ventilație cu presiune pozitivă a nou-născuților cu asfixie la naștere, Miller și Westin în anii '70 au continuat să atribuie un rol esențial terapiei prin hipotermie, ca măsură adițională cu rolul de a minimaliza riscul apariției leziunilor cerebrale. Studii de amploare mai mică au fost efectuate în California, Elveția și Finlanda. În ciuda experienței acumulate, hipotermia, ca metodă terapeutică, nu a fost niciodată adoptată pe scară largă.

În istoria medicinei clinice au fost situații în care o singură comunicare științifică a influențat gândirea unei generații. Este și cazul comunicării lui Silverman și a colaboratorilor săi, publicată într-un număr din *Pediatrics* din 1958, în care se susținea că tratamentul prin hipotermie incumbă risc foarte mare de morbiditate (este ca o condamnare la moarte). Silverman raportează evoluția a 182 de nou-născuți prematuri, din care jumătate au stat în primele 5 zile de viață într-un incubator „hipotermic“ (cu temperatura medie de 28,9°C), iar restul într-un incubator „normotermic“ (cu temperatura medie de 31,7°C). Rata supraviețuirii a fost de 68% pentru grupul „hipotermic“ și de 83% pentru grupul „normotermic“. O analiză mai detaliată a demonstrat că în grupul „hipotermic“ majoritatea o dețineau nou-născuții cu greutatea la naștere <1000g. Diferențele între ratele mortalității la nou-născuții cu greutatea > 1500g au fost mici. În plus, vârsta nou-născuților „normotermici“ a fost semnificativ mai mare, ceea ce, de asemenea, putea influența șansa supraviețuirii.

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomiou“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

Comunicarea lui Silverman a reprezentat o „provocare“ în cursul cercetării termoreglării la nou-născuți și răsunetul ei pe plan clinic l-a constituit creșterea rigurozității controlului temperaturii centrale la toți nou-născuții.

Cu toate că studiul a fost limitat la prematuri, concluzia sa potrivit căreia hipotermia era periculoasă atât pentru nou-născuții prematuri, cât și pentru cei la termen a câștigat teren și, drept urmare, hipotermia trebuia evitată cu orice preț. Datorită caracterului axiomatic al acestei afirmații, puține studii ulterioare au mai „cutezat“ să abordeze relația dintre hipotermie și mortalitatea neonatală. Un studiu mai recent, din 1991, efectuat de Hazan și colaboratori în Montreal a sugerat faptul că deși exista o legătură între hipotermia nou-născuților în momentul admerii lor în unitatea de terapie intensivă neonatală și rata crescută a mortalității, nu s-a putut dovedi o relație de cauzalitate. Mulți clinicieni pot furniza „statistici“ proprii privind lipsa de influențare a ratei supraviețuirii copiilor expuși în mod accidental la hipotermie severă. În contrast cu marii prematuri, nou-născuții la termen au la dispoziție o gamă mai largă de posibilități de adaptare la stressul reprezentat de hipotermie. S-a demonstrat că în timpul expunerii la hipoxie răspunsul termogen normal la hipotermie este suprimat, parțial ca răspuns adaptativ la necesitățile metabolice reduse. În 1958, Burnard și Cross au demonstrat că nou-născuții la care respirația spontană nu s-a instalat la 3 minute de la naștere au avut valori mai reduse ale temperaturii rectale în primele 24 de ore de viață, comparativ cu nou-născuții cu evoluție normală.

