



HIPOTERMIA INDUZIDA NO TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUÉMICA NEONATAL CONSENSO NACIONAL

GRUPO DE TRABALHO: André Graça, Filomena Pinto, Ana Vilan, Alexandra Dinis, Isabel Sampaio, Cristina Matos, Manuela Rodrigues, Farela Neves

INTRODUÇÃO

A encefalopatia neonatal, definida genericamente por um quadro de coma e convulsões no período neonatal precoce, é muitas vezes consequência de um processo de hipoxia-isquémia no período perinatal, denominando-se nesses casos como encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI). Esta situação, com uma incidência estimada de 2-6/1000 nascimentos nos países desenvolvidos, é uma causa importante de morbilidade e mortalidade ^{(1) (2)}.

A fisiopatologia da lesão celular na EHI inclui um padrão bifásico de morte celular ⁽¹⁾, pensando-se actualmente que o período mais relevante para o estabelecimento da lesão neuronal ocorre nas horas ou dias após a recuperação do insulto hipóxico ⁽²⁾. Numa primeira fase ocorre morte celular por falência energética secundária a uma depleção de ATP provocada pela hipoxia, o que condiciona severamente a função membranar, que provoca a acumulação intra-celular de cálcio, sódio e água com o consequente edema citotóxico e morte celular primária. Com a reanimação ocorre a reperusão e reoxigenação dos tecidos comprometidos, iniciando-se uma série complexa de processos bioquímicos interligados entre si e que podem originar a morte celular secundária, designadamente a formação de radicais livres, libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e citoquinas pro-inflamatórias, que condicionam processos de disfunção micro-circulatória cerebral, lesão celular directa e de estimulação da apoptose (morte celular programada) ⁽²⁾. Este processo de lesão celular secundária prolonga-se por horas a dias depois do insulto inicial, constituindo uma oportunidade de intervenção terapêutica ^{(1) (3)}.

No sentido de intervir sobre esta janela terapêutica, têm sido testadas sem sucesso várias abordagens terapêuticas no sentido de diminuir a mortalidade e as sequelas, entre as quais diversas abordagens farmacológicas ⁽³⁾, designadamente os inibidores da produção de xantinas, como o alopurinol ⁽⁴⁾, o sulfato de magnésio ⁽⁵⁾, os bloqueadores dos canais de cálcio ⁽⁶⁾ e os anti-convulsivantes ⁽⁷⁾, entre outros.

Nos últimos anos, a hipotermia induzida tem vindo a ser objecto de múltiplos ensaios clínicos aleatorizados ^{(8) (9) (10) (11)}. A evidência actual, baseada nos resultados destes estudos e em várias revisões sistemáticas disponíveis na literatura ^{(12) (13) (14) (15)}, demonstra ser uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave, em recém-nascidos (RN) de termo sujeitos a asfixia perinatal aguda. Os mecanismos envolvidos incluem a diminuição do metabolismo cerebral, a redução do edema cerebral citotóxico e da pressão intracraniana e a inibição da apoptose ^{(16) (17)}.

Nos estudos descritos não foram observados efeitos secundários clinicamente significativos na aplicação desta técnica a RN de termo. Como esperado, está descrita uma diminuição da frequência cardíaca sem repercussão hemodinâmica (tipicamente uma diminuição de 10 bpm por cada grau de redução da temperatura), trombocitopenia ligeira, alterações da coagulação e hipocaliémia ligeiras ^{(8) (9) (10) (11)}. A excreção e metabolismo de alguns fármacos de uso comum no período neonatal (morfina, anti-convulsivantes, gentamicina) podem ser alterados pela hipotermia ou pela insuficiência renal muitas vezes associada à doença de base, com necessidade de monitorização e alteração da posologia ^{(18) (19)}.

Deste modo, perante a evidência crescente da segurança e eficácia e na ausência de outras intervenções terapêuticas disponíveis, esta técnica tem mesmo sido considerada recentemente uma abordagem *standard of care* no tratamento de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquémica ^{(20) (14) (21) (22) (23)}.

O conhecimento desta realidade nos países desenvolvidos levou a que diversas unidades que não participaram em estudos de hipotermia iniciassem os seus programas, o que já aconteceu em Portugal há cerca de dois anos. Numa tentativa de optimização do processo de identificação dos casos, tratamento no hospital de origem, transporte inter-hospitalar, tratamento na unidade com programa de hipotermia e programa de seguimento dos sobreviventes, foi solicitado a este grupo a redacção de uma proposta de consenso que se descreve de seguida.

TRATAMENTO COM HIPOTERMIA INDUZIDA

A selecção dos RN a tratar baseia-se numa avaliação inicial de rastreio, que permita identificar todos os RN que possam beneficiar do tratamento. Esta avaliação deve basear-se em critérios objectivos e disponíveis nos hospitais referenciadores, nomeadamente a acidose grave ou o índice de Apgar baixo aos 10 minutos de vida, assim como o desenvolvimento de um quadro de encefalopatia ou convulsões. Posteriormente será desencadeado o transporte do RN para a unidade de tratamento, onde será feita uma avaliação clínica e electrofisiológica com EEG de amplitude integrada (aEEG), de forma a confirmar a indicação do tratamento para o RN.

1. INCLUSÃO DE UM RN NO PROTOCOLO

Deve preencher 1 critério A + 1 critério B

A. Critérios sugestivos de asfixia:

- Índice de Apgar ≤ 5 aos 10 minutos de vida;
- Necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida;
- Acidose com pH < 7.0 nos primeiros 60 minutos de vida (incluindo gases do cordão);
- 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, tónus, reflexos ou autonomia respiratória.

C. Critérios de exclusão

Nos estudos de hipotermia induzida foram utilizados critérios de exclusão relativamente estritos, que têm vindo a ser colocados em causa desde que a hipotermia começou a ser utilizada de forma generalizada. São exemplos desses critérios:

- Idade gestacional inferior a 36 semanas;
- RN com mais de 6 horas de vida quando é feito o contacto com a unidade de tratamento;
- RN que não possa chegar à unidade de tratamento antes de completar 12 horas de vida;
- Malformações congénitas *major*;
- Necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida;
- Paragem cardio-respiratória pós-natal.

