

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

**INDUÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM
RECÉM-NASCIDOS COM DIAGNÓSTICO DE
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

INDUÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM- NASCIDOS COM DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski

Dissertação (Modelo Alternativo) apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, da Linha de Pesquisa em Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Angela Regina Maciel Weinmann
Co-orientadora: Ana Lígia da Silva Silveira

Santa Maria, RS, Brasil
2013

**Universidade Federal De Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**INDUÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS
COM DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA**

elaborada por
Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

Angela Regina Maciel Weinmann, Dra.
(Presidente / Orientadora)

Ana Ligia da Silva Silveira
(Co-orientadora)

Beatriz Silvana da Silveira Porto, Dra. (UFSM)

Michele Rechia Fighera, Dra. (UFSM)

Santa Maria, 5 de agosto de 2013.

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa à minha família, especialmente à minha mãe Elisete e meu esposo Piero, pelo amor incondicional; também à Deus, que me deu o maior presente.

AGRADECIMENTOS

A idealização e concretização deste trabalho só foram possíveis devido à colaboração e apoio de várias pessoas e instituições. Espero, nesta seção, fazer o agradecimento devido a cada uma delas.

À Universidade Federal de Santa Maria e ao Hospital Universitário de Santa Maria, que me abrigaram desde a minha graduação em Medicina, passando pelos programas de Residência Médica em Pediatria e Neurologia Pediátrica, locais onde me qualifiquei como profissional e aos quais pude devolver minha colaboração, por meio deste trabalho.

Ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, pela oportunidade de ser aluna de mestrado e realizar o grande sonho de contribuir com a ciência, através de um projeto que pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

À Dra. Angela Regina Maciel Weinmann, por ter me incentivado desde o princípio a abraçar o mestrado, me dando o privilégio de ser sua orientanda. Esteve sempre presente, preocupada em desenvolver meu olhar científico e auxiliando para que tivéssemos êxito na implementação do projeto. É uma daquelas pessoas que encontramos pela vida que nos fazem acreditar em nosso potencial, nos dão crédito porque tem mais convicção do que nós mesmos que podemos fazer o melhor. Obrigada pelo carinho!

À Dra. Ana Lígia da Silva Silveira, agradeço por todo apoio e incentivo, por ter me guiado pelos caminhos da Neuropediatria que me levaram inevitavelmente a conviver com a realidade das famílias dos portadores de paralisia cerebral. Por ter me passado sua visão tão humana diante dessa realidade, e por sempre ter me dado todo suporte pra que eu pudesse concluir a Residência e o Mestrado simultaneamente. Obrigada pela paciência!

À toda equipe da UTI Neonatal do Hospital de Universitário de Santa Maria. Sem o apoio de cada técnico de enfermagem e enfermeiras, que ficaram em contato contínuo com os pacientes durante o tratamento dedicando-se a fazer o melhor possível pelos bebês, esse trabalho não teria sido possível. Agradeço também a colaboração dos médicos plantonistas, que mesmo tirados da sua rotina não se importaram em modificar uma visão consolidada, colaborando com a implementação de um tratamento até então pouco divulgado. E finalmente, agradeço aos médicos residentes em Pediatria, que foram fundamentais para que o diagnóstico precoce fosse realizado, de modo a não deixarmos nenhuma criança fora do protocolo; obrigada pelo coleguismo diante das dificuldades. Também deixo minha gratidão aos fonoaudiólogos e fisioterapeutas cujo auxílio foi imprescindível.

Ao colega de residência em Neuropediatria, Antonio Diniz da Rosa Pereira, que prontificou-se a ficar de sobreaviso nos momentos em que estive ausente, que auxiliou na implementação do tratamento e no seguimento das crianças. Obrigada pela tua disponibilidade e amizade.

À Dra. Lérís Haeffner, que nos auxiliou sobremaneira durante a análise estatística e revisão dos artigos, compartilhando sempre seu otimismo e carinho.

À acadêmica Camila Sityá, cuja contribuição na revisão de prontuários foi fundamental para que pudéssemos concluir o projeto no tempo estipulado, e pela sua disponibilidade para auxiliar no que fosse preciso.

Aos colegas de mestrado, que sempre demonstraram companheirismo, sustentando-nos uns aos outros na difícil “jornada dupla: residentes-mestrandos”.

A toda minha família e, especialmente, à minha mãe Elisete Kerber, que corajosamente no papel de “mãe-pai”, me ensinou a ser uma pessoa de valor. A todos, pelo imenso amor e dedicação, pelo ensinamento de não desistir diante das adversidades, pelo apoio em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo Piero Binkowski, que pacientemente suportou minhas constantes ausências e preocupações. Obrigada por ter sido um bom ouvinte e

incentivador, por ter me dado todo o suporte humano e emocional para que esse trabalho pudesse ser concluído.

A Deus e a todo apoio invisível que tive, que me sustentou nos momentos mais difíceis, me fazendo ter fé e continuar. Pai e vô, vocês estão sempre no meu pensamento.

E, finalmente, a todas as famílias que fizeram parte desta pesquisa que, mesmo em uma hora tão dolorosa, quando recebem o diagnóstico que o filho esperado apresenta uma doença grave, são capazes de depositar confiança no nosso trabalho. Agradeço todas estas famílias, a quem agora podemos oferecer esperança. Agradeço, especialmente, cada um desses bebês, guerreiros que nos mostram a cada dia que a beleza não está na perfeição; está no amor e na resiliência.

A todos, minha sincera gratidão!

Digo o que penso, com esperança.
Penso no que faço, com fé.
Faço o que devo fazer, com amor.
Eu me esforço para ser cada dia melhor,
pois bondade também se aprende.

(Cora Coralina)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

INDUÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

AUTORA: RAQUEL TRAUTENMÜLLER KERBER BINKOWSKI

ORIENTADORA: ANGELA REGINA MACIEL WEINMANN

CO-ORIENTADORA: ANA LÍGIA DA SILVA SILVEIRA

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 5 de agosto de 2013.

Este trabalho teve como objetivo desenvolver e aplicar um protocolo de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, comparando os desfechos a curto prazo com um grupo controle histórico. Para tanto, o estudo foi dividido em duas etapas: na primeira, foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o assunto, de modo a desenvolver um protocolo para a aplicação de hipotermia. A segunda etapa correspondeu à aplicação do referido protocolo nos recém-nascidos com diagnóstico de Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica moderada ou grave internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário de Santa Maria. O protocolo de hipotermia, que consistia em reduzir a temperatura axilar do recém-nascido a 33,2°C por um período de 72 horas, foi aplicado em seis recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no período entre setembro de 2012 e março de 2013. As variáveis clínicas durante a internação e os desfechos na alta (mortalidade, tempo de internação e presença de sequelas) foram comparados a um grupo controle histórico constituído por 18 recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, cujos dados foram coletados de prontuários referentes ao período de 2003 a 2011. A presença de sequelas foi definida pelo uso de fármacos antiepilépticos, uso de sonda para alimentação e/ou alterações ao exame neurológico no momento da alta hospitalar. Os recém-nascidos submetidos à hipotermia apresentaram maior incidência de hipotensão ($p = 0,001$), alterações da coagulação ($p = 0,000$) e sangramento ($p = 0,001$) durante o procedimento, mas que não resultaram em eventos adversos maiores. A mortalidade foi no grupo de crianças submetidas à hipotermia ($p = 0,002$), bem como a presença de sequelas ($p = 0,04$). Este estudo permitiu concluir que a hipotermia terapêutica para tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, nesse pequeno grupo estudado, mostrou ser um procedimento seguro e eficaz, tendo reduzido significativamente a taxa de mortalidade e melhorado o neurodesenvolvimento a curto prazo.

Palavras-chave: Hipóxia-Isquemia Encefálica. Hipotermia Induzida. Recém-nascido.

ABSTRACT

Master's degree dissertation
Professional Master Course in Health Sciences
Federal University of Santa Maria

HYPOTHERMIA FOR NEONATAL HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

AUTHOR: RAQUEL TRAUTENMÜLLER KERBER BINKOWSKI

MAIN SUPERVISOR: ANGELA REGINA MACIEL WEINMANN

OTHER SUPERVISOR: ANA LÍGIA DA SILVA SILVEIRA

Santa Maria, August 5, 2013

This study aimed to develop and implement a therapeutic hypothermia protocol in newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy and compare the short term outcomes with a historical control group. Therefore, this study was divided in two parts: the first one consisted in a literature review in order to develop an hypothermia protocol. In the second part this protocol was applied in all neonates with moderate or severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Santa Maria University Hospital. The hypothermia protocol, which consisted in reducing axillary temperature of the newborn to 33.2°C for a period of 72 hours, was applied in 6 neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy admitted to the Neonatal Intensive Care Unit between September 2012 to March 2013. Outcomes during the hospital course and status at discharge (mortality, length of stay and disabilities) were compared with a historical control group. For this, data from 18 newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy admitted at the same unit from 2003 to 2011 were collected from medical records. Disabilities were defined as any of the following: use of antiepileptic drugs, use of feeding tube, abnormalities in the neurological examination. Hypothermia group had a higher incidence of hypotension ($p = 0.001$), coagulopathy ($p = 0.000$) and bleeding ($p = 0.001$) during the procedure but they did not result in major adverse events. The mortality rate was significantly lower in hypothermia group ($p = 0.02$) as well as the presence of disabilities at hospital discharge ($p = 0.04$). We concluded that therapeutic hypothermia for treatment of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in newborn infants seems to be a safe and effective procedure having a significant impact on the mortality rate and improving the neurodevelopmental in short term.

Keywords: Hypoxia-Ischemia, Brain. Hypothermia, Induced. Newborn.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Média da temperatura corporal durante o procedimento de hipotermia terapêutica nos 6 recém-nascidos do grupo intervenção.....	45
--	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos	28
Tabela 2 - Características dos ensaios clínicos	28

ARTIGO 2

Tabela 1 - Características maternas e neonatais	44
Tabela 2 - Condições clínicas apresentadas durante todo o período de internação, em ambos os grupos	46
Tabela 3 - Variáveis clínicas e laboratoriais analisadas nas primeiras 72 horas de vida (período correspondente ao procedimento de hipotermia) e após este período, em ambos os grupos	48
Tabela 4 - Desfechos avaliados a curto prazo (na internação e alta hospitalar), em ambos os grupos	50
Tabela 5 - Desfechos a curto prazo nas crianças com EHI grave (Sarnat) à admissão	51
Tabela 6 - Desfechos a curto prazo nas crianças com EHI moderada (Sarnat) à admissão	52
Tabela 7 - Resultado do exame neurológico (Dubowitz, 1998) obtido com 41 semanas de idade gestacional nas crianças submetidas à hipotermia terapêutica	52

LISTA DE SIGLAS

BE -	Excesso de base
CEP -	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR -	Restrição de crescimento intrauterino
DP -	Desvio-padrão
EEG -	Eletroencefalograma
EHI -	Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica
FAE -	Fármacos antiepilépticos
FC -	Frequência cardíaca
FR -	Frequência respiratória
GMF -	<i>Gross Motor Function</i>
HGT -	Hemogluco teste
HUSM -	Hospital Universitário de Santa Maria
IG -	Idade gestacional
MDI -	<i>Mental Developmental Index</i>
NICHD -	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
NICU -	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
PAM -	Pressão arterial média
RN -	Recém-nascido
RNs -	Recém-nascidos
SatO2 -	Saturação de oxigênio
T -	Temperatura
TCE -	Trauma cranioencefálico
TGO -	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP -	Transaminase glutâmica pirúvica
TOBY -	<i>Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy</i>
UTI -	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice B – Termo de Confidencialidade

Apêndice C – Protocolo de Hipotermia

Apêndice D – Instrumento de coleta de dados do grupo controle

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1 ARTIGO DE PESQUISA 1 - Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico isquêmica: revisão de literatura	18
Resumo	18
Abstract	18
Introdução	19
Metodologia	22
Resultados e discussão	23
Outras questões	33
Considerações finais	34
Referências	34
2 ARTIGO DE PESQUISA 2 - Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica: aplicação de protocolo assistencial e comparação com controles	38
Resumo	38
Abstract	39
Introdução	40
Metodologia	41
Resultados	43
Discussão	53
Conclusão	55
Referências	55
3 DISCUSSÃO	58
4 CONCLUSÕES	61
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
APÊNDICES	65

INTRODUÇÃO

A asfixia perinatal é um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN) que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, caracterizado por privação de oxigênio (hipóxia) e distúrbio perfusional (isquemia), com repercussões sistêmicas múltiplas. Dentre os órgãos e/ou sistemas afetados pela asfixia destaca-se o Sistema Nervoso Central, cujo envolvimento configura a chamada Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) (FONSECA; XAVIER; PIANETTI, 2011).

A EHI é a manifestação clínica da asfixia perinatal mais estudada e descrita na literatura, cujos sintomas, embora inespecíficos, envolvem, com frequência, a presença de convulsões, geralmente prolongadas e resistentes ao uso de fármacos antiepilépticos (FAE). Sarnat e Sarnat (DIAMENT, CYPEL, REED, 2010; FONSECA, XAVIER, PIANETTI, 2011; SARNAT, H.; SARNAT, M., 1976) definiram um sistema de classificação de EHI em 3 estágios clínicos, que são:

1. Estágio 1: RN hiperalerta, com tremores grosseiros de extremidades, hiperatividade dos reflexos miotáticos, baixo limiar para o reflexo de Moro e tono muscular preservado. O quadro se resolve dentro da primeira semana, sem quaisquer medidas específicas. Alguns neonatos podem persistir com hiperexcitabilidade por períodos maiores;
2. Estágio 2: letargia, acompanhada de hipotonia discreta, hipoatividade ou abolição dos reflexos arcaicos, podendo apresentar crises convulsivas. Atividade parassimpática predominante, com tendência à bradicardia e constrição pupilar. Pode ocorrer melhora ou comprometimento progressivo do estado de consciência; o quadro arrasta-se por mais de 14 dias, habitualmente ocorrendo alguma melhora ao final da primeira semana;
3. Estágio 3: coma com hipotonia global ou posturas anormais, ausência de reflexos arcaicos e miotáticos e alterações da motricidade ocular extrínseca e intrínseca. Alguma melhora do estado de consciência pode ocorrer entre 12 e 24 horas após o parto, porém muitos neonatos continuam comatosos com progressão das convulsões para *status epilepticus*. Podem evoluir para o óbito e, entre os sobreviventes, ocorrem sequelas neurológicas relevantes.

