

INJÚRIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA DE PADRÃO HEMORRÁGICO EM ENCÉFALOS DE NEOMORTOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE CURITIBA

ANÁLISE DE 1028 CASOS DE NECRÓPSIA ENTRE 1960 E 1995.

*LÚCIA DE NORONHA***, *FABIÓLA MEDEIROS***,
*RODRIGO BREMER NONES***, *VANESSA DELLO MONACO MARTINS***,
*RODRIGO DE PINHO SEPULCRI***, *GILBERTO ANTUNES SAMPAIO****, *GILDA KASTING****,
*MARIA JOSÉ SERAPIÃO****, *LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES*****

RESUMO - A injúria hipóxico-isquêmica do sistema nervoso central em neomortos é entidade altamente prevalente, acometendo de 1 a 6 para cada 1000 nascidos vivos. Quando severa provoca o óbito de muitas crianças ou deixa sequelas neurológicas importantes. Relatamos 1028 casos consecutivos de injúria hipóxico-isquêmica de padrão hemorrágico em encéfalos de neomortos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, no período compreendido entre 1960 e 1995. Pode-se demonstrar que a prevalência destas lesões nos encéfalos de recém-nascidos autopsiados é alta (49,73%). Os principais tipos de hemorragia encontrados foram as micro-hemorragias intraparenquimatosas cerebrais, as hemorragias intraventriculares, as hemorragias periventriculares e as hemorragias subaracnóideas. Os resultados obtidos demonstram a propensão dos prematuros ao desenvolvimento de hemorragias encefálicas, indicando a necessidade de medidas preventivas que diminuam o risco de complicações neurológicas.

PALAVRAS-CHAVE: injúria hipóxico-isquêmica, sistema nervoso central, recém-nascido.

Brain hypoxic-isaemic injury of haemorrhagic pattern in newborns: analysis of 1028 autopsies from 1960 to 1995.

ABSTRACT - Hypoxic-isaemic injury of the central nervous system (CNS) in newborns is a very prevalent entity affecting 1 to 6 children per 1000 births. This injury may induce severe neurological sequelae. We present the analysis of 1028 consecutive cases of hypoxic-isaemic CNS injuries of haemorrhagic pattern detected in autopsies performed at the Division of Anatomic Pathology, Hospital de Clínicas, University of Paraná, Brazil, from 1960 to 1995. The prevalence of these lesions was high (49.73%) amongst all autopsied newborns. The main types of haemorrhage were microscopical intra-parenchymal haemorrhages, intraventricular and periventricular haemorrhages and subarachnoid foci of bleeding. Our results emphasize that premature children constitute a high risk group for CNS haemorrhage needing special preventive therapeutic procedures to avoid neurological complications.

KEY WORDS: hypoxic-isaemic injury, central nervous system, newborn infant.

*Professora do Departamento de Patologia Médica, responsável pela Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal (UPPP) do Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Mestre em Patologia; **Acadêmico de Medicina, estagiário da UPPP, HC-UFPR; ***Patologista da UPPP, HC-UFPR; ****Professor Titular do Departamento de Patologia Médica, Chefe do SAP, HC-UFPR, PhD (Londres). Aceite: 19-agosto-1999.

Dra. Lúcia de Noronha - Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas UFPR - Rua General Carneiro 181 - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. Fax 041 264 1304. E-mail: luno@uol.com.br

A injúria hipóxico-isquêmica no período neonatal é entidade frequente, sua incidência varia de 1 a 6 entre 1000 nascidos vivos a termo, com ocorrência ainda maior nos prematuros. Sequelas neurológicas são observadas em 20 a 30% dos neonatos que sofrem injúria hipóxico-isquêmica e incluem retardo mental, convulsões e paralisia cerebral¹. Considera-se lesão hipóxico-isquêmica qualquer injúria sofrida pelo sistema nervoso central (SNC) do recém-nato decorrente de asfixia. Esta, entretanto, pode ter várias etiologias, ocorrendo tanto na vida intra-uterina, como no momento do parto ou no período pós-parto¹.