Por outro lado, as recomendações para a utilização da hipotermia induzida de forma generalizada ⁽²⁰⁾ aconselham a utilização de protocolos similares aos estudos clínicos ou seja, pressupondo-se a exclusão daqueles casos. O grupo redactor deste consenso recomenda assim que em todas estas situações deve ser considerado o tratamento após discussão com a unidade de tratamento e obtido o respectivo consentimento informado junto dos pais.

Confirmando-se os critérios para hipotermia e a aceitação do RN pela unidade de tratamento, o hospital referenciador deverá combinar os detalhes do transporte com o sistema de transporte neonatal da região (adiante designado por INEM-RN).

2. CUIDADOS NO HOSPITAL DE ORIGEM E DURANTE O TRANSPORTE

Cuidados iniciais após ser colocada a indicação para hipotermia induzida

A. Suporte de vida

- As medidas de suporte de vida recomendadas são as habitualmente utilizadas no local de nascimento até à chegada do INEM-RN, pelo que não são recomendados procedimentos específicos, chamando-se no entanto à atenção para:
 - Importância crucial da evicção da hipocapnia nestes bebés, devendo manter-se pCO₂ superior a 45 mmHg quando medido a 37°C (ver adiante)
 - A bradicardia sinusal é fisiológica, devendo-se esperar valores de frequência cardíaca entre 100 e 110 bpm para uma temperatura entre 34°C e 35°C
 - O volume total de líquidos de manutenção deverá ser de 40 cc/kg/dia, podendo ser dados bolus de volume adicionais se ocorrer hipotensão; no caso de existir um hematócrito baixo (<40%) deverá ser administrado concentrado de eritrócitos 15 cc/kg
 - Se ocorrerem convulsões usar uma dose inicial de **fenobarbital**, podendo ser utilizada uma das 2 abordagens seguintes:
 - Dose inicial de 20 mg/kg, não devendo ser dadas doses adicionais no hospital de origem ou no transporte por não ser possível obter níveis séricos em tempo útil;
 - Alternativamente poderá ser tomada a opção de iniciar com 10mg/kg, podendo ser dadas 2 doses adicionais de 5 mg/kg se persistirem convulsões;
 - Até à chegada à unidade de tratamento quando já foi administrada uma dose total de 20 mg/kg, deve ser utilizado um fármaco alternativo (midazolan ou fenitoína) para a terapêutica de convulsões refractárias ao fenobarbital
 - Se existirem sinais de desconforto do RN pelo facto de estar a uma temperatura não fisiológica, poderá ser iniciada **morfina** na dose de 100 mcg/kg, seguida de perfusão contínua de 10-20 mcg/kg/h

B. Controlo térmico

- Desligar todas as fontes de calor, mantendo o RN apenas com fralda em incubadora aberta ou incubadora fechada desligada; em situações de asfixia a tendência natural do recém-nascido será para, na ausência de medidas de aquecimento, adquirir uma temperatura entre 34 e 35°C, que corresponde à temperatura neuroprotectora segura até chegar ao centro de hipotermia induzida

- Monitorizar temperatura rectal de forma contínua (ideal) ou intermitente cada 20 minutos, de forma a evitar oscilações da temperatura para fora do intervalo pretendido de 34-35°C
- No caso de haver oscilações podem ser tomadas medidas adicionais para atingir a temperatura requerida:
 - Hipotermia excessiva (Temperatura rectal < 34°C) – Devem ser tomadas uma ou mais das medidas seguintes:
 - Cobrir o RN com uma ou mais cobertas;
 - Colocar luva com água quente ou bolsa de gel aquecido perto do RN (sem contacto directo com o RN);
 - Ligar a incubadora no mínimo.
 - Hipotermia insuficiente (Temperatura rectal > 35°C) – Devem ser tomadas uma ou mais das medidas seguintes:
 - Retirar qualquer medida de aquecimento que tenha sido adoptada (luvas, cobertas ou incubadora ligada);
 - Abrir as portas da incubadora;
 - Colocar uma ou mais luvas com água fria ou bolsa de gel arrefecido a 10°C perto do RN (sem contacto directo com o RN).

C. Acessos vasculares

- A colocação de cateteres umbilicais no hospital de origem é fundamental para assegurar a qualidade do transporte e do tratamento com hipotermia.
- Devem ser colocados cateter umbilical venoso e arterial.
- O cateter venoso umbilical deverá ser de duplo lúmen sempre que disponível, dado que estes doentes exigem uma monitorização laboratorial muito frequente e múltiplas perfusões. As colheitas de sangue periféricas são extremamente difíceis devido à vasoconstricção periférica provocada pela hipotermia, pelo que é fundamental a existência de cateteres que possibilitem a colheita de sangue.
- Deverá ser colocado no hospital de origem um acesso venoso periférico, cuja colocação se torna muito mais difícil após o arrefecimento.

D. Colheita e registo de dados

- O registo sistemático detalhado de informações acerca da gravidez, trabalho de parto e parto, assim como do transporte para a unidade, evolução clínica, laboratorial, electrofisiológica e imagiológica durante o tratamento é extremamente importante. Esta avaliação pode sugerir diagnósticos alternativos e permite uma avaliação dos resultados

obtidos. Sempre que possível deverá ser enviada a placenta para estudo anatomo-patológico.

- O hospital referenciador dispõe de todos os dados perinatais relevantes, preenchendo o FORMULÁRIO PERINATAL (ANEXO 1, disponível no site da SNN para preenchimento).
- Encontra-se igualmente em anexo a este consenso uma FOLHA DE REGISTOS DE PARÂMETROS VITAIS, parâmetros analíticos básicos e terapêutica administrada (ANEXO 2, disponível no site da SNN para preenchimento), que deverá ser preenchida desde que é colocada a indicação para hipotermia e deverá acompanhar o doente durante o transporte para a unidade de tratamento.

Cuidados durante o transporte

O transporte de um RN para hipotermia induzida é feito em algumas regiões utilizando um equipamento apropriado para manutenção da temperatura, pelo que o tratamento formal é iniciado à saída do hospital de origem e mantido durante todo o transporte ⁽²⁴⁾.