Em países desenvolvidos, a asfixia neonatal afeta 3-5:1.000 nascidos vivos, com subsequente EHI moderada ou severa em 0,5-1:1.000. Trata-se de um dos

maiores problemas mundiais, provocando óbito em 10-60% das crianças afetadas, sendo que no mínimo 25% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas a longo prazo (JACOBS et al., 2013). Dentre os com encefalopatia severa, 60% morrem, e a maioria, senão todos os sobreviventes, são portadores de deficiências (SHANKARAN et al., 2005).

Já nos países em desenvolvimento, a asfixia tem sido relatada em 9,7% das gestações de alto risco, com uma incidência de 31% de EHI na presença de asfixia perinatal. No Brasil, é a segunda causa de mortalidade entre os recém-nascidos (RNs), responsável por 18,3% dos óbitos que ocorrem no primeiro dia de vida e por 16,7% dos que acontecem ao final de 7 dias (BRASIL, 2011). É também a principal causa envolvida na etiopatogenia da paralisia cerebral, uma encefalopatia crônica infantil que se caracteriza por distúrbios motores de caráter não progressivo, associada ou não a déficits cognitivos e sensoriais. Nos países em desenvolvimento, considerando-se todos os níveis de paralisia cerebral, a incidência estimada é de 7:1.000 nascidos vivos (FONSECA; XAVIER; PIANETTI, 2011).

Embora a EHI seja uma importante causa de morbimortalidade no período neonatal, até recentemente não era passível de intervenção terapêutica. Uma vez instalada, a equipe assistente apenas poderia intervir sobre as complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar os danos. No entanto, nos últimos anos, estudos clínicos em crianças com evidência de hipóxia intraparto e encefalopatia moderada ou severa demonstraram um modelo bifásico de morte neuronal, revelando a presença de um período de metabolismo oxidativo cerebral normal imediatamente após o nascimento, antes de ocorrer a chamada “falência energética secundária”, cujo grau está diretamente ligado ao desfecho (mortalidade e desenvolvimento neurológico) (ROTH et al., 1992, 1997). Baseado na comprovação da existência desse período ou “janela de oportunidade”, passível de intervenção, e do efeito sabidamente neuroprotetor da hipotermia (EDWARDS et al., 1995; GLOBUS et al., 1995), vários grupos de pesquisa se dedicaram ao estudo da mesma como uma terapêutica promissora no RN com diagnóstico de EHI.

Muitas dúvidas acerca da segurança e da efetividade da hipotermia no tratamento da EHI no período neonatal foram levantadas nos últimos anos. No entanto, diversos estudos mostraram que a mesma reduziu a ocorrência de desfechos desfavoráveis (morte e desabilidade) no RN, ao mesmo tempo que aumentou o número de sobreviventes saudáveis, sem causar efeitos adversos

maiores (EDWARDS et al., 2010; JACOBS et al., 2011, 2013; SHANKARAN et al., 2005; SIMBRUNER et al., 2010; TAGIN et al., 2012; ZHOU et al., 2010).

Embora haja clara evidência científica, no Brasil ainda são poucos os serviços que contam com um protocolo de hipotermia terapêutica para tratar o RN portador de EHI. Com base no exposto, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo geral de desenvolver e implementar um protocolo de hipotermia terapêutica na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) para tratamento dos RNs portadores de EHI admitidos.

Para tanto, os objetivos específicos foram divididos em duas etapas: na primeira, realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre o assunto, de modo a desenvolver um protocolo para a aplicação de hipotermia; na segunda, aplicou-se o referido protocolo nos RNs com diagnóstico de EHI, internados na UTI Neonatal do HUSM, avaliando as complicações e condições clínicas durante o procedimento, os desfechos a curto prazo e comparando a morbimortalidade com um grupo controle histórico.

Esta dissertação é constituída, em seu primeiro capítulo, por um artigo intitulado “Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica: revisão de literatura”.

O segundo capítulo dispõe do artigo intitulado: “Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica: aplicação de protocolo assistencial e comparação com controles”.

O terceiro capítulo contém uma discussão, integrando os resultados dos artigos anteriores; o quarto capítulo apresenta as principais conclusões do trabalho. No quinto capítulo constam as referências consultadas e, no último capítulo, os anexos desta pesquisa.

1 ARTIGO DE PESQUISA 1

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO ISQUÊMICA: REVISÃO DE LITERATURA¹

RESUMO: A Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica é uma importante causa de dano neurológico ao nascimento, responsável por muitos óbitos e incapacidades. Até recentemente, não era passível de intervenção terapêutica; após instalada, seu tratamento resumia-se ao manejo das complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar danos. Estudos recentes validam e recomendam a hipotermia moderada prolongada como terapêutica segura e eficaz, para a redução de mortalidade e incapacidades, em recém-nascidos com diagnóstico de Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica. O objetivo desta revisão é apresentar tais estudos, analisando suas semelhanças e diferenças na abordagem terapêutica. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema, através de um levantamento bibliográfico a partir de mecanismos de busca eletrônica das bases de dados PubMed e The Cochrane Library.

Descritores: Hipóxia-Isquemia Encefálica; Hipotermia Induzida; Recém-nascido.

HYPOTHERMIA FOR NEONATAL HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy is an important cause of neurological damage at birth, responsible for many deaths and disabilities. Until recently there was no therapeutic option to this condition; after installed its treatment summed up the management of complications and comorbidities in an attempt to minimize damage. Recent studies validate and recommend prolonged moderate hypothermia as a safe and effective therapy, reducing mortality and disabilities in newborns diagnosed with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. The aim of this review is to present such studies, analyzing the similarities and differences in therapeutic

¹Será enviado à Revista Saúde (Santa Maria). As normas dessa revista foram seguidas para formatação deste artigo.

approach. For this we conducted a literature review by searching in databases PubMed and The Cochrane Library.

Descriptors: Hypoxia-Ischemia, Brain; Hypothermia, Induced; Newborn.

INTRODUÇÃO

A asfixia perinatal é um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN) que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, caracterizado por privação de oxigênio (hipóxia) e distúrbio perfusional (isquemia), com repercussões sistêmicas múltiplas. Dentre os órgãos e/ou sistemas afetados pela asfixia destaca-se o sistema nervoso central, cujo envolvimento configura a chamada Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI)¹.

A EHI é a manifestação clínica da asfixia perinatal mais estudada e descrita na literatura, cujos sintomas, embora inespecíficos, envolvem, com frequência, a presença de convulsões, geralmente prolongadas e resistentes ao uso de fármacos antiepilépticos (FAE). Sarnat e Sarnat^{1,2,3} definiram um sistema de classificação de EHI em 3 estágios clínicos, segundo a gravidade. No estágio 1 o RN apresenta-se hiperalerta, com tremores grosseiros de extremidades, hiperatividade dos reflexos miotáticos, baixo limiar para o reflexo de Moro e tono muscular preservado. Neste estágio, o quadro clínico se resolve dentro da primeira semana, sem quaisquer medidas específicas. Algumas crianças podem persistir com hiperexcitabilidade por períodos maiores. No estágio 2, o RN apresenta-se letárgico, com discreta hipotonia, hipoatividade ou abolição dos reflexos arcaicos, podendo apresentar crises convulsivas. Neste estágio predomina a atividade parassimpática, com tendência à bradicardia e constrição pupilar. Pode ocorrer melhora ou comprometimento progressivo do estado de consciência. Normalmente o quadro clínico se mantém por mais de 14 dias, habitualmente ocorrendo alguma melhora ao final da primeira semana. O estágio 3 se caracteriza por coma com hipotonia global ou posturas anormais, ausência de reflexos arcaicos e miotáticos e alterações da motricidade ocular extrínseca e intrínseca. Neste fase, pode haver alguma melhora do estado de consciência entre 12 e 24 horas após o parto, porém muitos neonatos continuam comatosos com progressão das convulsões para *status epilepticus*. Podem evoluir para o óbito e, entre os sobreviventes, ocorrem sequelas neurológicas relevantes.

Em países desenvolvidos, a asfixia neonatal afeta 3-5:1.000 nascidos vivos, com subsequente EHI moderada ou severa em 0,5-1:1.000. Trata-se de um dos maiores problemas mundiais, provocando óbito em 10-60% das crianças afetadas, sendo que no mínimo 25% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas a longo prazo⁴. Dentre os com encefalopatia severa, 60% morrem, e a maioria, senão todos os sobreviventes, são portadores de deficiências⁵.

Já nos países em desenvolvimento, a asfixia tem sido relatada em 9,7% das gestações de alto risco, com uma incidência de 31% de EHI na presença de asfixia perinatal¹. No Brasil, é a segunda causa de mortalidade neonatal, tanto no primeiro dia quanto na primeira semana de vida, sendo responsável por 18,3% e 16,7% dos óbitos nesses períodos, respectivamente⁶. A EHI é a causa mais frequente envolvida na etiopatogenia da paralisia cerebral, uma encefalopatia crônica infantil caracterizada por distúrbios motores de caráter não progressivo, levando a distúrbios de motricidade, tônus e postura, podendo ou não se associar à déficits cognitivos e sensoriais. Nos países em desenvolvimento, considerando-se todos os níveis de paralisia cerebral, a incidência estimada é de 7:1.000 nascidos vivos¹.

Embora a EHI seja uma importante causa de desabilidade e esteja associada à alta mortalidade no período neonatal, até recentemente, não era passível de intervenção terapêutica. Após instalada, a equipe assistente apenas poderia tratar as complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar danos. No entanto, estudos clínicos em crianças com evidência de hipóxia intraparto e encefalopatia moderada a severa demonstraram um modelo bifásico de morte neuronal. Esses estudos evidenciaram a presença de metabolismo cerebral oxidativo normal imediatamente após o nascimento, seguido por uma “falência energética secundária”, cujo grau está diretamente ligado ao desfecho (mortalidade e desenvolvimento neurológico)^{7,8}. Portanto, está demonstrado que existe uma “janela de oportunidade”, que corresponde ao intervalo de tempo entre a reanimação em sala de parto de um RN asfixiado e a fase secundária de alteração no metabolismo e lesão cerebral. Baseado na comprovação da existência desse período, passível de intervenção e do efeito sabidamente neuroprotetor da hipotermia^{9,10}, vários grupos de pesquisa se dedicaram ao estudo da hipotermia moderada prolongada como uma terapêutica promissora em RN com diagnóstico de EHI.

Muitas dúvidas acerca da segurança e da efetividade da hipotermia no tratamento da EHI no período neonatal foram levantadas nos últimos anos. No

entanto, diversos estudos mostraram que a mesma reduziu a ocorrência de desfechos desfavoráveis (morte e desabilidade) no RN, ao mesmo tempo que aumentou o número de sobreviventes saudáveis, sem causar efeitos adversos^{4,5,11,12,13,14,15}.

Fisiopatologia da EHI

Como este tópico foi explicitado, de maneira muito apropriada, em uma das revisões⁴, as informações a seguir foram traduzidas e parcialmente transcritas da mesma. Estudos clínicos e experimentais demonstram que a morte neuronal ocorre em duas fases após um insulto hipóxico-isquêmico global^{16,17,18}. Se o insulto é severo, há imediatamente uma “morte neuronal primária”, relacionada à hipóxia celular com exaustão dos estoques de energia celular (“primeira falha energética”). Após um período latente de pelo menos seis horas, inicia-se a chamada fase secundária de “morte celular tardia”¹⁹. Nesta fase, os mecanismos envolvidos na morte neuronal incluem edema citotóxico, falência mitocondrial, acúmulo de toxinas, ativação de morte celular (análoga ao desenvolvimento de apoptose), síntese de óxido nítrico, danos provocados por radicais livres e ação citotóxica por ativação da micróglia²⁰. A fase tardia é associada com encefalopatia e aumenta a atividade epileptogênica, sendo responsável por uma proporção significativa do total de células perdidas após insultos muito severos^{4,19}.

Em crianças com evidência de hipóxia intraparto e encefalopatia moderada a severa, estudos de ressonância magnética são consistentes com esse modelo bifásico de morte neuronal. Esses estudos demonstraram metabolismo cerebral oxidativo normal imediatamente após o nascimento, seguido por uma “falência energética secundária”, cujo grau pode ser considerado um fator preditor para o desfecho final (mortalidade e desenvolvimento neurológico)^{7,8}.

Existem mecanismos já postulados, segundo os quais a hipotermia é neuroprotetora. A hipotermia modifica as células programadas para apoptose, levando-as à sobrevivência²¹. Em porcos recém-nascidos, 12 horas de hipotermia leve após a reanimação reduziu significativamente o número de células apoptóticas, mas não o número de células necróticas⁹. Além disso, a hipotermia protege os neurônios através da redução da taxa metabólica cerebral, atenuando a liberação de

aminoácidos excitatórios (glutamato, dopamina), melhorando o dano isquêmico pela absorção de glutamato e diminuindo a produção de óxido nítrico e radicais livres¹⁰.

Vários modelos experimentais com animais a termo e pré-termo demonstraram que a redução da temperatura cerebral em 2 a 3°C imediatamente após um insulto hipóxico-isquêmico reduz o gasto energético, melhorando subsequentemente testes de performance e/ou reduzindo a perda histológica neuronal^{22,23,24}. Modelos de cálculo de temperatura sugerem que a diminuição da temperatura central dos recém-nascidos (RNs) abaixo de 35°C é necessária para produzir alguma redução de temperatura em estruturas cerebrais profundas²⁵.

A partir dessas constatações, várias publicações surgiram no intuito de reproduzir tais efeitos em RNs.

METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica foi realizada com base em publicações do tipo ensaio clínico randomizado e meta-análise nas bases de dados The Cochrane Library e PubMed. A procura foi realizada buscando-se por “Título, resumo ou palavra-chave”:

- 1) *“hypoxic ischaemic encephalopathy”*. Foram encontradas nove revisões da Cochrane, dentre elas uma pertinente à busca: *“Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy”*⁴. Também foram encontradas duas “outras revisões”, sendo uma delas pertinente: *“Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data”*¹¹.
- 2) *“hypoxic ischemic encephalopathy”*. Foram encontradas seis “outras revisões”, dentre elas três pertinentes à busca, sendo selecionada a mais recente: *“Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis”*¹³.

A partir destas revisões e meta-análises, utilizou-se o PubMed como ferramenta de busca para os estudos citados. Foram incluídos na análise três ensaios clínicos randomizados^{26,5,27} com forte qualidade metodológica e grande número de pacientes. Além disso, foi adicionado um ensaio clínico randomizado¹² de qualidade que, embora tenha sido interrompido devido ao acúmulo de evidências a favor do tratamento, realizava um método muito simples e prático de hipotermia.

