

LARISA CRIVCEANSCAIA

## CORECTAREA ÎNCĂLCĂRILOR HEMODINAMICE ÎN ENCEFALOPATIA NEONATALĂ. PRACTICA INTERNAȚIONALĂ

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departament Pediatrie*

### REZUMAT

Insuficiența hemodinamică apare la până 80% de nou-născuți cu encefalopatie neonatală (EPhi). Nu toți nou-născuții beneficiază de hipotermie terapeutică (HT); există unele indicii că traiectoria leziunilor cerebrale ar putea fi modificată prin monitorizarea neurologică și managementul timpuriu în primele 72 de ore. De asemenea, este posibil ca optimizarea managementului hemodinamic să îmbunătățească și mai mult rezultatele. Cuplarea dintre fluxul sanguin cerebral și metabolismul cerebral este perturbată în EPhi, crescând vulnerabilitatea creierului nou-născutului la leziuni secundare. Monitorizarea hemodinamică este de obicei limitată la măsurarea tensiunii arteriale și la măsurători ecocardiografice funcționale, care pot să nu reflecte cu acuratețe perfuzia creierului. Această revizuire explorează baza de dovezi pentru evaluarea hemodinamică și gestionarea sugarilor cu EPhi în timp ce sunt supuși HT.

### SUMMARY

Hemodynamic impairment occurs in up to 80% of infants with neonatal encephalopathy (NE). Not all infants benefit from therapeutic hypothermia (HT); there are some indications that the trajectory of brain injury might be modified by neurologic monitoring and early management over the first 72-hour period. It is also possible that optimizing hemodynamic management may further improve outcomes. The coupling between cerebral blood flow and cerebral metabolism is disrupted in NE, increasing the vulnerability of the newborn brain to secondary injury. Hemodynamic monitoring is usually limited to blood pressure and functional echocardiographic measurements, which may not accurately reflect brain perfusion. This review explores the evidence base for hemodynamic assessment and management of infants with NE while undergoing HT.

### INTRODUCERE

Tulburările hemodinamice apar în 80% dintre nou-născuții cu encefalopatie hipoxico-ischemică neonatală (EPhi). Neuromonitorizarea și hipotermia terapeutică precoce în primele 72 de ore de viață reduc gradul leziunilor cerebrale, dar nu toți nou-născuții induși în hipotermie terapeutică au rezultate pozitive. Corectarea tulburărilor hemodinamice este una dintre posibilele rezerve pentru îmbunătățirea rezultatelor în EPhi. În momentul hipoxiei-ischemiei se destruce conexiunea dintre fluxul sanguin cerebral și metabolismul cerebral, aceasta va duce la creșterea leziunilor cerebrale secundare. Monitorizarea hemodinamică se limitează de obicei la monitorizarea tensiunii arteriale și ecocardiografiei funcționale, care pot să nu reflecte cu precizie perfuzia creierului. Acest articol are ca scop evaluarea hemodinamică și corijarea tulburărilor hemodinamice ce apar la nou-născuții cu EPhi. Analizând datele de literatură în abordarea unui nou-născut cu EPhi este

nevoie de a folosi cele mai bune metode de tratament pentru a îmbunătăți perfuzia creierului și a reduce leziunile secundare.

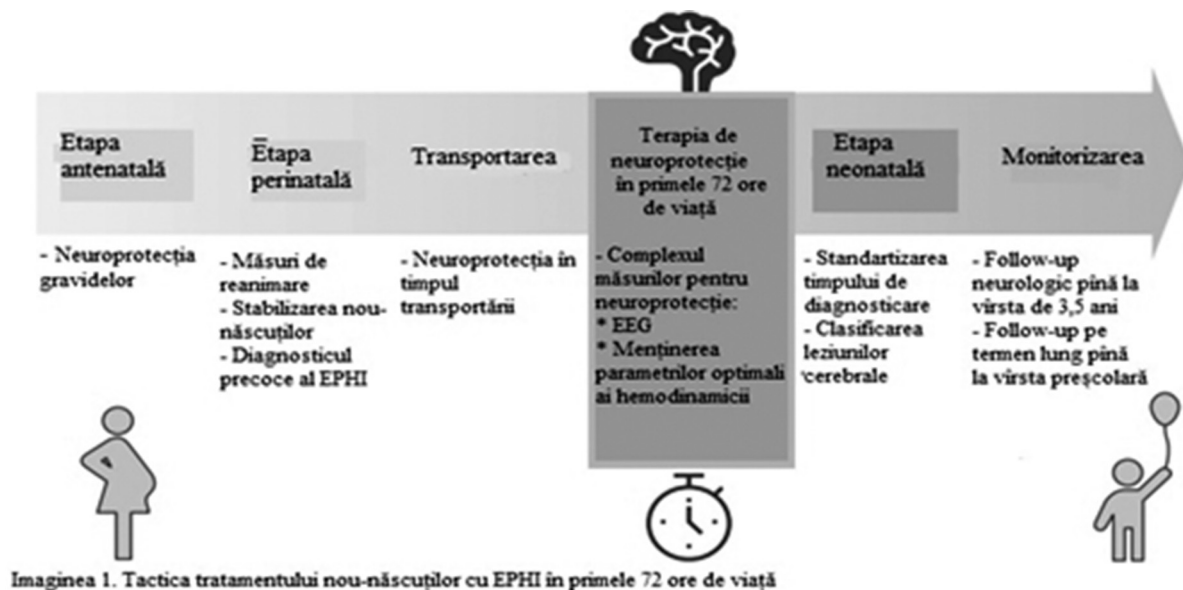
Encefalopatia hipoxică-ischemică este un tip de encefalopatie neonatală cauzată de hipoxemie sistemică și / sau reducerea fluxului sanguin cerebral care rezultă dintr-un eveniment ischemic acut peripartum sau intrapartum. Este o cauză, care poate crește semnificativ mortalitatea și morbiditatea pe termen lung. Encefalopatia neonatală este una dintre cele mai importante cauzele de deces și invaliditate ce apare cu o frecvență de 1-3 la 1000 de nașteri în Marea Britanie [1] și 10-25 la 1000 de nașteri în Africa sub-sahariană [2]. Conceptul de terapie cerebroprotectoare intensivă a fost introdus în ultimii ani în secțiile de îngrijire a nou-născuților din întreaga lume, și încep să se observe rezultate pozitive. Acordarea îngrijirilor neurologice corecte la nou-născuții cu EPhi conform examinării ulterioare prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) se asociază cu reducerea leziunilor cerebrale, zilelor de spitaliza-