Em Portugal, tal como acontece na maioria das regiões onde o tratamento com hipotermia está já instituído, ainda não existe equipamento no INEM-RN que permita esta situação, pelo que durante o transporte são mantidas as medidas de hipotermia passiva tomadas no hospital de origem até à chegada do transporte (ver acima), iniciando-se o tratamento formal apenas à chegada à unidade de tratamento.

A temperatura-alvo durante o transporte mantém-se entre 34 e 35°C rectal, devendo ser monitorizada forma contínua e registada com frequência. Devem ser igualmente registados parâmetros vitais, terapêutica administrada, glicémia e valores gasimétricos (ANEXO 2).

Ao tomar conhecimento de que se vai fazer um transporte de um RN para hipotermia, devem ser dadas indicações ao tripulante da ambulância para:

- Desligar a incubadora de transporte e abrir as portas da mesma;
- Colocar a temperatura ambiente da ambulância por volta de 21°C.

3. AVALIAÇÃO NO CENTRO DE TRATAMENTO

A monitorização com o EEG de amplitude integrada (aEEG), deve ser iniciada assim que possível após ser considerado o diagnóstico de EHI, de preferência antes de se iniciar o tratamento com hipotermia. No entanto, o início da monitorização não deve atrasar o início da hipotermia.

Um traçado normal (Fig.1) implica uma elevada probabilidade de sobrevivência sem sequelas e pode colocar em causa a indicação para o tratamento com hipotermia. No entanto esta questão não é consensual, sendo defendida por alguns autores a possibilidade de bebés com traçados

normais na admissão virem a desenvolver sequelas ⁽²⁵⁾, pelo que a utilização do aEEG como critério de exclusão não pode ser recomendada neste documento, ficando essa prática ao critério de cada unidade de tratamento.

A presença de alterações no traçado do aEEG reforça o diagnóstico de encefalopatia moderada a grave com indicação para tratamento com hipotermia:

- Actividade epiléptica sobre um traçado de base normal (Fig. 2);
- Traçado de base moderadamente anormal (Fig. 3);
- Traçado de surto-supressão (Fig. 4);
- Traçado suprimido (flat trace) (Fig.5);
- Estado de mal eléctrico, considerando-se esta situação quando há crises que se sucedem com grande frequência (Fig. 6) ou quando há uma crise contínua que se caracteriza por uma elevação permanente de uma banda eléctrica estreita para valores superiores a 10 μ V, podendo-se observar no registo de EEG contínuo actividade sugestiva de crises (Fig. 7).

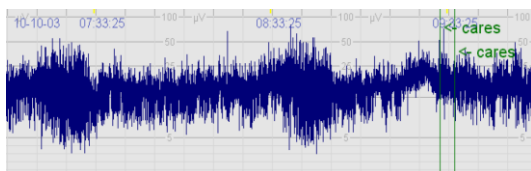


Fig. 1 – aEEG com actividade de base normal, incluindo ciclos sono-vigília. Notar que a margem inferior se encontra acima dos 5 μ V e a superior acima dos 10 μ V.

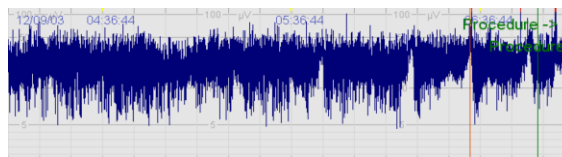


Fig. 2 – aEEG com actividade de base normal, mas com 5 convulsões (setas).

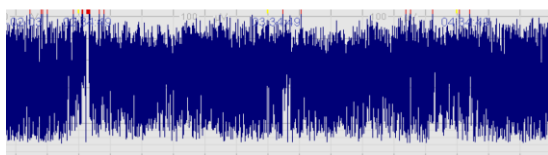


Fig. 3 – aEEG com actividade de base moderadamente alterada, que se define pela margem inferior inferior a 5 μ V e a margem superior a 10 μ V. Não se evidenciam convulsões.

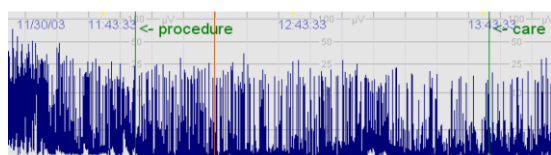


Fig. 4 – aEEG com actividade de base severamente alterada, que se define pela margem inferior abaixo de 5 μ V e a margem inferior abaixo de 10 μ V. Os picos repetidos representam as fases de surto de um padrão EEG de surto-supressão.

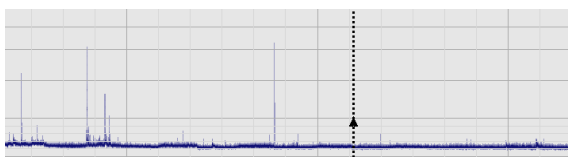


Fig. 5 – aEEG com traçado de supressão (*flat trace*).

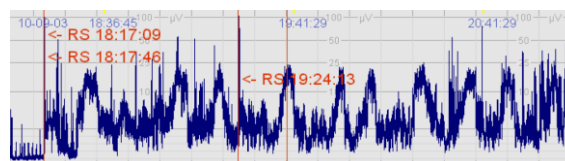


Fig. 6 – aEEG com convulsões sucessivas sobre uma actividade de base severamente alterada.

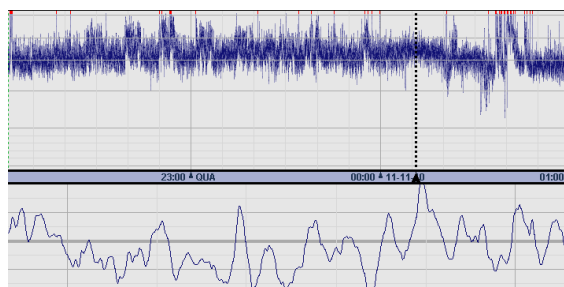


Fig. 7 – aEEG com actividade crítica contínua

4. CUIDADOS DURANTE O TRATAMENTO COM HIPOTERMIA INDUZIDA

Medidas imediatas

1. Colocar aparelho de hipotermia em funcionamento para 33,5°C

Esta medida deverá ser aplicada quando se prepara a vaga para hipotermia. O fato poderá ser colocado na incubadora aberta e o aparelho colocado em funcionamento conforme instruções que estão junto ao mesmo. Não devem ser ligados os sensores ao aparelho nesta fase, pois nesse caso o aparelho alarmará por temperatura muito baixa.

2. Procedimentos na admissão

a. Colocar o bebé na incubadora aberta sobre o fato de hipotermia

- Verificar se a dimensão do fato escolhido é adequada ao RN, permitindo ser encerrado com uma folga adequada, visto que ao encher o fato irá ficar mais apertado, podendo deixar marcas no bebé.
- Colocar a sonda rectal do *CritiCool* a cerca de 6cm, colocando uma gravata de adesivo a prender à nádega, para que se possa identificar qualquer deslocamento.
- Colocar a sonda periférica na frente ou num dos membros superiores, sempre em pele que esteja fora do fato de hipotermia.
- Colocar saco para recolha de urina ou algália.
- Colocar ou recolocar cateteres umbilicais. Colher sangue para rotinas.
- Somatometria (peso na admissão, comprimento e perímetro cefálico).

b. Aplicar os eléctrodos do monitor de função cerebral

- Deverão ser utilizados eléctrodos de agulha devido à sua maior fiabilidade.
- Conectar os eléctrodos consoante a distribuição indicada no amplificador, utilizando pelo menos uma montagem de um canal P3/P 4.

c. Iniciar hipotermia induzida

- Encerrar o fato de hipotermia, reconfirmando a folga necessária.
- Confirmar a temperatura-alvo nos 33,5°C. Se a temperatura de admissão for inferior a 33°C deve ser feito aquecimento progressivo até 33,5°C a um ritmo não superior a 0,2°C/h.
- A posição correcta das sondas térmicas deverá ser verificada de forma regular.
- Início de hipotermia induzida, registando este momento como minuto zero da hipotermia induzida.
- A utilização de uma almofada protectora para evitar um risco hipotético de “sobreaquecimento cerebral” com os ajustamentos de temperatura feitos pelo

aparelho é uma prática em algumas unidades a nível mundial que utilizam o aparelho *Criticoool*. Não existe, porém, evidência inequívoca nem recomendação unânime dos peritos que corrobore esta prática de utilizar o fato de forma diferente do recomendado pelo fabricante, cabendo a cada unidade optar pelo que achar mais correcto neste particular.

Monitorização e suporte vital durante o período de hipotermia

1. Ventilação

- A ventilação assistida é necessária na maioria dos casos de EHI moderada ou grave, quando não existe esforço respiratório eficaz, ou quando existe doença parenquimatosa pulmonar associada.
- Poderá ser utilizada ventilação convencional, ventilação de alta frequência, CPAP nasal e óxido nítrico conforme os respectivos protocolos de cada unidade.
- Na hipotermia, devido à diminuição do metabolismo celular, existe uma tendência para a hipocapnia, que se associa a mau prognóstico em RN com EHI tratados com hipotermia ⁽²⁶⁾ e deverá ser evitada mantendo pCO₂ medido a 37°C entre 45 e 60 mmHg (para uma amostra analisada a 37°C, o valor real será inferior com um factor de 0.83, pelo que nunca devem ser admitidos pCO₂ abaixo de 40 mmHg; existem aparelhos de gasimetria que fazem a correcção automaticamente se for introduzida a temperatura do RN).
- A necessidade de oxigenação adequada deve ser assegurada, mas deverá ser evitada a hiperóxia, pelo que se deverá manter SpO₂ entre 92% e 98% (ou pO₂ arterial entre 60 e 80 mmHg).
- Deverá ser utilizada a temperatura do circuito do ventilador de acordo com as normas de funcionamento do mesmo, não sendo recomendável qualquer ajuste pelo facto do doente estar em hipotermia.
- Torna-se necessária a aspiração frequente de secreções, que se tornam mais espessas durante o período de arrefecimento.

2. Cardiovascular

- Alterações do ritmo cardíaco:
 - A bradicardia sinusal é um efeito esperado da hipotermia, dado que fisiologicamente a FC desce 12 a 14 bpm por cada 1°C de descida da temperatura corporal, pelo que deverão ser admitidas FC entre 80 e 120 bpm; se bradicardia excessiva (<80 bpm), especialmente se houver hipotensão associada, poderão ser tomadas as seguintes medidas:
 - Ajustar a temperatura-alvo para 34°C;
 - Se bradicardia mantida <60 bpm utilizar **atropina** 0,01-0,02 mg/kg/dose.
 - A taquicardia pode corresponder a dor, desconforto (sobretudo nos casos menos graves) ou hipotensão, pelo que devem ser verificadas estas causas e corrigidas.
 - Outras arritmias são raras, mas deve ser mantida a monitorização contínua com ECG durante o tratamento, que deve ser mantida durante o reaquecimento.
- Hipotensão – Pode ocorrer devido à patologia de base ou ao tratamento, devendo a MAP ser monitorizada continuamente ou com frequência, devendo manter-se valores de MAP superiores a 40 mmHg. Se ocorrer hipotensão considerar avaliação cardiológica antes de tratar, se possível, para avaliação contractilidade e enchimento veia cava e tratamento mais adequado:
 - Bolus de **crystalóide** ou **colóide** de 10 ml/kg (ponderar CE de acordo com HT);
 - **Inotrópicos** de acordo com o protocolo de cada unidade.
- A perfusão periférica deverá ser menor devido à doença e à terapêutica. O tempo de reperfusão deverá ser avaliado conforme o indicado na folha de registo, devendo ser sempre inferior a 3 segundos.

3. Infecção

- Devido à possibilidade de um quadro de infecção grave se poder manifestar de forma similar à EHI, recomenda-se iniciar antibioterapia após colheita de hemocultura:
 - Ampicilina 50 mg/kg/dose 12/12 horas
 - Gentamicina 5mg/kg 48/48h ou Cefotaxime 50 mg/kg/dose 12/12 horas (a opção pelo cefotaxime pode justificar-se pelo risco elevado de insuficiência renal na EHI, evitando-se assim a utilização de um fármaco nefrotóxico)
- Os níveis de antibióticos cujo metabolismo ou excreção possam ser alterados pela doença ou pela hipotermia devem ser verificados com frequência para acerto de posologia
- Ponderar suspender antibióticos às 72 horas conforme a evolução dos parâmetros de infecção e resultado provisório da hemocultura

4. Hidro-electrolítico e metabólico

- Restrição de fluidos durante o período de hipotermia, iniciando com Dextrose 10%
 - D1 – 40 ml/kg/dia
 - D2 – 50 ml/kg/dia
 - D3 – 60 ml/kg/dia
 - D4 – 70 ml/kg/dia
- Aumentar os aportes se necessário em função de:
 - Balanço hídrico e diurese
 - Densidade urinária (objectivo $Du=1010$)
 - Osmolaridade sérica (objectivo $Osm_s=290mM$)
- Monitorizar glicemia capilar cada 4 horas e aumentar aportes de glicose de acordo com monitorização, tentando manter normoglicemia (50-150 mg/dl)
- Correção da acidose
 - Acidose respiratória – manipulando ventilação
 - Acidose metabólica (na presença de ventilação adequada) – se défice de bases superior a 10mM na ausência de outros factores corrigíveis, considerar administrar correção de metade do défice de bicarbonato em 30-60 minutos (concentração 4,2%, obtida através da diluição em partes iguais de bicarbonato de sódio a 8,4% e água destilada)

5. Renal

- O registo da diurese e balanço hídrico é obrigatório. A monitorização da diurese é fundamental, mas pode ser feita sem recurso a algáliação.
- No entanto, em caso de dúvida e devido ao risco acrescido de retenção vesical (sobretudo se pela perfusão de morfina), poderá ser colocada algália para melhor monitorização da diurese.
- Deverá ser mantida diurese superior a 1ml/kg/hora; se oligúria prolongada (>8h) considerar:
 - Administração de bolus de volume (20 ml/kg) com diurético (furosemida 1-2 mg/kg).
 - Perfusão contínua de furosemido (0,1-0,5 mg/kg/hora).

6. Alimentação

- Considerar alimentação parentérica no D2 de vida após estabilização de função renal e electrólitos.
- A alimentação entérica mínima poderá ser iniciada em D2 com leite materno ou fórmula semi-elementar, excepto se clinicamente instável ou sinais clínicos ou radiológicos de doença intestinal.

7. Sedação

- A hipotermia é um tratamento que implica desconforto importante. Deve ser proporcionada sedação adequada:
 - Morfina – impregnação 100mcg/kg, seguido de perfusão 10 a 20 mcg/kg/h.
 - Midazolan – pode ser utilizado como sedativo se houver sinais de desconforto mantido apesar de dose máxima de morfina

8. Convulsões

- Devem ser sempre tratadas as crises clínicas ou eléctricas repetidas (mais de 3 por hora), sendo discutível o tratamento de crises eléctricas esporádicas
- Anticonvulsivantes:
 - 1ª linha – Fenobarbital
 - Dose inicial – 20 mg/kg em 20 minutos ou 10 mg/kg em 10 minutos
 - A utilização de doses subsequentes de 5 mg/kg até dose total de 30 mg/kg se persistirem convulsões é discutível face à existência de alternativas terapêuticas e ao risco de níveis tóxicos; a ultrapassagem da dose de 30 mg/kg está comprovadamente associada a níveis tóxicos em doentes tratados com hipotermia e não deve ser utilizada ⁽²⁷⁾
 - Doses de manutenção – A semi-vida do fenobarbital é prolongada durante a hipotermia, pelo que não devem ser prescritas doses de manutenção antes de obter doseamento sérico.
 - 2ª linha – Midazolan
 - Impregnação 100 mcg/kg EV
 - Perfusão – começar com 30 mcg/kg/h e aumentar até 60 mcg/kg/h se necessário.
 - 3ª linha – Lidocaína, fenitoína ou clonazepan de acordo com o apoio do neuropediatra (existe risco de acumulação destes fármacos no RN sob hipotermia, pelo que a dosagem não está bem estabelecida).

9. Monitorização laboratorial (conforme folha de registo)

- Hemograma
- Tempos de coagulação (se possível não colher do CUA)
- Função renal (ureia, creatinina, ionograma, fósforo, cálcio e magnésio)
- Função hepática (AST, ALT, GGT, FA, LDH, albumina, bilirrubinas)

10. Vigiar alterações bruscas da temperatura

Variações bruscas da temperatura podem resultar do deslocamento da sonda rectal, o que deve originar um alarme do aparelho. Existem alguns centros que recomendam a utilização de um segundo sensor, ligado ao monitor cardiorrespiratório, para maior segurança, ficando a aplicação deste procedimento ao critério de cada unidade de tratamento.

A sonda deverá ser fixada à nádega com adesivo, sendo marcada de forma inequívoca a posição correspondente aos 5-6 centímetros de introdução. A verificação frequente da posição da(s) sonda(s) de temperatura é fortemente recomendada, mesmo na ausência de alarmes.

Procedimentos a adoptar no caso de falha do sistema ou ausência de vaga

No caso do aparelho de hipotermia estar indisponível por ausência de vaga (no caso de um bebé nascer numa unidade de tratamento que esteja a tratar outro bebé ou no caso de avaria do aparelho), deverá ser procurada vaga noutro centro de tratamento do país e tomadas as medidas necessárias à transferência atempada do bebé.

No caso de avaria do aparelho durante o tratamento, deverão ser tomadas as medidas seguintes até ser solucionado o problema:

- Desligar todas as fontes de calor, mantendo o RN apenas com fralda em incubadora aberta ou incubadora fechada desligada;
- Monitorizar temperatura rectal de forma contínua, de forma a evitar oscilações da temperatura para fora do intervalo pretendido de 33,5-34°C
- No caso de haver oscilações podem ser tomadas medidas adicionais para atingir a temperatura requerida:
 - Temperatura rectal <33,5°C – Podem ser tomadas uma ou mais das medidas seguintes:
 - Cobrir o RN com uma ou mais cobertas;
 - Colocar luva com água quente (40°C) ou bolsa de gel aquecido (40°C) perto do RN (sem contacto directo);
 - Ligar a incubadora no mínimo.