Esta busca bibliográfica teve início em maio de 2011, sendo periodicamente repetida até janeiro de 2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ensaio clínico randomizados

*Cool-Cap Trial*²⁶

Trata-se do primeiro ensaio clínico com um número significativo de crianças. Este estudo incluiu 25 centros em 4 países (Nova Zelândia, Inglaterra, Estados Unidos e Canadá), totalizando 234 pacientes entre julho de 1999 a janeiro de 2002.

Os critérios de inclusão utilizados foram evidência de asfixia periparto, definida como: Apgar menor ou igual a 5 no décimo minuto de vida, necessidade de reanimação até pelo menos o décimo minuto de vida, ou acidose severa ($\text{pH} < 7,0$ ou $\text{BE} \leq -16 \text{ mmol/L}$) dentro da primeira hora após o nascimento. Adicionalmente, deveriam apresentar encefalopatia moderada ou severa (definida pelos critérios de Sarnat) ou evidências clínicas de convulsão, bem como alterações ao eletroencefalograma (EEG – voltagem moderada ou severamente anormal, convulsões).

O procedimento proposto consistia em resfriar a cabeça do RN através do uso de um equipamento (*Olympic Medical Cool Care System*) composto por um capacete no qual circulava água com temperatura entre 8 e 12°C. Concomitantemente, os pacientes eram mantidos em berço aquecido, sendo monitorizada a temperatura retal.

Os pacientes do grupo controle recebiam os cuidados-padrão de todo recém-nascido admitido em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, ou seja, eram mantidos em berço aquecido, com temperatura retal em torno de 36,8 a 37,2°C.

Avaliaram-se as seguintes complicações, nos dois grupos, durante os primeiros 7 dias de vida: arritmia cardíaca, trombose venosa, hipotensão, coagulopatia, alteração de função renal e/ou hepática, distúrbios hidroeletrólíticos, alterações hematológicas, acidose metabólica, necessidade de suporte ventilatório, infecção, hipoglicemia, dificuldade no controle térmico e alterações de pele. Não

houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, quanto a essas complicações.

Os desfechos analisados foram divididos em:

- Primários: mortalidade e desabilidade severa aos 18 meses. Como desabilidade severa foram considerados: Escala “*Gross Motor Function*” (GMF) entre 3 e 5, Escala “*Bayley mental developmental index*” (MDI) inferior a 70 ou dano visual cortical bilateral.

- Secundários: disfunção de múltiplos órgãos (pelo menos 3), epilepsia, desabilidades múltiplas (pelo menos duas das seguintes: GMF entre 3 e 5; MDI inferior a 70, epilepsia, dano visual cortical bilateral ou perda auditiva neurossensorial).

Ao avaliar tais desfechos, concluiu-se que a hipotermia não foi protetora naquelas crianças com alterações severas ao EEG, possivelmente pela gravidade da injúria. Porém, nos RNs com alterações menos relevantes ao EEG, houve melhora da sobrevivência sem desabilidades severas, demonstrada por uma redução maior que 50% em tais desabilidades aos 18 meses e de um melhor desempenho na Escala MDI.

NICHD Trial⁵

O ensaio conduzido pelo *National Institute of Child Health and Human Development* foi publicado alguns meses após o estudo anterior. Realizado em 15 centros nos Estados Unidos entre julho de 2000 e maio de 2003, contemplou 208 RNs.

Neste ensaio, a acidose severa, tal como definida no *Cool-Cap Trial*, era considerada critério de inclusão na evidência de asfixia periparto. Porém, caso a gasometria demonstrasse alterações limítrofes (pH entre 7,01 e 7,15 ou BE entre -10 e -15,9 mmol/L) ou não houvesse amostra de sangue disponível, critérios adicionais eram requeridos para definir asfixia: evidência de complicações perinatais (p.ex., prolapso de cordão), além de Apgar menor ou igual a 5 no décimo minuto de vida ou necessidade de reanimação até pelo menos o décimo minuto de vida.

Assim como no estudo anterior, os RNs deveriam apresentar encefalopatia moderada ou severa (definida pelos critérios de Sarnat) ou evidências clínicas de convulsão. Não foram utilizados critérios eletroencefalográficos.

O procedimento visava manter uma temperatura esofágica em torno de 33,5°C utilizando um cobertor (*Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero*) no qual circulava água, propiciando o resfriamento. O RN ficava envolvido nesse cobertor de forma a realizar hipotermia corporal total. Os pacientes do grupo controle recebiam os cuidados-padrão.

Foram avaliadas as seguintes complicações nos dois grupos durante o procedimento: arritmia cardíaca, acidose metabólica, sangramento, alterações de pele e taxa de mortalidade. Durante o período de internação, foram comparadas as prevalências de: hipotensão, arritmia cardíaca, coagulopatia, alteração de função renal e/ou hepática, distúrbios hidroeletrólíticos, necessidade de suporte ventilatório, infecção e hipoglicemia. Também foram avaliadas, por ocasião da alta, a modalidade de alimentação e o uso de FAE. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a essas complicações nos dois grupos.

Os desfechos primários analisados foram mortalidade e desabilidade severa aos 18 e 22 meses. Quanto ao grau de desabilidade, foram divididos em dois grupos: severa (Escala GMF entre 3 e 5, Escala MDI inferior a 70, surdez ou cegueira) e moderada (Escala GMF: 2, Escala MDI entre 70 e 84, déficit auditivo ou epilepsia).

Ao avaliar tais desfechos, concluiu-se que a hipotermia reduziu o risco de mortalidade ou desabilidade em todos os RNs com EHI, seja ela moderada ou severa. Ao contrário do *Cool Cap Trial*, os critérios de elegibilidade eram facilmente realizados, não sendo necessária a disponibilidade de um aparelho de EEG.

TOBY Trial²⁷

O *Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy* constitui-se no maior ensaio clínico que estudou a hipotermia em RNs. Incluía 42 centros em 5 países (Inglaterra, Israel, Finlândia, Hungria e Suécia). No período de dezembro de 2002 a novembro de 2006 foram avaliados 325 pacientes.

A hipotermia era induzida utilizando um cobertor (*TecoTherm TS 200, Tec-Com*) semelhante ao utilizado no *NICHD Trial*. Os pacientes do grupo controle também recebiam os cuidados-padrão.

Foram avaliadas as seguintes complicações nos dois grupos durante o período de internação: arritmia cardíaca, trombose venosa, hipotensão,

coagulopatia, sangramentos, hipertensão pulmonar, alteração de função renal, alterações hematológicas, necessidade de suporte ventilatório, infecção, enterocolite necrotizante. Os efeitos adversos foram similares nos dois grupos, sendo que os efeitos adversos sérios não foram associados à hipotermia.

Os desfechos analisados foram divididos em:

- Primários: mortalidade e desabilidade severa aos 18 meses. Para caracterizar desabilidade severa foram considerados os mesmos critérios utilizados no *Cool Cap Trial*.

- Secundários: mortalidade e desabilidade severa aos 18 meses (mesmos do desfecho primário), porém considerando outras alterações além daquelas descritas como desabilidade severa: paralisia cerebral, déficit auditivo, convulsões necessitando uso de FAE e microcefalia. Também avaliou a sobrevida sem anormalidades neurológicas, definida como: Escala GMF: 1, Escala MDI superior a 84, visão e audição normais.

Ao avaliar tais desfechos, concluiu-se que a hipotermia não reduziu significativamente a combinação mortalidade-desabilidade, mas resultou em melhora dos desfechos neurológicos nos sobreviventes.

ICE Trial¹²

Este estudo incluiu 28 centros em 4 países (Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos), avaliando 221 pacientes entre fevereiro de 2001 a julho de 2007.

Os critérios de asfixia utilizados foram os mesmos utilizados no *Cool-Cap Trial*, com exceção do limiar considerado no BE (utilizado $BE \leq -12$ mmol/L) e a idade gestacional (IG) – incluídos RNs com $IG \geq 35$ semanas. Além disso, os RNs deveriam também apresentar encefalopatia moderada ou severa (definida pelos critérios de Sarnat) ou evidências clínicas de convulsão. Este foi o único ensaio clínico, entre os aqui descritos, a incluir crianças com IG entre 35 e 36 semanas.

Esse ensaio clínico foi único, pois utilizou um método muito simples e prático para realizar a terapêutica: consistia em desligar o berço aquecido e, conforme necessidade de maior resfriamento, aplicar pás de gel refrigeradas no tórax, cabeça e ombros. Conforme fosse atingida a temperatura ideal, essas pás eram removidas – ou recolocadas, se necessário. Tal procedimento já era utilizado nos “times de

transporte”, uma vez que muitos desses bebês nasciam em centros distantes daqueles onde havia uma UTI neonatal disponível; portanto, necessitavam iniciar a hipotermia já durante o transporte, a fim de evitar a exclusão pela admissão após 6 horas de vida. Os pacientes do grupo controle eram mantidos conforme os cuidados-padrão.

Foram avaliadas as seguintes complicações nos dois grupos durante o período de internação: arritmia cardíaca, hipotensão, trombose venosa, coagulopatia, sangramentos, alteração de função renal e/ou hepática, alterações hematológicas, necessidade de suporte ventilatório, infecção, enterocolite necrotizante e mortalidade. Os efeitos adversos foram similares nos dois grupos.

Os desfechos analisados foram divididos em:

- Primários: mortalidade e desabilidade severa aos 24 meses. Como desabilidade severa foram considerados: Escala MDI de pelo menos 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média; Escala GMF entre 2 e 5; presença de paralisia cerebral, cegueira ou deficiência auditiva.

- Secundários: mortalidade e desabilidade severa (e seus componentes individuais) aos 24 meses, bem como sobrevida sem desabilidade. Os componentes individuais de desabilidade severa foram os seguintes: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, cegueira e deficiência auditiva. Definiu-se como sobrevida sem desabilidade a presença de Escala GMF: 0 e Escala MDI até 1 DP abaixo da média, ausência de cegueira e/ou surdez.

Ao avaliar tais desfechos, concluiu-se que a hipotermia não reduziu significativamente a combinação desabilidade severa e seus componentes individuais, porém houve uma diminuição significativa na mortalidade e houve um aumento da sobrevida livre de desabilidade.

Convém enfatizar que esse estudo planejava recrutar 300 RNs, no entanto, precisou ser interrompido devido ao acúmulo de evidências, naquele momento, a favor da hipotermia, levando os pesquisadores à responsabilidade ética de fornecer tratamento a todas as crianças.

Nas tabelas 1 e 2 encontram-se as características desses estudos.

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos

Estudo (Autor, Ano)	Hipotermia: Controles (n)	Método	Temperatura central alvo (°C)	Duração (horas)
Cool-Cap Trial (Gluckman et al, 2005)	116:118	Seletiva	34-35	72
NICHHD Trial (Shankaran et al, 2005)	102:106	Total	33,5	72
TOBY Trial (Azzopardi et al, 2009)	163:162	Total	33-34	72
ICE Trial (Jacobs et al, 2011)	110:111	Total	33-34	72

Tabela 2 – Características dos ensaios clínicos

Estudo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Desfecho primário	Desfecho secundário
Cool-Cap Trial	- evidência de asfixia periparto - EHI moderada/severa ou convulsão - alterações ao EEG - IG \geq 36 sem.	> 5,5 horas de vida, alta dose de FAE, alterações congênitas maiores, TCE grave, peso < 1.800 g, microcefalia, estatura > 2 DP, pacientes críticos	mortalidade e desabilidade severa aos 18 meses	disfunção de múltiplos órgãos (pelo menos 3), epilepsia, desabilidades múltiplas
NICHHD Trial	- evidência de asfixia periparto - EHI moderada/severa ou convulsão - IG \geq 36 sem.	> 6 horas de vida, alterações congênitas maiores, CIUR severa, pacientes críticos	mortalidade e desabilidade severa aos 18 e 22 meses	

Cont. Tabela 2 – Características dos ensaios clínicos

Estudo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Desfecho primário	Desfecho secundário
TOBY Trial	- evidência de asfixia periparto - EHI moderada / severa ou convulsão + - alterações ao EEG - IG ≥ 36 sem.	> 6 horas de vida, alterações congênitas maiores	mortalidade e desabilidade severa aos 18 meses	mortalidade e desabilidade severa (incluindo outras alterações) aos 18 meses, sobrevida sem anormalidades neurológicas
ICE Trial	- evidência de asfixia periparto - EHI moderada / severa ou convulsão - IG ≥ 35 sem.	> 6 horas de vida, peso < 2.000 g, anormalidades congênitas maiores, sangramento, necessidade de FiO ₂ > 80%, morte iminente	mortalidade e desabilidade severa aos 24 meses	mortalidade e desabilidade severa (e seus componentes individuais) aos 24 meses, sobrevida sem desabilidade

TCE: trauma craniocéfálico; CIUR: restrição de crescimento intrauterino.

Revisões sistemáticas e meta-análises

Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy⁴

Na tentativa de reunir a literatura disponível até então sobre o tratamento com hipotermia em RNs com EHI, em 2007 foi publicada uma revisão sistemática, que foi revisada em 2013. O objetivo principal dessa revisão foi o de avaliar os desfechos e efeitos adversos da hipotermia terapêutica. Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados; desses, seis eram estudos-piloto e os outros dois foram o *Cool-Cap Trial* e o *NICHD Trial*. Quatro estudos utilizaram resfriamento da cabeça, enquanto

os demais aplicaram resfriamento corporal total. O período de hipotermia foi de 72 horas, exceto em um que realizou o procedimento por um período de 48 horas.

Os critérios de inclusão foram a evidência de asfixia periparto associada à EHI, segundo os critérios de Sarnat, bem como ausência de anormalidades congênicas maiores reconhecíveis ao nascimento.

Os desfechos foram divididos em:

- Primários: mortalidade; atraso ou desabilidade maior no desenvolvimento neuropsicomotor; presença de paralisia cerebral, cegueira ou deficiência auditiva.

- Secundários: efeitos adversos da terapia (arritmia cardíaca, alteração de função renal, hipotensão, alterações hemograma e/ou ionograma, sepse), severidade da encefalopatia, alterações no EEG e/ou na ressonância magnética, convulsões, número de dias para iniciar a alimentação por via oral.

Do ponto de vista metodológico, de maneira geral, houve consistência entre os oito estudos, que analisaram 638 crianças. Isso foi particularmente verdadeiro para os dois maiores, o *Cool-Cap* e *NICHD Trial*, justamente os que mais pesaram na análise dos resultados. Após análise, concluiu-se que a hipotermia terapêutica proporcionou redução da mortalidade e das desabilidades aos 18 meses, com uma redução do risco relativo de 24% e do risco absoluto de 15%, com um NNT de 7.

Esta análise também evidenciou um aumento da trombocitopenia e hipotensão devido à hipotermia, no entanto, os benefícios em termos de sobrevida e desenvolvimento neurológico suplantaram os efeitos adversos a curto prazo.