As injúrias hipóxico-isquêmicas podem apresentar-se sob diferentes padrões. Basicamente classificam-se em lesões hemorrágicas e lesões isquêmicas. Este estudo limita-se à análise das lesões de padrão hemorrágico que incluem: hemorragia da matriz germinativa ou hemorragia periventricular (HPV), hemorragia intraventricular (HIV), hemorragia subaracnoídea de convexidade (HSA), hemorragia subaracnoídea de fossa posterior (HSAfp), hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIP) e hemorragia intraparenquimatosa de tronco e cerebelo (HIPbasal), cada qual com mecanismo patogênico e expressão clínico-patológica distintos.

Relatamos a análise de 1028 laudos de necrópsia de neomortos que apresentavam lesões hipóxico-isquêmicas de padrão hemorrágico, realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) Curitiba, no período de 1960 a 1995.

MÉTODO

Casuística

Utilizou-se como fonte de dados o Banco de Necrópsias Perinatais e Pediátricas da Unidade de Patologia Perinatal e Pediátrica do HC/UFPR, que contém 5837 laudos de necrópsias consecutivas realizadas no período compreendido entre os anos de 1960 e 1995.

Os critérios de inclusão dos laudos de necrópsia no estudo foram:

faixa etária: Foram estudados laudos de necrópsia de crianças que nasceram vivas, prematuras ou não, e que viveram até pelo menos 28 dias, isto é, neomortos.

pedidos de necrópsia: Todos deviam estar preenchidos com dados como nome, sexo, idade, clínica de procedência, data de internação e óbito, além de história clínica completa e detalhada.

técnica de necrópsia e laudos: Em todos os casos procedeu-se a estudo necroscópico completo com exame externo detalhado e medidas antropométricas. O exame interno foi realizado com a evisceração do bloco de necrópsia. Todos os órgãos e sistemas foram dissecados minuciosamente, sendo colhidas amostras para a análise microscópica e elaboração do laudo final correlacionando-se aspectos morfológicos e clínicos. Os encéfalos foram retirados da cavidade craniana juntamente com a extremidade superior da medula espinhal, ocasião na qual procedeu-se à avaliação dos seios sagitais, das meninges e dos nervos cranianos. Os encéfalos foram então pesados e fixados em formalina a 10% durante duas a quatro semanas. Posteriormente, o exame do SNC foi realizado através de cortes coronais seriados com amostragem de diversas áreas para a microscopia.

Os critérios de exclusão dos laudos de necrópsia do estudo foram:

necrópsias parciais: Foram excluídas todas as necrópsias em que o SNC, por qualquer motivo, não pode ser adequadamente avaliado.

ausência de lesão hipóxico-isquêmica: Foram excluídas todas as necrópsias em que o exame do encéfalo não evidenciou lesões hemorrágicas de padrão hipóxico-isquêmico.

Metodologia

Examinaram-se todos os 5837 laudos de necrópsia, selecionado-se então 2067 casos, que correspondiam aos laudos de necrópsia dos neomortos.

Os 2067 laudos de necrópsias de neomortos foram separados em três grupos: A) os laudos que apresentavam lesão neuropatológica (n = 1616); B) os laudos em que o SNC não apresentava alterações neuropatológicas significativas (n = 349); e C) os laudos em que o SNC não pode ser adequadamente analisado (n = 102).

Entre os 1616 laudos que apresentavam lesão neurológica foram identificadas alterações neuropatológicas de padrão hemorrágico em 1174 casos. Os 1174 laudos que apresentaram lesão encefálica de padrão hemorrágico foram classificados em dois grupos: A) laudos apresentando lesão hemorrágica de padrão hipóxico-isquêmico (n = 1028) e B) laudos apresentando lesões hemorrágicas associadas a outras etiologias, como tocotraumatismos e infecções (n = 146), que não são o objetivo deste estudo.

Dados como sexo, idade e tipo de lesão hemorrágica de padrão hipóxico-isquêmico encontrada foram tabulados e correlacionados nos 1028 casos do Grupo A.