- Temperatura rectal >34°C:
 - Retirar qualquer medida de aquecimento que tenha sido adoptada (luvas, cobertas ou incubadora ligada);
 - Abrir as portas da incubadora;
 - Colocar uma ou mais luvas com água fria ou bolsa de gel arrefecido a 10°C perto do RN (sem contacto directo).

Monitorização neurológica durante o tratamento

1. Exame clínico diário

- Avaliação diária do estado neurológico (resposta a estímulos, esforço respiratório, movimentos espontâneos) utilizando a escala de Thompson (ANEXO 4).
- Vigiar evolução do perímetro cefálico (medição diária).
- Vigiar a presença de convulsões clínicas.
- Em crianças sedadas, a vigilância clínica de convulsões não é fidedigna e é necessária a monitorização com aEEG.

2. Electroencefalograma de amplitude integrada (aEEG)

A monitorização do aEEG deve ser continuada durante todo o período de hipotermia e durante o reaquecimento. A normalização do traçado do aEEG nas primeiras 48 horas de vida, em RN submetidos a hipotermia é um sinal de bom prognóstico. Uma melhoria significativa do aEEG ou melhoria clínica às 6 horas de vida não constitui indicação para interromper o tratamento com hipotermia.

3. Ecografia cerebral e Doppler

Na admissão, às 24h, no D3-D4 e no dia da RM (D7-14) com registo do índice de resistência (IR).

$$IR = \frac{\text{Velocidade Sistólica} - \text{Velocidade Diastólica}}{\text{Velocidade Sistólica}} \quad (N > 0,65)$$

Velocidade Sistólica

Um IR alterado em D1 sugere lesão pré-natal e um mau prognóstico. Um IR < 0,55 em D2-D3 associa-se a um risco aumentado de sequelas, embora o valor prognóstico deste parâmetro tenha sido posto em causa nos doentes tratados com hipotermia ⁽²⁸⁾.

4. Espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS)

A experiência com a utilização da espectroscopia de infravermelho próximo em doentes com encefalopatia hipoxico-isquêmica é ainda limitada ⁽²⁹⁾. Pensa-se que poderá ser útil, conjuntamente com o aEEG, na identificação precoce de casos com mau prognóstico, podendo ajudar na selecção de doentes que possam ter indicação para suspensão de cuidados, que no entanto não pode ser decidida sem a realização de um exame mais específico como a ressonância magnética, que poderá ser realizada precocemente em casos seleccionados.

5. Ressonância magnética

- Programar para a segunda semana de vida uma ressonância magnética, elemento essencial para confirmar o diagnóstico e estabelecer o prognóstico.
- Em casos em que se pondera passagem a cuidados paliativos a RM poderá ser antecipada, embora não seja fácil neste momento levar um RN ventilado à RM. Antes da segunda semana a interpretação das sequências básicas de RM é mais difícil e a informação no que diz respeito ao prognóstico não é tão fidedigna, mas estão descritas boas correlações prognósticas entre achados em técnicas especiais como a difusão e a espectroscopia ⁽³⁰⁾.

Cuidados durante o período de reaquecimento

- O reaquecimento é iniciado às 72h de tratamento, independentemente da evolução clínica, e deve ocorrer a um ritmo de 0,1-0,4°C/h até aos 36,5°C de temperatura rectal, o que pode ser feito de 2 modos:
 - Manualmente, aumentando passo a passo a temperatura alvo em 0,1-0,2°C a cada 30 minutos;
 - Utilizando o algoritmo de reaquecimento automático do *Criticool* que reaquece 0,2°C cada 30 minutos de forma automática, e que pode ser interrompido para manual em qualquer ponto.
- Pode ser colocada uma almofada entre a cabeça do RN e o fato de hipotermia nesta fase se não foi colocada durante todo o tratamento. Durante o reaquecimento é mais provável o desencadear de temperaturas elevadas pelo aparelho o que poderá originar algum sobreaquecimento do SNC.
- A velocidade de reaquecimento deve ser individualizada para cada RN. A existência de convulsões frequentes ou instabilidade hemodinâmica deve levar a um reaquecimento mais lento (0,1-0,2°C/h), o que só pode ser feito manualmente.

- Se em qualquer altura do reaquecimento se observarem convulsões, o reaquecimento deve ser suspenso e as convulsões tratadas. O RN deve estar sem convulsões pelo menos 2 horas antes de retomar o reaquecimento.
- Da mesma maneira, se ocorrer hipotensão durante o reaquecimento, este deve ser suspenso e deve ser administrado um bolus de volume, devendo ser realizado ecocardiograma se a hipotensão se revelar refractária.
- O sistema de aquecimento da incubadora deverá ser ligado no mínimo cerca de 1 hora antes de terminado o reaquecimento, de forma a prevenir nova baixa de temperatura quando for aberto o fato. Tratando-se de incubadora aberta, deverá ser utilizado um reflector sobre a cabeça.
- Nas 24 horas seguintes devem manter-se monitorização de:
 - Temperatura rectal – monitorizada com o aparelho no modo “Pronto – só monitorização”, para prevenir a hipertermia rebound;
 - aEEG – monitorizado para identificar eventuais convulsões e verificar uma eventual normalização tardia se o padrão ainda não for normal.
- Devido à imprevisibilidade do tempo total de reaquecimento, só deverá ser aceite um novo bebé para hipotermia quando a temperatura do bebé em reaquecimento for igual ou superior a 36°C.

Colheita e registo de dados

Embora seja um tratamento *standard of care*, a hipotermia induzida só muito recentemente começou a ser utilizada de forma sistemática, pelo que é fundamental manter registos organizados de aspectos da monitorização e do seguimento destes doentes, de forma a assegurar a detecção de eventuais efeitos secundários do tratamento. Propõe-se no ANEXO 3 uma folha de registo de parâmetros clínicos e laboratoriais e no ANEXO 4 a avaliação seriada da escala de Thompson ⁽³¹⁾.

RETORNO AO HOSPITAL DE ORIGEM

O retorno ao hospital de origem poderá ser considerado desde que o bebê esteja em condições para passar para cuidados intermédios e apenas após a realização da RM.

DEFINIÇÃO DO PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO E PLANEAMENTO DO SEGUIMENTO

1. Ressonância magnética

A ressonância magnética, elemento essencial para confirmar o diagnóstico e estabelecer o prognóstico, deverá ser programada para a segunda semana de vida.

2. Rastreio auditivo com potenciais evocados auditivos

O rastreio auditivo deverá ser realizado antes da alta através do método dos PEA.

3. Seguimento clínico

Os bebês tratados com hipotermia deverão ser avaliados de forma seriada em várias especialidades, nomeadamente:

- Neonatologia / Pediatria;
- Neuropediatria;
- Oftalmologia;
- Otorrinolaringologia;
- Desenvolvimento.

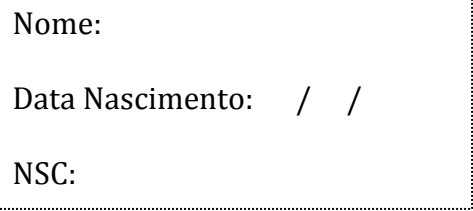
O planeamento do seguimento clínico depende das características do local de nascimento e da distância do mesmo à unidade onde o bebê foi tratado. Assim, nos casos em que existam distâncias razoáveis, todas as consultas disponíveis no hospital de origem devem ser efectuadas neste último, devendo ser avaliados na unidade de tratamento em idades chave (18 meses, 3 anos e 6 anos).

BIBLIOGRAFIA

1. **Gluckman P, Pinal C, Gunn A.** Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Sem Neonatol.* 2001, pp. 109-120.
2. **Levene M, Evans D.** hypoxic-ischaemic brain injury. [book auth.] Rennie JM. *Roberton's Textbook of Neonatology.* s.l. : Elsevier, 2005, pp. 1128-48.
3. **Perlman, JM.** Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther.* Sep 2006, Vol. 28(9), pp. 1353-65. Review.
4. **Van Bel F, Shadid M, Moison RM et al.** Effect of allopurinol on post-asphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics.* 1998, Vol. 101, pp. 185-93.
5. **Ichiba H, Tamai H, Negishi H et al.** Randomised controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 2002, Vol. 44, pp. 505-9.
6. **Levene MI, Gibson NA, Fenton AC et al.** The use of calcium channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990, Vol. 32 (7), pp. 567-74.
7. **Evans DJ, Levene MI.** Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001, Vol. 3:CD001240.
8. **Shankaran S, Pappas A, Laptook A.** Outcomes of safety and effectiveness in a Multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008, Vol. 122, pp. 791-8.
9. **Shankaran, S, Laptook, AR, Ehrenkranz, RA et al.** Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 353, p. 1574.
10. **Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al.** Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005, Vol. 365, p. 663.
11. **Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E et al.** Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009, Vol. 361, pp. 1349-58.
12. **Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P.** Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, Vol. 4 (CD003311).
13. **Shah PS, Ohlsson A, Perlman M.** Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007, 161, p. 951.
14. **Schulzke SM, Rao S, Patole SK.** A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr.* 2007, Vol. 7, p. 30.
15. **Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al.** Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010, Vol. 340, p. c363.

16. **Drury PP, Bennet L, Gunn AJ.** Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* Oct 2010, Vol. 15(5), pp. 287-92.
17. **Azzopardi D.** TOBY study protocol – whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy. 2006. Disponível online em www.npeu.ox.ac.uk/toby (acesso em 06/02/09).
18. **Groenendaal F, Brouwer A.** Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Human Development.* 2009, Vol. 85, pp. 73-6.
19. **Roka A, Melinda KT, Vasarheli B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M.** Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008, Vol. 121, pp. 844-9.
20. **Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D, Manzoni P, et al.** New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. *Early Hum Dev.* 2011, Vol. 87 Suppl 1, pp. S9-11.
21. **Azzopardi D, Brenda S, Edwards A et al.** Treatment of asphyxiate newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Dec 5, 2008. [Epub ahead of print].
22. **Hoehn T, Hansman G, Buhner C et al.** Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal care units. *Resuscitation.* 2008, Vol. 78, pp. 7-12.
23. **Kapetanakis A, Azzopardi D, Wyatt J, Robertson NJ.** Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a UK survey of opinion, practice and neuro-investigation at the end of 2007. *Acta Paediatr.* Dec 10, 2008. [Epub ahead of print].
24. **O'Reilly KM, Tooley J, Winterbottom S.** Therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Acta Paediatr.* 2011, Vol. 100(8), pp. 1084-6.
25. **Sarkar S, Barks JD, Donn SM.** Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol.* 2008, Vol. 28, pp. 117-22.
26. **Pappas A, Shankaran S, Laptook A et al.** Hypocarbica and Adverse Outcome in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatrics.* 2011, Vol. 158(5), pp. 752-8.
27. **Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, Donzelli G, Guerrini R.** Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia.* 2011, Vol. 52(4), pp. 794-801.
28. **Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M.** Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr.* 2011, Vol. 100(10), pp. 1344-9.
29. **Toet M, Lemmers P, van Schelven L, van Bel F.** Cerebral Oxygenation and Electrical Activity After Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome. *Pediatrics.* 2006, Vol. 117(2), pp. 333-9.

30. **Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson R, Warfield S.** Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011, Vol. 96, pp. F36–F44.
31. **Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al.** The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997, Vol. 86, pp. 757-61.
32. **Queen Charlotte and Chelsea hospital.** Protocol for the Management and Investigation of Neonatal Encephalopathy. Jul 2007.
33. **Thorensen M.** Bristol cooling protocol. 2009.



CARDIOTOCOGRAFIA

BRADICARDIA FETAL (FC <110) ☐ NÃO ☐ SIM – DURAÇÃO _____

TAQUICARDIA FETAL (FC >160) ☐ NÃO ☐ SIM – DURAÇÃO _____

VARIABILIDADE ☐ >5 ☐ 1-5 ☐ NULA

DESACELERAÇÕES VARIÁVEIS ☐ NÃO ☐ SIM – NÚMERO _____

DESACELERAÇÕES TARDIAS ☐ NÃO ☐ SIM – NÚMERO _____

PADRÃO SINUSOIDAL ☐ NÃO ☐ SIM – DURAÇÃO _____

PARTO E REANIMAÇÃO

HORA DO NASCIMENTO: ____ : ____ HORA DE SAÍDA DA SALA DE PARTOS: ____ : ____

PESO AO NASCER: ____ _ GÉNERO: ☐ MASC. ☐ FEM.