Os autores da revisão, entretanto, fazem uma ressalva: embora os resultados encontrados fossem promissores, havia ainda, no momento da publicação, outros ensaios clínicos em andamento. Portanto, aguardar tais resultados seria de grande valor, uma vez que poderiam vir a contribuir com novas informações a respeito da efetividade e a segurança da hipotermia.

Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data¹¹

A revisão anterior, como os próprios autores enfatizaram, mostrou dados encorajadores a favor da hipotermia, mas a comunidade científica ainda aguardava os dados do *TOBY Trial*. Quando esse foi publicado, dispunha-se do terceiro grande

ensaio clínico mostrando efeito benéfico da hipotermia. Entretanto, tais benefícios diferiam entre os estudos, bem como sua significância, o que tornou necessário reunir todos os dados dos ensaios anteriores e analisá-los conjuntamente, para chegar a uma conclusão definitiva. Inclusive porque, conforme visto anteriormente, existiam pequenas diferenças entre os estudos.

Assim, em 2010, foi publicada a metanálise que reuniu o *Cool Cap Trial*, o *NICHD Trial* e o *TOBY Trial*, totalizando 767 crianças. Foram incluídos também outros 7 estudos, cuja informação sobre mortalidade era adequada, porém sem informações sobre o desenvolvimento neurológico, totalizando 1.320 crianças. Avaliando os três maiores ensaios clínicos, observou-se a semelhança nos critérios de inclusão.

Os desfechos, referentes à desabilidade, foram definidos do mesmo modo no *Cool Cap Trial* e no *TOBY Trial*: Escala MDI inferior a 70 ou Escala GMF entre 3 e 5 ou cegueira cortical bilateral. No *NICHD Trial*, foram definidos como Escala MDI entre 70 e 84 e, adicionalmente, Escala GMF: 2 ou perda auditiva ou epilepsia. Individualmente, todos mostraram redução da mortalidade e da desabilidade, porém, essa redução foi estatisticamente significativa somente no *NICHD Trial*. Assim, para analisar conjuntamente os dados de tais estudos, os desfechos foram divididos em:

- Primários: mortalidade e desabilidade aos 18 meses. Houve redução significativa na combinação entre ambos: 19% no risco relativo (RR 0.81, α : 95%, intervalo de confiança de 0.71 a 0.93, $p = 0.002$) e 11% no risco absoluto (RA -0.11, α : 95%, intervalo de confiança de -0.18 a -0.04) com NNT: 9 (α : 95%, intervalo de confiança de 5 a 25). Avaliando somente o quesito mortalidade (dez estudos), também houve redução significativa: 22% no risco relativo (RR 0.78, α : 95%, intervalo de confiança de 0.66 a 0.93, $p = 0.005$) e 7% no risco absoluto (RA -0.07, α : 95%, intervalo de confiança de -0.12 a -0.02) com NNT: 14 (α : 95%, intervalo de confiança de 8 a 47).

- Secundários: sobrevida com função neurológica normal, definida como Escala MDI superior a 84, visão e audição normais. Houve um aumento significativo no número de RNs normais: 53% no risco relativo (RR 1.53, α : 95%, intervalo de confiança de 1.22 a 1.93, $p < 0.001$) e 12% no risco absoluto (RA 0.12, α : 95%, intervalo de confiança de 0.06 a 0.18) com NNT: 8 (α : 95%, intervalo de confiança de 5 a 17). Também houve, entre os sobreviventes, redução das taxas de desabilidade

severa ($p = 0.006$), paralisia cerebral ($p = 0,004$), Escala MDI inferior a 70 ($p = 0.01$ para o escore mental e $p = 0.02$ para o escore psicomotor).

Como os estudos incluídos eram de alta qualidade metodológica, a meta-análise permitiu concluir que há alto nível de evidência de eficácia da hipotermia na EHI, com efeito terapêutico significativo (redução da mortalidade e desabilidade aos 18 meses). Portanto, concluiu-se que as mínimas diferenças entre os ensaios clínicos sugerem que a implementação da terapêutica depende mais de uma equipe bem treinada do que do método de hipotermia utilizado.

Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis¹³

Apesar de toda evidência acumulada, a revisão anterior ainda deixou algumas dúvidas. Havia clara evidência de benefício significativo na EHI moderada; no entanto, na EHI grave, embora também houvesse melhora, esta não era significativa. Entretanto, tal revisão não contemplava 3 ensaios clínicos recentes^{12,14,15}, o que tornou relevante a publicação da presente meta-análise em 2012, que totalizou 1.214 pacientes.

Todos os pacientes incluídos tinham menos de 6 horas de vida e apresentavam evidência de asfixia neonatal associada à encefalopatia moderada ou severa, além de IG ≥ 36 semanas (exceto o *ICE Trial*). Quanto ao método, quatro utilizaram hipotermia corporal total e três hipotermia seletiva, por 72 horas.

Foram utilizados, para definir desabilidades: diagnóstico de paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento (de pelo menos 2 DP abaixo da média nas seguintes escalas: MDI; combinação Bayley III, avaliação de Griffiths e quociente de Brunet-Lézine; Escala de desenvolvimento de Gesell Child; Teste de quociente de inteligência), cegueira e déficit auditivo.

Assim, para analisar conjuntamente os dados de tais estudos, os desfechos foram divididos em:

- Primários: mortalidade e desabilidade aos 18 meses. Houve redução significativa na combinação entre ambos: RR 0.76, α : 95%, intervalo de confiança de 0.69 a 0.84, $p < 0.001$.

- Secundários: os mesmos componentes do desfecho primário, incluindo sobrevida com função neurológica normal (definida como: ausência de paralisia cerebral, no máximo 1 DP abaixo das médias nos testes, visão e audição normais).

Houve aumento da taxa de sobrevivência com função neurológica normal: RR 1.63, α : 95%, intervalo de confiança de 1.36 a 1.95, $p < 0.001$. Avaliando o desfecho em relação à gravidade da encefalopatia, encontrou-se redução de risco na moderada e na severa, respectivamente: RR 0.67, α : 95%, intervalo de confiança de 0.56 a 0.81 com NNT: 6 e RR 0.83, α : 95%, intervalo de confiança de 0.74 a 0.92 com NNT: 7. Também foi analisada a severidade da encefalopatia e método de hipotermia com relação ao desfecho. Independentemente do método utilizado, houve redução do risco de morte ou desabilidade: RR 0.75, α : 95%, intervalo de confiança de 0,66 a 0.85 no resfriamento corporal total e RR 0.77, α : 95%, intervalo de confiança de 0,65 a 0.93 no resfriamento seletivo.

Tais resultados permitem concluir que a hipotermia melhora a sobrevivência e o desenvolvimento neurológico tanto nos bebês com encefalopatia moderada quanto nos com severa. Qualquer modalidade, seja seletiva ou total, é eficiente. E o mais importante, estabelece finalmente a necessidade de tornar a hipotermia uma terapêutica de rotina no cuidado desses RNs.

OUTRAS QUESTÕES

Apesar de toda evidência científica, alguns questionamentos ainda aguardam resposta. A primeira questão: é necessário realizar EEG como critério de inclusão? Parece não ser necessário. Embora sua realização seja recomendável, aliado ao exame neurológico, a fim de refinar a classificação de risco²⁸, o *NICHD Trial* não o utilizou e, mesmo assim, foi capaz de identificar – através de critérios clínicos e metabólicos – 62% dos pacientes com desfechos desfavoráveis, número semelhante ao do *Cool Cap Trial* (66%) e do *TOBY Trial* (53%)²⁹.

Outra dúvida importante, quanto aos três ensaios-clínicos anteriores, era em relação a possíveis efeitos adversos da hipotermia. Nesse sentido, a hipotermia, por exemplo, parece não ter influenciado a ocorrência de infecção. A incidência de sepse, nas crianças submetidas à hipotermia e nos controles, variou de maneira semelhante, entre 2 e 12%. Outra preocupação relevante se relacionava à possibilidade de aumentar o risco de sangramento. Embora tenha sido observada uma tendência maior de sangramento nesse grupo de crianças, não ocorreram complicações maiores quando comparadas a crianças normotérmicas²⁹.

Algumas questões ainda não puderam ser respondidas e necessitam estudos específicos. A principal delas diz respeito ao uso da hipotermia em crianças de

menor IG ou naqueles com estágio 1 de Sarnat. Também aguarda esclarecimento se a instituição precoce do procedimento traria um maior benefício aos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em muitos países, hospitais tem introduzido a hipotermia para tratamento de RNs com EHI. Em 2010, tal tratamento recebeu aprovação do *National Institute for Health and Clinical Excellence*, do Reino Unido, bem como do *International Liaison Committee on Resuscitation Guidelines*. No Brasil, o procedimento é recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria desde 2012. Até o momento não há publicações nacionais sobre o assunto.

Ao surgir uma nova terapia para determinada patologia, os profissionais da área procuram informar-se sobre o assunto; mais relevante ainda quando esta terapia é a única disponível para uma condição grave. Por isso, essa revisão se propôs a reunir os dados mais importantes e recentes sobre a hipotermia terapêutica, permitindo concluir que a mesma não só é segura, mas também eficaz em termos de redução da mortalidade e da ocorrência de sequelas, nesta população específica.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca LF, Xavier C, Pianetti G. *Compêndio de Neurologia Infantil*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011.
2. Diament A, Cypel S, Reed UC. *Neurologia Infantil*. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696–705.
4. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan;1:CD003311.
5. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz R a, Tyson JE, McDonald S a, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1574–84.
6. Ministério da Saúde (Brasil), Coordenação Geral de Informação e Análise Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade infantil no

- Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
7. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Nov;39(11):718–25.
 8. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol*. 1992 Apr;34(4):285–95.
 9. Edwards AD, Yue X, Squier M V, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Dec 26;217(3):1193–9.
 10. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem*. 1995 Oct;65(4):1704–11.
 11. Edwards a D, Brocklehurst P, Gunn a. J, Halliday H, Juszczak E, Levene M, 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 Feb 9;340(feb09 3):c363–c363.
 12. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Aug;165(8):692–700.
 13. Tagin M a, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson D a. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Jun 1;166(6):558–66.
 14. Simbruner G, Mittal R a, Rohlmann F, Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e771–8.
 15. Zhou W, Cheng G, Shao X, Liu X, Shan R, Zhuang D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):367–72, 372.e1–3.
 16. Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Dev Med Child Neurol*. 1992 Nov;34(11):1010–4.
 17. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the

- newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994 Dec;36(6):699–706.
18. Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, Amess PN, Aldridge RF, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 1996 Jul;40(1):6–14.
 19. Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke.* 1991 Apr;22(4):516–21.
 20. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000 Feb;5(1):3–16.
 21. Kida H, Nomura S, Shinoyama M, Ideguchi M, Owada Y, Suzuki M. The Effect of Hypothermia Therapy on Cortical Laminar Disruption following Ischemic Injury in Neonatal Mice. *PloS one.* 2013 Jan;8(7):e68877.
 22. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Tollefsbol G, Garcia D. Modest hypothermia provides partial neuroprotection for ischemic neonatal brain. *Pediatr Res.* 1994 Apr;35(4 Pt 1):436–42.
 23. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res.* 1997 Jul;42(1):17–23.
 24. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 1995 May;37(5):667–70.
 25. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JJ, Azzopardi D V, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatr Res.* 2000 Sep;48(3):351–6.
 26. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards a D, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663–70.
 27. Azzopardi D V, Strohm B, Edwards a D, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349–58.
 28. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2):351–7.

29. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr.* Mosby, Inc.; 2011 Feb;158(2 Suppl):e45–9.

2 ARTIGO DE PESQUISA 2

Hypothermia for neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: protocol application and controls comparison

Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica: aplicação de protocolo assistencial e comparação com controles²

Resumo

Objetivo: Desenvolver e aplicar um protocolo de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, comparando a morbimortalidade a curto prazo com um grupo controle histórico.

Métodos: Com base em revisão da literatura, desenvolveu-se e aplicou-se um protocolo de hipotermia terapêutica para tratamento de recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica que foram admitidos em uma UTI Neonatal, no período entre setembro de 2012 e março de 2013. O protocolo consistia em reduzir a temperatura axilar do recém-nascido a 33,2°C por um período de 72 horas. As variáveis clínicas durante a internação e os desfechos na alta (mortalidade, tempo de internação e presença de sequelas) foram comparados a um grupo controle histórico, cujos dados foram coletados de prontuários referentes ao período de 2003 a 2011.

Resultados: No período, seis recém-nascidos foram submetidos à hipotermia terapêutica, sendo seus resultados clínicos comparados com os obtidos em 18 recém-nascidos internados previamente, que constituíram o grupo controle. Os recém-nascidos submetidos à hipotermia apresentaram maior incidência de hipotensão ($p = 0,001$), alterações da coagulação ($p = 0,000$) e sangramento ($p = 0,001$) durante o procedimento, mas que não resultaram em eventos adversos maiores. A mortalidade foi menor no grupo de crianças submetidas à hipotermia ($p = 0,02$), bem como a presença de sequelas ($p = 0,04$).

²Será enviado à Revista Jornal de Pediatria. As normas dessa revista foram seguidas para formatação deste artigo.

Conclusão: A hipotermia terapêutica para tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, nesse pequeno grupo estudado, mostrou ser um procedimento seguro e eficaz, tendo reduzido significativamente a taxa de mortalidade e melhorado o neurodesenvolvimento, a curto prazo.

Palavras-chave: Hipóxia-Isquemia Encefálica; Hipotermia Induzida; Recém-nascido.

Abstract

Objective: To develop and implement a therapeutic hypothermia protocol in newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy, comparing the short term outcomes with a historical control group.

Methods: An hypothermia protocol was developed and applied in all neonates diagnosed with Hypoxic Ischemic Encephalopathy admitted to the NICU between September 2012 to March 2013. The hypothermia protocol consisted in reducing axillary temperature of the newborn to 33.2°C for a period of 72 hours. Outcomes were compared with a historical control group whose data were collected from medical records for the period 2003 to 2011.

Results: Six newborns underwent therapeutic hypothermia and their clinical outcomes were compared with 18 newborns admitted previously (control group). Hypothermia group had a higher incidence of hypotension ($p = 0.001$), coagulopathy ($p = 0.000$) and bleeding ($p = 0.001$) during the procedure but did not result in major adverse events. Mortality was lower in hypothermia group ($p = 0.02$) as well as the presence of disabilities in hospital discharge ($p = 0.04$).

Conclusion: Therapeutic hypothermia for treatment of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in newborn infants seems to be a safe and effective procedure having a significant impact in reducing the mortality rate and improving the neurodevelopmental in short term.