Explicația efectelor benefice ale hipotermiei susținute de Miller și Westin a rămas neelucidată. Cu toate acestea, în ultima decadă, studii efectuate pe modele animale au demonstrat că reduceri mici ale temperaturii creierului după resuscitare la nou-născuți care au suferit injurii hipoxic-ischemice au efecte neuroprotectoare. În plus, hipotermia poate prelungi „fereastra terapeutică“ după expunerea la hipoxie-ischemie acută și exercită o acțiune sinergică cu a altor măsuri terapeutice salvatoare ca, de exemplu, administrarea de antagnoști ai aminoacizilor excitatori. Din contră, temperatura cerebrală crescută crește susceptibilitatea apariției leziunilor ischemice. Un interes particular este acordat studiului epidemiologic recent din California care demonstrează o relație strânsă între infecțiile materne și dezvoltare a paraliziei cerebrale la copiii cu greutatea la naștere peste 2500g. Febra peste 38°C survenită la mamă a fost asociată cu o creștere de 9 ori a riscului apariției la copil a paraliziei cerebrale infantile de tip spastic aparent neexplicată. Febra la

mamă poate fi indicator al corioamniotitei; se presupune că temperatura crescută a fătului este indicator al unei evoluții nefavorabile prin creșterea vulnerabilității țesutului nervos la variate tipuri de agresiuni a căror țintă sunt celulele sistemului nervos.

Temperatura este o variabilă biologică importantă la nou-născuții cu risc de producere a leziunilor ischemice. Expunerea creierului fătului și nou-născutului la hipotermie este frecventă și poate contribui la producerea și extinderea leziunilor cerebrale perinatale.

Reducerea „artificială“ a temperaturii cerebrale la nou-născuți are un potențial terapeutic evident. În opinia autorilor (a autorilor articolului, nu neapărat a Academiei Americane de Pediatrie și a societăților sale), hipotermia este în prezent cea mai promițătoare opțiune terapeutică, cu aplicabilitate clinică în tratamentul „eroic“ al encefalopatiei neonatale secundare asfexiei perinatale.

Cu toate acestea, apar câteva semne de întrebare, momentan nerezolvate, al căror răspuns trebuie găsit înainte de demararea unor studii clinice ample. Dimensiunea „ferestrei“ terapeutice după resuscitare este necunoscută, dar se pare că nu depășește 2-6 ore, impunând identificarea precoce a nou-născuților cu indicație terapeutică. Durata optimă a tratamentului prin hipotermie nu a fost stabilită. Deși o stare de hipotermie prelungită poate ameliora efectele neuroprotectoare, poate fi urmată de creșterea frecvenței efectelor adverse, cum ar fi: creșterea vâscozității sângelui, apariția hemoragiei pulmonare și reducerea contractilității cordului. Răcire selectivă a creierului prin utilizarea unui „capișon rece“ a fost experimentată la puii de porc și la feții de oaie.

Dacă se poate stabili un gradient de temperatură satisfăcător între creier și trunchi, există șansa ca hipotermia selectivă să fie eficace, în condițiile minimalizării riscului apariției efectelor adverse sistemice.

Analiza aprofundată a efectelor hipotermiei și a altor măsuri terapeutice neconvenționale presupune efectuarea unor studii largi, multicentrice, randomizate. Până în acel stadiu, se impune efectuarea de studii preliminare de fezabilitate, în vederea elaborării unui protocol adecvat. Colaborarea dintre centrele de cercetare și corelarea activităților lor este esențială, dacă se urmărește atingerea scopului propus inițial de Miller și Westin în urmă cu 40 de ani.

Nou-născutul la termen este echipat cu o serie de „mecanisme“ de minimalizare a efectelor adverse induse de o hipotermie ușoară și răspunde la o scădere a temperaturii centrale prin activarea

termogenezei, fără implicarea musculaturii (fără frisoane) ce determină reîncălzirea treptată pe parcursul primelor 24 de ore de viață. Când nașterea nu s-a produs în spital sau în condițiile unor țări

mai puțin dezvoltate, hipotermia este aproape o regulă. Probabil nou-născuții au nevoie de o temperatură puțin mai scăzută după naștere.

BIBLIOGRAFIE

1. **Marion D, Bullock MR** – Current and future role of therapeutic hypothermia. *J. Neurotrauma*, 2009, 26(3), 455-467
2. **Shankaran S** – Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma*, 2009, 26(3), 437-443
3. **Wyattjs Thoresen Marianne** – Hypothermia treatment and the newborns. *Pediatrics*, 1997, 100,6, 1028-1029