re și rezultate bune în cazul formelor ușoare și severe de EPHI [3]. Primele 72 de ore sunt cele mai critice în cazul EPHI. Fereastra de aur în cazul encefalopatiei hipoxico-ischemice (EPHI) sunt primele 6 ore pentru a induce în hipotermia terapeutică (HT). Este știut că gradul afectării cerebrale poate fi modificat în acesta perioadă nu numai datorită monitorizării neurologice și inducerea în HT dar și prin optimizarea hemodinamicii. Datele de literatură descriu că instabilitatea hemodinamică apare în 80% nou-născuți incluși în studiile clinice cu hipotermie, în cazul copiilor care nu au fost induși în hipotermie se determină consecințe [4]. Acest articol se bazează pe medicina bazată pe dovezi iar, diagnosticarea și corectarea tulburărilor hemodinamice la copiii cu forme moderată și severă sunt secundare hipoxiei-ischemiei declanșate în timpul nașterii. Efectele cardiovasculare aparute în cazul EPHI sunt semnificative, ele se manifestă printr-o scădere a perfuziei și contractilității miocardului, ca urmare apare accidentul vascular cerebral primar, cu tulburarea stabilității hemodinamice și redistribuirea sângelui în zonele lezate ale creierului.

O treime dintre copii născuți în asfixie dezvoltă ischemie miocardică tranzitorie, ducând uneori la infarct

miocardic [5]. Cu toate că HT îmbunătățește rezultatele la copii cu EPHI cu forme moderate și severe, dar nu toți copiii ating rezultate bune. Datorită practicii moderne de utilizare a hipotermiei numărul deceselor a scăzut de la 25 la 9%, iar dizabilitatea - de la 20% la aproximativ 16% prin reducerea frecvenței dezvoltării paraliziei cerebrale [6]. Cu toate acestea, retardul mental poate fi observat chiar și în absența paraliziei cerebrale [7]; este necesar să se găsească modalități de îmbunătățire în aceste cazuri. Relația dintre tulburările hemodinamice în faza subacută a hipoxiei și optimizarea protecției creierului este neclară. De obicei preparatele inotrope se administrează în cazul hipotensiunii arteriale în timpul reanimării (TA) sau în caz de bradicardie.

Sarcina noastră este de a forma o abordare sistematică a unui copil cu EPHI și perturbarea hemodinamicii cu evaluarea cauzei, oferind terapie individualizată pentru a optimiza perfuzia creierului și a reduce consecințele secundare. Deoarece terapia de rutină pentru EPHI forma moderată și severă include HT în primele 72 ore, discutăm despre efectele hemodinamice ale hipotermiei și încălzirii, precum și despre modalitățile de optimizare a suportului cardiovascular și a perfuziei creierului în timpul HT.



Imaginea 1. Tactica tratamentului nou-născuților cu EPHI în primele 72 ore de viață

## FIZIOPATOLOGIA DISFUNȚIEI CARDIOVASCULARE N ENCEFALOPATIA NEONATALĂ

Efectul hipoxiei și ischemiei asupra sistemului cardiovascular a fost descris în detalii de M. Popescu et al. (2020) [8]. Necătând la mecanismele compensatorii inițiale care prevăd redistribuirea fluxului sanguin către inimă și creier, hipoxia prelungită duce în cele din urmă la ischemie miocardică. Cardiomiocitele la nou-născuți sunt relativ adaptate la un mediu hipoxic datorită metabolismului glicolitic. Cu toate acestea, mecanismele de apărare antioxidantă sunt subdezvol-

tate, astfel mușchiul cardiac este vulnerabil la leziuni de reperfuție. Reoxigenare și reperfuția care apare după resuscitarea efectivă, duc la activarea căilor apoptotice. Trecerea de la circulația intrauterină la cea postnatală se caracterizează printr-o scădere a rezistenței vaselor pulmonare, se schimbă direcția fluxului sanguin de la stânga la dreapta prin canalul arterial și fereastra ovală se închide. Hipoxia duce la un dezechilibru în favoarea supraproduției de endotelina-1, ceea ce duce la inhibarea sintezei de oxid nitric, iar scăderea producției de oxid nitric (NO) și vasoconstricția măresc rezistența vasculară pulmonară, astfel în unele cazuri - se dezvoltă hipertensiunea pulmonară persistentă (HTPP) a

nou-născutului. Într-o analiză secundară a 2 studii de inducere în hipotermie [9], HTPP s-a dezvoltat la 20-22% dintre nou-născuții cu EPHI și a fost asociată cu o creștere semnificativă a mortalității. Factorii asociați cu dezvoltarea HTPP în EPHI includ comorbidități la nivelul plămânilor (aspirație de meconiu, hemoragie pulmonară), acidoză severă și sepsiul.

HTPP se dezvoltă ca urmare a unui cerc vicios: rezistență vasculară pulmonară crescută, flux sanguin pulmonar redus, oxigenare redusă și șuntarea de la dreapta la stânga prin canalul arteriovenos secundară hipertensiunii pulmonare. Pot apărea modificări atât în VS cât și VD[10]. Reducerea perfuziei pulmonare duce la reducerea întoarcerii venoase pulmonare în atriu stâng, reducând umplerea și ejecția VS. Creșterea postsarcinii VD poate duce la dilatarea și insuficiența VD, afectând și mai mult fluxul sanguin pulmonar, reducând astfel livrarea sistemică și cerebrală de oxigen.

Capacitatea miocardului neonatal de a răspunde la modificările hemodinamice în timpul adaptării tranzitorii postnatale și după hipoxia ischemică sunt limitate. La nivel celular organizarea miocardului nou-născutului este subdezvoltată. Miocardul este format din miofibrile dezorganizate cu mai puține componente contractile și comunicări excitație-contrație decât miocardul unui matur. În plus, trecerea de la un metabolism anaerob intrauterin ineficient la un metabolism aerob postnatal mai eficient are loc întârziat, după o perioadă de hipoxie, ceea ce reduce contractilitatea inimii. Un sistem nervos autonom subdezvoltat, chiar și la cei născuți la termen, și insuficiența suprarenală, care este prezentă la un copil bolnav, pot contribui și mai mult la scăderea capacității miocardului de a răspunde la tulburările hemodinamice.

## EVALUAREA STĂRII CARDIOVASCULARE ȘI A PERFUZIEI CEREBRALE LA NOU-NĂSCUȚII CU ENCEFALOPATIE

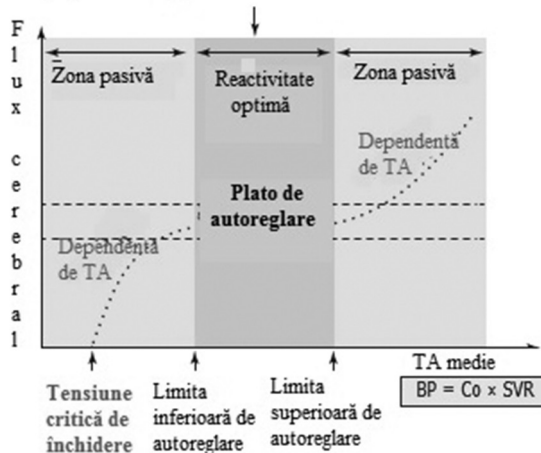
Perfuzia cerebrală depinde de gradientul presiunii arteriale și de tonusul vascular cerebral. Fluxul sanguin cerebral, funcția și metabolismul sunt strâns legate: întreruperea acestei legături care are loc în cazul hipoxiei contribuie la afectarea creierului [11]. Acest lucru este exacerbat de o scădere a fluxului sanguin cerebral în prima zi de viață și o creștere progresivă în următoarele zile, în funcție de gradul de afectare [12], rezultând o vulnerabilitate crescută a creierului la ischemie, urmată de hiperperfuzie. Prin urmare, capacitatea de a controla și optimiza perfuzia cerebrală este esențială pentru prevenirea leziunilor ischemice. În practică, evaluarea hemodinamicii la nou-născuți se limitează adesea la măsurarea tensiunii arteriale (TA), a frecvenței cardiace (FCC) și a unor parametri clinici (timpul de umplere a capilarelor, diferența de temperatură centrală/periferică și diureza). Valoarea TA este adesea factorul principal ce indică decizia de a interveni. Cu toate acestea, pragul

critic al TA pentru menținerea perfuziei cerebrale adecvate este necunoscută și poate varia în funcție de diferite afecțiuni [13]. TA este o variabilă dependentă care se bazează pe produsul a două variabile independente reglate de organism: debitul cardiac (DC) și rezistență vasculară sistemică (RVS). DC este definit ca produsul dintre volumul vascular cerebral și ritmul cardiac și poate fi măsurat prin ecocardiografie neonatală țintită (EchoCG) – un instrument folosit pentru a evalua performanța cardiovasculară și a rafina intervențiile terapeutice în acest grup cu risc ridicat [14, 15]. RVS poate fi derivată din cunoașterea TA arteriale medii (TAM) și DC, totuși fluxul sanguin sistemic nu întotdeauna corelează direct cu circulație organului specific.

Mecanismul de autoreglare cerebrală menține constant fluxul sanguin cerebral ca răspuns la modificările presiunii de perfuzie cerebrală, protejând creierul de leziuni. Autoreglarea cerebrală este influențată de factori patologici multipli care cresc susceptibilitatea creierului la leziuni secundare modificărilor TA sistemice [13]. Tonusul vascular cerebral în creierul sănătos este menținut printr-un echilibru între vasodilatație și vasoconstricție. Fluxul cerebral este menținut într-o fereastră strânsă, cu o limită superioară și inferioară de autoreglare (Fig. 2), adesea măsurată ca reactivitate la presiune.

### Factorii cu rol în reglarea metabolică tonusului vascular

- \* PaCO<sub>2</sub>
- \* PaO<sub>2</sub>, Ca, glucoza
- \* K, H, adenzina, prostanoizi



Imaginea 2. Autoreglarea cerebrală

Tranziția din această zonă la zone pasive are ca rezultat modificări dependente de TA în fluxul sanguin cerebral și apare atunci când TA scade în afara intervalului de autoreglare. Scăderea TA sub presiunea critică rezultă ca creierul în curs de dezvoltare să fie susceptibil la leziuni ischemice de hipoperfuzie, în timp ce hipertensiunea poate duce la afectarea hiperperfuziei. Pragul de autoreglare cerebrală depinde de termenul de gestație, vârsta postnatală și factorii vasoactivi [16].

La un nou-născut sănătos, răspunsul de autoreglare a

fluxului sanguin cerebral este strâns legat de cererea metabolică. Deși TA joacă un rol important în asigurarea fluxului sanguin cerebral, Greisen și colab. (2005) au raportat că relația dintre pCO<sub>2</sub> și fluxul cerebral este exponențial și poate fi mai important decât reactivitatea presiune-flux [17]. Vasodilatația apare și ca răspuns la PaO<sub>2</sub> scăzut, pCO<sub>2</sub> ridicat, nivel scăzut de glucoză și calciu, nivel crescut de potasiu, acidemia secundară hipercarbiei sau acidozei lactice, precum și nivel crescut de adenzină și prostanoizi [16, 17].

După HI perinatală severă, hipoperfuzia cerebrală inițială este urmată de hiperperfuzie previzibilă. Această creștere a fluxului cerebral în 2-3 zile la nou-născuții cu encefalopatie neonatală (EN) reflectă o stare de vasodilatație maximă ca răspuns la eliberarea de factori vasoactivi și este asociată cu un rezultat nefavorabil al dezvoltării neurologice [18] chiar și cu HT [19]. Nu există dovezi că tratamentul agresiv al hipotensiunii arteriale reduce leziunea cerebrală în timpul evoluției leziunii în encefalopatia neonatală.

Spectroscopia în infraroșu apropiat (NIRS) oferă capacitatea de a evalua continuu fluxul sanguin regional cerebral, oxigenarea regională și metabolismul oxidativ mitocondrial. Ea poate joacă un rol important atunci când este combinat cu ecocardiografia funcțională în ghidarea intervențiilor terapeutice în encefalopatia neonatală pentru prevenirea leziunilor secundare ale creierului. Într-un studiu clinic randomizat de fază II asupra nou-născuților prematuri, o abordare de management bazată pe NIRS a redus mediana duratei de hipoxie și hiperoxie cu 58% [95% interval de încredere (IC) 35–73%, p<0,001] comparativ cu îngrijirea clinică fără NIRS [20]. Deși studiile similare la nou-născuții la termen nu au fost încă publicate, autoreglarea cerebrală afectată în EN a fost demonstrată folosind NIRS [11].

A. Massaro et al. [21] au folosit indicele de pasivitate la presiune (PPI) derivat dintre diferența de hemoglobină (HbD, măsurarea oxigenării intravasculare, marker surrogat al fluxului sanguin cerebral) și TAM și au arătat că nou-născuții care au murit sau au dezvoltat leziuni cerebrale moderate până la severe la RMN, au prezentat perioade mai lungi și mai semnificative de pasivitate a presiunii cerebrale. Deteriorarea reactivității la presiune poate duce la leziuni cerebrale suplimentare. Folosind măsurarea continuă a indicilor de reactivitate pe baza NIRS, modificările autoreglării cerebrovasculare pot fi monitorizate și este posibilă identificarea tensiunii arteriale optime (TAM) în punctul cu cea mai păstrată capacitate de autoreglare. Avantajul utilizării indicelui de autoreglare cerebrală constă în îngrijirea individualizată în timp real.

Monitorizarea continuă folosind oximetria cerebrală cu NIRS în EPHI poate prezice, de asemenea, rezultate neurologice [25]. Scădere post-HI a oxigenării cerebrale este mai puțin pronunțată la nou-născuții cu leziuni cerebrale ulterioare comparativ cu nou-născuții fără leziuni cerebrale [26], reflectând probabil perfuzia de lux și

utilizarea deficitară a oxigenului rezultată din disfuncție mitocondrială. Studiile atât în perioada pre-răcirii, cât și în perioada răcirii au indicat: o diferență semnificativă în oxigenarea cerebrală după encefalopatia neonatală între grupurile cu sau fără dovezi de leziune cerebrală [26, 27]. Sensibilitatea și specificitatea oxigenării cerebrale pentru a prezice un rezultat advers în primele 10 ore de HT au fost de 100 și 83% în studiul lui S. Peng et al. [26]. P. Lemmers et al. Au indentificat cea mai mare valoare predictivă la 24–30 de ore de viață, cu o sensibilitate de 92% și o specificitate de 64% [27].

Reactivitatea metabolică cerebrală perturbată a fost asociată cu un grad mai mare de deteriorare la RMN, raportul Lac/NAA talamic pe rezonanța magnetică nucleară cu emisie de protoni (MRS) și rezultat neurologic slab [28]. Recent, R. Giesinger et al. au folosit o combinație de ecocardiografie funcțională, NIRS și RMN pentru a evalua relația dintre disfuncția miocardică și severitatea leziunilor cerebrale la RMN sau deces [14]. Insuficiența ventriculară dreaptă a prezis în mod independent decesul și/sau modificări patologice la RMN. La nou-născuții cu funcția VD afectată la ecocardiografie, saturația cerebrală regională de oxigen (rSO<sub>2</sub>) pe NIRS a fost mai mare, iar extracția fracțională de oxigen a țesuturilor (FTOE) mai scăzută, reflectând o activitate metabolică redusă la nivelul creierului din cauza disfuncției mitocondriale severe. O abordare clinică bazată pe NIRS este promițătoare în tratamentul EPHI deoarece poate contribui la îmbunătățirea stabilității hemodinamicii cerebrale și a metabolismului după leziunile hipoxiei ischemice.

Deși monitorizarea continuă a metabolismului oxidativ cerebral folosind citocrom-C-oxidaza sau rata metabolică cerebrală a oxigenului (CMRO<sub>2</sub>) de la dispozitivele optice mai noi încă nu au intrat încă în practica clinică, informații importante pot fi obținute din oximetria cerebrală disponibilă comercial pentru a monitoriza modificările fiziopatologice în creier. Eterogenitatea senzorilor și metodologia utilizată în diferite dispozitive NIRS, precum și variația terminologiei utilizate de producători, pot complica interpretarea constatărilor între studii, dar majoritatea monitoarelor de oximetrie disponibile comercial au arătat o corelație rezonabilă între valorile măsurate ale oxigenării cerebrale [11].

## TULBURĂRILE HEMODINAMICE ȘI NEUROLOGICE REZULTATE EPHI

Datele privind rezultatele neurodezvoltării pe termen lung în rândul nou-născuților cu tulburări cardiovasculare în EPHI sunt limitate. P. Shah și colab. [29] nu au raportat nici o asociere între leziunea cardiovasculară și rezultatele adverse ale dezvoltării neurologice după asfizia intrapartum. Definiția compromiterii cardiace în acest studiu a fost nespecifică, deoarece a inclus modificări ischemice pe electrocardiogramă, care sunt observate și la nou-născuții sanatosi [30]. Nici-un studiu

clinic până în prezent nu a investigat beneficiul terapeutic al suportului inotrop asupra instabilității hemodinamice în raport cu rezultatele la sugarii cu NE. DiSessa și colegii [31] au raportat un mic studiu controlat randomizat care investighează efectele cardiovasculare ale dopaminei față de placebo la 14 sugari după HI. Nu s-a observat niciun beneficiu de tratament, deși sugarii au necesitat TAM > 50 mmHg pentru a fi eligibili pentru intrarea în studiu și, prin urmare, nu au fost compromisi hemodinamic.

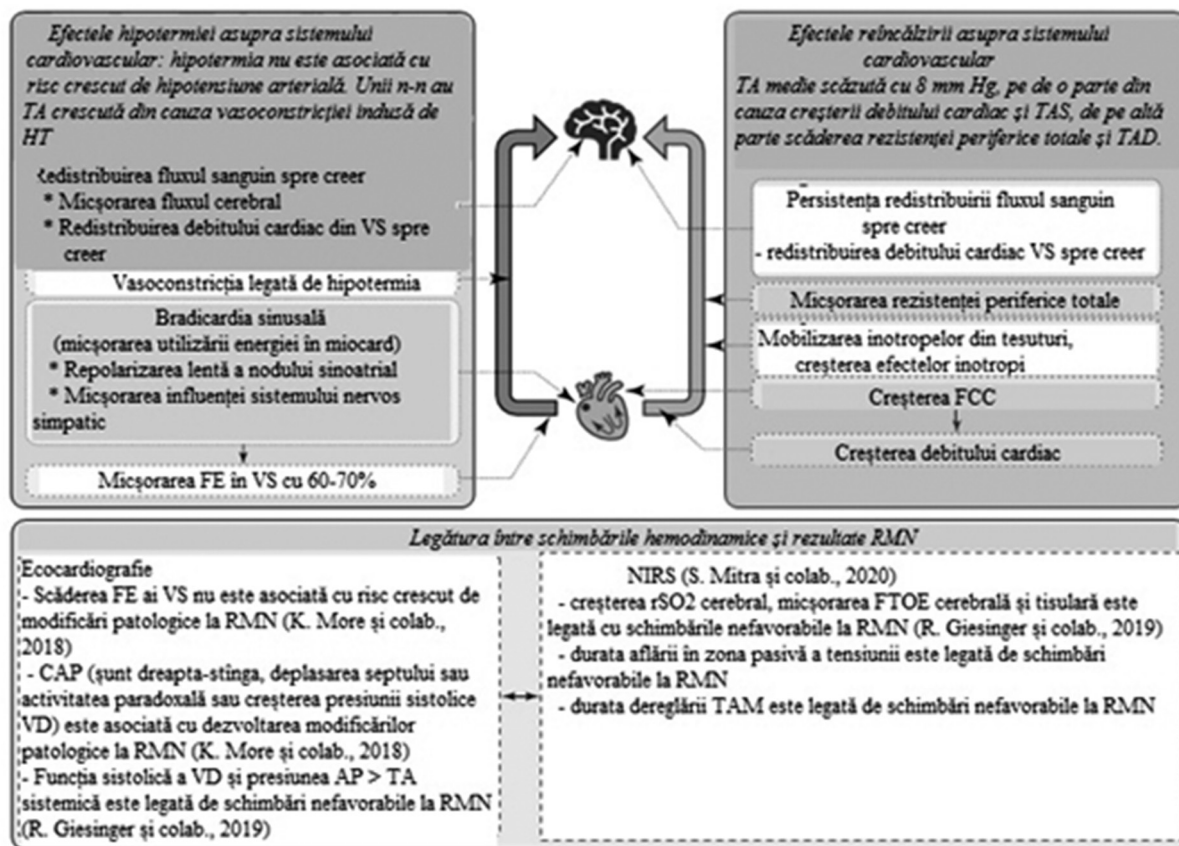
Două studii recente care au utilizat HT la nou-născuții cu EPHI au raportat modificări patologice a creierului identificate prin metode de neuroimagică la nou-născuții cu hipotensiune arterială tratați cu inotropi. Aceste studii au utilizat TAM < 40 mmHg ca principală indicație pentru corectarea terapeutică. K. Mohammad și colab. [32] au observat că primirea suportului inotrop în primele 72 de ore de viață a fost asociată cu o creștere de trei ori a șanselor de mortalitate neonatală sau a unui RMN anormal.

Grupul care a primit inotropi au fost, de asemenea, mai susceptibili de a avea boli severe; cu toate acestea, hipotensiunea arterială a rămas un predictor semnificativ al constatărilor RMN adverse după ajustare. Acest studiu a arătat, de asemenea, o creștere a mortalității și a leziunilor cerebrale la EEG și RMN în rândul nou-născuților cu hipotensiune arterială rezistentă, care au primit mai mult de un inotrop. A. Al Balushi et al. [33] au ra-

portat, de asemenea, hipotensiunea tratată cu inotropi ca un predictor independent al leziunilor cerebrale la RMN la nou-născuții cu forme moderate până la severe de EPHI. R. Bashir și colab. au raportat un risc crescut hemoragie intraparenchimatosa (OR 3,3; IC 95% 1,2-9,2) la nou-născuții care necesită suport inotrop, chiar și după ajustarea pentru severitatea EPHI [34], dar nu au putut concluziona dacă inotropii sunt cauza hemoragiei.

Baza de dovezi pentru alegerea inotropilor pentru a gestiona nou-născuții hipotensivi cu EPHI este limitată. A. Al Balushi et al. [33] au raportat o creștere a leziunilor cerebrale la RMN la nou-născuții tratați cu dobutamina, în timp ce K. Mohammad și colab. [32], R. Bashir et al. [34] au raportat o creștere a leziunilor cerebrale la nou-născuții tratați cu dopamină și dobutamina. Deși aceste studii nu au fost concepute pentru a determina inotropul de elecție, ele evidențiază lipsa de dovezi cu privire la cel mai bun management al sugarii hipotensivi cu EPHI.

În ansamblu, datele sugerează că tratarea hipotensiunii, spre deosebire de debitul cardiac scăzut sau scăderea fluxului regional, nu reduce mortalitatea și morbiditatea în EPHI. Managementul instabilității hemodinamice este un echilibru între prevenirea leziunilor de hipoperfuzie ca urmare a hipotensiunii sistemice și prevenirea leziunilor de hiperperfuzie ca urmare a perfuziei cerebrale de lux. Ecocardiografia neonatală țintită și



Imaginea 3. Efectele hipotermiei terapeutice și reîncălzirii corporale asupra sistemului cardiovascular

perfuzia cerebrală regională cu NIRS pot fi abordarea adecvată pentru îmbunătățirea rezultatului la nou-născuții în stare critică cu EPHI.

### IMPACTUL HIPOTERMIEI TERAPEUTICE ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

În perioada critică (primele 72 ore) nou-născuții cu EPHI forma moderată până la severă sunt expuși la HT până la 33,5 °C. Mecanismele de protecție a creierului în timpul HT sunt multifactoriale [35]; studiile pe animale sugerează, de asemenea, un efect cardioprotector al HT [36]. Semnele clinice tipice ale insuficienței cardiovasculare în timpul HT pot să nu fie determinate în mod fiabil ca urmare a răspunsului fiziologic la hipotermie. Apare vasoconstricția, ceea ce reduce timpul de umplere capilară. Diferența de temperatură între SNC și periferie este perturbată de răcirea activă a întregului corp. Diureza poate scădea ca răspuns la leziunea HI. Bradicardia sinusală apare din cauza influenței mai reduse a sistemului nervos simpatic asupra ritmului cardiac și a repolarizării diastolice încetinite a nodului sino-atrial (fig. 3).

Această bradicardie relativă poate duce la o cerință mai mică de energie a mușchilor miocardici, ceea ce duce la un efect protector, în timp ce utilizarea terapiei cardiovasculare cu efect cronotrop pozitiv poate crește cerințele metabolice. Reducerea frecvenței cardiace cu HT duce la o scădere cu 60–70% a debitului VS; deoarece activitatea metabolică a organismului scade cu HT. Acest debit cardiac mai scăzut, este probabil suficient să îndeplinească cerințele metabolice ale nou-născutului și poate să nu sugereze șoc decompensat.

HT nu este asociată cu un risc crescut de hipotensiune arterială din cauza vasoconstricției induse de HT. Studiile pe termen scurt ale RMN-ului cerebral au arătat că afectarea VS în timpul hipotermiei nu a fost asociată cu rezultate adverse pe RMN [14, 37].

În studiile pe animale [39], hipotermia a fost asociată cu o creștere a rezistenței vasculare pulmonare; cu toate acestea nu s-a atestat un risc crescut de dezvoltare a HTPP [40]. Este important de menționat că aceste studii nu au fost capabile să determine severitatea HTPP, iar în unele studii, HTPP a făcut parte din criteriile de excludere. Mai multe studii demonstrează că HTPP în EPHI este asociată cu rezultate anormale ale oxigenării regionale a creierului [41] și a RMN [37, 42], din cauza riscului de debit cardiac preductal mai scăzut (ca urmare a deficienței funcției VD și a reducerii preîncărcării AS) și a reducerii fluxului cerebral. Într-o serie de cazuri la nou-născuți cu EPHI, cea mai severă afectare a oxigenării cerebrale a fost asociată cu semne clinice de șunt de la dreapta la stânga [41]. Cu toate acestea, administrarea preparatelor inotrope pentru a crește debitul cardiac și oxidul nitric inhalat, care crește întoarcerea venoasă, ar putea, de asemenea, exacerba leziunea de reperfuzie. O imagine RMN normală este asociată cu un flux sanguin

în cerebral mai scăzut (care este chiar mai mic decât în timpul HT), în timp ce modificările patologice la RMN sunt asociate cu un flux cerebral mai mare (care de obicei crește progresiv în timpul HT) [43, 44] (vezi Fig. 3).

Hiperperfuzia și hiperoxemia asociată sunt probabili factori secundari care exacerba leziunile și menținerea fluxului cerebral în intervalul optim, ceea ce poate îmbunătăți rezultatele. În timpul reîncălzirii, S. Noori și colab. au arătat că debitul cardiac crește semnificativ secundar unei creșteri a ritmului cardiac; aceasta este asociată cu creșterea fluxului sanguin renal. [45].

Scăderea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale diastolice, împreună cu o creștere a debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistolice, are ca rezultat o reducere globală a tensiunii arteriale medii cu 8 mm Hg. (Vezi fig. 3). Este important de menționat că modelul de redistribuire a fluxului cerebral în creier, observat în timpul HT se păstrează. De asemenea, este important de menționat că inotropii administrați în perioada de reîncălzire pot fi mobilizați din tesuturile sechestrate și au un efect sporit în timpul reîncălzirii. S-a raportat că perioadele de desaturare sunt mai frecvente în perioada de reîncălzire, iar nou-născuții pot prezenta un risc crescut de a dezvolt o criză de hipertensiune pulmonară [41, 46], necesitând ECMO. Prin urmare, reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă în care este important să se evite fluctuațiile mari ale fluxului cerebral. În timpul perioadei de reîncălzire, poate fi necesară ajustarea preventivă a inotropilor pentru a evita hipertensiunea iatrogenă și creșterea fluxului sanguin cerebral.

### ABORDĂRILE TERAPEUTICE

Abordarea îngrijirii cardiovasculare trebuie să țină cont de faza HT sau de faza de reîncălzire. La nou-născuți, se recomandă ecocardiografia funcțională, deoarece în EPHI se poate dezvolta HTPP și disfuncția atât a VS cât și a VD. Utilizarea NIRS cerebrale poate ghida clinicianul în determinarea modificărilor hemodinamicii cerebrale și ale metabolismului oxidativ după leziune [11] și, de asemenea, prezintă o oportunitate timpurie de a evalua severitatea leziunii la patul pacientului. Managementul cardiac și cerebrovascular folosind ecocardiografia funcțională și NIRS cerebral, va permite evaluarea leziunii HI și a răspunsului la terapie care apar în timpul HT. Dovezile actuale a utilizării inotropilor la sugarii cu EPHI au fost revizuite de grupul McNamara [15], Joynt și Cheung [47], Dempsey și Rabe [48] și Gupta și Singh [49].

Principiile cheie în legătură cu abordarea îngrijirii cardiovasculare în EPHI sunt următoarele:

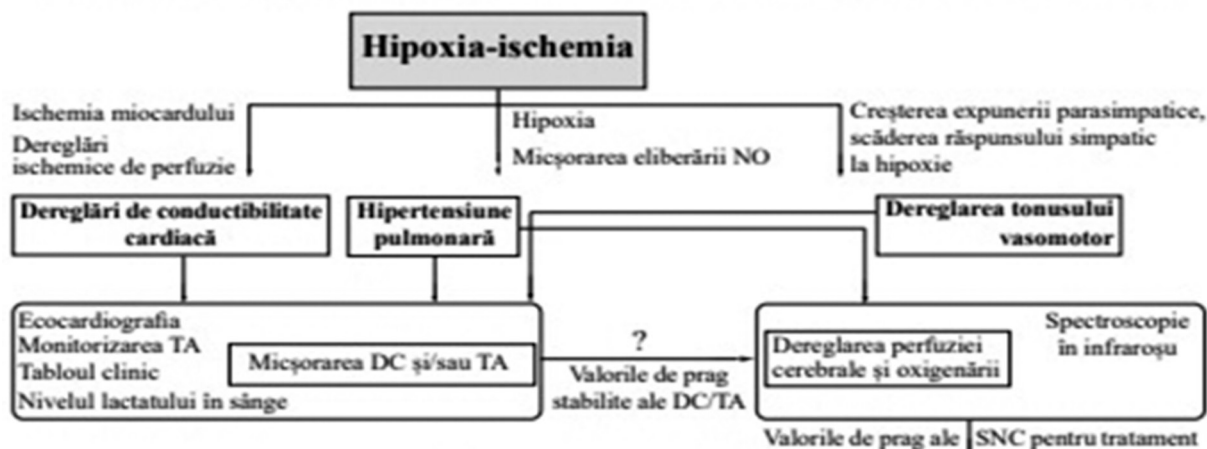
- Evitați încărcăturile de volum mare în timpul resuscitării, cu excepția cazului în care există indicii caracteristici unei posibile hipovolemii, având în vedere asocierea dintre creșterea fluxului cerebral și rezultatul slab.
- Echilibrați riscurile utilizării inotropilor cu potențiala creștere iatrogenă a leziunii de reperfuzie.

- Stabilizarea unui nou-născut cu EPHI cu probleme de oxigenare ar trebui să precedă expunerea la HT, deoarece HT poate crește gradul de vasoconstricție pulmonară.
- În absența disponibilității ecocardiografiei și NIRS, TA optimă bazată pe studii clinice [22-24] trebuie menținut probabil în intervalul normal, totuși TA nu reflectă întotdeauna cu acuratețe fluxul sanguin cerebral, prin urmare, abordarea țintită a TA trebuie efectuată cu precauție.

Ecocardiografia neonatală țintită poate fi utilizată pentru a ajuta la ghidarea intervenției după cum urmează: [48] (Fig. 4).

- În prezența disfuncției miocardice și a rezistenței vasculare crescute, dobutamina poate fi cel mai potrivit agent de primă linie pentru a crește volumul și debitul cardiac și pentru a reduce postsarcina.
- În prezența disfuncției miocardice și a rezistenței vasculare scăzute, este necesar să se utilizeze medicamente cu efect atât inotrop, cât și vasopresor.

### Tactica de corijare a dereglărilor cardiovasculare la nou-născuți cu EPHI



Tactica tratamentului			
Simptome clinice	Rezultate EcoCG	Grupuri de medicamente	Medicamente
Mășorarea TA, oxigenarea normală	Mășorarea debitului cardiac VS și VD	Inotropi	Linia 1: Dobutamină Linia 2: Adrenalină. Hidrocortizon în caz de hipotensiune refractară
Mășorarea TA și oxigenării	Hipertensiunea pulmonară persistentă + absența insuficienței ventriculare stângi	Vasodilatatoare pulmonare și vasopresoare conform indicațiilor	Linia 1: inhalarea oxidului nitric, normalizarea oxigenării. Linia 2: vasopresină sau norepinefrină (prostaglandine E1 în CAP, hidrocortizon în hipotensiune refractară)
	Insuficiența ventriculă stângă + hipertensiunea pulmonară persistentă	Inotropi + vasodilatatoare pulmonare. Menținerea șuntului dreapta-stânga pentru a facilita fluxul sanguin sistemic	Linia 1: dobutamină, rostaglandine E1 în caz de CAP. Linia 2: adrenalină, hidrocortizon în caz de hipotensiune refractară
	Insuficiența ventriculă dreapta + hipertensiunea pulmonară persistentă	Inotropi + vasodilatatoare pulmonare. Reducerea postîncărcării VD și menținerea preîncărcării VD adecvate	Linia 1: dobutamină, inhalarea oxidului nitric. Linia a 2-a: prostaglandine E1 în caz de CAP. Linia a 3-a: vasopresină sau norepinefrină. Hidrocortizonul în caz de hipotensiune refractară
<b>Inotrop sau hronotrop</b> Creșterea debitului cardiac	Dobutamin Adrenalin Noradrenalină Hidrocortizonă	<b>Inotrop sau hronotrop</b> Predominant 20-100 mcg/kg/min Moderat Predominant	<b>Vasopresoare</b> Creșterea TA
	Milrinonă	Adrenalina: micșorarea raportului: presiunea AP/presiunea sistemică.	Vasopresină
		<b>NO</b>	<b>Vasodilatator pulmonar</b> Reducerea RVP

- În EPHI forma severă, insuficiența suprarenală se poate prezenta ca hipotensiune arterială refractară, iar administrarea de hidrocortizon poate îmbunătăți funcția cardiovasculară.
- În prezența HTPP, evaluarea ecocardiografică este esențială. Dobutamina este, de asemenea, o alegere potrivită, deoarece îmbunătățește debitul cardiac și poate oferi un anumit sprijin în fluxul sanguin pulmonar. Nou-născuții cu afectarea VD și CAP pot beneficia de perfuzie cu doză mică de prostaglandină E1 pentru a menține permeabilitatea canalului arterial. Pe lângă suportul inotrop, poate fi necesar NO inhalat pentru a reduce rezistența vasculară pulmonară. Cu toate acestea, această decizie trebuie abordată cu atenție, deoarece administrarea de NO poate duce la afectarea creierului din cauza hiperperfuziei.

## CONCLUZII

Nou-născuții la termen cu EPHI forma moderată și severă au un risc mare de a dezvolta șoc decompensat și leziuni cerebrale secundare, din cauza fiziologiei circulatorii de tranziție. Cu toate acestea, monitorizarea hemodinamică actuală este limitată în mod obișnuit la măsurarea tensiunii arteriale, care nu reflectă bine fluxul sanguin cerebral. Nici un studiu nu a arătat beneficii în urma utilizării inotropilor în tulburările hemodinamice în EPHI. Pierderea autoreglării cerebrale plasează creierul unui nou-născut la un risc crescut de afectare și acest fapt este observat la copiii supraviețuitori cu rezultate adverse după EPHI.

Hiperperfuzie și hiperoxie asociată sunt factori ce pot exacerba leziunile secundare. Reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă, în care tensiunea arterială crește atât din motive fiziologice, dar pe măsură ce inotropii devin mai puțin sechestrați în țesuturi, este important să se evite hipertensiunea iatrogenă și flux cerebral excesiv. Metoda NIRS oferă o monitorizare a perfuziei cerebrale și cuplarea acesteia la metabolismul cerebral. O combinație de evaluare multimodală în timp real, inclusiv NIRS cerebrală și ecocardiografie funcțională neonatală țintită, poate ajuta la individualizarea terapiei și la îmbunătățirea rezultatelor.

Aspecte practice:

- Hipoxia și ischemia perinatală care duce la encefalopatie neonatală, poate perturba autoreglarea cerebrală normală, crescând vulnerabilitatea creierului nou-născutului la leziuni cerebrale secundare din hipo- și hiperperfuzie.
- Utilizarea TAM <40 mmHg ca criteriu de inițiere a terapiei cardiotonice la copiii cu EPHI este problematică, întrucât TA nu are corelație directă cu perfuzia și oxigenarea creierului.
- Una dintre cele mai critice perioade de pe foaia de parcurs a EPHI este perioada de 72 de ore a HT, când traiectoria leziunilor cerebrale ar putea fi mo-

dificată prin optimizarea monitorizării și managementului hemodinamic și neurologic.

- Hiperfuzia și hiperoxia asociată sunt factori care pot exacerba afectarea secundară a creierului; este probabil ca întreținerea fluxului cerebral în intervalul optim poate îmbunătăți rezultatele.
- Reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă când TA crește din motive fiziologice, dar pe măsură ce inotropii devin mai puțin sechestrați în țesuturi, este important să se evite hipertensiunea iatrogenă și un flux cerebral excesiv.

Direcții pentru cercetări ulterioare:

- Identificarea celor mai bune modalități de măsurare a fluxului sanguin cerebral, pentru a individualiza îngrijirea și de a preveni leziunile cerebrale secundare la un copil afectat hemodinamic.
- Compararea și validarea ecocardiografiei funcționale și monitorizarea continuă prin spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS). Cunoașterea relevanței și a relației dintre aceste tehnici poate ajuta la terapia individualizată pentru a preveni leziunile de hipo- și hiperperfuzie în EPHI.
- Evaluarea atentă a celui mai potrivit suport inotrop la sugarii afectați hemodinamic pentru a susține perfuzia cerebrală

## BIBLIOGRAFIE

1. Gale C., Statnikov Y., Jawad S., Uthaya S., Modi N.; on behalf of the Brain Injuries Expert Working Group. Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103: F301–6.
2. Lee A., Kozuki N., Blencowe H., Vos T., Bahalim A., Darmstadt G., et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013; 74: 50–72.
3. Roychoudhury S., Esser M.J., Buchhalter J., Bello-Espinosa L., Zein H., Howlett A., et al. Implementation of neonatal neurocritical care program improved short-term outcomes in neonates with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2019; 101: 64–70.
4. Azzopardi D., Strohm B., Edwards A., Dyet L., Halliday H., Juszczak E., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1349–58.
5. Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 372–5.
6. Jary S., Lee-Kelland R., Tonks J., Cowan F., Thoresen M., Chakkarapani E. Motor performance and cognitive correlates in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy at school age. *Acta Paediatr.* 2019; 108: 1773–80.