Keywords: Hypoxia-Ischemia, Brain; Hypothermia, Induced; Newborn.

Introdução

A asfixia perinatal é um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN) que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, caracterizado por privação de oxigênio (hipóxia) e distúrbio perfusional (isquemia), com repercussões sistêmicas múltiplas. Dentre os órgãos e/ou sistemas afetados pela asfixia destaca-se o Sistema Nervoso Central, cujo envolvimento configura a chamada Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI)¹.

A EHI é a manifestação clínica da asfixia perinatal mais estudada e descrita na literatura. Em países desenvolvidos, a asfixia neonatal afeta 3-5:1.000 nascidos vivos, com subsequente EHI moderada ou severa em 0,5-1:1.000. É uma condição associada a uma taxa de mortalidade elevada, que varia entre 10 a 60% e com alta prevalência de desabilidades nos sobreviventes^{2,3}. No Brasil, é a segunda causa de mortalidade entre os recém-nascidos (RNs), responsável por 18,3% dos óbitos que ocorrem no primeiro dia de vida e por 16,7% dos que acontecem ao final de 7 dias⁴. É também a principal causa envolvida na etiopatogenia da paralisia cerebral, uma encefalopatia crônica infantil que se caracteriza por distúrbios motores de caráter não progressivo, associada ou não a déficits cognitivos e sensoriais¹.

Embora a EHI seja uma importante causa de morbimortalidade no período neonatal, até recentemente não era passível de intervenção terapêutica. Uma vez instalada, a equipe assistente apenas poderia intervir sobre as complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar os danos. No entanto, nos últimos anos, estudos clínicos em crianças com evidência de hipóxia intraparto e encefalopatia moderada ou severa demonstraram um modelo bifásico de morte neuronal, revelando a presença de um período de metabolismo oxidativo cerebral normal imediatamente após o nascimento, antes de ocorrer a chamada “falência energética secundária”, cujo grau está diretamente ligado ao desfecho (mortalidade e desenvolvimento neurológico)^{5,6}. Baseado na comprovação da existência desse período ou “janela de oportunidade”, passível de intervenção, e do efeito sabidamente neuroprotetor da hipotermia^{7,8}, vários grupos de pesquisa se dedicaram ao estudo da mesma como uma terapêutica promissora no RN com diagnóstico de EHI.

Apesar das dúvidas acerca da segurança e da efetividade da hipotermia para tratamento da EHI no período neonatal os estudos mostraram que a mesma, sem

causar efeitos adversos maiores, reduziu a ocorrência de morte e incapacidades no RN, ao mesmo tempo em que aumentou o número de sobreviventes saudáveis^{2,3,9,10,11,12,13}.

Embora haja clara evidência científica, no Brasil ainda são poucos os serviços que contam com um protocolo de hipotermia terapêutica para tratar o RN portador de EHI. Este estudo teve por objetivo desenvolver e aplicar um protocolo de hipotermia terapêutica em RNs portadores de EHI, comparando a morbimortalidade a curto prazo com um grupo controle histórico.

Metodologia

Elaboração do protocolo

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com base em publicações do tipo ensaio clínico randomizado e meta-análise nas bases de dados PubMed e The Cochrane Library. A partir dessas revisões, utilizou-se o PubMed como ferramenta de busca para os estudos neles citados. Esta busca bibliográfica teve início em maio de 2011 e foi periodicamente atualizada até janeiro de 2013. A análise dos artigos permitiu concluir que os resultados positivos obtidos com a implementação da hipotermia, nesse grupo de crianças, depende muito mais de uma equipe bem treinada do que particularmente do tipo de método utilizado para realizar o resfriamento do RN⁹.

Assim, embasando-se em tais estudos, foi desenvolvido um protocolo para aplicação de hipotermia nos RNs portadores de EHI da Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Pacientes e método de estudo

Estudo quase-experimental (ensaio clínico não-randomizado), cuja amostra de conveniência foi formada por RNs ≥ 36 semanas de idade gestacional ao nascer, admitidos antes da sexta hora de vida na UTI Neonatal do HUSM, no período compreendido entre setembro de 2012 e março de 2013. Os critérios para inclusão no protocolo de hipotermia foram: a) a presença de asfixia periparto, comprovada por pelo menos dois dos seguintes: Apgar ≤ 5 no décimo minuto de vida;

necessidade de ventilação por pressão positiva iniciada ao nascimento e continuada por pelo menos 10 minutos; $\text{pH} \leq 7,0$ em qualquer amostra de sangue ou $\text{BE} \leq -12$ mEq/L (mmol/L) em amostra de sangue de cordão/arterial, dentro da primeira hora de vida e, b) a presença de convulsão ou encefalopatia moderada ou severa, segundo a classificação de Sarnat^{14,1,15}. Foram critérios de exclusão: peso ao nascer < 2.000 gramas, presença de anormalidades congênitas maiores, possibilidade de síndromes genéticas, sangramento ativo e a falta de consentimento dos pais e/ou responsáveis legais para utilização dos dados, no presente estudo.

No período descrito acima, seis RNs foram submetidos à hipotermia terapêutica (grupo de intervenção), cujo procedimento consistiu em reduzir a temperatura do RN até uma temperatura axilar média de 33,2°C (variando entre 32,7 e 33,7°C), correspondente a uma temperatura central de 33,5°C (ideal entre 33-34°C), a qual foi aferida utilizando termômetro eletrônico axilar da marca Incoterm®, com precisão decimal. Para tal, o RN foi mantido em berço aquecido desligado e, quando necessário, foram aplicadas bolsas de gel refrigerado no tórax, cabeça e ombros. A hipotermia foi mantida por 72 horas e, após esse período, o RN foi gradualmente reaquecido em uma taxa de 0,5°C/hora, através do acionamento do berço aquecido. Todos os cuidados habituais de terapia intensiva foram oferecidos ao RN simultaneamente ao procedimento de hipotermia e após o mesmo.

O grupo controle foi constituído a partir do banco de dados da Unidade, levando-se em conta os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para ingresso no protocolo de hipotermia. Foram selecionados, para revisão de prontuários, três vezes o número de participantes do grupo intervenção, ou seja, 18 crianças com diagnóstico de EHI internadas na Unidade antes do estabelecimento deste protocolo.

Este estudo foi aprovado pelo CEP, sob número: 02598612.1.0000.5346.

Variáveis estudadas e principais desfechos

A presença de hipotensão arterial sistêmica, arritmia cardíaca (bradicardia/taquicardia), acidose persistente, sangramento, plaquetopenia, alterações de coagulação (TP e TTP), alterações de pele e convulsões foram avaliadas, em ambos os grupos, em dois momentos distintos: nas primeiras 72 horas, correspondendo ao tempo de manutenção da hipotermia, e após esse

período. As demais variáveis: uso e tempo de ventilação mecânica ou CPAP, uso de inotrópicos, presença de disfunção renal e/ou hepática, hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos, ocorrência de sepse (precoce e tardia), hipertensão pulmonar persistente, trombose, presença de febre e uso de fármacos antiepiléticos (FAE) foram analisadas durante o período total de internação.

Os desfechos avaliados a curto prazo, ou seja, durante o período de internação (variando de 2 a 112 dias), em ambos os grupos, foram: mortalidade, tempo de internação e presença de sequelas. A existência de sequelas foi estabelecida com base no uso de FAE, na necessidade de alimentação por sonda orogástrica ou por gastrostomia e em alterações ao exame neurológico habitual, no momento da alta hospitalar. Além disso, no grupo submetido à hipotermia, adicionalmente ao exame neurológico habitual na alta hospitalar, também foi realizado o exame neurológico segundo o proposto por Dubowitz¹⁶, na idade pós-concepcional de 41 semanas. Neste mesmo grupo avaliou-se, ainda, os resultados de exames de imagem.

Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados através do software *Stata 10.0*. A aderência à normalidade das variáveis foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste *t* ou Teste de Kruskal Wallis, conforme a distribuição das variáveis contínuas e o teste Exato de Fisher, para variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas foram utilizadas medidas de tendência central (média ou mediana) e medidas de variabilidade (desvio padrão ou intervalo interquartil). Considerou-se como significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características maternas e neonatais

Foram incluídos para análise, neste estudo, 24 recém-nascidos, dos quais 6 foram submetidos ao protocolo de hipotermia (grupo intervenção) e 18 que

constituíram o grupo controle. As características gerais da população estudada estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características maternas e neonatais

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 6)	Grupo controle (n = 18)	p
Maternas			
Patologias*			
Sim [†]	1 (16,7%)	8 (44,4%)	0,22
Não	5 (83,3%)	10 (55,6%)	
Pré-Natal*			
Sim	6 (100%)	5 (27,8%)	0,009
Não	-	5 (27,8%)	
Ignorado	-	8 (44,4%)	
Procedência*			
HUSM	2 (33,3%)	11 (61,1%)	0,006
Outro hospital de Santa Maria	3 (50%)	0 (0%)	
Outro hospital fora de Santa Maria	1 (16,7%)	7 (38,9%)	
Tipo de parto*			
Vaginal	4 (66,7%)	12 (66,7%)	1,0
Cesáreo	2 (33,3%)	6 (33,3%)	
Neonatais			
Sexo*			
Masculino	4 (66,7%)	11 (61,1%)	0,8
Feminino	2 (33,3%)	7 (38,9%)	
Peso de nascimento (g) [‡]	3.185±480	3.128±528	0,4
Idade gestacional (semanas) [‡]	39,7±1,2	38,5±1,4	0,05
Sarnat*			
Moderado	2 (33,3%)	10 (55,5%)	0,34
Grave	4 (66,7%)	8 (44,4%)	0,72
Tempo de início do tratamento (horas)	5,2±1,0	-	

*Teste Exato de Fisher.

[†]Patologias encontradas: pré-eclâmpsia, obesidade, descolamento prematuro de placenta, asma, infecção do trato urinário.

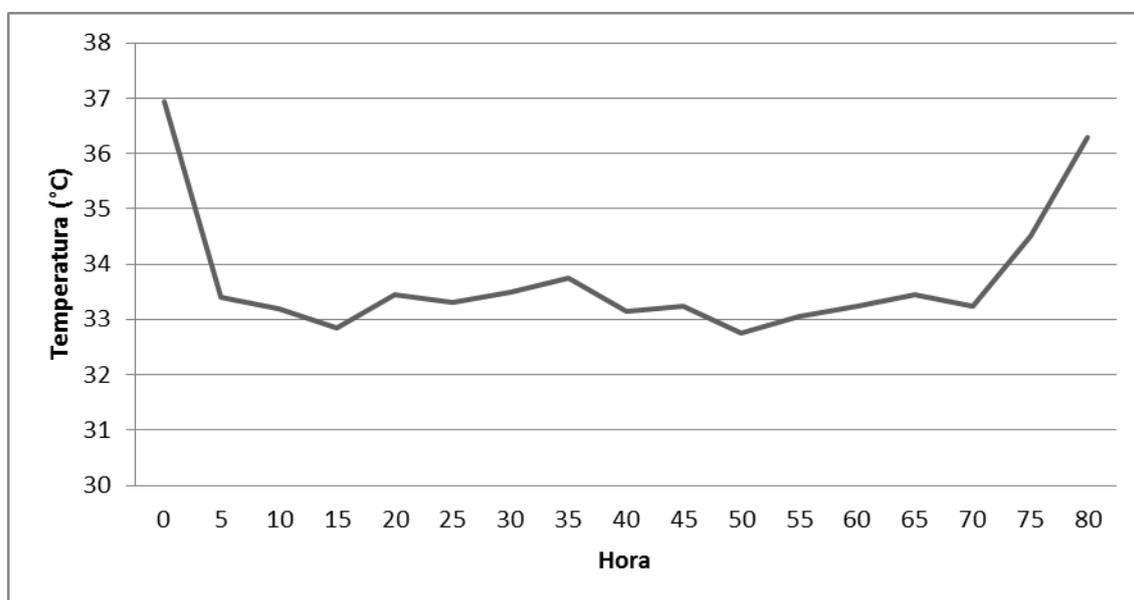
[‡]Teste *t* de Student.

Houve diferença entre os grupos apenas para a variável pré-natal e procedência materna. No grupo da hipotermia, 100% das mães realizaram pré-natal, comparado a 27,8% dos controles. Quanto ao local de nascimento, a maioria dos controles (61,1%) nasceu no HUSM, enquanto 66,7% do grupo hipotermia nasceram em outro hospital. Os RNs eram em mais de 60% do sexo masculino, com peso ao nascer maior que 3 kg e idade gestacional maior que 38 semanas. Em relação à classificação de Sarnat, 66,7% do grupo hipotermia foi classificado como grave contra 44,4% do grupo controle.

Controle da temperatura corporal dos recém-nascidos submetidos à hipotermia

A temperatura corporal média das seis crianças submetidas à hipotermia, nas 72 horas de manutenção do procedimento, está demonstrada na Figura 1.

Figura 1 – Média da temperatura corporal durante o procedimento de hipotermia terapêutica nos 6 recém-nascidos do grupo intervenção



Variáveis analisadas

A Tabela 2 apresenta algumas condições clínicas observadas durante todo o período de internação, em ambos os grupos. Não houve diferença entre os grupos

Tabela 2 – Condições clínicas apresentadas durante todo o período de internação, em ambos os grupos

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 6)	Grupo controle (n = 18)	p
Uso de ventilação mecânica*	6 (100%)	15 (83,3%)	0,28
Tempo de uso de ventilação mecânica (dias) [†]	7,5 (5-19)	9 (3-19)	0,94
Uso de CPAP*	3 (50%)	3 (16,7%)	0,10
Tempo de uso de CPAP (dias) [‡]	4,3±5,8	3±3,5	0,75
Uso de inotrópicos (dias) [‡]	6,5±2,9	7,1±4,1	0,39
Oligoanúria (diurese < 0,5 mL/kg/h por mais de 24 horas)*	1 (16,7%)	10 (55,6%)	0,1
Alterações hepáticas (TGO > 200 IU e/ou TGP >100 IU)*	3 (50%)	6 (33,3%)	0,46
Hipoglicemia (glicose < 40 mg/dL)*	2 (33,3%)	6 (33,3%)	1,0
Hipernatremia (Na ≥ 150 mEq/L)*	1 (16,7%)	2 (11,1%)	0,72
Hiponatremia (Na < 130 mEq/L)*	2 (33,3%)	3 (16,7%)	0,38
Hipercalemia (K > 5,5 mEq/L)*	4 (66,7%)	7 (38,9%)	0,23
Hipocalcemia (K < 3,5 mEq/L)*	4 (66,7%)	5 (27,8%)	0,09
Hipercalcemia (Ca > 11 mg/dL)*	2 (33,3%)	4 (22,2%)	0,59
Hipocalcemia (Ca < 7 mg/dL)*	1 (16,7%)	4 (22,2%)	0,78
Sepse precoce*			
Clínica	5 (83,3%)	14 (77,8%)	0,77
Com hemocultura positiva	1 (16,7%)	4 (22,2%)	0,77
Sepse tardia*			
Clínica	2 (33,3%)	4 (22,2%)	0,59
Com hemocultura positiva	2 (33,3%)	3 (16,7%)	0,38
Hipertensão pulmonar*	0 (0%)	3 (16,7%)	0,28
Trombose	0 (0%)	0 (0%)	-
Número de fármacos antiepilépticos usados durante a internação [‡]	2,2±0,8	2,3±1,1	0,42

Cont. **Tabela 2** – Condições clínicas apresentadas durante todo o período de internação, em ambos os grupos

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 6)	Grupo controle (n = 18)	p
Temperatura >37,2°C e <37,8°C*	6 (100%)	16 (88,9%)	0,39
Temperatura ≥37,8°C*	5 (83,3%)	16 (88,9%)	0,72
Número total de dias com febre [†]	9,5 (5-20)	14 (6-22,5)	0,44
Número de dias com temperatura >37,2°C e <37,8°C [†]	7 (3-13)	8,5 (3-13)	0,84
Número de dias com temperatura ≥37,8°C [†]	4 (2-5)	5 (1,5-11,5)	0,42

*Teste Exato de Fisher.