Quanto à idade, os neomortos foram separados em diferentes grupos etários, baseados na classificação utilizada nos berçários do HC/UFPR que são:

- a) recém-nascidos inviáveis (RNI): crianças cuja idade gestacional era menor que 24 semanas ao nascer.
- b) recém-nascidos prematuros extremos (RNE): crianças cuja idade gestacional estava entre 25 e 28 semanas ao nascer.
- c) recém-nascidos grande prematuros (RNP): crianças cuja idade gestacional estava entre 29 e 37 semanas ao nascer.
- d) recém-nascidos a termo (RNT): crianças cuja idade gestacional era de 38 semanas ou mais ao nascer.
- e) recém-nascidos indeterminados (RNind.): crianças cuja idade gestacional ao nascer não pode ser identificada.

As idades gestacionais foram obtidas através de dados ecográficos ou cronológicos observados nos pedidos de necropsia e comparados com dados antropométricos do exame de necropsia perinatal.

RESULTADOS

Lesões neuropatológicas foram observadas em 78,18% (n = 1.616) dos neomortos autopsiados. Destes, 1174 casos (72,64%) foram de lesões hemorrágicas, sendo as de padrão hipóxico-isquêmico responsáveis por 87,56% (n = 1028) das ocorrências. Sendo assim, a prevalência de lesão hemorrágica de padrão hipóxico-isquêmico entre todos os neomortos deste estudo foi 49,73%.

As Tabelas 1 e 2 mostram a classificação dos neomortos no total (n = 2067) e com lesão hipóxico-isquêmica (n = 1028) por sexo e faixa etária, respectivamente. A Figura 1 compara a prevalência das lesões hipóxico-isquêmicas entre neomortos prematuros e a termo.

Identificaram-se no total 1765 lesões hemorrágicas de padrão hipóxico-isquêmico, ou seja, em 509 casos puderam ser identificadas dois ou mais tipos de lesões. A Figura 2 mostra os tipos de lesões hemorrágicas de padrão hipóxico-isquêmico encontrados.

A relação entre as diferentes lesões hemorrágicas hipóxico-isquêmicas e a faixa etária dos neomortos esta na Tabela 3.

Tabela 1. Classificação dos neomortos por sexo.

	Masculino		Feminino		Intersexo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Com lesão*	564	54,86	462	44,94	2	0,19	1028	100
Sem lesão	592	56,98	447	43,02	0	0,00	1039	100
Total	1156	55,93	909	43,98	2	0,10	2067	100

lesão, lesão hemorrágica hipóxico-isquêmica. Análise estatística pelo Teste Exato de Fisher, p = 0,38.

Tabela 2. Classificação dos neomortos por grupo etário.

	RNI		RNE		RNP		RNT		RNindt		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Com lesão*	91	8,85	273	26,56	474	46,11	162	15,76	28	2,72	1028	100
Sem lesão	129	12,42	245	23,58	357	34,36	235	22,62	73	7,03	1039	100
Total	220	10,64	518	25,06	831	40,20	397	19,21	101	4,89	2067	100

lesão, lesão hemorrágica hipóxico-isquêmica; RNI, recém-nascidos inviáveis; RNE, recém-nascidos prematuros extremos; RNP, recém-nascidos grandes prematuros; RNT, recém-nascidos a termo, Rnindt, indeterminados.

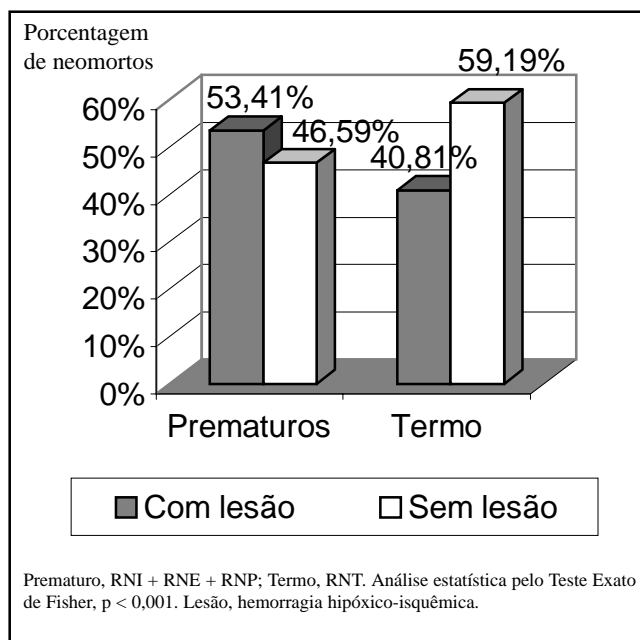


Fig 1. Gráfico de comparação entre a prevalência da injúria hipóxico-isquêmica entre neomortos prematuros e termos.

DISCUSSÃO

Os neomortos representam 35,41% (n = 2067) do total de crianças do Banco de Dados de Necrópsias Pediátricas (n = 5837). Sendo assim, este estudo baseia-se em número representativo de casos, considerando-se que 44,5% de todos recém-natos que faleceram no HC/UFPR são submetidos a necrópsia. As lesões encefálicas nestes neomortos autopsiados têm alta prevalência, ocorrendo em 78,18% (n = 1616) dos casos. De todas as alterações evidenciadas no SNC dos neomortos, 1174 (72,64%) correspondem a hemorragias de padrão hipóxico-isquêmico, o que permite dizer que de todos os recém-nascidos que foram autopsiados, 49,73% sofreram este tipo de lesão.

O dano ao encéfalo em desenvolvimento pode levar a consequências patológicas que dependem não somente do tipo e gravidade da lesão, mas também da maturidade do tecido^{2,3}. A alta prevalência

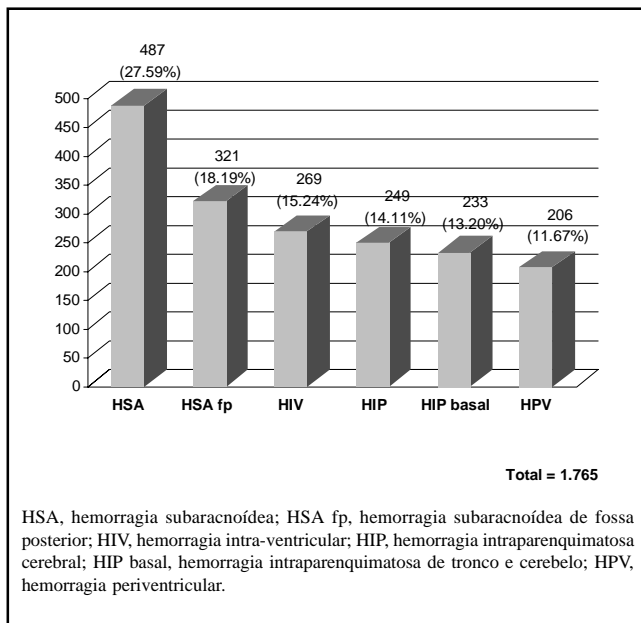


Fig 2. Gráfico de incidência das diferentes lesões hemorrágicas nos neonatos.

de injúrias encefálicas no período neonatal relaciona-se a imaturidade, não apenas do tecido nervoso, mas de vários outros órgãos, com conseqüente fragilidade a mínimas agressões. Tratando-se do SNC, deve-se considerar ainda a sua acelerada velocidade de desenvolvimento no primeiro ano de vida, especialmente nos primeiros meses, necessitando de altos níveis de oxigênio e glicose. Entre as lesões do SNC em neomortos predominam as de padrão hipóxico-isquêmico e alguns fatores anatômicos e fisiológicos podem explicar este fato: há maior quantidade de água no tecido nervoso nesta fase da vida e o metabolismo dos neonatos difere dos adultos, como a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, a resposta à hiperglicemia e a atuação das proteínas de choque^{4,5}. Além disso, sabe-se que os neomortos, especialmente os prematuros, têm maior tendência a sofrer dano tecidual por estresse oxidativo devido a sua reduzida capacidade anti-oxidativa².

Analisando-se a distribuição dos neomortos por sexo (Tabela 1), observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ocorrência de lesão hipóxico-isquêmica ($p = 0,38$).

Houve maior prevalência de lesões hemorrágicas hipóxico-isquêmicas nos neomortos prematuros (RNI,RNE,RNP) em comparação com os neomortos a termo (RNT), $p < 0,001$ (Fig 1). Isso se deve a várias características próprias da imaturidade: a liquefação e a dissolução do tecido nervoso, por exemplo, ocorrem de maneira tão mais rápida quanto mais precocemente no seu desenvolvimento o encéfalo for agredido e, ao contrário, mais limitada será a reação glial quanto menor a maturidade deste tecido⁴.

Tem-se notado nos últimos anos um aumento gradativo da importância das lesões encefálicas em prematuros. Isto ocorre, a princípio, pelo maior número de bebês prematuros que sobrevivem após suporte em Unidades de Terapia Intensiva. Sequelas neurológicas são observadas em 20 a 30% dos neonatos que sofrem injúria hipóxico-isquêmica e incluem retardo mental, convulsões e paralisia cerebral¹. Além disso, sabe-se que mais de 10% de todos os casos de paralisia cerebral resultam de injúria hipóxico-isquêmica².

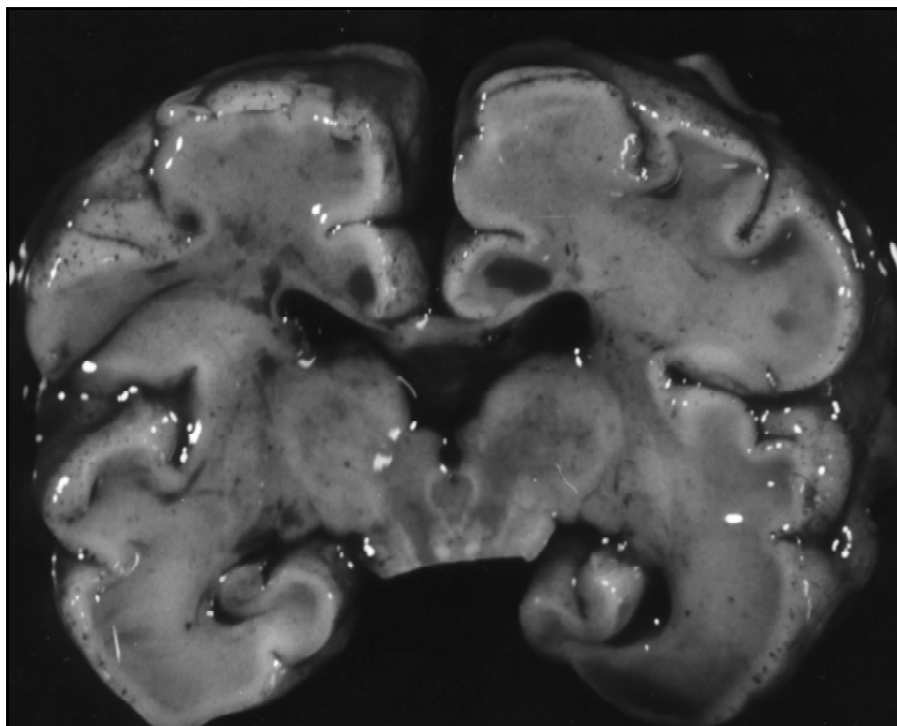


Fig 3. Hemorragia periventricular.

As hemorragias periventriculares (Fig 3) são descritas em recém-nascidos prematuros, devido a múltiplos fatores, incluindo a fragilidade capilar local, a ausência de elementos mesenquimais de sustentação e a acentuada atividade fibrinolítica na região da matriz germinativa⁵. Nossos resultados parecem corroborar essas teorias visto que a prevalência foi superior no grupo não-termo (variando entre 20 e 25%) em relação ao grupo a termo (10,49%) como mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das lesões hemorrágicas hipóxico-iscêmicas nos neomortos. número absoluto e porcentagem em relação ao total por grupo etário.

	HSA		HSA fp		HIV		HIP		HIP basal		HPV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RNI	39	42,86	32	35,16	36	39,56	29	31,87	16	17,58	20	21,98
RNE	121	44,32	96	35,16	78	28,57	63	23,08	65	23,81	68	24,91
RNP	233	49,16	139	29,32	121	25,53	98	20,68	117	24,68	99	20,89
RNT	78	48,15	48	29,63	28	17,28	48	29,63	35	21,60	17	10,49
RNind	16	57,14	6	21,43	6	21,43	11	39,29	0	0,00	2	7,14

HSA, hemorragia subaracnoídea; HSA fp, hemorragia subaracnoídea de fossa posterior; HIV, hemorragia intra-ventricular; HIP, hemorragia intraparenquimatosa cerebral; HIP basal, hemorragia intraparenquimatosa de tronco e cerebelo; HPV, hemorragia periventricular; RNI, recém-nascidos inviáveis; RNE, recém-nascidos prematuros extremos; RNP, recém-nascidos grandes prematuros; RNT, recém-nascidos a termo; RN ind, indeterminados.

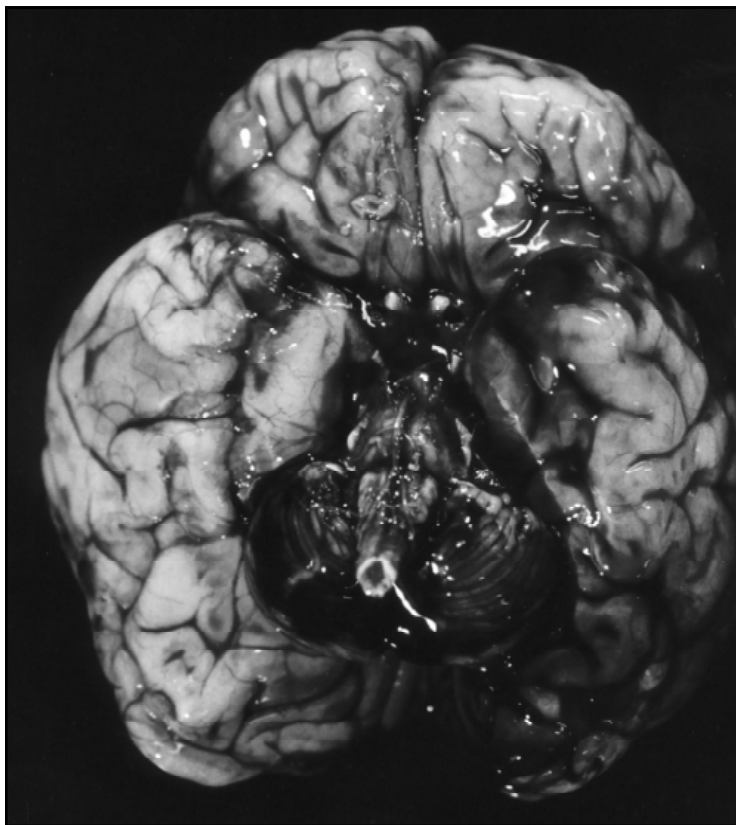


Fig 4. Hemorragia subaracnóidea de fossa posterior.

A incidência das hemorragias periventriculares descritas na literatura varia de acordo com a casuística, o centro de estudos e o método de pesquisa utilizado; entretanto há clara preponderância de prematuros^{1,6}. Ichord, através de métodos ecográficos, encontrou-as em 25% dos recém-nascidos com peso ao nascimento variando entre 700 e 1500 gramas e em 62% das crianças com peso inferior a 700 gramas¹. Em nosso estudo, observamos hemorragias periventriculares em 21,98% das crianças pesando menos que 500 gramas (RNI) e em 20,89% das crianças com peso entre 1000 e 1500 gramas (Tabela 3). A baixa prevalência por nós encontrada em relação à literatura deve-se, provavelmente, ao grande intervalo de tempo aqui estudado, visto que a casuística se inicia na década de 60, quando poucos prematuros sobreviviam tempo suficiente para desenvolver hemorragias hipóxico-isquêmicas.

As hemorragias intraventriculares têm como principal origem, nos prematuros, a hemorragia periventricular que se estende para os ventrículos cerebrais. Esse fenômeno decorre da proximidade dos vasos da matriz germinativa ao frágil epêndima ventricular. Estes vasos são desprovidos de estroma de sustentação e da barreira glial subjacente ao epêndima até a época do termo, propiciando roturas para o espaço ventricular⁷. Nos recém-nascidos a termo relaciona-se, na maior parte dos casos, à hemorragia do plexo coróide determinada por pressão secundária à congestão⁴. O exame pós-morte em encéfalos de neomortos deixa clara a comum ocorrência de congestão de plexo coróide em recém-natos a termo, e a atribue a eventos perinatais como sepsis e malformações cardíacas⁵. A Tabela 3 mostra que a prevalência das hemorragias intraventriculares no grupo não-termo foi maior (variando entre 25 e 39%) que a do grupo termo (17%) neste estudo, corroborando com os achados



Fig 5. Micro-hemorragia intraparenquimatosa cerebral perivascular.

de Nakamura et al., que as encontraram em 57% dos recém-natos com idade gestacional entre 24 e 27 semanas e em apenas 16% daqueles com mais de 35 semanas de gestação⁸.

A hemorragia subaracnóidea foi a lesão mais observada em ambos os grupos, termo e não-termo, ocorrendo entre 40 a 50% dos casos (Tabela 3), correspondendo a 27% de todas as lesões encontradas (Gráfico 2). Sua alta incidência pode ser explicada por sua natureza multifatorial, visto que pode se originar independentemente dos vasos das leptomeninges ou de hematomas intraventriculares por comunicação direta⁴.

A hemorragia subaracnóidea de fossa posterior (Fig 4) foi o segundo tipo de hemorragia mais frequente com 18% dos casos (Fig 2). Esta hemorragia origina-se como uma extensão de uma hemorragia intraventricular através das cisternas cerebrais da base, causada por hemorragias periventriculares nos prematuros e por hemorragias de plexo coróide nos recém-natos a termo^{5,7}. Na Figura 2 pode-se observar que há um decréscimo gradativo na sua prevalência à medida em que aumenta a maturidade do recém-nato, ocorrendo em 35% dos RNI e 29% dos RNT (Tabela 3).

Existem controvérsias quanto à idade gestacional dos neomortos mais atingidos pela hemorragia intraparenquimatosa cerebral. Alguns autores afirmam haver ocorrência maior em prematuros devido à fragilidade de seus capilares cerebrais^{4,5}. Já Carson et al., utilizando métodos ecográficos, relatam maior incidência nos recém-natos a termo⁹. Em nosso estudo a sua prevalência variou de acordo com a faixa etária (Tabela 3), acometendo cerca de 30% dos RNT e 20% dos RNE e RNP. Diante dessas controvérsias, muitos autores duvidam da significância das hemorragias intraparenquimatosas em vigência de sua baixa expressão clínica, uma vez que a maioria delas são representadas por micro-hemorragias perivasculares (Fig 5)⁴.

Este estudo traz uma visão panorâmica dos diversos padrões de hemorragias encefálicas hipóxico-isquêmicas, mostrando a importância de se conhecer a sua relação com a faixa etária dos

recém-natos, para direcionar as medidas preventivas perinatais, tais como as referentes à oxigenioterapia e aos níveis glicêmicos, que irão contribuir para eventual redução do número de crianças com sequelas neurológicas².

REFERÊNCIAS

1. Ichord RN. Advances in neonatal neurology. *Pediatr Ann* 1992;21:339-345.
2. Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol* 1999;9:93-117.
3. Wigglesworth JS. Perinatal pathology. 2Ed. Malden: W. B. Saunders Company, 1996: 23.
4. Friede RL. Developmental neuropathology. 2Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989:21-53.
5. Vinters HV. Vascular diseases. In Duckett S. *Pediatric neuropathology*. Malvern: Williams & Wilkins, 1995: 302-333.
6. Gherpelli JLD, Santos AS Filho, Silveira JD, Tani MES, Costa HPF. Incidência de hemorragia peri-ventricular em recém-nascidos pré termo com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas: avaliação dos estudos ultra-sonográficos de crânio e necrópsia. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:284-288.
7. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: current concepts part I. *Ann Neurol* 1989;25:3-12.
8. Nakamura Y, Harada K, Hashimoto T, Fukuda S, Okudera T, Maruyama H. A statistical study of autopsied cases of neonatal intraventricular hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:966-969.
9. Carson SC, Hertzberg BS, Bowie JD, Burger PC. Value of sonography in the diagnosis of intracranial haemorrhage and periventricular leukomalacia: a postmortem study of 35 cases. *Am J Roentgenol* 1990;115:595-601.