7. Lee-Kelland R., Jary S., Tonks J., Cowan F., Thoresen M., Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105: 8–13.
8. Popescu M.R., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Peltecu G., Zagrean A.M. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front Pediatr.* 2020; 8: 68.
9. Lakshminrusimha S., Shankaran S., Lupton A., McDonald S., Keszler M., Van Meurs K., et al. Pulmonary hypertension associated with hypoxic-ischemic encephalopathy-antecedent characteristics and comorbidities. *J Pediatr.* 2018; 196: 45–51.e3.
10. Aggarwal S., Natarajan G. Biventricular function on early echocardiograms in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 1085–90.
11. Mitra S., Bale G., Meek J., Tachtsidis I., Robertson N.J. Cerebral near infrared spectroscopy monitoring in term infants with hypoxic ischemic encephalopathy – a systematic review. *Front Neurol.* 2020; 11: 393.
12. Noori S., Wlodaver A., Gottipati V., McCoy M., Schultze D., Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012; 160: 943–8.
13. Rhee C.J., da Costa C.S., Austin T., Brady K.M., Czosnyka M., Lee J.K. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* 2018; 84: 602–10.
14. Giesinger R.E., El Shahed A.I., Castaldo M.P., Breatnach C.R., Chau V., Whyte H.E., et al. Impaired right ventricular performance is associated with adverse outcome after hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: 1294–305.
15. Giesinger R.E., Bailey L.J., Deshpande P., McNamara P.J. Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr.* 2017; 180: 22–30.e2.
16. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J., et al. *Volpe's Neurology of the Newborn.* Elsevier, 2018.
17. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 423–8.
18. Wintermark P., Moessinger A.C., Gudinchet F., Meli R. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging patterns of hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates. *J Magn Reson Imag.* 2008; 28: 1019–25.
19. Wintermark P., Hansen A., Gregas M.C., Soul J., Labrecque M., Robertson R.L., et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 2023–9.
20. Hyttel-Sorensen S., Pellicer A., Alderliesten T., Austin T., van Bel F., Benders M., et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015; 350: g7635.
21. Massaro A.N., Govindan R.B., Vezina G., Chang T., Andescavage N.N., Wang Y., et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol.* 2015; 114: 818–24.
22. Howlett J.A., Northington F.J., Gilmore M.M., Tekes A., Huisman T.A., Parkinson C., et al. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2013; 74: 525–35.
23. Burton V.J., Gerner G., Cristofalo E., Chung S.E., Jennings J.M., Parkinson C., et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurol.* 2015; 15: 209.
24. Lee J.K., Poretti A., Perin J., Huisman T., Parkinson C., Chavez-Valdez R., et al. Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci.* 2017; 39: 248–56.
25. Abelian A., Mund T., Curran M.D., Savill S.A., Mitra N., Charan C., et al. Towards accurate exclusion of neonatal bacterial meningitis: a feasibility study of a novel 16S rDNA PCR assay. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 441.
26. Peng S., Boudes E., Tan X., Saint-Martin C., Shevell M., Wintermark P. Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment? *Am J Perinatol.* 2015; 32: 555–64.
27. Lemmers P.M., Zwanenburg R.J., Benders M.J., de Vries L.S., Groenendaal F., van Bel F., et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res.* 2013; 74: 180–5.
28. Mitra S., Kendall G.S., Bainbridge A., Sokolska M., Dinan M., Uria-Avellanal C., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-acetylaspartate within 2 weeks of birth accurately predicts 2-year motor, cognitive and language outcomes in neonatal encephalopathy after therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104: F424–32.
29. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F152–5.
30. Jedeikin R., Primhak A., Shennan A.T., Swyer P.R., Rowe R.D. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child.* 1983; 58: 605–11.
31. DiSessa T.G., Leitner M., Ti C.C., Gluck L., Coen R., Friedman W.F. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr.* 1981; 99: 772–6.

32. Mohammad K. Hemodynamic instability associated with increased risk of death or brain injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinat Med.* 2016; 9: 357–62.
33. Al Balushi A., Barbosa Vargas S., Maluorni J., Sanon P.N., Rampakakis E., Saint-Martin C., et al. Hypotension and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 31–8.
34. Bashir R.A., Vayalthrirkkivil S., Espinoza L., Irvine L., Scott J., Mohammad K. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 676–81.
35. Liu L., Yenari M. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12: 816–25.
36. Liu X., Tooley J., Loberg E.M., Suleiman M.S., Thoresen M. Immediate hypothermia reduces cardiac troponin I after hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn pigs. *Pediatr Res.* 2011; 70: 352–6.
37. More K.S., Sakhuja P., Giesinger R.E., Ting J.Y., Keyzers M., Sheth J.N., et al. Cardiovascular associations with abnormal brain magnetic resonance imaging in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia and rewarming. *Am J Perinatol.* 2018; 35 (10): 979–89.
38. Joynt C., Cheung P.Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia - a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front Pediatr.* 2018; 6: 363.
39. Benumof J.L., Wahrenbrock E.A. Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977; 42: 56–8.
40. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD003311.
41. Gagnon M.H., Wintermark P. Effect of persistent pulmonary hypertension on brain oxygenation in asphyxiated term newborns treated with hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 2049–55.
42. Jain A., McNamara P.J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20 (4): 262–71.
43. Hochwald O., Jabr M., Osiovič H., Miller S.P., McNamara P.J., Lavoie P.M. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014; 164: 999–1004.e1.
44. Kumagai T., Higuchi R., Higa A., Tsuno Y., Hiramatsu C., Sugimoto T., et al. Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early Hum Dev.* 2013; 89: 307–10.
45. Wu T.W., Tamrazi B., Soleymani S., Seri I., Noori S. Hemodynamic changes during rewarming phase of whole-body hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2018; 197: 68–74.
46. Shah S.K., Khan A.M., Cox C.S. Jr. Pulmonary hypertensive crisis requiring ECMO associated with re-warming from whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: clinical observations from a case series. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20: 205–6.
47. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (2): 273–90.
48. Gupta S., Singh Y. Hemodynamics in the asphyxiated neonate and effects of therapeutic hypothermia. 2018: 503–20.