[†]Teste de Kruskal Wallis: valores expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis.

[‡]Teste *t* de Student.

quanto à necessidade de suporte ventilatório; uso de inotrópicos; alterações renais, hepáticas ou metabólicas; febre; ocorrência de sepse precoce ou tardia; hipertensão pulmonar; trombose e necessidade de FAE durante a internação.

A presença de hipotensão arterial sistêmica, arritmia cardíaca, acidose, sangramento, plaquetopenia, alterações de coagulação e de pele, analisadas em dois momentos distintos, estão descritas na Tabela 3.

Hipotensão ocorreu em 100% das crianças submetidas à hipotermia e em 22,2% dos controles ($p = 0,001$). Da mesma forma, todas as crianças submetidas à hipotermia tiveram alteração dos exames de coagulação, sendo que 66,7% dessas apresentaram sangramento ativo. No grupo controle, não foram observadas alterações nos exames de coagulação e em apenas uma criança (5,6%) foi evidenciado sangramento ativo ($p < 0,001$).

Após o período de 72 horas, a única variável clínica que diferiu estatisticamente entre os grupos foi a presença de plaquetopenia. No grupo hipotermia, 83,3% apresentaram contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mL, enquanto no grupo controle, 33,3% ($p = 0,03$).

Tabela 3 – Variáveis clínicas e laboratoriais analisadas nas primeiras 72 horas de vida (período correspondente ao procedimento de hipotermia) e após este período, em ambos os grupos

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 6)	Grupo controle (n = 18)	p
Hipotensão (PAM <40 mmHg)*			
Primeiras 72 horas de vida	6 (100%)	4 (22,2%)	0,001
Após 72 horas de vida	4 (66,7%)	7 (38,9%)	0,24
Bradycardia sustentada (FC < 80 bpm)*			
Primeiras 72 horas de vida	2 (33,3%)	1 (5,6%)	0,07
Após 72 horas de vida	0 (0%)	3 (16,7%)	0,28
Taquicardia sustentada (extrassítoles ventriculares)			
Primeiras 72 horas de vida	0 (0%)	0 (0%)	-
Após 72 horas de vida	0 (0%)	0 (0%)	
Acidose persistente (pH < 7,15 por mais de 3 horas)*			
Primeiras 72 horas de vida	2 (33,3%)	3 (16,7%)	0,38
Após 72 horas de vida	0 (0%)	3 (16,7%)	0,28
Sangramento*			
Primeiras 72 horas de vida	4 (66,7%)	1 (5,6%)	0,001
Após 72 horas de vida	2 (33,3%)	3 (16,7%)	0,38
Plaquetopenia (plaquetas < 100.000/mL)*			
Primeiras 72 horas de vida	3 (50%)	5 (27,8%)	0,31
Após 72 horas de vida	5 (83,3%)	6 (33,3%)	0,03
Alterações de coagulação (TP > 1,5 ou TTP > 60 s.)*			
Primeiras 72 horas de vida	6 (100%)	0 (0%)	0,000
Após 72 horas de vida	1 (16,7%)	0 (0%)	0,07
Alterações de pele [†]			
Primeiras 72 horas de vida	0 (0%)	0 (0%)	-
Após 72 horas de vida	0 (0%)	0 (0%)	

*Teste Exato de Fisher.

[†]Alterações de pele: presença de eritema, escleredema, cianose ou necrose do tecido celular subcutâneo.

Desfechos

A Tabela 4 apresenta os resultados relativos aos desfechos a curto prazo avaliados: mortalidade, presença de desabilidades e tempo de internação. As Tabelas 5 e 6 apresentam os mesmos desfechos em relação ao grau de EHI diagnosticada no momento da admissão.

1. Mortalidade:

A taxa de mortalidade geral foi menor no grupo hipotermia quando comparada com os controles (16,7% e 50%, respectivamente), embora sem diferença estatística. Analisando a mortalidade, segundo o grau de EHI diagnosticada na admissão, observou-se que, no grupo de crianças com EHI grave (Tabela 5), óbito ocorreu em uma das quatro crianças do grupo intervenção (25%) e em 100% (8) das do grupo controle ($p = 0,002$). Entre os RNs com EHI moderada (Tabela 6), não ocorreu nenhum óbito nos pertencentes ao grupo hipotermia; no grupo controle, foi registrado um óbito (10%).

Não houve associação entre aumento de temperatura corporal e um pior desfecho (óbito e/ou desabilidade), apesar do percentual de óbito ter sido menor no grupo submetido à hipotermia ($p > 0,05$) (Tabela 4).

2. Presença de desabilidades:

Quanto à presença de desabilidades (Tabela 4), no momento da alta hospitalar, observou-se exame neurológico normal em 40% das crianças (2) do grupo da hipotermia, enquanto 100% dos controles (9) mostraram alterações no mesmo ($p = 0,04$).

A tabela 7 descreve o exame neurológico segundo Dubowitz¹⁶, nas 6 crianças submetidas à hipotermia. Observa-se que em duas o escore total foi maior que 30,5 (escore ótimo).

Em relação ao uso de FAE e modalidade de alimentação na alta hospitalar (Tabela 4), não houve diferença entre os grupos. A grande maioria, em ambos os grupos, recebeu alta usando FAE e com alimentação por via oral.

Tabela 4 – Desfechos avaliados a curto prazo (na internação e alta hospitalar), em ambos os grupos

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 6)	Grupo controle (n = 18)	p
Convulsões*			
Primeiras 72 horas de vida	5 (83,33%)	16 (88,9%)	1
Após 72 horas de vida	2 (33,3%)	8 (53,3%)	0,63
Uso de FAE na alta*	4 (80%)	7 (77,8%)	1
Número FAE na alta	1	1	-
Tempo de internação (dias) [†]	37,8±18,4	31,4±11,3	0,21
Modalidade de alimentação na alta*			
Via oral	3 (60%)	7 (77,8%)	0,68
Sonda naso/orogástrica	1 (20%)	2 (22,2%)	
Sonda de gastrostomia	1 (20%)	0 (0%)	
Exame neurológico na alta*			
Normal	2 (40%)	0 (0%)	0,04
EHI de qualquer grau	3 (60%)	9 (100%)	
Óbito geral*	1 (16,7%)	9 (50%)	0,34
Óbitos nos pacientes que apresentaram Temperatura >37,2°C e <37,8°C*	1 (16,7%)	7 (43,7%)	0,35
Óbitos nos pacientes que apresentaram Temperatura ≥37,8°C*	1 (20%)	8 (50%)	0,34
Pacientes com EHI grave*			
N	4 (66,7%)	8 (44,4%)	0,72
Óbito nesse grupo	1 (25%)	8 (100%)	0,02

*Teste Exato de Fisher.

†Teste *t* de Student.

Quanto à presença de convulsões, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em quaisquer dos períodos analisados.

3. Tempo de internação:

O tempo médio de internação, em dias, foi de 37,8 ($\pm 18,4$) e de 31,4 ($\pm 11,3$) para o grupo intervenção e controle, respectivamente ($p > 0,05$).

Tabela 5 – Desfechos a curto prazo nas crianças com EHI grave (Sarnat) à admissão

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 4)	Grupo controle (n = 8)	p
Óbito*	1 (25%)	8 (100%)	0,02
Tempo de internação (dias)	38 \pm 13,1	-	-
Modalidade de alimentação na alta			
Via oral	1 (33,3%)		
Sonda naso/orogástrica	1 (33,3%)		
Sonda de gastrostomia	1 (33,3%)		
Uso de FAE na alta	3 (100%)	-	-
Exame de imagem alterado	2 (66,7%)	-	-
Convulsões			
Primeiras 72 horas de vida	3 (100%)	-	-
Após 72 horas de vida	2 (66,7%)		

*Teste Exato de Fisher.

Tabela 6 – Desfechos a curto prazo nas crianças com EHI moderada (Sarnat) à admissão

Variáveis	Grupo hipotermia (n = 2)	Grupo controle (n = 10)	p
Óbito*	0 (0%)	1 (10%)	1
Tempo de internação (dias) [†]	37,5±31	31,4±11	0,3
Modalidade de alimentação na alta*			
Via oral	2 (100%)	7 (77,8%)	1
Sonda naso/orogástrica	0 (0%)	2 (22,2%)	-
Sonda de gastrostomia	0 (0%)	0 (0%)	-
Uso de FAE na alta*	1 (50%)	7 (77,8%)	0,49
Exame de imagem alterado	0 (0%)	-	-
Convulsões*			
Primeiras 72 horas de vida	1 (50%)	9 (100%)	0,18
Após 72 horas de vida	0 (0%)	5 (55,6%)	0,45

*Teste exato de Fisher.

†Teste *t* de Student.**Tabela 7** – Resultado do exame neurológico (Dubowitz, 1998) obtido com 41 semanas de idade gestacional nas crianças submetidas à hipotermia terapêutica

Categorias	Escore ótimo	Pacientes					
		1	2	3	4	5	6
Tônus	≥9	10	6	2	10	0	3
Padrões de tônus	5	4	4	4	4	0	2
Reflexos	≥5	5	5	1	5,5	0	0
Movimentos	3	3	2,5	2	3	0	0
Sinais anormais	3	3	3	1	3	0	0
Comportamento	≥6	7	6,5	3,5	7	0	0
Total	≥30,5	32	27	13,5	32,5	0	5

Discussão

Nos últimos anos, esforços têm sido mobilizados no sentido de desenvolver uma terapia para a EHI. Desde 2007, quando foi disponibilizada a primeira revisão sistemática² sobre a hipotermia terapêutica, muito foi acrescentado ao conhecimento existente. Em tal publicação, pareciam promissores os benefícios em termos de sobrevida e desenvolvimento neurológico; entretanto, havia alguma evidência de que a hipotermia aumentaria a plaquetopenia e hipotensão. Como, naquele momento, importantes ensaios clínicos estavam ainda em andamento, os autores dessa revisão de 2007 faziam uma ressalva quanto à necessidade de aguardar os resultados dos estudos que estavam em curso.

Em 2010, foi publicada uma metanálise⁹ na qual havia clara evidência de benefício da hipotermia na EHI moderada; na EHI grave, embora também houvesse melhora, esta não era significativa. Tais dados foram esclarecidos definitivamente em 2012 com a publicação da metanálise mais recente¹¹ sobre o tema que, além de incluir os estudos contemplados na revisão anterior, acrescentava os mais recentes ensaios clínicos, totalizando 1.214 pacientes. Esse estudo permitiu concluir que a hipotermia é efetiva em termos de melhora de sobrevida e desenvolvimento neurológico tanto nas crianças com encefalopatia moderada quanto nos que apresentaram encefalopatia severa. Também concluiu que qualquer modalidade de hipotermia, seja seletiva ou total, é eficiente e, o mais importante, estabeleceu finalmente a necessidade de tornar a hipotermia uma terapêutica de rotina no cuidado desses RNs.

Por ser um tratamento estabelecido recentemente, ainda são restritos os serviços de Neonatologia, no Brasil, que incorporaram esse procedimento nos cuidados de rotina aos RNs portadores de EHI ao nascimento. Por esta razão, e devido à vasta evidência científica em prol do benefício de tal procedimento, o presente estudo foi desenvolvido. Neste estudo, utilizou-se um método simples de hipotermia, já descrito e utilizado com sucesso em um estudo anterior¹⁰. Para analisar a segurança do procedimento e os desfechos estabelecidos, os resultados obtidos foram comparados a um grupo de crianças não submetidas à hipotermia (grupo controle), de características clínicas homogêneas, internadas previamente no Serviço.

Neste estudo, houve maior incidência de hipotensão e plaquetopenia no grupo hipotermia, o que é consistente com os dados publicados na primeira revisão sistemática da literatura, quando o número de pacientes ainda era pequeno. Porém, no presente estudo, a presença de plaquetopenia foi maior nas crianças submetidas à hipotermia apenas após o período de procedimento, podendo-se inferir que provavelmente esteja relacionada a outros fatores que não somente à hipotermia. Outras condições clínicas observadas no grupo de intervenção, como hipotensão arterial sistêmica, sangramento e alterações de coagulação, não resultaram em eventos adversos maiores.

Todos esses fatores levam a crer que os resultados encontrados nos ensaios clínicos, nos quais não há diferença quanto à ocorrência de complicações clínicas importantes entre os grupos^{17,3,18,10}, são consistentes com uma adequada monitorização dos controles, fator este que deve ser levado em conta no caso da utilização de controles históricos.

Na análise dos desfechos clínicos e neurológicos, deve-se considerar que o presente estudo ainda não teve tempo para um acompanhamento a longo prazo; assim, os dados apresentados se referem apenas à avaliação realizada durante a internação hospitalar, diferente dos ensaios clínicos disponíveis na literatura, nos quais o seguimento das crianças ocorreu por um período mínimo de 18 meses. Acredita-se que esse fator pode ser responsável por não ter sido encontrada uma diferença estatística significativa para alguns dos importantes desfechos, uma vez que o período de estimulação e reabilitação não pode ser ainda analisado. Outra limitação relevante é o pequeno número de crianças submetidas ao procedimento.