TIPO PARTO: ☐ EUTÓCICO ☐ INSTRUMENTAL ☐ CESARIANA

ÍNDICE APGAR: 1 MIN ____ 5 MIN ____ 10 MIN ____

REANIMAÇÃO COM MÁSCARA: ☐ NÃO ☐ SIM

INTUBAÇÃO: ☐ NÃO ☐ SIM IDADE ____ (MINUTOS)

COMPRESSÕES TORÁCICAS: ☐ NÃO ☐ SIM

ADRENALINA: ☐ NÃO ☐ SIM – NÚMERO DOSES ____

GASIMETRIA CORDÃO: pH ____ PCO₂ ____ HCO₃ ____ EB ____

FC SUPERIOR A 100? ☐ NÃO ☐ SIM - IDADE ____ (MINUTOS)

ESFORÇO RESPIRATÓRIO? ☐ NÃO ☐ SIM - IDADE ____ (MINUTOS)

RESPIRAÇÃO REGULAR? ☐ NÃO ☐ SIM - IDADE ____ (MINUTOS)

PLACENTA NORMAL? ☐ NÃO ☐ SIM - ALTERAÇÕES _____

PLACENTA ENVIADA PARA ANATOMIA PATOLÓGICA? ☐ NÃO ☐ SIM

TRANSPORTE

HORA DO CONTACTO ____ : ____

HORA DA CHEGADA ____ : ____

HORA DA SAÍDA ____ : ____

TEMPERATURA À SAÍDA ____ ☐ AXILAR ☐ RECTAL ☐ OUTRA - _____



HIPOTERMIA INDUZIDA

REGISTOS NA ORIGEM E NO TRANSPORTE

Nome:

Data Nascimento: / /

ID:

Hospital origem –

Hora contacto – :

Hora partida origem – :

Hora nascimento – :

Hora chegada origem – :

Hora chegada destino – :

Hora vida	Hora real	Temperatura rectal	Temperatura periférica	Ventilação	Frequência cardíaca	PA média (MAP)	Tempo reperfusão (s)	Diurese (ml)	Bolus volume (ml)	Convulsões clínicas ²	Fenobarbital (mg) ³	Morfina (mg) ³	Glicemia	Gasimetria							
														pH	pCO ₂	HCO ₃	EB	Lact	Na	K	Ca
0	..																				
1	..																				
2	..																				
3	..																				
4	..																				
5	..																				
6	..																				
7	..																				
8	..																				
9	..																				
10	..																				
11	..																				
12	..																				

NOTAS – ¹ VENTILAÇÃO: VC – Ventilação convencional; VAF – Ventilação alta frequência; CPAP; AA – Ar ambiente; ² CONVULSÕES: Assinalar com “N” se ausentes no período, “S” se presentes e “?” se movimentos anormais de significado duvidoso; ³ FÁRMACOS: Dose administrada em mg (valor real, não indexado ao peso) em cada hora (bolus inicial + mg em cada hora)

Hora tratamento	Hora real	Temperatura rectal	Temperatura periférica	Frequência cardíaca	PA média (MAP)	Tempo reperusão (s)	Aminas ¹	Peso (g)	Diurese (ml/kg/h)	Balanço hídrico	Convulsões clínicas ²	Convulsões aEEG ³	Anti-conv. ⁴	Escala neurológica ⁵	Perímetro cefálico	Glicemia	Gasimetria								Análises ⁵ (assinalar)	Eco-TF (assinalar)
																	pH	pCO ₂	HCO ₃	EB	Lact	Na	K	Ca		
28	:																									
32	:																									
36	:																									
40	:																									
44	:																									
48	:																									
52	:																									
56	:																									
60	:																									
64	:																									
68	:																									
72	:																									
76	:																									
80	:																									
84	:																									
88	:																									
92	:																									
96	:																									
100	:																									
104	:																									
108	:																									
112	:																									
116	:																									
120	:																									

NOTAS – Encontram-se a branco os momentos recomendados para registar cada parâmetro, mas caso seja avaliado noutra altura colocar no rectângulo cinza correspondente à hora em que se avalia; ¹ AMINAS: DP - Dopamina; DB - Dobutamina; O - Outra; ² CONVULSÕES; N - ausentes no período; S – inequívocas; ? - movimentos anormais de significado duvidoso; ³ aEEG: Pode ser preenchido retrospectivamente; ⁴ Anticonvulsivante administrado: F – Fenobarbital; M – Midazolan; O – Outro; ⁵ ESCALA DE THOMPSON (anexo 1); ⁵ ANÁLISES: Fazer sempre hemograma, ureia, creatinina, ionograma; Fazer 1x/dia coagulação, PCR, ALT, AST, CK, LDH



HIPOTERMIA INDUZIDA

EXAME NEUROLÓGICO PADRONIZADO

Nome:

Data Nascimento: / /

ID:

	0	1	2	3	Hospital origem	Unidade de tratamento					
						0h	12h	24h	48h	72h	96h
Tónus	Normal	Aumentado	Diminuído	Flácido							
Consciência	Normal	Hiper-alerta	Letárgico	Coma							
Convulsões	Ausentes	<3 /dia	≥3/dia								
Postura	Normal	Boxagem / Pedalagem	Descorticação	Descerebração							
Moro	Normal	Parcial	Ausente								
Preensão	Normal	Fraco	Ausente								
Sucção	Normal	Fraco	Ausente / Mordedura								
Respiração	Normal	Hiperventilação	Episódios de apneia	Apneia / Ventilado							
Fontanela	Normal	Abaulada	Tensa								
Adaptado de Thompson CM <i>et al.</i> The value of a scoring system for HIE in predicting neurodevelopmental outcome. <i>Acta Paediatr</i> 1997; 86: 757-61.											