Entretanto, apesar destas limitações, dois resultados devem ser destacados. Quando a análise foi refinada levando em conta a gravidade da encefalopatia, observou-se uma redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade no grupo de crianças com encefalopatia grave submetidas à hipotermia (75% de sobrevivência, contra 0%, no grupo controle). O segundo resultado importante a ser destacado diz respeito ao exame neurológico de Dubowitz, realizado nos pacientes submetidos à hipotermia no momento em que completavam 41 semanas de idade gestacional, bem como ao exame neurológico habitual, realizado na alta hospitalar. Das seis crianças, duas foram consideradas portadoras de encefalopatia moderada na internação e em ambas, os exames neurológicos foram considerados normais, inclusive com exames de imagem sem alterações.

Tais fatos são extremamente importantes, uma vez que demonstram que a hipotermia, procedimento seguro e relativamente simples, teve impacto não só na mortalidade, mas também contribuiu para aumentar a sobrevivência de crianças neurologicamente normais. Esta análise também foi objeto dos primeiros estudos publicados, quando o número de pacientes submetidos à hipotermia ainda era pequeno e apontava para diferentes graus de benefícios, na dependência da gravidade da encefalopatia. No entanto, com a inclusão de um número cada vez maior de crianças ficou evidente que a hipotermia traz benefício, independentemente do grau de acometimento neurológico.

Conclusão

A aplicação de um protocolo de hipotermia terapêutica para tratamento dos RNs portadores de EHI, no HUSM, mostrou viabilidade de execução, com importantes benefícios. Observou-se um impacto significativo na redução da mortalidade, apesar do pequeno número de crianças avaliadas. Acredita-se que a hipotermia terapêutica poderá influenciar positivamente o neurodesenvolvimento dessas crianças, reduzindo a ocorrência de sequelas, embora não tenha sido possível concluir sobre isso, devido ao curto tempo de seguimento.

Referências

1. Fonseca LF, Xavier C, Pianetti G. *Compêndio de Neurologia Infantil*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011.
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan;1:CD003311.
3. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz R a, Tyson JE, McDonald S a, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1574–84.
4. Ministério da Saúde (Brasil), Coordenação Geral de Informação e Análise Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde. *Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010*. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

5. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Nov;39(11):718–25.
6. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol*. 1992 Apr;34(4):285–95.
7. Edwards AD, Yue X, Squier M V, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Dec 26;217(3):1193–9.
8. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem*. 1995 Oct;65(4):1704–11.
9. Edwards a D, Brocklehurst P, Gunn a. J, Halliday H, Juszczak E, Levene M, 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 Feb 9;340(feb09 3):c363–c363.
10. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Aug;165(8):692–700.
11. Tagin M a, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson D a. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Jun 1;166(6):558–66.
12. Simbruner G, Mittal R a, Rohlmann F, Mucche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e771–8.
13. Zhou W, Cheng G, Shao X, Liu X, Shan R, Zhuang D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):367–72, 372.e1–3.
14. Diament A, Cypel S, Reed UC. *Neurologia Infantil*. 5^a ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
15. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696–705.

16. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr.* 1998 Sep;133(3):406–16.
17. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards a D, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663–70.
18. Azzopardi D V, Strohm B, Edwards a D, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349–58.

3 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, esforços têm sido mobilizados no sentido de desenvolver uma terapia para a EHI. Desde 2007, quando foi disponibilizada a primeira revisão sistemática (JACOBS et al., 2013) sobre a hipotermia terapêutica, muito foi acrescentado ao conhecimento existente. Em tal publicação, pareciam promissores os benefícios em termos de sobrevida e desenvolvimento neurológico; entretanto, havia alguma evidência de que a hipotermia aumentaria a plaquetopenia e hipotensão. Como, naquele momento, importantes ensaios clínicos estavam ainda em andamento, os autores dessa revisão de 2007 faziam uma ressalva quanto à necessidade de aguardar os resultados dos estudos que estavam em curso.

Em 2010, foi publicada uma metanálise (EDWARDS et al., 2010) na qual havia clara evidência de benefício da hipotermia na EHI moderada; na EHI grave, embora também houvesse melhora, esta não era significativa. Tais dados foram esclarecidos definitivamente em 2012 com a publicação da metanálise mais recente (TAGIN et al., 2012) sobre o tema que, além de incluir os estudos contemplados na revisão anterior, acrescentava os mais recentes ensaios clínicos, totalizando 1.214 pacientes. Esse estudo permitiu concluir que a hipotermia é efetiva em termos de melhora de sobrevida e desenvolvimento neurológico tanto nas crianças com encefalopatia moderada quanto nas que apresentaram encefalopatia severa. Também concluiu que qualquer modalidade de hipotermia, seja seletiva ou total, é eficiente e, o mais importante, estabeleceu finalmente a necessidade de tornar a hipotermia uma terapêutica de rotina no cuidado desses RNs.

Por ser um tratamento estabelecido recentemente, ainda são restritos os serviços de Neonatologia, no Brasil, que incorporaram esse procedimento nos cuidados de rotina aos RNs portadores de EHI ao nascimento. Por esta razão, e devido à vasta evidência científica em prol do benefício de tal procedimento, o presente estudo foi desenvolvido. Neste estudo, utilizou-se um método simples de hipotermia, já descrito e utilizado com sucesso em um estudo anterior (JACOBS et al., 2011). Para analisar a segurança do procedimento e os desfechos estabelecidos, os resultados obtidos foram comparados a um grupo de crianças não submetidas à hipotermia (grupo controle), de características clínicas homogêneas, internadas previamente no Serviço.

Neste estudo, houve maior incidência de hipotensão e plaquetopenia no grupo hipotermia, o que é consistente com os dados publicados na primeira revisão sistemática da literatura, quando o número de pacientes ainda era pequeno. Porém, no presente estudo, a presença de plaquetopenia foi maior nas crianças submetidas à hipotermia apenas após o período de procedimento, podendo-se inferir que provavelmente esteja relacionada a outros fatores que não somente à hipotermia. Outras condições clínicas observadas no grupo de intervenção, como hipotensão arterial sistêmica, sangramento e alterações de coagulação, não resultaram em eventos adversos maiores.

Todos esses fatores levam a crer que os resultados encontrados nos ensaios clínicos, nos quais não há diferença quanto à ocorrência de complicações clínicas importantes entre os grupos (AZZOPARDI et al., 2009; GLUCKMAN et al., 2005; JACOBS et al., 2011; SHANKARAN et al., 2005), são consistentes com uma adequada monitorização dos controles, fator este que deve ser levado em conta no caso da utilização de controles históricos.

Na análise dos desfechos clínicos e neurológicos, deve-se considerar que o presente estudo ainda não teve tempo para um acompanhamento a longo prazo; assim, os dados apresentados se referem apenas à avaliação realizada durante a internação hospitalar, diferente dos ensaios clínicos disponíveis na literatura, nos quais o seguimento das crianças ocorreu por um período mínimo de 18 meses. Acredita-se que esse fator pode ser responsável por não ter sido encontrada uma diferença estatística significativa para alguns dos importantes desfechos, uma vez que o período de estimulação e reabilitação não pode ser ainda analisado. Outra limitação relevante é o pequeno número de crianças submetidas ao procedimento.

Entretanto, apesar destas limitações, dois resultados devem ser destacados. Quando a análise foi refinada levando em conta a gravidade da encefalopatia, observou-se uma redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade no grupo de crianças com encefalopatia grave submetidas à hipotermia (75% de sobrevivência, contra 0%, no grupo controle). O segundo resultado importante a ser destacado diz respeito ao exame neurológico de Dubowitz, realizado nos pacientes submetidos à hipotermia no momento em que completavam 41 semanas de idade gestacional, bem como ao exame neurológico habitual, realizado na alta hospitalar. Das seis crianças, duas foram consideradas portadoras de encefalopatia moderada

na internação e em ambas, os exames neurológicos foram considerados normais, inclusive com exames de imagem sem alterações.

Tais fatos são extremamente importantes, uma vez que demonstram que a hipotermia, procedimento seguro e relativamente simples, teve impacto não só na mortalidade, mas também contribuiu para aumentar a sobrevivência de crianças neurologicamente normais. Esta análise também foi objeto dos primeiros estudos publicados, quando o número de pacientes submetidos à hipotermia ainda era pequeno e apontava para diferentes graus de benefícios, na dependência da gravidade da encefalopatia. No entanto, com a inclusão de um número cada vez maior de crianças ficou evidente que a hipotermia traz benefício, independentemente do grau de acometimento neurológico.

4 CONCLUSÕES

Com base na revisão bibliográfica realizada pode-se concluir que:

- A hipotermia é um tratamento efetivo em termos de redução da taxa de mortalidade e da ocorrência de sequelas nos recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica moderada ou severa;
- Qualquer modalidade de hipotermia, seja seletiva ou total, é eficiente;
- As mínimas diferenças observadas entre os ensaios clínicos sugerem que a implementação da hipotermia terapêutica está muito mais na dependência de uma equipe bem treinada do que propriamente do método utilizado;
- Há necessidade de tornar a hipotermia uma terapêutica de rotina no cuidado desses RNs.

Em relação à aplicação do protocolo de hipotermia nos RNs portadores de EHI, internados na UTI Neonatal do HUSM, foi possível concluir que:

- A aplicação do mesmo mostrou viabilidade de execução, com importantes benefícios;
- Trata-se de um procedimento seguro porque, embora os recém-nascidos submetidos à hipotermia tenham apresentado maior incidência de hipotensão, alterações de coagulação e sangramento durante o procedimento, isto não resultou em eventos adversos maiores;
- Houve um impacto significativo na redução da mortalidade, no grupo estudado;

- Duas crianças submetidas ao tratamento apresentaram exame neurológico normal, na alta hospitalar. Este achado sugere que a hipotermia terapêutica poderá influenciar positivamente o neurodesenvolvimento dessa população, reduzindo a ocorrência de sequelas.

Acredita-se que o presente estudo cumpriu seu objetivo como parte de um Programa de Mestrado Profissional, uma vez que viabilizou a implementação de um protocolo de hipotermia como uma terapêutica de rotina a ser utilizada no cuidado dos RNs com EHI internados na UTI Neonatal do HUSM. O HUSM é referência no atendimento da gestante e do RN de alto risco para uma importante e numérica população da região central do Estado do Rio Grande do Sul. A instituição deste protocolo de tratamento mostrou, além de viabilidade de execução, importantes benefícios à população em questão.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZZOPARDI, D. V et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. **N Engl J Med**, v. 361, n. 14, p. 1349-58, 1 out. 2009.

DIAMENT, A.; CYPEL, S.; REED, U. C. **Neurologia Infantil**. 5a. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

EDWARDS, A D. 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**, v. 340, n. feb09 3, p. c363-c363, 9 fev. 2010.

EDWARDS, A. D. et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 217, n. 3, p. 1193-9, 26 dez. 1995.

FONSECA, L. F.; XAVIER, C.; PIANETTI, G. **Compêndio de Neurologia Infantil**. 2a. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011.

GLOBUS, M. Y. et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. **J Neurochem**, v. 65, n. 4, p. 1704-11, out. 1995.

GLUCKMAN, P. D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. **Lancet**, v. 365, n. 9460, p. 663-70, 2005.

JACOBS, S. E. et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 165, n. 8, p. 692-700, ago. 2011.

JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD003311, jan. 2013.

ROTH, S. C. et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. **Dev Med Child Neurol**, v. 34, n. 4, p. 285-95, abr. 1992.

ROTH, S. C. et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. **Dev Med Child Neurol**, v. 39, n. 11, p. 718-25, nov. 1997.

SARNAT, H. B.; SARNAT, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. **Arch Neurol**, v. 33, n. 10, p. 696-705, out. 1976.

SHANKARAN, S. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. **N Engl J Med**, v. 353, n. 15, p. 1574-84, 13 out. 2005.

SIMBRUNER, G. et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. **Pediatrics**, v. 126, n. 4, p. e771-8, out. 2010.

TAGIN, M. A et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 166, n. 6, p. 558-66, 1 jun. 2012.

ZHOU, W. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. **J Pediatr**, v. 157, n. 3, p. 367-72, 372.e1-3, set. 2010.

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução CNS nº 196/1996)

As informações contidas neste documento, de consentimento livre e esclarecido foram fornecidas pela Médica Pediatra Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski, aluna do Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, sob supervisão/orientação da Profa. Dra. Angela Weinmann, com o objetivo de explicar de forma pormenorizada a natureza de sua pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e possíveis incômodos que possam vir a acarretar a seu (sua) filho (a). O projeto de pesquisa:

Título: Indução de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Objetivo: Realizar um tratamento com hipotermia (diminuição da temperatura do corpo) em bebês com uma doença chamada encefalopatia hipóxico-isquêmica (alterações no sistema nervoso central decorrentes da falta de oxigênio no cérebro no período próximo ou no momento do nascimento), avaliando os efeitos desse tratamento durante o período de internação.

Justificativa / Benefícios: A doença que seu (sua) filho (a) apresenta é muito grave e causa danos a vários órgãos do corpo. Um dos órgãos mais afetados é o cérebro. Esse tratamento é o único disponível para essa doença, já estando comprovado que ele poderá “salvar” áreas do cérebro que ainda não foram afetadas pela falta de oxigênio, ocorrida no nascimento.

Procedimentos: O tratamento consiste em diminuir a temperatura do corpo do bebê até um mínimo de 32,7 graus (temperatura da axila – embaixo do braço) por um período de 72 horas. Para isso, o bebê será mantido com seu berço ou incubadora desligada (sem emitir calor) e, se necessário, serão utilizadas bolsas de gel refrigeradas, aplicadas na pele da criança (iremos mostrar a vocês como são essas bolsas). Após essas 72 horas, a temperatura será aumentada de forma bem lenta (ligando o berço, utilizando roupas), até atingir 36,5 graus (temperatura habitual do bebê).

Riscos: A doença que seu (sua) filho (a) apresenta, por si só, é muito grave, podendo causar danos a vários órgãos (chamados “complicações”). Sabemos que o tratamento com hipotermia é seguro e está comprovado que não aumenta a chance de que o bebê tenha alguma complicação.

A participação de seu (sua) filho (a) neste projeto poderá ser suspensa a qualquer momento, sem prejuízo a sua pessoa. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido. Os dados desta pesquisa serão divulgados em meio científico, sem identificação dos envolvidos. Após 5 anos, os dados coletados na pesquisa serão

apagados do computador. Não haverá nenhuma remuneração por participar dessa pesquisa.

Mediante os esclarecimentos recebidos das médicas Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski e Angela Weinmann, eu, _____
_____ autorizo a participação de meu (minha) filho (a) _____ em sua pesquisa. Fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação acerca do tratamento e esclareci as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar.

Assinatura do Responsável

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito de pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo.

Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski

Profa. Dra. Angela Weinmann

Santa Maria, ____ / ____ / ____

Onde encontrar a pesquisadora:

Diretamente no ambulatório de Neurologia Pediátrica / UTI Neonatal do HUSM ou através do telefone 3220 8536 / 3220 8533.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM - Cidade Universitária - Bairro Camobi, Av. Roraima, nº1000 - CEP: 97.105.900 Santa Maria – RS. Telefone: (55) 3220-9362 – Fax: (55)3220-8009 Email: comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br. Web: www.ufsm.br/cep

Apêndice B – Termo de Confidencialidade**TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: Indução de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Pesquisador responsável: Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski, sob supervisão / orientação da Profa. Dra. Ângela Weinmann e da Dra. Ana Lúcia da Silva Silveira.

Instituição/Departamento: Hospital Universitário de Santa Maria / Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Telefone para contato: (55) 9994 4560

Local da coleta de dados: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

A pesquisadora do presente projeto se compromete a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HUSM. Concorde, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no computador pessoal da pesquisadora por um período de 5 anos, sob a responsabilidade da mesma. Após este período, os dados serão apagados.

Santa Maria, ____ / ____ / ____

Raquel Trautenmüller Kerber Binkowski

Apêndice C – Protocolo de Hipotermia

Paciente:

Leito:

SAME:

Data:

PROCOLO DE HIPOTERMIA

Critérios de inclusão (marcar):

A) Idade gestacional ≥ 36 semanas e ≤ 6 horas de vida;

B) Evidência de asfixia intraparto (≥ 2 critérios):

1. Apgar ≤ 5 no décimo minuto de vida;

2. Necessidade de ventilação por pressão positiva iniciada ao nascimento e continuada por pelo menos 10 minutos;

3. Na primeira hora após o nascimento: amostra de sangue: pH $\leq 7,0$ ou amostra de cordão ou arterial com BE ≤ -12 mEq/L (mmol/L).

C) Presença de EHI moderada a severa (Sarnat 2 ou 3), definida como (pelo menos 1):

presença de convulsões E/OU

presença de ≥ 1 sinais em pelo menos 3 das 6 categorias a seguir:

Categoria	Encefalopatia Moderada (Sarnat 2)	Encefalopatia Severa (Sarnat 3)
1. Nível de consciência	Letargia ()	Estupor ou coma ()
2. Atividade espontânea	Atividade diminuída ()	Abolida ()
3. Postura	Flexão distal, extensão de tronco ()	Descerebração (braços estendidos e rotados internamente, pernas estendidas e pés em flexão plantar forçada) ()
4. Tônus	Hipotonia (focal ou generalizada) ()	Flácido ()
5. <u>Reflexos primitivos</u> Sucção Moro	Fraca () Incompleto ()	Ausente () Ausente ()
6. <u>Sistema autonômico</u> Pupilas Frequência cardíaca Respiração	Mióticas () Bradycardia () Periódica ()	Midriáticas ou não reativas; desvio de olhar () Variável () Apnéia ()

Verificar se não preenche critérios de exclusão (marcar):

peso < 2.000 g;

malformações congênitas maiores (p.ex. hérnia diafragmática congênita);

anomalias congênitas sugestivas de anomalias cromossômicas ou outras síndromes que incluam disgenesia cerebral;

sangramento ativo;

não-consentimento dos responsáveis.

OBS: Hipertensão pulmonar (uso de óxido nítrico) não é contra-indicação ao procedimento.

Preparo para o procedimento:

1. Na sala de parto e durante o transporte, aquecer o RN (evitar superaquecimento).
2. Iniciar tão rápido quanto possível.
3. Monitoramento dos sinais vitais:
 - instalar probe esofágico (monitora a temperatura central): medida nariz-orelha-esterno (2 cm acima da linha intermamilar). Ao RX, deve estar situado entre a fúrcula esternal e a carina);
 - instalar probe cutâneo: na axila;
 - instalar monitoramento: ECG, manguito de PA e oxímetro.
4. Sondagem vesical de demora.
5. Providenciar acesso venoso seguro: cateterizar artéria E veia umbelicais e, se possível, também PICC.
3. Coletar exames laboratoriais: hemograma, hemocultura, eletrólitos, uréia, creatinina, TGO, TGP, TP, TTP, lactato, glicemia, CK e CK-MB.
4. NPVO (80 horas).

Procedimento:

1. Desligar o berço.
2. Monitoramento da temperatura: axilar e esofágica: a cada 15' nas primeiras 4 horas; a cada 1 hora nas próximas 8 horas; a cada 4 horas no restante do procedimento.
3. Se $T_{\text{central}} \geq 35,5^{\circ}\text{C}$ (ou $T_{\text{axilar}} \geq 35,2^{\circ}\text{C}$): aplicar bolsas de gel refrigerado no tórax, cabeça e/ou ombros. Devem ser removidas se T_{central} abaixo de $34,5 - 35^{\circ}\text{C}$ (ou T_{axilar} abaixo de $34,2 - 34,7^{\circ}\text{C}$)
 Se $T_{\text{central}} < 33,5^{\circ}\text{C}$ (ou $T_{\text{axilar}} < 33,2^{\circ}\text{C}$), aquecer o RN: touca, meias, luvas, "luvas com água morna".
 Sempre reaplicar bolsas de gel refrigerado se $T_{\text{central}} > 34^{\circ}\text{C}$ (ou $T_{\text{axilar}} > 33,7^{\circ}\text{C}$). **Objetiva-se manter, idealmente, $T_{\text{central}} = 33,5^{\circ}\text{C}$ ou $T_{\text{axilar}} = 33,2^{\circ}\text{C}$.**
4. Após 72h de hipotermia, iniciar reaquecimento: $0,5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ até $T_{\text{axilar}}: 36,5^{\circ}\text{C}$. Remover sonda de temperatura central após 6 horas do término do procedimento. Se ocorrer vasodilatação no reaquecimento (hipotensão), maneja-se inicialmente com bolus de SF.

OBS: A temperatura axilar é $0,3^{\circ}\text{C}$ a menos do que a central.

Manejo geral:

- **Manejo hídrico:** guiar pelo peso, creatinina, eletrólitos e diurese. Média 40-60 ml/kg/d. Se insuficiência renal: 30 ml/kg/d mais perdas quantificadas.
- **Ventilação mecânica:** procurar manter PaO₂: 45-75 mmHg e PaCO₂: 35-55 mmHg.
- **Frequência cardíaca:** há diminuição de 14 bpm a cada 1°C de queda da temperatura. Então, a frequência cardíaca esperada é em torno de 80 e 100 bpm. Se a FC estiver na faixa normal, pode ser sinal de estresse e sedação insuficiente. Por outro lado, uma FC abaixo de 60 bpm não deve ser tolerada.
- **Sedação:** se sinais de estresse (FC >100bpm, fáscias de dor, irritabilidade) ou necessidade de ventilação mecânica, usar Fentanil, conforme rotina do serviço.
- **Exames laboratoriais:** diários (ou mais frequentemente, se alterados) → hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina, TGO, TGP, TP, TTP, glicose. Gasometria: de 6/6 horas (informar temperatura do RN ao laboratório através de etiqueta junto à amostra de sangue).

Manejo de situações específicas:

- **Convulsões:** Fenobarbital 20 mg/kg em 20' e repetir, se necessário, em 40-60', seguido de manutenção 5 mg/kg/dia. Se persistir, seguir rotina do serviço (Fenitoína...).
- **Suporte cardiovascular:** a hipotermia produz FC em torno de 100 bpm e PAM ≥ 40 mmHg. Se houver aumento da temperatura, pode haver hipotensão por vasodilatação. Então, se PAM < 40 mmHg:
 - SF 10-20 ml/kg e repetir SN;
 - Após, iniciar Dopamina 5-10 mcg/kg/min e/ou Dobutamina 5-10 mcg/kg/min (podendo aumentar ambas até 20 mcg/kg/min).
- **Sepse:** iniciar antibioticoterapia conforme indicação clínica.

Controle térmico no período de hipotermia:**Primeiras 4 horas (aferir T a cada 15 minutos):**

TEMPO	HORA	TEMP CENTRAL	TEMP AXILAR
15'			
30'			
45'			
1h			
1h 15'			
1h 30'			
1h 45'			
2h			
2h 15'			
2h 30'			
2h 45'			
3h			
3h 15'			
3h 30'			
3h 45'			
4h			

8 horas seguintes (aferir T de hora em hora):

TEMPO	HORA	TEMP CENTRAL	TEMP AXILAR
5h			
6h			
7h			
8h			
9h			
10h			
11h			
12h			

60 horas seguintes (aferir a cada 4 horas):

TEMPO	HORA	TEMP CENTRAL	TEMP AXILAR
16h			
20h			
24h			
28h			
32h			
36h			
40h			
44h			
48h			
52h			
56h			
60h			
64h			
68h			
72h			

Controle térmico no período de reaquecimento:**Período estimado de até 7 horas (aferir T de hora em hora):**

TEMPO	HORA	TEMP CENTRAL	TEMP AXILAR
1h			
2h			
3h			
4h			
5h			
6h			
7h			

Demais variáveis em estudo (aferir todas de 3/3 horas; apenas diurese será quantificada de 6/6h – ml/kg/hora):

Sinais vitais: Dia ___ / ___ / ___

Hora	PAM	FC	FR	SatO2	T*	Diurese
8:00 h						
11:00 h						
14:00 h						
17:00 h						
20:00 h						
23:00 h						
2:00 h						
5:00 h						

*Se durante período hipotermia / reaquecimento, não é necessário anotar novamente.

Exames laboratoriais / outros dados diários:

DATA				
Sódio				
Potássio				
Cálcio				
Hematócrito				
HGT / Glicemia				
Creatinina				
TGO				
TGP				
Plaquetas				
TP				
TTP				
Tipo de suporte ventilatório				
Tipo de alimentação				
Diurese (ml/kg/hora)				
CK / CKMB				
Lactato				
Gasometria (pH)				

Intercorrências	Data	Observações
Infecção		
Convulsão		
Alterações de pele		
Arritmia cardíaca		
Trombose		
Hipertensão pulmonar		
Outra		

Apêndice D – Instrumento de coleta de dados do grupo controle**Paciente:****SAME:****Data de nascimento / hora:****Data de internação / hora:****Critérios de inclusão (marcar):** A) Idade gestacional ≥ 36 semanas E peso $\geq 2.000g$;B) Evidência de asfixia intraparto (≥ 2 critérios): 1. Apgar ≤ 5 no décimo minuto de vida; 2. Necessidade de ventilação por pressão positiva iniciada ao nascimento e continuada por pelo menos 10 minutos; 3. Na primeira hora após o nascimento: amostra de sangue: pH $\leq 7,0$ ou amostra de cordão ou arterial com BE ≤ -12 mEq/L (mmol/L).

C) Presença de EHI moderada a severa (Sarnat 2 ou 3), definida como (pelo menos 1):

 presença de convulsões E/OU presença de ≥ 1 sinais em pelo menos 3 das 6 categorias a seguir:

Categoria	Encefalopatia Moderada (Sarnat 2)	Encefalopatia Severa (Sarnat 3)
1. Nível de consciência	Letargia ()	Estupor ou coma ()
2. Atividade espontânea	Atividade diminuída ()	Abolida ()
3. Postura	Flexão distal, extensão de tronco ()	Descerebração (braços estendidos e rotados internamente, pernas estendidas e pés em flexão plantar forçada) ()
4. Tônus	Hipotonia (focal ou generalizada) ()	Flácido ()
5. <u>Reflexos primitivos</u> Sucção Moro	Fraca () Incompleto ()	Ausente () Ausente ()
6. <u>Sistema autonômico</u> Pupilas Frequência cardíaca Respiração	Mióticas () Bradicardia () Periódica ()	Midriáticas ou não reativas; desvio de olhar () Variável () Apnéia ()

Verificar se não preenche critérios de exclusão (marcar): malformações congênitas maiores (p.ex. hérnia diafragmática congênita); anomalias congênitas sugestivas de anomalias cromossômicas ou outras síndromes que incluam disgenesia cerebral; sangramento ativo.

Variáveis na internação:**1. Tipo de suporte ventilatório:**

1. Ventilação mecânica
2. CPAP
3. Cateter O2
4. Ar ambiente

Dias de vida	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º
Tipo de suporte														

Dias de vida	15º	16º	17º	18º	19º	20º	21º	22º	23º	24º	25º	26º	27º	28º
Tipo de suporte														

2. Hipotensão e uso de vasopressores:

1. PAM <40 mmHg
2. Uso de Dopamina
3. Uso de Dobutamina

Dias de vida	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º
PAM <40							
Dopa (dose)							
Dobuta (dose)							

Dias de vida	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º
PAM <40							
Dopa (dose)							
Dobuta (dose)							

Dias de vida	15º	16º	17º	18º	19º	20º	21º
PAM <40							
Dopa (dose)							
Dobuta (dose)							

Dias de vida	22º	23º	24º	25º	26º	27º	28º
PAM <40							
Dopa (dose)							
Dobuta (dose)							

3. Alteração renal:

- Oligúria ou anúria: débito urinário < 0,5 mL/kg/hora por mais de 24 horas (marcar X se presente).

Dias de vida	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º
Oligúria/anúria														

Dias de vida	15º	16º	17º	18º	19º	20º	21º	22º	23º	24º	25º	26º	27º	28º
Oligúria/anúria														

4. Alteração hepática:

- TGO > 200 IU e TGP >100 IU (anotar o valor somente se alterado).

Dias vida	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º
TGO (valor)														
TGP (valor)														

Dias vida	15º	16º	17º	18º	19º	20º	21º	22º	23º	24º	25º	26º	27º	28º
TGO (valor)														
TGP (valor)														

5. Hipoglicemia:

- HGT < 40 mg/dL (anotar o valor somente se alterado).

16. Alterações de pele: marcar (numerar) se presente.

1. Eritema
2. Escleredema
3. Cianose
4. Necrose do tecido celular subcutâneo

Dias de vida	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º
Alt. pele														

Dias de vida	15º	16º	17º	18º	19º	20º	21º	22º	23º	24º	25º	26º	27º	28º
Alt. pele														

17. Alterações ao exame neurológico realizado mais próximo da alta (ou na alta, se relatado).

Quais / data:

18. Óbito: sim ou não.**Variáveis no momento da alta:****1. Tempo de internação:****2. Modalidade de alimentação:**

1. Via oral
2. Sonda oro / nasogástrica
3. Sonda de gastrostomia

3. Convulsões necessitando tratamento com fármacos antiepilépticos:

Quais: