UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**Avaliação da repercussão da hipotermia terapêutica passiva nos
aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes com
asfixia neonatal**

WALESKA RODRIGUES DA CUNHA PEREIRA

ORIENTADORA: PROF^a DR^a WALUSA ASSAD GONÇALVES FERRI

Ribeirão Preto, São Paulo

2021

WALESKA RODRIGUES DA CUNHA PEREIRA

**Avaliação da repercussão da hipotermia terapêutica passiva
nos aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes
com asfixia neonatal.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor**

Orientadora: Prof.^a Dr^a. Walusa Assad Gonçalves Ferri

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Pereira, Waleska Rodrigues da Cunha

Avaliação da repercussão da hipotermia terapêutica passiva nos aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes com asfixia neonatal. Ribeirão Preto, 2021.

111 p.: il.

Orientadora: Walusa Assad Gonçalves Ferri.

Tese de Doutorado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Versão original. Inclui bibliografia.

1. Asfixia neonatal. 2. Hipotermia terapêutica. 3. Ventilação mecânica. 4. Instabilidade hemodinâmica. 5. Desfecho neurológico. I. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Waleska Rodrigues da Cunha Pereira

Avaliação da repercussão da hipotermia terapêutica passiva nos aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes com asfixia neonatal.

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor**

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, que me deu a dádiva da vida, o presente de uma família maravilhosa, e a oportunidade de seguir o meu sonho de trabalhar com os meus queridos e pequenos guerreiros.

Aos meus pais, que são meus exemplos de seres humanos e minha inspiração; que sempre me apoiaram em todos os momentos; que me dão forças para lutar e alcançar meus objetivos; que sempre me mostraram que o amor e a união são a base de tudo!!! Amo vocês além da eternidade!!!

Ao meu irmão, que é acima de tudo meu melhor amigo, que sempre está ao meu lado; que me mostra todos os dias o verdadeiro sentido do amor e da amizade entre irmãos; que também é uma das minhas inspirações!!! Te amo infinito!!!

Ao meu namorado, que me apoiou em todas as etapas; que soube compreender quando não pude dar a atenção necessária; que esteve comigo nos momentos de vitórias e dificuldades!!! Te amo!!!

Aos meus sogros, que sempre tiveram palavras de força, ânimo e positividade; e que sempre me acolheram tão bem!!!

À minha cunhada e amiga, que sempre me incentivou a seguir meus objetivos e provar que os sonhos são possíveis!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Dra. Walusa Assad Gonçalves Ferri, que me deu a oportunidade de realizar esse trabalho e concretizar um dos meus sonhos, que é o Doutorado; obrigada pelos ensinamentos, pelos incentivos, pela paciência, pela amizade e pelo apoio incondicional; te admiro muito!!!

Aos funcionários do SAME do HC-FMRP-USP, que sempre estavam dispostos a ajudar e tornaram minha jornada mais fácil e tranquila!!!

À minha amiga Adriana Carnevale da Silva, que torce por mim e me deu dicas importantes durante todo o processo; obrigada pela amizade!!!

Às minhas amigas, Thaíssa Rodrigues Souza e Laryssa de Carli de Almeida Couto, que me ajudaram muito na coleta inicial dos dados; sou muito grata por todo esforço e ajuda dedicados a mim; sempre as guardarei em meu coração!!!

À Dra Ana Paula Andrade Hamad, que me auxiliou no desenvolvimento da parte neurológica do estudo, com muita paciência e interesse em contribuir com o nosso trabalho!!!

Ao Dr Rodrigo Fernandes Cury, que me ajudou a compreender os difíceis exames de poligrafia neonatal e eletroencefalograma; e a Dra Marina Estima Neiva Nunes, que também auxiliou na compreensão desses exames; sem vocês eu não teria conseguido terminar a análise dos dados!!!

Aos professores e doutores Fábio Carmona, Alessandra Kimie Matsuno e Fábica Pereira Martins Celini, que participaram da minha qualificação e me deram dicas valiosas para enriquecer o trabalho!!!

Ao estatístico Davi Casale Aragon, que foi de grande importância na análise estatística dos dados obtidos, além de contribuir com importantes sugestões para a melhor realização da pesquisa!!!

À Vera Lucia de Andrade Hamanaka, secretária da pós-graduação, que sempre esteve disponível desde o primeiro momento em que entrei nesse projeto, se tornando mais que uma amiga!!! Obrigada por toda a ajuda e paciência!!!

A todos os bebês e crianças incluídos nesse projeto, que além de me ensinarem muito sobre a patologia estudada, puderam contribuir para mais um passo na ciência; a todas as famílias que confiaram e entregaram seus preciosos filhos em nossas mãos, para que pudéssemos realizar o possível para a melhor evolução deles!!!

A todos os professores e colegas que fizeram parte da minha formação como médica pediatra e neonatologista, que sempre foi meu grande sonho!!!

A todos que trabalham comigo, exercendo essa profissão tão linda que é cuidar desses pequenos guerreiros!!!

Enfim, a todas as pessoas que de alguma forma estiveram presentes durante toda essa jornada, demonstrando amizade e tornando os caminhos mais suaves!!!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“A experiência humana não seria tão rica e gratificante se não existissem obstáculos a superar. O cume ensolarado de uma montanha não seria tão maravilhoso se não existissem vales sombrios a atravessar.”
(Helen Keller)

RESUMO

PEREIRA, W.R.C. Avaliação da repercussão da hipotermia terapêutica passiva nos aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes com asfixia neonatal [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2021.

Introdução: A asfixia neonatal é uma ocorrência frequente, grave, com grande impacto socioeconômico. O tratamento atual para a asfixia é a hipotermia terapêutica por 72 horas. A hipotermia terapêutica tem efeito neuroprotetor comprovado na literatura; e a indução passiva da mesma seria de grande valia, uma vez que é uma tecnologia de baixo custo, que poderia ser utilizada por hospitais com poucos recursos; entretanto, a segurança da mesma ainda não está bem documentada, e a ação dessa terapêutica em outros sistemas, como o coração e o pulmão, é pouco estudada, assim como os desfechos neurológicos dos pacientes submetidos ao resfriamento passivo em países em desenvolvimento.

Objetivo: Analisar a segurança e as repercussões da hipotermia terapêutica passiva nos aspectos cardiopulmonares e os desfechos neurológicos em recém-nascidos com diagnóstico de asfixia perinatal no serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Método: Foi realizado um estudo de coorte, retrospectivo, no período de maio de 2005 a maio de 2018. Os pacientes foram divididos em dois grupos: no período de janeiro de 2011 a maio de 2018 (tratamento de suporte associado a hipotermia passiva, 33,5°C) e no período de maio de 2005 a setembro de 2012 apenas tratamento de suporte de vida. Foram registrados dados clínicos sobre temperatura, número de distúrbios e bradicardias, parâmetros ventilatórios, uso de ventilação e oxigenioterapia, presença de choque (inclui dados sobre pressão arterial e diurese), necessidade de aminas vasoativas, mortalidade; laboratoriais como lactato, valores gasométricos, CK-MB, TGO, ureia, creatinina; para avaliação neurológica, foram utilizados alguns marcos de desenvolvimento, presença de crise convulsiva e epilepsia, necessidade de gastrostomia e traqueostomia, presença de alterações auditivas e oftalmológicas, diagnóstico de paralisia cerebral, registro do perímetro

cefálico, e exames de RNM, ultrassonografia, poligrafia neonatal e EEG para comparação entre os grupos.

Resultados: Foram selecionados 63 pacientes com quadro de asfixia neonatal que foram submetidos à hipotermia terapêutica passiva, e 29 que não foram submetidos. O método de hipotermia terapêutica passiva foi viável, mantendo a temperatura alvo de 33,5°C, que foi atingida com uma média de tempo de 350,68 (DP= $\pm$ 187,51) minutos de vida, sem distúrbios ou bradicardia significativas.

Não houve diferenças importantes em relação às variáveis analisadas em ambos os grupos quanto aos aspectos cardiopulmonares, mostrando que a hipotermia terapêutica não apresenta efeitos deletérios em relação a esses sistemas em paciente asfixiados.

Houve redução da mortalidade após introdução do protocolo, sendo de 11,1% no grupo da hipotermia e 41,4% no grupo da normotermia ($p < 0,01$). Em relação aos aspectos neurológicos, a hipotermia demonstrou melhora nos itens “alimentação”, sendo que 47,2% dos pacientes do grupo da hipotermia eram incapazes de se alimentar e no grupo da normotermia esse valor foi de 82,35% dos pacientes ($p = 0,02$); no item “compreensão funcional”, 40% dos bebês do grupo da hipotermia eram incapazes nesse item, enquanto esse número foi de 57,14% nos bebês do grupo da normotermia ($p = 0,02$); e “brincar com o companheiro”, sendo que 50% dos pacientes do grupo hipotermia eram incapazes de realizar essa função, e 62,50% eram incapazes no grupo da normotermia ($p = 0,02$).

Houve menor ocorrência de epilepsia no grupo da hipotermia (34,54% versus 100% no grupo da normotermia; $p < 0,01$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos achados de RNM, ultrassonografia, poligrafia neonatal e EEG.

Conclusões: A hipotermia terapêutica passiva é um método viável, seguro e eficaz. A aplicação da hipotermia terapêutica passiva reduziu a mortalidade e mostrou melhora no desenvolvimento neurológico, sendo superior ao não resfriamento; portanto, é recomendada a sua realização em serviços que não possuem o método de resfriamento ativo.

Palavras-chave: hipotermia terapêutica, asfixia neonatal, encefalopatia, ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica, desfecho neurológico.

ABSTRACT

PEREIRA, W.R.C. Evaluation of the impact of passive therapeutic hypothermia on cardiopulmonary and neurological aspects in patients with neonatal asphyxia [thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Ribeirão Preto School of Medicine; 2021.

Introduction: Neonatal asphyxia is a frequent, serious occurrence, with great socioeconomic impact. The current treatment for asphyxia is therapeutic hypothermia for 72 hours. Therapeutic hypothermia has a neuroprotective effect proven in the literature; and the passive induction of the same would be of great value, since it is a low-cost technology, which could be used by hospitals with few resources; however, its safety is still not well documented, and the action of this therapy on other systems, such as the heart and lung, is poorly studied, as well as the neurological outcomes of patients undergoing passive cooling in developing countries.

Objective: To analyze the safety and repercussions of passive therapeutic hypothermia on cardiopulmonary aspects and neurological outcomes in newborns diagnosed with perinatal asphyxia in the Neonatology service of the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo.

Method: A retrospective cohort study was carried out from May 2005 to May 2018. Patients were divided into two groups: from January 2011 to May 2018 (supportive treatment associated with passive hypothermia, 33.5°C) and in the period from May 2005 to September 2012 only life support treatment. Clinical data on temperature, number of dysthermias and bradycardia, ventilatory parameters, use of ventilation and oxygen therapy, presence of shock (including data on blood pressure and diuresis), need for vasoactive amines, mortality were recorded; laboratories such as lactate, gas values, CK-MB, TGO, urea, creatinine; for neurological evaluation, some developmental milestones were used, presence of seizure crisis and epilepsy, need for gastrostomy and tracheostomy, presence of auditory and ophthalmological changes, diagnosis of cerebral palsy, head circumference record, and MRI exams, ultrasound, neonatal polygraphy and EEG for comparison between groups.

Results: We selected 63 patients with neonatal asphyxia who underwent passive therapeutic hypothermia, and 29 who did not. The passive therapeutic hypothermia

method was feasible, maintaining the target temperature of 33.5°C, which was reached with an average time of 350.68 (SD = $\pm$ 187.51) minutes of life, without significant dysthermias or bradycardia.

There were no important differences in relation to the variables analyzed in both groups regarding cardiopulmonary aspects, showing that therapeutic hypothermia has no deleterious effects in relation to these systems in asphyxiated patients.

There was a reduction in mortality after the introduction of the protocol, with 11.1% in the hypothermia group and 41.4% in the normothermia group ($p < 0.01$). Regarding neurological aspects, hypothermia showed improvement in the items “food”, with 47.2% of the patients in the hypothermia group unable to eat and in the normothermia group, this value was 82.35% of the patients ($p = 0.02$); in the item “functional comprehension”, 40% of the babies in the hypothermia group were incapable in this item, while that number was 57.14% in the babies in the normothermia group ($p = 0.02$); and “playing with the partner”, with 50% of the patients in the hypothermia group being unable to perform this function, and 62.50% were unable in the normothermia group ($p = 0.02$).

There was less occurrence of epilepsy in the hypothermia group (34.54% versus 100% in the normothermia group; $p < 0.01$). There were no significant differences between groups regarding MRI, ultrasound, neonatal polygraphy and EEG findings.

Conclusions: Passive therapeutic hypothermia is a viable, safe and effective method. The application of passive therapeutic hypothermia reduced mortality and showed an improvement in neurological development, being superior to non-cooling; therefore, it is recommended to perform it in services that do not have the active cooling method.

Keywords: therapeutic hypothermia, neonatal asphyxia, encephalopathy, mechanical ventilation, hemodynamic instability, neurological outcome.

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	11
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE FIGURAS	16
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	17
1- INTRODUÇÃO	20
2- JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	30
3- HIPÓTESE	31
4- OBJETIVO PRINCIPAL	31
5- OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	31
6- MATERIAL E MÉTODOS	32
6.1 – Desenho do estudo	32
6.2 – Critérios de inclusão	32
6.3 – Critérios de exclusão	33
6.4 – Aplicação do método de hipotermia terapêutica passiva	34
6.5 – Coleta de dados	36
6.6 – Tamanho amostral	36
6.7 – Variáveis analisadas	36
6.8 – Avaliações neurológicas	41
6.9 – Aspectos éticos	45
7- ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS	45
8- ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
9- RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
9.1 – Caracterização da amostra	46
9.2 – Viabilidade e segurança da técnica de hipotermia passiva	49
9.2.1 – Tempo para atingir temperatura alvo	50
9.2.2 – Ocorrência de distúrbios e bradicardias durante o resfriamento	53
9.3 – Análise dos aspectos cardiopulmonares durante a hipotermia	56
9.4 – Análise da segurança da hipotermia	64
9.5 – Análise das intercorrências clínicas intra-hospitalares associadas à asfixia neonatal nos diferentes grupos	69
9.6 – Análise dos aspectos neurodesenvolvimentais em longo prazo	73

10-	CONCLUSÃO	95
11-	CONFLITOS DE INTERESSE	95
12-	BIBLIOGRAFIA	95
13-	ANEXO	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estágios da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, segundo <i>Sarnat & Sarnat</i> (1976) ⁽²⁾	33
Tabela 2 - Características gerais dos neonatos asfixiados segundo o grupo hipotermia e normotermia	48
Tabela 3 - Caracterização do suporte ventilatório e índice PO ₂ /FIO ₂ do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas de vida, antes, durante e após o resfriamento	57
Tabela 4 – Caracterização das variáveis laboratoriais do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas de vida, antes, durante e após o resfriamento	59
Tabela 5 - Caracterização das variáveis clínicas do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas de vida, antes, durante e após o resfriamento	62
Tabela 6 – Diferença dos valores laboratoriais e clínicos entre os grupos de estudo nas primeiras 96 horas de vida	68
Tabela 7 – Frequência das intercorrências clínicas observadas nos pacientes dos diferentes grupos durante a internação hospitalar	70
Tabela 8 – Ocorrência de microcefalia segundo o grupo com 6, 12 e 18 meses	75
Tabela 9 - Ocorrência de traqueostomia, gastrostomia, epilepsia e desospitalização segundo o grupo	77
Tabela 10 – Ocorrência de alterações auditivas, oftalmológicas, ultrassonográficas e eletroencefalográficas aos 18 meses de vida, segundo grupo de estudo	81
Tabela 11 - Ocorrência de alterações eletroencefalográficas segundo o grupo de estudo.....	84
Tabela 12 - Avaliação da habilidade de execução dos marcos de desenvolvimento segundo o grupo aos 18 meses de vida	86
Tabela 13 - Descrição dos escores e padrões de lesão cerebral de acordo com a Ressonância Nuclear Magnética nos 2 grupos	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de inclusão dos grupos de estudo	47
Figura 2 – Distribuição da temperatura nos grupos hipotermia e normotermia nos primeiros quatro dias após asfixia	50
Figura 3 – Tempo para atingir a temperatura alvo nos pacientes submetidos à hipotermia terapêutica	51
Figura 4 - Frequência de episódios de distermias observados durante as 72 horas de hipotermia	54
Figura 5 – Número de episódios de bradicardia observados durante o protocolo de hipotermia	55
Figura 6 - Distribuição dos valores de pCO ₂ nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida	65
Figura 7 - Distribuição dos valores de lactato nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida	66
Figura 8 - Distribuição dos valores de CKMB nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida	67
Figura 9 - Fluxograma dos pacientes asfixiados dos diferentes grupos anteriormente analisados, que foram incluídos na análise desenvolvimental em longo prazo	74
Figura 10 – Estudos que avaliaram perímetro cefálico em pacientes asfixiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo	75
Figura 11 – Estudos que avaliaram presença de ostomias, diagnóstico de Paralisia Cerebral, hospitalização e epilepsia em pacientes asfixiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo	78
Figura 12 – Estudos que avaliaram ocorrência de alterações auditivas, oftalmológicas, ultrassonográficas e eletroencefalográficas aos 18 meses de vida, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo	82
Figura 13 – Estudos que avaliaram o desenvolvimento neurológico aos 18 meses de vida, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo	87
Figura 14 – Estudos que avaliaram a RNM em pacientes asfixiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIMS – *Alberta Infant Motor Scale*

BE – *Base excess*

BERA - *Brainstem Evoked Response Audiometry*

Bic – Bicarbonato

Bpm – Batimentos por minuto

BSDI – Pontuação das escalas de *Bayley* de desenvolvimento infantil

CID – Classificação Internacional de Doenças

CIF – Classificação Internacional de Funcionalidade

CK-MB – Creatinoquinase específica do músculo cardíaco

Creat - Creatinina

CRSM – Centro de Referência em Saúde da Mulher

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DP – Desvio padrão

ECO - Ecocardiograma

EEG - Eletroencefalograma

EHI – Encefalopatia Hipóxico-isquêmica

EV - Endovenoso

FC – Frequência cardíaca

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

FR – Frequência respiratória

FSIQ - Quociente de Inteligência em Escala Completa

G - Gramas

GB – Glóbulos brancos

GMFCS – *Gross Motor Function Classification System*

H - Horas

HA – Hipertensão arterial

HCRP – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

IC – Intervalo de confiança

IM – Intramuscular

IO – Índice de oxigenação

Kg - quilograma

LI – Limite inferior

LRA – Lesão renal aguda

LS – Limite superior

MAP – Pressão média de vias aéreas

Mcg - micrograma

MDI – Índice de desenvolvimento mental

N - Número

NCHS – *National Center for Health Statistics*

NICHD - *National Institute of Child Health and Human Development*

NIPS - *Neonatal Infant Pain Scale*

O2 - Oxigênio

OEA – Teste da orelhinha (Triagem auditiva neonatal)

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR - *Odds ratio*

PAM – Pressão arterial média

PC – Paralisia Cerebral

PCO2 – Pressão parcial de gás carbônico

PDI – Índice de pontuação psicomotora de desenvolvimento

PEDI – *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*

PEEP – Pressão positiva ao final da expiração

PI – Pressão inspiratória

PH – Potencial de Hidrogênio

PLIC – Membro posterior da cápsula interna

PO2 – Pressão parcial de oxigênio

p-valor – Valor considerado para análise estatística pelo Teste Exato de *Fisher*

QI – Quociente de inteligência

RCP – Ressuscitação cardiopulmonar

RN – Recém-nascido

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

RR – Razão de risco

SatO2 – Saturação de oxigênio

SFA – Sofrimento Fetal Agudo

T - Temperatura

TBG – Tálamo e gânglios da base

TGO – Transaminase glutâmico oxalacética

T1 e T2 – Sinais observados na RNM

Ti – Tempo inspiratório

US – Ultrassom

USP – Universidade de São Paulo

VM – Ventilação mecânica

WM – Substância branca

1. Introdução

A asfixia perinatal representa uma significativa causa de mortalidade e morbidade em recém-nascidos a termo e pré-termo tardios, sendo um problema de grande relevância em Neonatologia. Os eventos hipóxicos relacionados ao período intraparto podem resultar em Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) neonatal, definida como um distúrbio neurológico funcional evidente nos primeiros dias de vida do recém-nascido, caracterizado por um nível de consciência subnormal, com tônus e reflexos suprimidos, com ou sem crises convulsivas, frequentemente associado à insuficiência respiratória e à dificuldade de alimentação ⁽¹⁾.

A Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica é classificada como leve, moderada ou grave, conforme os critérios de *Sarnat & Sarnat* ⁽²⁾. Apesar dos avanços nos cuidados perinatais, a encefalopatia moderada a grave em recém-nascidos continua a ser uma causa importante de mortalidade e lesão neurológica aguda com incapacidades subsequentes em longo prazo do desenvolvimento neurológico, que incluem o aspecto cognitivo, neuropsicológico, e problemas educacionais e comportamentais ⁽¹⁾. Considerando tais fatos, atenção especial deve ser dada aos recém-nascidos asfixiados, a fim de reduzir a mortalidade e o risco de sequelas em longo prazo, o que representa um impacto importante no futuro da sociedade.

O tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica do recém-nascido deve ser realizado em centros de terapia intensiva e inclui medidas de suporte, como hemodinâmico, respiratório, nutricional e hidroeletrólítico, bem como o controle de crises convulsivas, que podem ocorrer em consequência do quadro.

A extensão da lesão cerebral após insulto hipóxico-isquêmico depende basicamente de um balanço entre os mecanismos causadores de lesão irreversível, como necrose neuronal e inflamação persistente, e proteção endógena (resposta de fase aguda, recuperação e reparo neuronal) ⁽³⁾.

Hipotermia terapêutica aplicada para encefalopatia hipóxico-isquêmica:

Há mais de uma década surgiram, inicialmente, evidências experimentais e, posteriormente, estudos clínicos de boa qualidade sugerindo que a hipotermia terapêutica reduz a lesão cerebral e melhora o desfecho neurológico de recém-

nascidos após insulto hipóxico-isquêmico ⁽³⁾. Os efeitos neuroprotetores da hipotermia envolvem a modulação de alguns mecanismos de lesão irreversível, como a inibição da cascata inflamatória, redução da produção de espécies reativas de oxigênio, redução da taxa metabólica com redução do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico, e algum efeito neuroprotetor endógeno ⁽³⁾.

Atualmente, a hipotermia terapêutica é reconhecida como o padrão de cuidados para o controle de lesões cerebrais em recém-nascidos a termo ou próximos do termo com EHI moderada a grave, sendo um dos únicos tratamentos neuroprotetores eficazes disponíveis ^{(4) (5) (6)}.

Segundo estudos relacionados a essa terapia, os recém-nascidos demonstraram uma redução na lesão cerebral, com consequente redução na mortalidade e melhora no desfecho neurológico aos 12 a 24 meses de idade, com efeitos mais favoráveis nas formas menos severas de EHI ⁽⁷⁾.

Em uma revisão de onze estudos controlados randomizados, a hipotermia terapêutica reduziu a mortalidade sem aumentar a incapacidade nos sobreviventes. Os benefícios na sobrevida e neurodesenvolvimento superaram os efeitos adversos em curto prazo da hipotermia, que são principalmente a bradicardia sinusal e o aumento significativo na trombocitopenia ⁽⁷⁾.

O melhor resultado em termos de prognóstico da hipotermia terapêutica parece ser no insulto moderado. Para recém-nascidos com encefalopatia grave, o real benefício tem sido questionado. Estudo multicêntrico do NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) evidenciou que os casos nos quais após 72 horas de hipotermia terapêutica persistiram sinais de EHI grave e exame neurológico alterado tiveram maior mortalidade ou morbidade no seguimento aos 18 meses de vida ⁽³⁾.

Portanto, continuam os questionamentos sobre a hipotermia em neonatos com encefalopatia grave, uma vez que pode ser menos benéfica, e seu uso possa retardar as ações paliativistas para neonatos com um prognóstico extremamente grave ⁽⁸⁾.

A hipotermia terapêutica deve ser iniciada até seis horas após o nascimento, pois estudos evidenciaram que essa é a janela terapêutica da agressão hipóxico-isquêmica. A hipotermia deve ser mantida por 72 horas, com rigorosa monitoração da temperatura corporal do recém-nascido. O reaquecimento deve ser gradual, com duração aproximada de seis horas ⁽³⁾.

Se não houver realização de hipotermia terapêutica no serviço onde o recém-nascido se encontra, este deve ser transferido para um centro em que esta opção de tratamento esteja disponível. Importante lembrar que o local deve apresentar disponibilidade de acompanhamento multidisciplinar e exames complementares específicos, como eletroencefalograma. Conforme estudo recente, o transporte neonatal inter-hospitalar na hipotermia terapêutica passiva é efetivo, seguro e necessário para a conformidade terapêutica ⁽⁹⁾. Entretanto, principalmente em países em desenvolvimento, o número de pacientes asfixiados é elevado e o número de vagas disponíveis em serviços de terapia intensiva neonatal é insuficiente.

Técnicas de resfriamento corporal:

Há duas técnicas de resfriamento corpóreo: a hipotermia seletiva da cabeça e a hipotermia corpórea total. A temperatura de resfriamento deve ser 34,5°C para seletiva de cabeça e 33,5°C para corpórea total; temperaturas inferiores a 32°C são menos neuroprotetoras e abaixo de 30°C há efeitos adversos sistêmicos graves ⁽³⁾.

Os ensaios clínicos encontraram efeitos semelhantes, utilizando resfriamento de cabeça seletivo com hipotermia sistêmica leve ou resfriamento total do corpo, sobre a morte e a incapacidade ⁽⁸⁾.

O resfriamento de cabeça seletivo com hipotermia sistêmica leve pode ser alcançado com capacetes de resfriamento ajustados ao redor da cabeça do bebê, com o objetivo de manter a temperatura da fontanela abaixo de 30°C. Uma temperatura retal de $34 \pm 0,5^\circ\text{C}$ é mantida com um aquecedor radiante servo-controlado. Este sistema é caro e trabalhoso, e pode produzir edema do couro cabeludo ou lesão da pele. Também é mais difícil manter a temperatura retal e há acesso limitado para realização de eletroencefalogramas ⁽⁸⁾.

O resfriamento total do corpo a uma temperatura retal de $33 \pm 0,5^\circ\text{C}$ pode ser conseguido com arrefecimento passivo, embalagens frescas e / ou cobertores de refrigeração comercialmente disponíveis. O resfriamento total do corpo é mais fácil de usar, menos caro, fornece acesso a eletroencefalogramas, e é mais provável que esteja disponível no hospital. Uma pesquisa recente relatou um uso de 65% do resfriamento corporal total, 25% do resfriamento seletivo da cabeça e uso de ambos em 10% dos centros pesquisados ⁽⁸⁾.

A indução da hipotermia pode ser passiva ou ativa, a depender da utilização ou não de dispositivos adicionais.

A hipotermia ativa pode, então, utilizar capacetes, cobertores de refrigeração e colchões térmicos. As marcas disponíveis de capacete são *Olympic Medical Cool Care System*, e de cobertor e colchão térmico são *Blanketrol II Hyper-Hypothermia System*, *Cincinnati Sub-Zero*, *Tecotherm TS 200*, *Tec-Com*, todos com custos elevados ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾.

A hipotermia passiva é realizada deixando o berço do recém-nascido desligado, com a exposição do neonato a uma temperatura ambiente de 23 a 25 graus; podem-se utilizar, ainda, compressas frias para se atingir a temperatura desejada. É o método mais acessível e barato disponível.

Ainda há experiência limitada com o tratamento da hipotermia em países de baixa e média renda. Uma das opções de hipotermia ativa é a utilização de materiais de mudança de fase (PCM), que parecem ser viáveis e seguros se utilizados em ambientes de UTI Neonatal, quando comparados aos equipamentos servo-controlados padrão, não requerem eletricidade, são biologicamente seguros para humanos, são de baixo custo, podem ser reutilizados quase infinitamente, e provavelmente fornecem uma temperatura de resfriamento mais estável do que outros métodos de baixa tecnologia, como o gelo, conforme demonstrado em um estudo prospectivo de intervenção que incluiu bebês no Vietnã, publicado em 2021 ⁽¹¹⁾.

Nesse estudo, o tempo para atingir a temperatura alvo foi maior em comparação com o ensaio usando equipamento servo-controlado (90 minutos no estudo do NICHD), porém foi percebida mais estabilidade e menos flutuação da temperatura no estudo com PCM. O estudo refere que é necessário controle humano rigoroso para o controle adequado da temperatura; sugere, ainda, que outros métodos de resfriamento de baixa tecnologia, como pacotes de gelo ou gel congelado, podem resultar em fortes flutuações de temperatura e tremores, com potencial perda de eficácia neuroprotetora ⁽¹¹⁾.

Um estudo recente realizado no Brasil incluiu 61 RN com EHI moderada e grave submetidos à hipotermia, usando pacotes de gelo para o resfriamento, e avaliou desfechos a curto prazo antes da alta; encontrou um tempo médio para atingir a temperatura alvo de 1,5 horas ($\pm 1,3$); a temperatura durante o resfriamento ideal foi de 33,5 C, sendo que 82,32% das medições estavam dentro da faixa de normalidade

da temperatura alvo; demonstrou, assim, que a hipotermia terapêutica utilizando dispositivos de baixo custo provou ser um método eficaz na ausência de disponibilidade de dispositivos servo-controlados ⁽¹²⁾.

Conforme um estudo de 2014, a hipotermia passiva pode ser usada em centros que não oferecem essa opção terapêutica ainda, usando métodos simples de resfriamento, sendo viável e segura ⁽⁵⁾, apesar de exigir maior supervisão da equipe de saúde devido aos riscos de distermias.

Segundo estudo europeu de 2013, o resfriamento passivo pode ser suficiente para induzir e manter a hipotermia; o resfriamento ativo é complexo, caro e frequentemente associado a um resfriamento inicial excessivo ⁽⁵⁾.

O padrão térmico deve ser controlado rigorosamente, uma vez que a hipotermia profunda e não controlada pode acentuar os efeitos colaterais, tais como hipertensão pulmonar, baixo débito cardíaco, arritmia, coagulopatia, distúrbios eletrolíticos e sepse. Também, tem sido mostrado em estudos experimentais que o resfriamento severo pode abolir qualquer efeito neuroprotetor da hipotermia terapêutica ⁽⁵⁾. Comparado ao estudo do NICHD ⁽⁶⁾, que utilizou hipotermia ativa, a idade no início do resfriamento e quando alcançou a temperatura alvo foi mais precoce no estudo europeu, que fez uso da hipotermia passiva, o que aumenta a neuroproteção ⁽⁵⁾.

A eficácia e a segurança do resfriamento passivo também foram avaliadas durante o transporte de recém-nascidos asfixiados. Foram avaliados 43 recém-nascidos transportados, 27 foram resfriados passivamente; desses, 20 chegaram com temperatura entre 32,5 e 34,5°C; apenas um deles apresentava temperatura abaixo do alvo. O tempo do nascimento à obtenção da hipotermia foi significativamente mais curto nos recém-nascidos resfriados passivamente, quando comparado aos não resfriados, durante o transporte. Não houve eventos adversos significativos relacionados ao resfriamento passivo. Nas conclusões do estudo, o resfriamento passivo durante o transporte resultou significativamente na obtenção mais precoce da hipotermia terapêutica efetiva, sem efeitos adversos significativos, representando uma alternativa barata e facilmente aplicada para garantir que os recém-nascidos que necessitem de transporte possam se beneficiar dessa terapia ⁽¹⁰⁾.

Entretanto, deve-se considerar que existem limitações acerca dessa terapêutica realizada de forma passiva, pois esta não utiliza tecnologia e depende de controle humano rigoroso. Uma grande preocupação é se a temperatura alvo da hipotermia

terapêutica é atingida de maneira adequada, e se ocorrem muitas distermias durante o período de realização do protocolo, o que poderia causar mais efeitos colaterais e não atingir o resfriamento ideal, prejudicando a evolução do paciente e, portanto, não sendo considerado o padrão ouro para hipotermia em pacientes com asfixia neonatal. Também há poucos dados sobre a aplicabilidade da hipotermia passiva em um hospital público brasileiro, com as características de superlotação e material humano reduzido característico dos serviços públicos nacionais.

Aspectos cardiopulmonares relacionados à hipotermia terapêutica:

Além das alterações neurológicas que são mais bem discutidas na literatura, um aspecto importante sobre a hipotermia terapêutica é o seu efeito sobre a função cardiopulmonar dos recém-nascidos asfixiados, que podem apresentar vários graus de falência respiratória ⁽¹³⁾.

O pulmão dos pacientes asfixiados já sofre agressões ventilatórias durante a reanimação neonatal, e manter a taxa metabólica basal diminuída pode reduzir a inflamação pulmonar e as sequelas posteriores.

Nos pacientes submetidos à ventilação mecânica, foi observado em estudos recentes que a oxigenação e a ventilação podem ser facilitadas durante a hipotermia, devido à redução da taxa metabólica basal e ao efeito do resfriamento sobre os mecanismos pulmonares ^{(14) (15)}.

Quando a temperatura central cai, a taxa metabólica diminui para 50 a 65% do normal; o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico diminuem na mesma porcentagem. Se a ventilação não for controlada adequadamente e ajustada com frequência de acordo com os gases sanguíneos, poderá ocorrer hiperventilação, com consequências adversas graves, já que a hipocapnia e a hiperoxia podem levar à vasoconstrição cerebral, comprometendo os resultados neurológicos ⁽¹⁷⁾. A redução do consumo de oxigênio aumenta seus níveis no sangue, o que pode levar a maior risco de lesão de reperfusão ^{(15) (16)}.

Segundo estudos, a aplicação de insuflação pulmonar adequada durante a reanimação neonatal parece ser uma abordagem interessante para alcançar um volume de ar no pulmão comparável a respirações espontâneas de bebês saudáveis, e devendo, portanto, ser monitorizada rigorosamente. Uma produção reduzida de CO₂

e uma melhora da oxigenação após RCP são relatadas na literatura, sem comprometer a complacência, e então permitindo a utilização de volumes correntes menores no curso da ventilação mecânica, reduzindo assim o risco de lesão pulmonar. Por outro lado, algumas vezes ainda são aplicados volumes correntes maiores em pacientes com hipóxia e acidose, ou são necessários por curtos períodos para manter um preenchimento pulmonar adequado e troca gasosa normal, devido a uma rigidez torácica induzida pela hipotermia ⁽¹³⁾.

Geralmente, na falta de disfunção respiratória ou cardiovascular grave devido à asfixia perinatal, as necessidades de oxigênio não aumentam significativamente durante o resfriamento ou são levemente superiores. Entretanto, há a possibilidade de evolução para hipertensão pulmonar persistente, embora alguns estudos não tenham encontrado essa complicação ⁽¹⁸⁾, sendo necessário o uso eventual de ventilação de alta frequência, óxido nítrico e suporte inotrópico à admissão, que normalmente é bem controlada, e não causa muita mudança no nível de suporte respiratório necessário durante a hipotermia ⁽¹³⁾. Alguns estudos de 2018 mostraram que a hipertensão pulmonar é comum em lactentes com EHI moderada e grave, porém a sua prevalência não foi diferente entre as crianças que receberam hipotermia e as que não receberam ⁽¹⁸⁾, e os desfechos foram semelhantes nas crianças com e sem hipertensão pulmonar. Já uma série de casos publicada no Canadá em 2015 encontrou que a hipertensão pulmonar persistente tem profundo impacto na oxigenação cerebral em recém-nascidos asfixiados a termo tratados com hipotermia nos primeiros dias de vida após o nascimento, podendo representar um fator de risco adicional para lesão cerebral nesses RN ⁽¹⁹⁾. Há relatos de diminuição do volume minuto devido à diminuição do drive respiratório e ao aumento do tempo inspiratório. Pode ser necessário, ainda, um maior tempo de ventilação, com diminuição da frequência respiratória e aumento do PCO₂. Alguns autores especulam que essas mudanças podem ser devido ao efeito de congelamento no controle respiratório medular ou à disfunção de múltiplos órgãos ou sistemas que se seguem ao evento hipóxico-isquêmico, ao invés do resfriamento corporal ⁽¹³⁾.

Um estudo de 2014 encontrou os seguintes resultados: FiO₂, MAP, IO e gradiente alvéolo-arterial diminuíram durante a indução da hipotermia e tenderam a aumentar no reaquecimento; a complacência estática e o volume corrente aumentaram durante

a indução da hipotermia e tenderam a diminuir no reaquecimento, porém sem diferença significativa ⁽¹⁹⁾.

Outras alterações metabólicas incluem aumento do metabolismo da gordura, levando a um aumento nos níveis de glicerol, ácidos cetônicos e lactato, o que pode causar acidose metabólica leve e distúrbios glicêmicos.

O risco imediato de efeitos colaterais como hipovolemia e distúrbios eletrolíticos é maior na fase de indução, exigindo ajustes frequentes na ventilação, sedação, uso de aminas vasoativas, administração de fluidos e eletrólitos. Esses riscos podem ser reduzidos por uma rápida indução da hipotermia, minimizando a duração dessa fase e alcançando a fase de manutenção tão rapidamente quanto possível. Por isso, torna-se importante avaliar o método de resfriamento utilizado. A fase de manutenção é caracterizada por um aumento da estabilidade do paciente, com menos risco de hipovolemia e perda de eletrólitos.

Já na fase de reaquecimento, a temperatura deve ser aumentada muito lentamente, pois o rápido reaquecimento pode causar distúrbios eletrolíticos, e alguns estudos sugerem que pode ocorrer até mesmo a perda de alguns ou até mesmo todos os efeitos protetores da hipotermia; um estudo mostrou que o rápido reaquecimento em pacientes com circulação extracorpórea desenvolveu até hipertermia cerebral grave em alguns pacientes ⁽²⁰⁾.

A hipotermia é complexa em relação aos aspectos cardiovasculares. Em circunstâncias normais, a hipotermia leve irá diminuir a frequência cardíaca e aumentar a contratilidade miocárdica em pacientes sedados e normovolêmicos. A hipotermia retarda o marcapasso atrial e a condução intracardíaca, levando assim à bradicardia sinusal branda, que normalmente não exige tratamento. Essas mudanças são consistentes com a diminuição da demanda metabólica e com a diminuição da temperatura.

A função sistólica vai melhorar, mas um leve grau de disfunção diastólica pode ocorrer em alguns pacientes. A pressão sanguínea permanece estável ou aumenta ligeiramente na maioria dos pacientes. Essa diminuição da frequência cardíaca deve ser tolerada, atentando-se para os valores normais de acordo com a temperatura do RN ⁽²⁰⁾.

Apesar desses dados, a hipotermia é frequentemente ainda vista como uma causa (potencial) de hipotensão e disfunção miocárdica. Uma das razões para isso é que a

hipotermia pode causar hipovolemia através de uma combinação de aumento do retorno venoso, ativação do peptídeo natriurético atrial, diminuição dos níveis de hormônio antidiurético, e disfunção tubular. O aumento no retorno venoso é causado pela constrição de vasos periféricos (particularmente em pele) devido a aumentos induzidos por hipotermia nos níveis de norepinefrina plasmática e ativação do sistema nervoso simpático. Isso leva a uma mudança no sangue das veias periféricas (pequenas) para as mais profundas veias e o compartimento central do corpo, aumentando o retorno venoso. Desta forma, a hipotermia pode induzir hipovolemia, que se não corrigida pode causar hipotensão, bem como depleção de eletrólitos e um aumento da viscosidade do sangue ⁽²⁰⁾.

No entanto, a hipotensão pode ser facilmente evitada ou corrigida prontamente. Assim, a presença de choque não deve ser considerada uma contraindicação para a realização da hipotermia, visto que este normalmente é controlado com facilidade e a terapêutica tem efeito neuroprotetor comprovado ^{(20) (21)}.

A disfunção de múltiplos órgãos é comum, e a disfunção cardiovascular, definida como evidência de isquemia miocárdica transitória ou hipotensão que exige um inotrópico por mais de 24 horas, é observada em 62% dos neonatos com um diagnóstico de EHI. A incidência relatada de instabilidade hemodinâmica em ensaios clínicos publicados varia de 33% a 77% em pacientes recebendo hipotermia terapêutica e de 25% a 83% no grupo controle. A abordagem terapêutica atual para cuidados hemodinâmicos concentra-se em melhorar os limiares de pressão arterial média arbitrária, independente da gravidade da lesão por asfixia, a complexidade do distúrbio hemodinâmico, ou o impacto da hipotermia e do reaquecimento ⁽²²⁾.

Foi realizado um estudo de revisão recente na Holanda sobre os efeitos da hipotermia terapêutica na função miocárdica dos RN asfixiados. No entanto, não foram encontrados estudos relevantes sobre os efeitos em longo prazo, e sim em curto prazo, limitando-se aos quatro primeiros dias após o nascimento dessas crianças. Possíveis efeitos benéficos de curto prazo foram apresentados em 4 dos 5 estudos identificados, que sugeriram uma diminuição dos biomarcadores cardíacos (peptídeo natriurético cerebral, troponina I, CK-MB) e da disfunção miocárdica avaliada por ECG, ECO e doppler tecidual em neonatos tratados com hipotermia terapêutica, em comparação com o grupo da normotermia. O possível efeito positivo da hipotermia na disfunção miocárdica é provavelmente resultado de uma redução no metabolismo

cardíaco, débito cardíaco e demanda de oxigênio durante o procedimento. O estudo destacou que a sensibilidade e especificidade da CK-MB podem ser menores, já que essa enzima pode ser influenciada por outros fatores, como lesão renal, idade gestacional, tipo de parto e peso ao nascer. A troponina parece ser o marcador mais confiável. Ainda nessa revisão, mostrou-se que cerca de 30 a 50% dos RN asfixiados apresentaram indícios de disfunção ventricular no ecocardiograma ⁽²³⁾.

Um estudo publicado em 2018 encontrou menores valores de CK-MB e troponina no grupo da hipotermia, e achados de ECG e ECO que sugerem menor disfunção miocárdica nesse mesmo grupo ⁽²⁴⁾.

Mais recentemente, na Austrália, estudos ecocardiográficos observaram um estado de baixo débito cardíaco e redução da perfusão miocárdica nesses pacientes. Com base nos dados limitados disponíveis, EHI grave juntamente com hipotermia terapêutica têm o potencial de complicar ainda mais uma circulação de transição neonatal já complexa. Os estudos descreveram mudanças na frequência cardíaca, pressão arterial e presença de hipertensão pulmonar. Nenhuma arritmia foi observada. Nenhum dos bebês necessitou de expansão de volume durante o reaquecimento. Seis crianças (18%) necessitaram de óxido nítrico inalado e 51% delas estavam em uso de inotrópicos no momento das avaliações iniciais. Foi observado que a função cardíaca melhorou significativamente entre as fases de resfriamento e reaquecimento. No final, o estudo questiona se as alterações encontradas nesses RN são simplesmente uma resposta adaptativa aos insultos sofridos, ou se a hipotermia terapêutica seria capaz de auxiliar nessa resposta, ao passo que diminui a demanda metabólica ⁽²⁵⁾.

Indubitavelmente, é de grande importância manter a estabilidade hemodinâmica nos pacientes asfixiados, objetivando otimizar o tratamento.

Desfechos neurológicos relacionados à hipotermia em asfixia neonatal:

De acordo com a CIF proposta pela OMS, a funcionalidade do indivíduo é resultante da interação entre sua condição de saúde, estruturas e funções fisiológicas, capacidade e desempenho nas atividades e participação social ⁽²⁶⁾.

Nos pacientes asfixiados, podem ocorrer diferentes graus de disfunção neurológica, desde alterações leves à paralisia cerebral, o que já está bem documentado na

literatura. Os distúrbios podem ser motores, cognitivos, psicossociais. Também podem ocorrer alterações auditivas, como surdez neurossensorial, e oftalmológicas, que podem evoluir até mesmo para cegueira. Todos esses déficits podem interferir de maneira significativa na qualidade de vida dessas crianças e de suas famílias. Assim, torna-se imprescindível fornecer o tratamento adequado para esses pacientes, objetivando minimizar essas sequelas citadas.

Para acompanhar essas crianças, são realizados retornos com a equipe de Neonatologia e de Neurologia Infantil, que faz o seguimento no Centro de Reabilitação Lucy Montoro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; também são realizadas avaliações multidisciplinares, com Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional. Quando necessário, os pacientes são encaminhados a outras especialidades, como Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Neurocirurgia. O seguimento é feito até que a criança apresente um neurodesenvolvimento normal, ou que seu acompanhamento seja possível em unidades de saúde primárias ou secundárias.

Diante das evidências apresentadas, conclui-se que a hipotermia terapêutica para pacientes asfixiados deve ser realizada; entretanto, ainda há questionamentos sobre a segurança e a efetividade de realizar o método passivamente, ou seja, com baixa tecnologia. As repercussões cardiopulmonares e a efetividade da hipotermia terapêutica passiva na prevenção de morte e sequelas neurológicas necessitam de maiores investigações.

2. Justificativa do Estudo

A hipotermia terapêutica ativa apresenta resultados comprovados na literatura, mas a passiva ainda é objeto de estudos. A hipotermia passiva é facilmente aplicável em centros de cuidados terciários de Neonatologia, representa baixos custos e torna o tratamento acessível para todos, inclusive para os países em desenvolvimento que apresentam limitações financeiras. O presente estudo se propôs a avaliar as repercussões cardiopulmonares dos pacientes que apresentaram Encefalopatia Hipóxico – Isquêmica moderada a grave em nosso serviço, que foram submetidos ao protocolo de hipotermia terapêutica passiva. Além disso, o projeto se propôs a avaliar o desenvolvimento neurológico desses mesmos pacientes, complementando e

enriquecendo o conhecimento sobre o impacto global da hipotermia terapêutica passiva na vida dessas crianças. Os resultados desse projeto poderão oferecer dados para que unidades neonatais que não possuem alta tecnologia se sintam estimuladas e seguras para realizar o método de resfriamento passivo.

3. Hipótese

A hipotermia terapêutica passiva é viável, segura, não apresenta efeitos deletérios sobre os aspectos cardiopulmonares nos pacientes asfixiados que foram submetidos a esse tratamento, e possui um efeito protetor em relação aos aspectos neurológicos.

4. Objetivo Principal

Analisar as repercussões da hipotermia terapêutica passiva nos aspectos cardiopulmonares em recém-nascidos com diagnóstico de asfixia perinatal no serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

5. Objetivos secundários

- 1 - Descrever a variabilidade de temperatura no resfriamento passivo e as dificuldades técnicas associadas à hipotermia terapêutica em recém-nascidos submetidos a este protocolo.
- 2 - Descrever a segurança da hipotermia terapêutica passiva, durante os períodos de resfriamento e reaquecimento.
- 3 - Analisar os desfechos neurológicos globais e específicos em longo prazo em recém-nascidos com diagnóstico de asfixia perinatal que foram submetidos ao protocolo de hipotermia terapêutica no serviço citado, comparando-os com os pacientes que não foram submetidos a esse tratamento.

6. Material e métodos

6.1 – Desenho do estudo:

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, no período de maio de 2005 a maio de 2018. Foram selecionados neonatos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave admitidos no HCFMRP-USP.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Pacientes submetidos ao protocolo de hipotermia terapêutica passiva no serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
- Pacientes que apresentaram asfixia neonatal, e que não foram submetidos ao tratamento hipotérmico no serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

6.2 - Critérios de inclusão:

Pacientes com diagnóstico de encefalopatia-hipóxico isquêmica, caracterizada pelos seguintes critérios diagnósticos:

- Idade gestacional maior ou igual a 36 semanas;
- Idade menor ou igual a 6 horas de vida;
- $\text{pH} \leq 7$ ou $\text{BE} \leq -16$ no sangue do cordão umbilical ou até 1 hora de vida ou pH entre 7,01 e 7,15 ou BE entre -10 e -15,9, ou ausência de gasometria na primeira hora de vida, na presença de (a) + (b):

(a) Apgar de 10º minuto ≤ 5 ou necessidade de suporte ventilatório até no mínimo o 10º minuto de vida

(b) algum evento perinatal agudo associado:

1. Desacelerações variáveis ou tardias (SFA);
2. Prolapso ou rotura de cordão;
3. Trauma ou hemorragia materna;
4. Rotura uterina;

- Avaliação neurológica: presença de crises convulsivas ou caracterização clínica de EHI moderada ou grave de acordo com os critérios de Sarnat & Sarnat ⁽²⁾ (vide tabela 1).

Tabela 1 - Estágios da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, segundo *Sarnat & Sarnat* (1976) ⁽²⁾.

PARÂMETRO	EHI LEVE	EHI MODERADA	EHI GRAVE
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	Hiperalerta	Letargia	Estupor ou coma
ATIVIDADE ESPONTÂNEA	Normal (ativo e reativo)	Diminuída	Abolida
POSTURA	Flexão distal suave	Flexão distal ou extensão completa dos membros	Descerebração
TÔNUS	Normal	Hipotonia focal ou generalizada	Flacidez
REFLEXOS PRIMITIVOS - SUCÇÃO - MORO	- Ativa ou pouco fraca - Exacerbado	- Fraca - Incompleto	- Ausente - Ausente
SISTEMA AUTONÔMICO - PUPILAS - FREQUÊNCIA CARDÍACA - RESPIRAÇÃO	- Midríase; reativas à luz - Normal ou taquicardia - Espontâneas; regulares	- Miose; reativas à luz - Bradicardia - Periódica	- Midríase; pouco reativas à luz ou fixas - Variável - Apneia

**** Considerar EHI moderada ou grave se houver um ou mais sinais em pelo menos 3 das 6 categorias.**

6.3 - Critérios de exclusão:

- Peso ao nascer menor que 1800g;
- Impossibilidade de inclusão nas primeiras 6 horas de vida;

- Malformações congênitas maiores (como hérnia diafragmática congênita com necessidade de ventilação mecânica, diagnóstico de cardiopatia congênita ou outra malformação maior associada);
- Anomalias congênitas sugestivas de anomalia cromossômica ou outras síndromes que incluam disgenesia cerebral;
- Hipertensão pulmonar grave (índice de oxigenação $\geq 25\%$);
$$IO = FiO_2 (\%) \times MAP / PaO_2$$
- Pacientes que foram retirados do protocolo de hipotermia antes de 72 horas de resfriamento;
- Para a análise do tempo em que o RN atingiu a temperatura alvo da hipotermia terapêutica e do número de distermias e bradicardias durante o protocolo, foram excluídos os RN provenientes do Centro de Referência em Saúde da Mulher (CRSM) de Ribeirão Preto, e que foram transferidos posteriormente para o HC-FMRP-USP, pois não houve a coleta adequada desses registros no serviço de origem.

6.4 – Aplicação do método de hipotermia terapêutica passiva:

O Protocolo de Hipotermia Terapêutica foi implementado na Neonatologia no HCFMRP-USP em janeiro de 2011.

A hipotermia terapêutica foi realizada segundo o PROTOCOLO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PARA RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA - Disciplina de Neonatologia – Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP (anexo):

A hipotermia foi aplicada segundo a técnica descrita abaixo:

O paciente que sofreu algum insulto asfíxico na sala de parto, e que necessitou de reanimação neonatal, deve ser transportado para a terapia intensiva neonatal aquecido, evitando o superaquecimento.

Após a avaliação do paciente, se este for considerado candidato à hipotermia segundo os critérios de inclusão do protocolo de hipotermia, o resfriamento corporal total deve ser iniciado nas primeiras 6 horas de vida, ou o quanto antes possível, com uma temperatura alvo de 33,5°C (+/- 0,5°C).

Antes do início do resfriamento, o probe esofágico deve ser instalado, e acoplado ao monitor multiparamétrico (*Dixtal* 2022). A posição do instrumento deve ser avaliada através da radiografia de tórax, e deve estar locado no terço distal do esôfago. Após a instalação do probe, a incubadora ou o berço aquecido devem ser desligados, e o paciente exposto ao ar ambiente (temperatura ambiente controlada entre 23 e 25°C). A temperatura corporal deve ser monitorada a cada 15 minutos nas primeiras 4 horas, de hora em hora nas 8 horas posteriores e a seguir a cada 4 horas, até 72 horas de vida. O resfriamento deve ser realizado respeitando a velocidade de resfriamento, 0,5°C/hora. Se essa velocidade de resfriamento for maior que a desejada, mecanismos de aquecimento devem ser acionados.

O paciente deve ser mantido em jejum, com acesso venoso central.

Deve ser realizada sedação se escala de NIPS>3. A sedação deve ser realizada com Fentanil 1 mcg/kg/h e a reavaliação realizada através da escala COMFORT a cada 24 horas. Essas duas escalas avaliam analgesia e sedação em RN.

Se o RN estiver sob ventilação mecânica, proporcionar gases aquecidos (temperatura na caçapa = 36,5°C).

Após 72 horas de vida, iniciar reaquecimento corporal gradual (aumento de 0,5°C por hora). Em 6 horas, deverá ser atingida temperatura corporal de 36,5°C.

Durante o resfriamento os seguintes exames devem ser realizados:

- Poligráfico à admissão no CTI;
- Ultrassom de crânio no primeiro dia de vida;
- Gasometria de 6 em 6 horas (corrigida pela temperatura corporal) – informar a temperatura do RN ao laboratório através da etiqueta no tubo que contém a amostra de sangue;
- Eletrólitos, hemograma e glicemia uma vez ao dia, ou mais, se necessário;
- Hemocultura à admissão;
- Coagulograma, função renal, TGO, CK-MB, lactato a cada 24 horas.

6.5 - Coleta de dados:

Foram selecionados os pacientes internados no HCFMRP-USP entre 2005 e 2018 com CID P20 (Hipóxia intrauterina), P21 (Asfixia perinatal) e P91.6 (Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica).

Após, foram revisados os prontuários e selecionados os pacientes que preencheram os critérios de inclusão de cada grupo.

6.6 - Tamanho amostral:

O tamanho amostral foi constituído por uma amostra de conveniência, dos pacientes nascidos e que estivessem atendendo aos critérios de inclusão, no período de maio de 2005 a maio de 2018.

6.7 - Variáveis analisadas:

➤ **Desfecho primário:** Redução do lactato e manutenção da pressão parcial de gás carbônico ($p\text{CO}_2$) em pacientes asfixiados submetidos ao protocolo de hipotermia terapêutica passiva.

➤ **Desfechos secundários:**

- Relativos ao método de resfriamento:

- Tempo para atingir a temperatura alvo da hipotermia terapêutica.
- Número de distermias registradas durante o protocolo de hipotermia (72 horas).
- Número de bradicardias registradas durante o protocolo de hipotermia (72 horas).

- Relativos aos aspectos cardiovasculares e neurológicos:

- Evolução dos parâmetros ventilatórios: pressão inspiratória (PI); pressão positiva expiratória final (PEEP); tempo inspiratório (Ti); fração inspirada de oxigênio (FiO_2); frequência respiratória (FR).
- Necessidade de ventilação de alta frequência.

- Tempo de ventilação mecânica.
 - Tempo de ventilação não invasiva.
 - Necessidade e duração da oxigenioterapia.
 - Necessidade de qualquer suporte respiratório ou oxigênio domiciliar.
 - Evolução da relação ventilação-perfusão (índice de oxigenação).
 - Evolução dos parâmetros laboratoriais: transaminase glutâmico oxalacética (TGO); creatinoquinase específica do músculo cardíaco (CK-MB); ureia; creatinina; valores gasométricos (pH; pO₂; pCO₂; bicarbonato; *base excess*; saturação de oxigênio).
 - Evolução da pressão arterial média e diurese.
 - Necessidade de utilização de aminas vasoativas: dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina, milrinone, vasopressina.
 - Mortalidade geral.
 - Desenvolvimento neurológico aos 18 meses.
 - Crises convulsivas clínicas e/ou eletroencefalográficas.
 - Presença de Epilepsia.
 - Necessidade de realização de gastrostomia e traqueostomia.
 - Alterações observadas nos exames de imagem, poligrafia neonatal e eletroencefalograma.
 - Presença de alterações auditivas e oftalmológicas.
 - Diagnóstico de Paralisia Cerebral.
 - Alterações de perímetro cefálico (microcefalia ou macrocefalia).
-
- Para o grupo que foi submetido à hipotermia terapêutica, foram coletados os dados, quando disponíveis, antes do resfriamento, com 24 horas de vida, 48 horas de vida, 72 horas de vida, e 24 horas após o início do reaquecimento. Para o grupo que não foi submetido à hipotermia, foram utilizados os mesmos tempos de vida.
 - Para análise neurológica, foram coletados os dados nas idades de 6, 12 e 18 meses, quando possível, ou o marco mais próximo às idades selecionadas na ocasião da avaliação, com variação máxima de 3 meses. Quando não foi possível coletar os dados em todos os marcos pré-definidos, foi considerada a última avaliação da criança em nosso serviço, para fins de análise estatística. Os dados referentes aos aspectos

neuroológicos foram colhidos de forma retrospectiva, através dos registros de avaliação do seguimento no Centro de Reabilitação Lucy Montoro – HCFMRP - USP. Todas as avaliações neurológicas foram realizadas pela equipe de neurologia infantil

➤ **Variáveis de ajuste:**

- **Variáveis pré-natais:** presença de hipertensão arterial materna; corioamnionite; uso de corticoide antenatal.
- **Variáveis pós-natais:** idade gestacional; peso de nascimento; sexo; Apgar de primeiro, quinto e décimo minutos; classificação da EHI de acordo com os critérios de *Sarnat & Sarnat* ⁽²⁾.
- **Variáveis ventilatórias e hemodinâmicas:** dados sobre ventilação e choque; uso de óxido nítrico.
- **Variáveis clínicas associadas:** presença de hemorragia pulmonar; sepse (precoce ou tardia, caracterizada pelo uso de antibiótico por 7 dias ou mais); alterações hepáticas e renais; óbito.
- **Variáveis neurológicas:** presença de crises convulsivas; diagnóstico de Paralisia Cerebral.
- **Variáveis para avaliar o método de hipotermia passiva:** variação de temperatura (axilar/esofágica).

Variáveis relacionadas ao pré-natal - Caracterização da amostra:

- **Hipertensão arterial materna:** foi considerada hipertensão materna crônica ou induzida pela gravidez, com ou sem edema e proteinúria, com pressão arterial sistólica materna acima de 140 ou diastólica acima de 90.

- **Corioamnionite:** foi considerada na presença dos seguintes achados:

Critérios Clínicos:

- Temperatura Oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (aferida 2/2h no pré-parto).
- Taquicardia Materna > 100 bpm (desde que não esteja presente anteriormente).
- Taquicardia Fetal > 160 bpm (na ausência de movimentação fetal intensa).
- Sensibilidade dolorosa no fundo uterino, mesmo fora das contrações.
- Líquido amniótico subjetivamente fétido, turvo ou quente.

Critérios laboratoriais:

- Leucocitose materna ($GB > 12-15.000/mm^3$ ou elevação de 100% do nível basal) ou desvio à esquerda ($>9\%$), sem outro foco infeccioso identificável que o justifique.

- **Corticoide antenatal:** foi considerada a administração de corticosteroides IM ou EV para a mãe durante a gravidez em qualquer momento antes do parto. Os corticosteroides incluem Betametasona e Dexametasona.

Variáveis pós-natais:

- **Idade gestacional:** foi considerada a melhor estimativa da idade gestacional em semanas, utilizando a seguinte hierarquia:

- Medidas obstétricas com base no último período menstrual, os parâmetros obstétricos e ultrassom pré-natal registrado no prontuário materno.
- Estimativa dos neonatologistas com base em critérios físicos, exame neurológico, combinando exame físico e idade gestacional (Capurro).

- **Peso de nascimento:** o peso ao nascer foi anotado em gramas.

- **Sexo:** masculino ou feminino.

- **Apgar de 1º, 5º e 10º minuto:** score dado após o nascimento, que varia de 0 a 10.

- **Classificação da EHI de acordo com os critérios de Sarnat e Sarnat ⁽²⁾:** a Encefalopatia Hipóxico-isquêmica pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de acordo com os achados clínicos, conforme tabela já apresentada no Protocolo de Hipotermia Terapêutica do HCFMRP-USP (Tabela 1).

Os pacientes incluídos no estudo apresentam EHI moderada ou grave de acordo com essa classificação.

Variáveis ventilatórias e hemodinâmicas - comparativas:

- **Dados de ventilação:** foram registrados parâmetros de ventilação, relação pO_2/FiO_2 e dias totais de ventilação.

- **Relação pO_2/FiO_2 :** relação alvéolo-arterial.

- **Pressão arterial média:** foi considerada alteração da pressão arterial média acima do percentil 75 ou abaixo do percentil 25. As medidas consideradas puderam ser realizadas em qualquer local. Foi usada para a classificação de hipertensão arterial os valores estabelecidos pelo grupo “*Second task force on BP control in Children*”, publicada em 1987.

- **Uso de amina vasoativa:** foi registrado se houve a necessidade de utilização de alguma amina vasoativa, e quais foram utilizadas.
- **Uso de óxido nítrico:** foi registrado se houve associação de óxido nítrico à ventilação.

Variáveis clínicas associadas:

- **Hemorragia pulmonar:** presença de sangramento pela cânula orotraqueal durante o período de internação, associada a mudanças na ventilação mecânica.
- **Infecção:** caracterizada pelo uso de antibióticos, qualquer tipo, por 7 dias, com diagnóstico realizado durante a primeira semana de vida. Foi diferenciada entre precoce (antes das primeiras 72 horas de vida) e tardia (após as primeiras 72 horas de vida).
- **Alterações hepáticas e renais:** elevação das enzimas hepáticas ou alterações renais durante os primeiros 7 dias de vida.

Mortalidade: foi registrado se houve óbito antes da alta e, em caso afirmativo, foram registrados os dias de vida nessa ocasião.

Variáveis neurológicas:

- **Crises convulsivas:** caracterizadas pela necessidade de medicações anticonvulsivantes e laudo do poligráfico, caracterizando presença ou não de status eletroencefalográfico.
- **Diagnóstico de Paralisia Cerebral:** baseado na avaliação da equipe de Neurologia infantil e que foi registrado em prontuário.

Variáveis para avaliar o método de hipotermia passiva:

- **Variação de temperatura:** registro das temperaturas anotadas pela equipe de enfermagem (nos mesmos momentos avaliados para os demais parâmetros).

6.8 - Avaliações neurológicas:

Fluxo de pacientes com asfixia no HCFMRP-USP:

Os pacientes com quadro de anoxia neonatal são encaminhados aos ambulatórios de seguimento após a alta. As crianças são inicialmente atendidas no Grupo de Estimulação Precoce, que é realizado no Centro de Reabilitação Lucy Montoro no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP; são então aplicadas escalas de desenvolvimento específicas do serviço, além de atendimento multidisciplinar (Fonoaudiologia, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Psicologia, Serviço Social). Conforme necessidade, algumas crianças são encaminhadas para avaliação de outras especialidades, como Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Neurocirurgia. Os pacientes são seguidos até que seja observado um desenvolvimento neurológico adequado, ou seja possível o seguimento em unidades primárias ou secundárias da rede.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, ocorreram muitas limitações em obter os dados específicos de cada escala; portanto, analisamos os principais marcos de desenvolvimento aos 6, 12 e 18 meses. A seguir, descrevemos cada um desses itens.

Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor:

Pacientes com idade cronológica de 6 meses:

- Alimentação: incapaz (a criança não consegue se alimentar sozinha; em alguns casos faz uso de sonda ou gastrostomia); difícil (a criança consegue se alimentar com muita ajuda); fácil (a criança consegue se alimentar com pouca ou nenhuma ajuda).
- Mobilidade na cama: incapaz (a criança não consegue se movimentar na cama); difícil (a criança consegue se movimentar na cama com muita ajuda); fácil (a criança consegue se movimentar na cama com pouca ou nenhuma ajuda).
- Inclina: incapaz (a criança não consegue se sentar); difícil (a criança consegue se sentar com muita ajuda ou apoio); fácil (a criança consegue se sentar sem apoio).
- Interação: incapaz (a criança não tem interação nenhuma com o meio); difícil (a criança tem pouca interação com o meio); fácil (a criança tem uma boa interação com o meio).

- Comunica: incapaz (a criança não se comunica, não emite sons); difícil (a criança se comunica pouco, às vezes emitindo sons ou através de gestos); fácil (a criança consegue se comunicar, através de sons e gestos).

Pacientes com idade cronológica de 12 meses:

- Alimentação: incapaz (a criança não consegue se alimentar sozinha, em alguns casos faz uso de sonda ou gastrostomia); difícil (a criança consegue se alimentar com muita ajuda); fácil (a criança consegue se alimentar com pouca ou nenhuma ajuda).

- Mobilidade na cama: incapaz (a criança não consegue se movimentar na cama); difícil (a criança consegue se movimentar na cama com muita ajuda); fácil (a criança consegue se movimentar na cama com pouca ou nenhuma ajuda).

- Locomoção: incapaz (a criança não consegue se locomover de nenhuma forma); difícil (a criança se locomove com dificuldade e muita ajuda); fácil (a criança consegue se locomover sozinha, andando ou engatinhando).

- Fica de pé: incapaz (a criança não consegue ficar de pé); difícil (a criança fica de pé com dificuldade e apoio); fácil (a criança consegue ficar de pé sozinha).

- Anda: incapaz (a criança não consegue andar); difícil (a criança consegue andar com dificuldade e apoio); fácil (a criança consegue andar sozinha).

- Inclina: incapaz (a criança não consegue se sentar); difícil (a criança consegue se sentar com muita ajuda ou apoio); fácil (a criança consegue se sentar sem apoio).

- Interação: incapaz (a criança não tem interação nenhuma com o meio); difícil (a criança tem pouca interação com o meio); fácil (a criança tem uma boa interação com o meio).

- Comunica: incapaz (a criança não se comunica, não emite sons); difícil (a criança se comunica pouco, às vezes emitindo sons ou através de gestos); fácil (a criança consegue se comunicar facilmente, através de palavras e gestos).

- Compreensão funcional: incapaz (a criança não consegue compreender comandos e ser compreendida); difícil (a criança consegue ser um pouco compreendida, às vezes emitindo sons ou através de gestos, e compreender comandos com dificuldade); fácil (a criança consegue compreender comandos e ser facilmente compreendida, através de palavras e gestos).

Pacientes com idade cronológica de 18 meses:

- Alimentação: incapaz (a criança não consegue se alimentar sozinha, em alguns casos faz uso de sonda ou gastrostomia); difícil (a criança consegue se alimentar com muita ajuda); fácil (a criança consegue se alimentar com pouca ou nenhuma ajuda).
- Mobilidade na cama: incapaz (a criança não consegue se movimentar na cama); difícil (a criança consegue se movimentar na cama com muita ajuda); fácil (a criança consegue se movimentar na cama com pouca ou nenhuma ajuda).
- Locomoção: incapaz (a criança não consegue se locomover de nenhuma forma); difícil (a criança se locomove com dificuldade e muita ajuda); fácil (a criança consegue se locomover sozinha, andando ou engatinhando).
- Fica de pé: incapaz (a criança não consegue ficar de pé); difícil (a criança fica de pé com dificuldade e apoio); fácil (a criança consegue ficar de pé sozinha).
- Anda: incapaz (a criança não consegue andar); difícil (a criança consegue andar com dificuldade e apoio); fácil (a criança consegue andar sozinha).
- Inclina: incapaz (a criança não consegue se sentar); difícil (a criança consegue se sentar com muita ajuda ou apoio); fácil (a criança consegue se sentar sem apoio).
- Corre: incapaz (a criança não consegue correr); difícil (a criança consegue correr com dificuldade e apoio); fácil (a criança consegue correr sozinha).
- Interage: incapaz (a criança não tem interação nenhuma com o meio); difícil (a criança tem pouca interação com o meio); fácil (a criança tem uma boa interação com o meio).
- Comunica: incapaz (a criança não se comunica, não emite sons); difícil (a criança se comunica pouco, às vezes emitindo sons ou através de gestos); fácil (a criança consegue se comunicar, através de palavras e gestos).
- Compreensão funcional: incapaz (a criança não consegue compreender comandos e ser compreendida); difícil (a criança consegue ser um pouco compreendida, às vezes emitindo sons ou através de gestos, e compreender comandos com dificuldade); fácil (a criança consegue compreender comandos e ser facilmente compreendida, através de palavras e gestos).
- Brincar com o companheiro: incapaz (a criança não consegue brincar com outras crianças); difícil (a criança consegue brincar pouco com outras crianças); fácil (a criança consegue brincar facilmente com outras crianças).

Perímetro cefálico: aferido em centímetros e classificado de acordo com a idade em microcefalia (menor que o percentil 10), normocefalia (entre os percentis 10 e 90) e macrocefalia (maior que o percentil 90), considerando como fonte o NCHS (*National Center for Health Statistics*), 1977.

Análise da Ressonância Nuclear Magnética de Encéfalo: foi registrada a idade em dias em que a criança fez o exame de imagem; além disso, foram observados os escores de acordo com a classificação de Rutherford ⁽²⁷⁾, que é a mais utilizada em estudos recentes, e que avalia a gravidade e o padrão de lesões na cápsula interna, tálamo e gânglios da base, substância branca e córtex, conforme descrito a seguir:

- “PLIC (sinal da cápsula interna do membro posterior) escore”: classificado de 0 a 2, em que 0 é considerado normal; 1 é considerado equívoco (intensidade de sinal diminuída ou assimétrica); 2 é considerado perda (intensidade de sinal invertida ou anormal bilateralmente nas sequências ponderadas em T1 e/ou T2).
- “TBG (tálamo e gânglios da base) escore”: classificado de 0 a 3, em que 0 é considerado normal; 1 é considerado como alteração leve (intensidade de sinal anormal focal); 2 é considerado moderado (intensidade de sinal anormal multifocal); 3 é considerado grave (intensidade de sinal anormal generalizada).
- “WM (substância branca) escore”: classificado de 0 a 3, em que 0 é considerado normal; 1 é considerado como alteração leve (T1 longo exagerado e T2 longo apenas em substância branca periventricular); 2 é considerado moderado (T1 e T2 longo que se estendem até lesões de substância branca subcorticais e/ou lesões pontuais focais ou área focal de infarto); 3 é considerado grave (anormalidades generalizadas, incluindo infarto manifesto, hemorragia e T1 e T2 longos). O infarto foi classificado como áreas de excesso de T1 e T2 longos, com perda de diferenciação de substância cinzenta e branca.
- “Cortical (córtex) escore”: caracteriza a presença de intensidade anormal do sinal, geralmente com diminuição do T1 ou realce cortical; 0 é considerado normal; 1 é considerado como leve (um a dois locais envolvidos); 2 é considerado moderado (três locais envolvidos); 3 é considerado grave (mais de três locais envolvidos).

Os padrões de lesão cerebral são, ainda, divididos em:

- I: presença de lesões nos gânglios da base e no tálamo associadas a danos graves na substância branca;

- II: presença de lesões nos gânglios da base e no tálamo com alterações leves ou moderadas da substância branca;
- III: presença de lesão talâmica isolada;
- IV: presença de dano apenas moderado à substância branca;
- V: presença de alterações leves da substância branca ou achados normais.

Também foram descritas alterações específicas, como atrofia cerebral, hemorragia, trombose do seio venoso e dilatação ventricular.

Foi registrado, ainda, se havia alterações nos exames de poligrafia neonatal, eletroencefalograma e ultrassom de crânio. Em alguns casos, foi possível obter dados sobre as avaliações auditivas e oftalmológicas dos pacientes.

Análise da Poligrafia Neonatal e do Eletroencefalograma: foi registrada a idade em dias em que a criança fez o exame; além disso, foram observados os seguintes dados:

- Simetria e organização da atividade de base;
- Presença de atividade epileptiforme;
- Presença de crise eletroencefalográfica;
- Presença de *status* eletroencefalográfico.

Para fins de comparação, foram utilizados o primeiro e o último exame de cada criança, considerando a idade máxima de 3 anos e 8 meses. Foram excluídos os pacientes que apresentavam um único exame, pois não seria possível observar a evolução desse paciente em relação ao exame em questão.

6.9 - Aspectos éticos:

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (número do parecer: 2.911.386).

7. Análise Crítica dos Riscos e Benefícios

Riscos: Não houve riscos ao paciente por se tratar de um estudo retrospectivo.

Benefícios: Fornecer dados que demonstrassem os efeitos da hipotermia nos aspectos cardiopulmonares e neurológicos em pacientes asfixiados.

8. Análise estatística

Para se comparar as médias dos tempos, em cada grupo do estudo e entre os grupos, em cada tempo, foram ajustados modelos lineares de efeitos mistos, sob abordagem Bayesiana, utilizando o software R 3.5.1 e a *Library Jags*. Foram estimadas as diferenças entre as médias e os intervalos de credibilidade foram de 95%.

Na tabela de comparação entre os dois grupos, aqueles intervalos que não contêm o zero foram marcados em negrito, indicando uma diferença entre médias diferente de zero. Nas comparações entre os grupos, foi utilizada a sepse precoce como covariável.

Para a associação entre os grupos em relação aos aspectos neurológicos e outras variáveis, foram utilizados o Teste Exato de *Fisher* e o não-paramétrico de *Wilcoxon*, conforme indicação. Foi utilizado o teste de *MC Nemar* para se avaliar a evolução, quando comparamos dois momentos, no mesmo indivíduo.

9. Resultados e discussão

9.1 – Caracterização da amostra:

O fluxo de inclusão e exclusão dos pacientes elegíveis está apresentado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão dos grupos de estudo.

A amostra foi selecionada através dos CID P20 (Hipóxia intrauterina), P21 (Asfixia perinatal) e P91.6 (Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica), com o intuito de avaliar todos os pacientes possivelmente elegíveis para o estudo. Assim, observa-se que houve uma grande exclusão de pacientes; apenas 92 crianças foram incluídas; 2067 foram excluídas devido a diagnóstico de *Sarnat 1* e/ou presença de malformação e/ou síndrome genética e/ou falta de dados para adequada caracterização. Portanto, foram analisados 63 pacientes no grupo da hipotermia, e 29 pacientes no grupo da normotermia.

A incidência de asfixia moderada/grave em nosso serviço foi de **9** pacientes/ano, nos últimos 7 anos, o que corresponde a **4,79** recém-nascidos com asfixia moderada ou grave para cada mil nascidos vivos, no período de 2011 a 2018. Segundo um estudo transversal de Barcelona publicado em 2018, a incidência de encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave foi de **0,77** para cada 1000 nascidos vivos ⁽²⁸⁾. Também, de acordo com dados de uma revisão da Cochrane que utilizou onze ensaios clínicos randomizados sobre a hipotermia terapêutica e que foi publicada em 2013, a asfixia perinatal afeta de **3 a 5** recém-nascidos por 1.000 nascidos vivos em países desenvolvidos, com subsequente encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou

grave em **0,5 a 1** por 1.000 nascidos vivos ⁽⁷⁾. Tais dados divergem do encontrado em nosso estudo, provavelmente por se tratar de dados de países desenvolvidos, com melhor assistência perinatal, reforçando a ideia da necessidade de investimento e melhoria em relação à assistência neonatal na sala de parto.

As características dos grupos de pacientes asfixiados, submetidos ou não à hipotermia terapêutica, estão descritas na tabela 2.

Tabela 2 - Características gerais dos neonatos asfixiados segundo o grupo hipotermia e normotermia.

Variável	Hipotermia (n=63)	Normotermia (n=29)	p-valor
Peso – média (DP)	3054,21g (452,73)	3172,50g (504,53)	0,27*
Idade gestacional – média (DP)	39,4 semanas (1,51)	39,2 semanas (1,75)	0,65*
Apgar 1ºminuto – média (DP)	1,32 (1,16)	1,17 (1,04)	0,60*
Apgar 5ºminuto – média (DP)	3,82 (1,69)	3,79 (2,01)	0,57*
Apgar 10ºminuto – média (DP)	4,89 (1,62)	4,45 (2,37)	0,62*
Sexo masculino – n (%)	36 (57,14%)	15 (51,72%)	0,65#
Corticoide antenatal – n (%)	0 (0,0%)	1 (3,44%)	0,31#
Corioamnionite – n (%)	0 (0,0%)	2 (6,89%)	0,10#
HA materna – n (%)	10 (15,87%)	8 (27,58%)	0,26#
Sarnat Grau II	29 (52,7%)	11 (44,0%)	0,63#

DP: desvio padrão; n: número absoluto; HA: hipertensão arterial; # Teste exato de *Fisher*, * Teste não-paramétrico de *Wilcoxon*.

Em relação às características gerais dos grupos, notamos que não apresentam diferenças em relação às características perinatais. Em um estudo indiano retrospectivo, os autores avaliaram 62 recém-nascidos submetidos à hipotermia terapêutica passiva devido à asfixia neonatal no período de 2012 a 2016; as características dos pacientes foram muito semelhantes às encontradas em nosso estudo ⁽²⁹⁾.

Outra característica que podemos observar é o baixo uso de corticoide antenatal durante a gestação, demonstrando que os pacientes asfixiados não apresentavam história de trabalho de parto prematuro, situação em que o corticoide é administrado; portanto, possivelmente, os pacientes asfixiados são provenientes de gestações de baixo risco.

Observaram-se apenas dois casos de corioamnionite materna, ambos no grupo da normotermia. Um estudo de coorte retrospectivo de 50 recém-nascidos dos Estados Unidos com EHI submetidos à hipotermia terapêutica até 6 horas de vida demonstrou que nesses pacientes a presença de corioamnionite clínica e histológica está associada a um estado persistente de acidose, o que pode contribuir para piores resultados neurológicos ⁽³⁰⁾, fato não ocorrido em nossa amostra.

Em relação à gravidade do acometimento neurológico, observamos que os grupos avaliados apresentam porcentagens semelhantes com relação ao grau de encefalopatia (escore de *Sarnat & Sarnat* ⁽²⁾), permitindo uma comparação mais adequada entre os grupos.

9.2 - Viabilidade e segurança da técnica de hipotermia passiva:

Uma das principais preocupações quando nos referimos a tratamentos hipotérmicos é a estabilidade da temperatura durante a terapêutica. No grupo hipotermia, pode-se observar que a temperatura alvo do processo de resfriamento passivo (33,5°C) foi alcançada e mantida estável durante todo o período hipotérmico (figura 2). Também avaliamos a temperatura no grupo controle e verificamos normotermia durante as primeiras 96 horas, como esperado.

Figura 2 - Distribuição da temperatura nos grupos hipotermia e normotermia nos primeiros quatro dias após asfixia.

9.2.1 - Tempo para atingir temperatura alvo:

Um dado muito relevante e que deve ser avaliado na realização da hipotermia terapêutica é o tempo em que o recém-nascido atinge a temperatura alvo do resfriamento, que seria de 33 a 34 graus Celsius (média de 33,5°C), que deve ser realizado na velocidade de 0,5 a 1°C por hora.

O resfriamento deve ser realizado antes de 6 horas de vida; um estudo do Reino Unido publicado em 2013 observou que o desenvolvimento psicomotor foi significativamente melhor quando o resfriamento ocorreu de forma precoce (considerado nas primeiras 3 horas de vida); não houve diferença em relação ao desenvolvimento mental ⁽³¹⁾.

Por conseguinte, considerando-se que a indicação para a aplicação do protocolo deve ser feita nas primeiras seis horas de vida, e considerando que o tempo de resfriamento ideal é de três horas (média de 1 grau por hora), avaliamos o tempo em que o RN atingiu a temperatura alvo, que seria idealmente até nove horas de vida (540 minutos). Nota-se que o tempo médio para alcançar a temperatura alvo no nosso estudo foi de 350,68 minutos (DP 187,51 minutos), portanto, dentro do tempo considerado ideal. Os pacientes nascidos em outros serviços foram excluídos (n=31) devido à falta de dados fidedignos em relação à variável.

Os dados sobre o tempo necessário para atingir a temperatura alvo estão apresentados na figura 3.

Figura 3 – Tempo para atingir a temperatura alvo nos pacientes submetidos à hipotermia terapêutica*.

*Nessa avaliação foram excluídos os 31 pacientes provenientes do CRSM-RP, devido à falta de dados fidedignos nas primeiras horas de vida.

Como podemos observar na figura acima, dos 25 pacientes avaliados, 84% conseguiram atingir a temperatura alvo nas primeiras nove horas de vida, enquanto

apenas 4 não conseguiram alcançar a temperatura no tempo desejado.

Um estudo indiano publicado em 2019 comparou 49 recém-nascidos que foram submetidos ao resfriamento de forma passiva (uso de bolsas de gelo) ou ativa (material de mudança de fase); concluiu que não houve diferença entre os grupos com relação ao tempo médio para atingir a temperatura alvo da hipotermia, embora a forma passiva seja mais trabalhosa, exigindo maior atenção da equipe ⁽²⁹⁾. O mesmo grupo observou que, na hipotermia passiva, houve maior frequência de temperaturas menores que 33°C; já na ativa, houve mais frequência de temperaturas maiores que 34°C ⁽²⁹⁾. Esse e outro estudo do mesmo país corroboram a hipótese de que dispositivos de baixo custo são alternativas seguras e eficazes para manter a hipotermia terapêutica em ambientes de poucos recursos, desde que haja um monitoramento adequado ⁽²⁹⁾ ⁽³²⁾.

Um outro estudo indiano publicado em 2018 avaliou 103 RN de 11 unidades neonatais de nível 3 que foram submetidos à hipotermia terapêutica, usando um dispositivo baseado em material de mudança de fase a uma temperatura alvo de $33,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, com um protocolo padrão. A mediana de tempo necessária para atingir a temperatura alvo foi de 90 minutos, mais rápida que a velocidade observada em nosso estudo. As leituras de temperatura estavam fora da faixa alvo em 10,8% dos pacientes. O estudo concluiu que foi viável e seguro fornecer hipotermia terapêutica para neonatos asfíxiados em diferentes unidades neonatais na Índia, usando a hipotermia ativa ou a passiva. A manutenção da temperatura alvo foi comparável entre os dois métodos ⁽³³⁾. No ano de 2017, foi publicado um estudo feito na Austrália, que comparou a hipotermia passiva (usando pacotes de gel frios) e a ativa (usando servo-controle). Foram avaliados 200 bebês, sendo que 95 deles foram resfriados utilizando-se os pacotes de gel frios. As temperaturas retais desejadas foram alcançadas em 80,5% dos pacientes resfriados com o servo, e em 72,9% dos pacientes resfriados com os pacotes de gel frios ($p < 0,0001$), mostrando que o servo resultou em melhor termorregulação ⁽³⁴⁾.

No ano de 2017 no Japão, foi publicado um estudo que utilizou dados do “*Baby Cooling Registry of Japan*”, que utiliza hipotermia ativa; encontrou que o resfriamento foi iniciado 6 horas após o nascimento em 96,6% dos casos; após o início da hipotermia, a temperatura corporal alvo foi atingida em uma média de 94 minutos (DP 154), e o resfriamento foi obtido em média com 312 minutos de vida (DP 183),

mostrando que mesmo com hipotermia passiva, os dados do nosso estudo conseguiram demonstrar um desempenho semelhante ao das tecnologias avançadas⁽³⁵⁾. Um outro estudo recente, realizado nos Estados Unidos e publicado nesse ano, avaliou o tempo de resfriamento e as variações de temperatura. A média de tempo para atingir a temperatura alvo foi de 240 ± 96 minutos⁽³⁶⁾.

Assim, podemos demonstrar que a hipotermia terapêutica passiva é viável, podendo ser incentivada em centros em que não há aparelhos disponíveis para a realização da hipotermia ativa, já que se trata de um método possivelmente benéfico em relação aos aspectos neurológicos em recém-nascidos com asfixia neonatal moderada a grave.

9.2.2 - Ocorrência de distermias e bradicardias durante o resfriamento:

As variações de temperatura fora da faixa de temperatura alvo, são denominadas distermias. A frequência de distermias e a frequência de bradicardias apresentadas durante a hipotermia é um importante dado para caracterizar a qualidade do método de resfriamento, visto que se trata de um dos principais efeitos adversos descritos na literatura, principalmente em processos passivos de resfriamento. Em nosso estudo a média de episódios de distermia durante as 72 horas de tratamento, foi de 5,92 (DP 6,20), e de 3,12 (DP 3,87) quando avaliamos bradicardia. A bradicardia foi considerada como FC abaixo de 90 bpm. Esses dados estão demonstrados nas figuras 4 e 5.

Figura 4 – Frequência de episódios de distermias observados durante as 72 horas de hipotermia*.

*Nessa avaliação foram excluídos os 31 pacientes provenientes do CRSM-RP, devido à falta de dados fidedignos nas primeiras horas de vida.

Pela figura 4, podemos observar que um dos pacientes apresentou um número discrepante de distermias em relação aos outros pacientes, o que pode ter aumentado a média geral do grupo. Estudo indiano de 2017 encontrou um registro de 9,8 episódios de distermias nos RN que usaram pacote de gelo (resfriamento passivo) para o resfriamento, e 3,8 episódios nos RN que usaram material de mudança de fase (resfriamento ativo) para obter a temperatura alvo ⁽³²⁾.

Portanto, consideramos que a nossa técnica de resfriamento apresentou distermias dentro do descrito na literatura, comparáveis ao resfriamento ativo, controle que atribuímos ao monitoramento rigoroso da equipe assistencial.

Figura 5 – Número de episódios de bradicardia observados durante o protocolo de hipotermia*.

*Nessa avaliação foram excluídos os 31 pacientes provenientes do CRSM-RP, devido à falta de dados fidedignos nas primeiras horas de vida.

De acordo com a figura 5, podemos ver que 15 (60%) pacientes apresentaram episódios de bradicardia, sendo um efeito comumente descrito durante a hipotermia; entretanto, esses episódios não foram associados à piora clínica. Uma metanálise na Austrália incluiu 13 estudos, que avaliaram apenas RN com EHI leve que foram submetidos à hipotermia terapêutica ativa; em 3 deles foram encontradas as seguintes porcentagens de bradicardia: 13%, 64% e 100%, mostrando que esse valor é bem variável e pode ser bem frequente mesmo na hipotermia ativa ⁽³⁷⁾.

Um estudo dos Estados Unidos publicado em 2017 comparou bebês submetidos à hipotermia com desfechos favoráveis e desfavoráveis; encontrou que para ambos os grupos um aumento na FC foi associado a um aumento na temperatura, mas não foi associado a qualquer outra medida de variabilidade da FC. Em contraste, as medidas de variabilidade da FC aumentaram ao longo do tempo, conforme a encefalopatia

diminuiu, para bebês com resultados favoráveis, refletindo o aumento da integração cortical-autônômica, mas não para aqueles com resultados desfavoráveis; em geral, o efeito da hipotermia é limitado a alterações na frequência cardíaca (bradicardia) e frequência respiratória, ao contrário de alterações na variabilidade real. Isso apoia a hipótese de que mudanças persistentes na variabilidade da FC são impulsionadas pela lesão cerebral subjacente e não pelo processo de hipotermia terapêutica ⁽³⁸⁾.

Já um estudo da Holanda comparou seus dados com os relatados na revisão *Cochrane*; foram incluídos RN submetidos à hipotermia terapêutica e a bradicardia foi caracterizada como FC menor que 80 batimentos por minuto; no primeiro estudo, foi encontrada uma incidência de bradicardia de 8%, próxima ao valor encontrado no estudo de revisão que foi de 10%, valores bem inferiores ao encontrado em nosso estudo, provavelmente porque em nossos dados consideramos bradicardia abaixo de 90 bpm ⁽³⁹⁾.

Portanto os dados demonstram que o método passivo de resfriamento **é viável**, pois a temperatura alvo foi atingida no tempo considerado ideal, o número de distermias associadas ao processo foram poucas, e as bradicardias não levaram a repercussões clínicas.

9.3 – Análise dos aspectos cardiopulmonares durante a hipotermia (grupo hipotermia):

Para avaliar as repercussões da hipotermia nos aspectos cardiopulmonares dos neonatos asfixiados, avaliamos as variáveis relacionadas antes, durante e após o resfriamento.

Os valores encontrados em relação às variáveis respiratórias nos diferentes tempos do grupo hipotermia estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização do suporte ventilatório e índice PO₂/FIO₂ do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas de vida, antes, durante e após o resfriamento.

Variável	1h de vida	24h de vida	48h de vida	72h de vida	Reaquecimento
PI	19,1 (3,94)	16,42 (4,53)	15,49 (4,09)	15,17 (3,72)	15,63 (3,74)
PEEP	5,2 (0,72)	4,95 (1,10)	4,79 (1,23)	4,72 (1,18)	4,92 (1,03)
FR	44,1 (11,53)	30,21 (11,71)	30,16 (14,40)	28,55 (12,92)	31,24 (10,14)
Ti	0,40 (0,03)	0,38 (0,04)	0,37 (0,03)	0,37 (0,03)	0,39 (0,04)
FiO ₂	62,7 (30,1)	34,07 (22,43)	35,32 (20,36)	33,15 (17,44)	31,48 (13,55)
pO ₂ /FiO ₂	266,1 (236,8)	317,3 (191,5)	334,1 (153,8)	332,9 (143,7)	295,3 (125,3)

PI: pressão inspiratória; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; FR: frequência respiratória; Ti: tempo inspiratório; FiO₂: fração inspirada de oxigênio (descrita em porcentagem); pO₂/FiO₂: relação alvéolo-arterial. Variáveis mostradas em médias e desvio-padrão.

De acordo com a tabela 3, podemos notar que houve redução dos valores de PI, FR e FiO₂ nas primeiras 24 horas após o início do resfriamento, com posterior estabilização, mesmo após o reaquecimento. Houve também melhora da relação alvéolo-arterial seguindo o mesmo padrão das alterações dos parâmetros ventilatórios citados, com discreta redução após o reaquecimento. Com isso, podemos inferir que houve uma resposta positiva em relação à ventilação do paciente asfíxiado após o início do processo de hipotermia terapêutica. Em um estudo retrospectivo que avaliou 31 recém-nascidos a termo no Reino Unido em ventilação mecânica submetidos à hipotermia terapêutica, encontraram-se os seguintes resultados: a FiO₂ e o gradiente alvéolo-arterial diminuíram durante a indução da hipotermia e tenderam a aumentar durante o reaquecimento ⁽¹⁴⁾; em nosso estudo, a FiO₂ se manteve baixa durante e após o reaquecimento, já o gradiente alvéolo-arterial melhorou durante o resfriamento, diminuindo os valores após o reaquecimento, mas mantendo valores acima de 250, indicando situação pulmonar adequada em todos os momentos avaliados.

Uma revisão publicada recentemente (2019) analisou dados de 65 crianças tratadas com hipotermia terapêutica no período de 2007 a 2016 nos Estados Unidos. Nesse estudo, a FiO₂ também reduziu significativamente durante a hipotermia e se manteve após o reaquecimento ⁽¹⁵⁾.

Uma limitação do nosso estudo é que por se tratar de um período longo de análise, os aparelhos para ventilação mecânica apresentaram mudanças; entretanto, o modo ventilatório usado foi o mesmo em todas as situações: limitado a pressão e ciclado a tempo.

A evolução do quadro clínico do paciente durante a hipotermia terapêutica foi avaliada através da análise dos valores absolutos dos biomarcadores; a tabela 4 descreve os valores encontrados em relação às variáveis laboratoriais nos diferentes tempos do grupo hipotermia.

Tabela 4 - Caracterização das variáveis laboratoriais do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas dias de vida, antes, durante e após o resfriamento.

Variável	1h de vida	24h de vida	48h de vida	72h de vida	Reaquecimento
pH	7,0 (0,25)	7,32 (0,11)	7,30 (0,07)	7,30 (0,07)	7,33 (0,07)
pO2	113,64 (69,63)	88,09 (48,03)	92,17 (38,09)	91,10 (32,88)	85,30 (31,84)
pCO2	43,87 (27,46)	36,61 (16,06)	41,46 (9,66)	45,00 (9,42)	42,90 (10,17)
Bic	10,22 (3,79)	18,25 (4,06)	19,73 (3,41)	21,52 (3,02)	21,89 (3,11)
BE	-19,24 (6,58)	-7,32 (4,88)	-6,13 (3,76)	-4,51 (3,11)	-3,37 (2,99)
SatO2	85,27 (26,01)	94,52 (8,22)	96,14 (4,97)	96,07 (4,70)	96,08 (3,93)
Lactato	13,61 (6,35)	7,01 (5,44)	4,93 (3,48)	3,74 (2,74)	3,12 (2,80)
CK-MB	566,0 (650,4)	507,1 (694,5)	236,8 (365,6)	183,4 (234,1)	86,6 (96,0)
TGO	235,3 (253,9)	358,9 (594,0)	291,1 (738,6)	144,6 (220,8)	104,3 (80,7)
Ureia	25,43 (8,35)	32,58 (11,84)	39,25 (19,33)	50,18 (24,00)	57,70 (34,28)
Creat	1,02 (0,28)	1,18 (0,45)	1,15 (0,54)	1,11 (0,66)	1,13 (0,78)

pH: potencial de hidrogênio; pO2: pressão parcial de oxigênio; pCO2: pressão parcial de gás carbônico; Bic: bicarbonato; BE: *base excess*; SatO2: saturação de oxigênio; CK-MB: creatinoquinase específica do músculo cardíaco; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; Creat: creatinina sérica.

Valores mostrados em médias e desvio-padrão.

De acordo com a tabela acima, podemos observar que em todas as variáveis analisadas houve uma melhora dos valores dos biomarcadores, demonstrando não ocorrer efeitos adversos durante a hipotermia. Dentre as variáveis analisadas, a variação de pCO2 é a que mais tem impacto nos desfechos relacionados aos pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Um estudo de coorte retrospectivo de recém-nascidos asfíxiados tratados com hipotermia no período de 2008 a 2014 foi realizado no Canadá, objetivando avaliar a associação entre hipocapnia, ventilação e lesão cerebral. Durante os primeiros 2 dias de vida, os recém-nascidos intubados apresentaram níveis consistentemente mais baixos de pCO₂ (respectivamente, $29,01 \pm 8,55$, $p < 0,001$ no primeiro dia de vida e $33,65 \pm 7,12$, $p = 0,004$ no segundo dia de vida), foi verificado que 59% dos recém-nascidos intubados desenvolveram lesão cerebral contra apenas 43% dos recém-nascidos não intubados ($p = 0,046$). Os níveis mais baixos de pCO₂ ao longo dos primeiros 4 dias de vida foram significativamente associados com a gravidade da lesão cerebral em neonatos asfíxiados ($p = 0,01$) ⁽¹⁶⁾.

Outro estudo publicado em 2016 também teve como objetivo determinar se a hipocapnia estava independentemente associada a resultados desfavoráveis (morte ou incapacidade grave no desenvolvimento neurológico aos 18 meses) em crianças com EHI moderada a grave. Foi realizada uma análise *post hoc* do estudo *CoolCap*, na qual os bebês foram randomizados para resfriamento ou tratamento padrão. Dados de pCO₂ e acompanhamento estavam disponíveis para 196 crianças. A pCO₂ foi inversamente associada a desfecho desfavorável ($p < 0,001$) ⁽⁴⁰⁾. Uma revisão retrospectiva de 23 recém-nascidos a termo tratados com hipotermia terapêutica também avaliou os valores de pCO₂; o grupo de resultados graves do desenvolvimento neurológico teve um desvio padrão médio da pCO₂ significativamente maior ($p = 0,04$; IC 95%, -5,46 a -0,39), mostrando que resultados neurodesenvolvimentais graves foram significativamente associados à alta variabilidade da pCO₂ ao longo de 72 horas em recém-nascidos com EHI submetidos à hipotermia ⁽⁴¹⁾.

Portanto, estar atento às variações de PCO₂ e atenuar essas flutuações pode ser uma estratégia de gerenciamento em potencial para pacientes asfíxicos. Em relação aos nossos dados, podemos observar em nossa amostra que não houve tendência a hipocapnia, sendo passível de controle dos níveis de CO₂ através do manejo da ventilação mecânica. Os pacientes asfíxiados podem desenvolver hipocapnia, por necessidade de suporte ventilatório devido ao quadro neurológico, apresentando geralmente pulmões saudáveis, ocasionando, mesmo com parâmetros mínimos, hipocapnia.

Podemos observar que houve uma melhora importante do pH e do bicarbonato nas primeiras 24 horas de hipotermia, com estabilização durante o restante do processo de resfriamento e após o reaquecimento. Também, observamos uma redução do BE e do lactato, indicando estabilização do quadro hemodinâmico.

Em um estudo realizado em Taiwan entre 2011 e 2012, foram incluídos 17 pacientes que foram submetidos à hipotermia terapêutica. Entre outros dados, foram avaliados o lactato sérico e o desfecho neurológico. O nível sérico de lactato após 72 horas de resfriamento foi maior (35,6 vs. 13,8, $p = 0,042$) em lactentes com desfecho neurológico ruim, mostrando que o lactato alto está associado à piora do prognóstico (42).

Apresentar lactato e BE estável na assistência ao neonato asfíxiado é muito positivo, pois a manutenção do quadro respiratório e hemodinâmico é de grande valia para otimizar os desfechos obtidos com a hipotermia terapêutica.

Outro fato observado em nosso estudo foi redução da CK-MB principalmente após as primeiras 48 horas de hipotermia. Infelizmente, não foi possível avaliar os valores de troponina I, pois não havia registro adequado desse exame laboratorial nos prontuários avaliados.

Um estudo controlado randomizado realizado em um hospital de ensino terciário, no sul da Índia, já citado anteriormente, incluiu 120 recém-nascidos com asfíxia perinatal que foram randomizados em dois grupos (hipotermia terapêutica e normotermia). As alterações do perfil enzimático cardíaco incluindo CK-MB e troponina I foram avaliadas nos dois grupos em 0, 24 e 72 horas. O estudo concluiu que a hipotermia terapêutica diminuiu significativamente o dano miocárdico em recém-nascidos asfíxiados a termo (24). Os valores encontrados foram menores em relação aos do nosso estudo, porém também apresentando redução ao longo dos dias.

Em relação às alterações hepáticas e renais, em nosso estudo, a TGO apresentou redução a partir de 48 horas de vida, sendo mais evidente após 72 horas de resfriamento. A ureia apresentou aumento e a creatinina permaneceu estável. A hipotermia parece ter sido capaz de estabilizar as funções hepática e renal.

Um estudo envolvendo 75 recém-nascidos nos Estados Unidos que foram submetidos ao tratamento hipotérmico avaliou se lesões renais e hepáticas estão associadas à encefalopatia neonatal, concluindo que a estabilização das pressões sanguíneas

otimiza a autorregulação cerebral, podendo favorecer a função renal, e diminuir a lesão hepática ⁽⁴³⁾.

Outro estudo controlado randomizado, realizado em um hospital terciário no Sul da Índia, avaliou 120 RN com asfixia perinatal; verificou que a LRA foi menor no grupo de hipotermia terapêutica em comparação ao grupo de tratamento padrão (32% versus 60%, $p < 0,05$) ⁽⁴⁴⁾.

Os valores encontrados em relação às variáveis clínicas relacionadas a estabilidade hemodinâmica nos diferentes tempos do grupo hipotermia estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5 - Caracterização das variáveis clínicas do grupo hipotermia nas primeiras 96 horas de vida, antes, durante e após o resfriamento.

Variável	1h de vida	24h de vida	48h de vida	72h de vida	Reaquecimento
PAM	41,50 (10,19)	45,13 (10,72)	46,28 (10,21)	45,36 (8,86)	46,20 (9,17)
Diurese	-	1,31 (1,07)	1,83 (1,00)	1,99 (1,10)	2,36 (1,01)

PAM: pressão arterial média (em mmHg); diurese registrada em ml/kg/hora; valores mostrados em médias e desvio-padrão.

Com relação aos valores de pressão arterial média e diurese, que estão relacionadas com o estado hemodinâmico do paciente, podemos observar que a pressão se manteve estável durante todo o processo de resfriamento e reaquecimento, com melhora progressiva da diurese, mostrando que os pacientes permaneceram possivelmente controlados hemodinamicamente.

Tal fato também foi possível devido à utilização de aminas vasoativas, embora elas também tenham sido utilizadas no grupo da normotermia (com menor frequência). Conforme discutido anteriormente, a hipotermia tem como um dos principais efeitos adversos a bradicardia sinusal; assim, os pacientes perdem o sistema compensatório de aumento da frequência cardíaca, muitas vezes necessitando de inotrópicos. A

bradicardia ocorre, entre outros fatores, devido à resposta diminuída do sistema nervoso simpático, secundária à anoxia neonatal. A hipotermia acentua essa bradicardia, porém essas alterações geralmente são bem toleradas, visto que a atividade metabólica nesses pacientes também é reduzida.

No estudo publicado em 2017 sobre a perspectiva hemodinâmica em recém-nascidos asfixiados submetidos à hipotermia, já citado anteriormente, os autores citam que a hipotermia terapêutica isolada não está associada a um risco aumentado de hipotensão, e na ausência de complicações cardiovasculares e comorbidades, a maioria dos neonatos apresenta pressão arterial normal ou levemente aumentada ⁽²²⁾. No mesmo estudo descreveram que em pacientes asfixiados há uma redistribuição significativa do débito ventricular esquerdo em direção ao sistema nervoso central. Observaram uma redução de 57% no débito ventricular esquerdo com preservação do fluxo da veia cava superior na ressonância magnética entre o terceiro e quarto dias, durante a hipotermia, o que pode ser uma adaptação fisiológica do cérebro, ou pode significar uma autorregulação cerebral prejudicada; ainda as faixas ideais de pressão arterial e débito cardíaco que minimizam fluxos prejudiciais na perfusão cerebral permanecem incertas ⁽²²⁾.

Em relação ao reaquecimento, sabe-se que há aumento do débito cardíaco e pressão arterial sistólica com uma diminuição simultânea da resistência vascular sistêmica e pressão sanguínea diastólica, podendo resultar em uma redução da pressão arterial média, o que não ocorreu em nosso estudo.

Conforme o estudo citado logo acima, o reaquecimento é associado a maior grau de instabilidade hemodinâmica; portanto, é plausível que o reaquecimento represente um período particularmente vulnerável para o sistema nervoso central, sendo importante evitar grandes variações no fluxo sanguíneo cerebral durante esse intervalo, com controle rigoroso da pressão arterial ⁽²²⁾, o que foi conseguido em nosso estudo.

É importante lembrar que uma pressão arterial diastólica adequada é geralmente mantida em neonatos que recebem tratamento hipotérmico devido à vasoconstrição periférica induzida por hipotermia. Em contraste, a pressão arterial sistólica geralmente está na faixa normal baixa, mas provavelmente é suficiente para manter a perfusão adequada dos órgãos. Aumentos dramáticos na pressão arterial sistólica são teoricamente prejudiciais, aumentando o risco de hemorragia por reperfusão ⁽²²⁾; mais

uma vez, foi possível em nosso estudo evitar grandes variações das pressões arteriais médias.

Em relação à estabilidade cardiopulmonar dos neonatos asfixiados, biomarcadores, como acidose metabólica e lactato elevado, podem refletir o insulto primário hipóxico, e pode persistir por horas ou dias após a lesão inicial, e pode estar relacionado a risco cardíaco. Portanto, deve-se manter um alto índice de suspeição de inadequação circulatória, e as variáveis clínicas devem ser interpretadas com cautela no contexto da disfunção de múltiplos órgãos, presente nos quadros de asfixia neonatal ⁽²²⁾. Em nosso estudo, conforme citado anteriormente, observamos melhora da acidose e do lactato, e dos níveis de PO₂/FiO₂, demonstrando que os pacientes submetidos à hipotermia passiva apresentaram estabilidade e relativa melhora cardiopulmonar durante a terapêutica (tabelas 3 e 4).

9.4 – Análise da segurança da hipotermia (grupo hipotermia x grupo controle):

Com o intuito de verificar a segurança da hipotermia para pacientes asfixiados, avaliamos as variáveis relacionadas com risco de desfechos desfavoráveis nos dois grupos, pacientes asfixiados submetidos ao tratamento padrão e pacientes submetidos à hipotermia terapêutica.

Os valores encontrados em relação ao PCO₂ nos diferentes tempos dos grupos estão apresentados na figura 6.

Figura 6 - Distribuição dos valores de pCO₂ nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida.

De acordo com a figura acima, é possível notar que o pCO₂ apresentou níveis mais baixos nas primeiras 24 horas de vida no grupo da normotermia, ficando até abaixo dos limites da normalidade; apesar de não haver diferença entre os grupos em relação a esse dado, houve uma variação maior do pCO₂ no grupo normotermia, o que não é o ideal como já referido, uma vez que estudos sugerem que a hipocapnia e a variação do pCO₂ estão associadas a piores desfechos neurológicos ⁽⁴¹⁾.

Figura 7 - Distribuição dos valores de lactato nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida.

A figura 7 faz uma comparação entre os valores de lactato entre os dois grupos, nos diferentes momentos. Nota-se que a média dos valores absolutos de lactato foi maior na primeira hora de vida nos dois grupos, com posterior redução nas demais 72 horas de vida, apresentando apenas um aumento no grupo da normotermia no marco próximo a 96 horas de vida. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos, mostrando que a hipotermia foi segura em relação a esse aspecto.

Em relação à CKMB, também não houve diferença entre os grupos (figura 8).

Figura 8 - Distribuição dos valores de CKMB nos dois grupos nas primeiras 96 horas de vida.

A comparação dos valores laboratoriais e clínicos dos dois grupos analisados foi realizado através da diferença da média dos valores do grupo normotermia e hipotermia no tempo 0 (1 hora de vida), 1 (24 horas de vida), 2 (48 horas de vida), 3 (72 horas de vida), e 4 (96 horas de vida, ou seja, 24 horas após o reaquecimento no grupo hipotermia); estes valores estão descritos na tabela 6.

Tabela 6 - Diferença dos valores laboratoriais e clínicos entre os grupos de estudo nas primeiras 96 horas de vida.

Variável	Comparações	Diferença	ICr95%	
			LI	LS
Temperatura	G1-G2 (T0)	0,32	-0,50	1,17
	G1-G2 (T1)	2,69	2,33	3,03
	G1-G2 (T2)	2,88	2,58	3,17
	G1-G2 (T3)	2,72	2,43	2,99
	G1-G2 (T4)	0,13	-0,11	0,39
TGO	G1-G2 (T0)	-22,53	-187,1	151,9
	G1-G2 (T1)	-256	-767,1	266,5
	G1-G2 (T2)	164,9	-471,1	872,1
	G1-G2 (T3)	*	*	*
	G1-G2 (T4)	13,79	-74,64	10,12
CKMB	G1-G2 (T0)	-170,7	-535,8	202,3
	G1-G2 (T1)	124,2	-225,3	481,7
	G1-G2 (T2)	-248,7	-651,2	170,9
	G1-G2 (T3)	*	*	*
	G1-G2 (T4)	-95,86	-207,3	16,55
Lactato	G1-G2 (T0)	-2,84	-6,98	1,41
	G1-G2 (T1)	-1,13	-3,95	1,57
	G1-G2 (T2)	-0,03	-1,94	1,87
	G1-G2 (T3)	-1,62	-3,44	0,36
	G1-G2 (T4)	-1,33	-2,83	0,13
pCO2	G1-G2 (T0)	7,52	-5,86	20,34
	G1-G2 (T1)	5,25	-1,64	11,76
	G1-G2 (T2)	1,95	-2,53	6,97
	G1-G2 (T3)	2,58	-1,58	6,77
	G1-G2 (T4)	-0,72	-5,35	4,15
pO2/FiO2	G1-G2 (T0)	63,32	-43,72	171,6
	G1-G2 (T1)	13,35	-83,02	109,5
	G1-G2 (T2)	25,54	-59,92	116,9
	G1-G2 (T3)	23,85	-56,15	103,7
	G1-G2 (T4)	-6,98	-73,75	66,78

* G1: grupo 1 - hipotermia; G2: grupo 2 - normotermia; LI: limite inferior; LS: limite superior; ICr95%: intervalo de confiança com r=95%; T0: primeiro tempo analisado (1h de vida); T1: segundo tempo (24 horas de vida); T2: terceiro tempo (48 horas de vida); T3: quarto tempo (72 horas de vida); T4: quinto tempo (após reaquecimento).

Em relação à temperatura, houve uma diferença mantida entre os grupos, o que é desejado, uma vez que a hipotermia era o objetivo a ser alcançado; não foram encontradas diferenças entre os grupos nas demais variáveis analisadas em nenhum dos momentos estudados. Tal resultado está de acordo com a literatura, em que os autores citam que a hipotermia terapêutica isolada não está associada a um risco aumentado de hipotensão, e na ausência de complicações cardiovasculares e comorbidades, a maioria dos neonatos apresenta pressão arterial normal ou levemente aumentada ⁽²²⁾.

Nossos achados mostram que a hipotermia terapêutica passiva não apresentou efeitos deletérios quanto aos aspectos cardiopulmonares em recém-nascidos com quadro de asfixia neonatal, mostrando ser uma **terapêutica segura**.

9.5 – Análise das intercorrências clínicas intra-hospitalares associadas à asfixia neonatal nos diferentes grupos:

Os pacientes que sofrem asfixia neonatal necessitam de internação prolongada e várias condições clínicas associadas a tempo prolongado de hospitalização, também apresentam alta taxa de mortalidade. A tabela 7 apresenta condições associadas ao quadro de asfixia neonatal observadas nos pacientes em relação aos grupos hipotermia e normotermia.

Tabela 7 – Frequência das intercorrências clínicas observadas nos pacientes dos diferentes grupos durante a internação hospitalar.

Condição	Hipotermia (n=63)	Normotermia (n=29)	p-valor [#]
Sepse	35 (55,5%)	20 (68,9%)	0,26
- Precoce	23 (36,5%)	10 (34,5%)	1,00
- Tardia	25 (39,7%)	16 (55,2%)	0,18
Uso de ventilação	63 (100,0%)	29 (100,0%)	1,00
Uso de óxido nítrico	7 (11,1%)	5 (17,2%)	0,51
Hemorragia pulmonar	9 (14,3%)	6 (20,7%)	0,54
Crise convulsiva	59 (93,6%)	28 (96,5%)	1,00
Necessidade de amina	61 (96,8%)	19 (65,5%)	< 0,01
Enterocolite	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1,00
VM alta (domiciliar)	7 (11,1%)	0 (0,0%)	0,23
O2 alta (domiciliar)	1 (1,6%)	2 (6,9%)	0,23
Óbito	7 (11,1%)	12 (41,4%)	< 0,01
Óbito precoce*	4 (6,3%)	5 (17,2%)	0,65

Amina: droga vasoativa; VM: ventilação mecânica; O2: oxigênio.

* Óbito precoce: considerado no primeiro mês de vida. [#]Teste exato de Fisher.

Estimativas globais para óbitos relacionados à asfixia neonatal variam de 0,7 a 1,2 milhão por ano. A asfixia continua sendo uma causa importante de comprometimentos e deficiências neurossensoriais em longo prazo ⁽⁴⁵⁾.

Utilizando as referências da revisão da *Cochrane* de 2013 citada anteriormente, 10 a 60% dos bebês afetados pela asfixia neonatal moderada e grave morrem, e pelo

menos 25% dos sobreviventes têm sequelas em longo prazo no desenvolvimento neurológico ⁽⁷⁾.

De acordo com a tabela acima, podemos observar que os pacientes do grupo normotermia apresentaram uma maior porcentagem de óbito (41,4%), sendo que 17,2% de todos os óbitos foram no primeiro mês de vida; no grupo da hipotermia, a porcentagem de óbito foi de 11,1%, sendo que 6,3% de todos os óbitos ocorreram no primeiro mês de vida. Assim, podemos observar que houve menor ocorrência de óbito no grupo que realizou a hipotermia terapêutica passiva. Esse achado está em conformidade com outros estudos encontrados na literatura e demonstram a efetividade do método quanto avaliamos mortalidade.

O estudo retrospectivo da Holanda já citado anteriormente incluiu uma coorte de 168 pacientes que foram submetidos à hipotermia terapêutica no período de 2008 a 2016; nessa coorte, a porcentagem de mortalidade foi de 32%, estando dentro do descrito na literatura, porém em maior valor em relação ao nosso estudo ⁽³⁹⁾.

Já o estudo retrospectivo realizado na Índia, que também já foi citado, apresentou taxa ainda menor de óbito (3,2%) em relação ao nosso trabalho. Tal fato pode ser explicado por se tratarem em sua grande maioria de pacientes com encefalopatia moderada e não grave ⁽²⁹⁾, estando os dados da literatura em conformidade com a tendência observada em nosso estudo.

Ainda de acordo com a tabela 7, podemos observar uma porcentagem semelhante de sepse precoce entre os grupos. Em relação à presença de sepse como comorbidade, um estudo retrospectivo foi realizado em uma coorte de 1084 crianças na Holanda com asfixia perinatal e uso de hipotermia terapêutica; nessas crianças, foi avaliado o resultado de mortalidade e alteração do neurodesenvolvimento após diagnóstico de sepse comprovada ou presumida. Os achados demonstraram que os desfechos encontrados foram semelhantes aos de crianças sem diagnóstico de sepse, sugerindo que tal diagnóstico pode não estar associado aos resultados de mortalidade e alteração no neurodesenvolvimento ⁽⁴⁶⁾.

Em relação à ventilação mecânica, todos os pacientes necessitaram nos dois grupos do estudo, provavelmente não por causas pulmonares, mas por necessidade de ressuscitação, uma vez que os pacientes apresentaram Apgar de primeiro minuto igual a 1 e consequente lesão cerebral. A ventilação foi mantida na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal devido a prováveis causas neurológicas, já que todos

apresentavam escore de *Sarnat & Sarnat* ⁽²⁾ elevados e alta ocorrência de crises convulsivas.

Como já falado anteriormente, um artigo de revisão sobre manejo respiratório em pacientes asfixiados durante a hipotermia publicado em 2011 cita que esses recém-nascidos podem apresentar vários graus de falência respiratória e, portanto, a ventilação mecânica é frequentemente necessária como terapia de suporte ⁽¹³⁾. Entretanto, dados do registro de encefalopatia neonatal da rede de Vermont Oxford de 2006 – 2010 mostraram que apenas 64% dos bebês elegíveis para a hipotermia receberam assistência mecânica ventilatória ⁽⁴⁷⁾.

Uma consideração em relação à hipotermia terapêutica é a possibilidade de hipertensão pulmonar, o que está bem descrito na literatura. Foi publicado um estudo em 2018 sobre a hipertensão pulmonar associada a encefalopatia hipóxico-isquêmica, que comparou crianças com e sem hipertensão pulmonar inscritas em dois estudos randomizados de hipotermia terapêutica. Entre 303 crianças com EHI desses dois estudos, 67 (22%) tinham hipertensão pulmonar e 236 (78%) não. A proporção de pacientes tratados com hipotermia terapêutica foi semelhante nos dois grupos (66% versus 65%), concluindo que a prevalência de hipertensão pulmonar não foi diferente entre os bebês que receberam hipotermia terapêutica ⁽¹⁸⁾. O estudo brasileiro já citado anteriormente encontrou uma porcentagem semelhante de hipertensão pulmonar em relação ao nosso estudo (11,3% versus 11,1% em nosso estudo), caracterizada pelo uso de óxido nítrico ⁽¹²⁾.

Em nosso estudo, a porcentagem de uso de óxido nítrico foi semelhante nos dois grupos. Entretanto, não foi possível uma mensuração mais fidedigna da pressão pulmonar porque o exame de ecocardiograma não foi adequadamente registrado em prontuário. Também não foi possível realizar o índice de oxigenação por não haver registro da pressão média de vias aéreas.

A presença de crises convulsivas foi muito importante em ambos os grupos, diferente do estudo indiano citado anteriormente ⁽²⁹⁾, possivelmente pelo fato de que o nosso estudo apresenta maior ocorrência de encefalopatia grave do que o outro estudo. Além disso, é importante lembrar que a presença de crises convulsivas é um dos critérios de inclusão para o protocolo de hipotermia terapêutica em nosso serviço.

Foi encontrado apenas um caso de enterocolite necrotizante no grupo da hipotermia, visto que essa patologia é mais comum em recém-nascidos prematuros. Entretanto,

há estudos que relatam associação entre asfixia pós-natal e ocorrência de enterocolite necrotizante, apesar de não fazerem referência ao uso da hipotermia terapêutica ⁽⁴⁸⁾. Sobre o uso de aminas vasoativas, notamos que o grupo da hipotermia apresentou maior necessidade de suporte hemodinâmico; esses achados estão em acordo com a literatura. Um estudo de coorte retrospectivo realizado no Canadá incluiu 190 pacientes a termo com EHI que foram submetidos à hipotermia no período de 2008 a 2014; 81% deles desenvolveram hipotensão arterial, sendo que a maioria deles respondeu a volume ou droga vasoativa ⁽⁴⁹⁾. Outro estudo foi realizado na Suíça; houve uma utilização de aminas vasoativas de 89% ⁽⁶⁾, que é próximo ao valor encontrado em nosso estudo, porém superior ao relatado no estudo do NICHD, em que a porcentagem foi de 42%.

Esse maior uso de drogas vasoativas se deve, provavelmente, ao fato de os pacientes normotérmicos apresentaram melhor resposta da frequência cardíaca como mecanismo compensatório da vasodilatação própria dos quadros de anoxia neonatal. Mas apesar do maior uso de aminas, houve maior sobrevida no grupo da hipotermia. Outro aspecto e limitação da análise desta variável, é que não houve critérios definidos para uso de amina, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo e a decisão para o uso foi por critérios da equipe de plantão no momento.

Portanto, nosso estudo demonstrou que a hipotermia terapêutica é viável, segura, efetiva quando avaliamos mortalidade, e não relacionada com efeitos adversos moderados ou severos; entretanto, é necessário avaliar a efetividade dessa terapêutica na melhora dos desfechos neurológicos relacionados à asfixia nos sobreviventes.

9.6 - Análise dos aspectos neurodesenvolvimentais em longo prazo:

Um objetivo do presente trabalho foi avaliar os desfechos neurológicos dos pacientes incluídos no estudo, para demonstrar a efetividade do método de resfriamento passivo utilizado.

O fluxograma abaixo mostra a seleção da amostra para essas análises:

Figura 9 - Fluxograma dos pacientes asfixiados dos diferentes grupos anteriormente analisados, que foram incluídos na análise desenvolvimental em longo prazo.

Percebe-se que tivemos muitas perdas, principalmente devido ao não comparecimento aos retornos programados. Tal fato mostra que há dificuldades em se manter o seguimento de crianças asfixiadas, o que seria ideal para aperfeiçoar intervenções precoces, que poderiam otimizar o desenvolvimento global desses pacientes, mas devido a problemas de deslocamento e socioeconômicos muitas vezes esse acompanhamento clínico não é realizado pelos pais.

Os pacientes com quadro de asfixia apresentam várias alterações neurológicas ao longo de sua evolução. A seguir, descreveremos algumas delas. Para facilitar a discussão, fizemos quadros comparando os nossos achados com os de outros estudos relacionados.

Os pacientes asfixiados, devido às inúmeras lesões cerebrais, apresentam comprometimento do crescimento cerebral, levando a microcefalia (Tabela 8).

Tabela 8 - Ocorrência de microcefalia segundo o grupo com 6, 12 e 18 meses.

Variável	Hipotermia	Normotermia	p-valor
Microcefalia aos 6 meses *	16 (40,00%)	9 (64,29%)	0,31
Microcefalia aos 12 meses **	20 (54,05%)	8 (72,73%)	0,55
Microcefalia aos 18 meses ***	15 (60,00%)	8 (88,89%)	0,42

Alguns pacientes não apresentavam registro de perímetro cefálico em determinados marcos (**missing*=19 aos 6 meses, sendo 15 no grupo da hipotermia e 4 no grupo da normotermia); (***missing*=25 aos 12 meses, sendo 18 no grupo da hipotermia e 7 no grupo da normotermia); (***missing*=39 aos 18 meses, sendo 30 no grupo da hipotermia e 9 no grupo da normotermia). Valores mostrados em números absolutos e porcentagens.

Em relação ao perímetro cefálico aos 6, 12 e 18 meses de idade, não foi encontrada diferença estatística entre os grupos em nosso estudo.

Figura 10 – Estudos que avaliaram perímetro cefálico em pacientes asfisiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Nome do primeiro autor, ano, País	Desenho do estudo, número de pacientes incluídos	Tipo de hipotermia estudada	Objetivo do estudo, o que estudaram	Resultados do estudo	Nossos resultados
Preeti S, 2019, Índia ⁽⁵⁰⁾	Prospectivo observacional, 46 pacientes	Não foi utilizada hipotermia	Avaliar associação entre parâmetros antropométricos e resultados de desenvolvimento em RN com EHI	Os parâmetros antropométricos foram menores na presença de morte ou invalidez; o crescimento do perímetro cefálico está associado a um melhor desenvolvimento neurológico. Presença de microcefalia em 38% dos bebês com EHI moderada, e em 66,7% dos bebês com EHI grave	Não encontramos diferença entre os grupos em relação ao perímetro cefálico

Akudo Okereafor, 2008, Reino Unido ⁽⁵¹⁾	Retrospectivo, 48 pacientes	Ativa	Estudar o padrão de lesão cerebral em RN a termo com encefalopatia e a correlação entre achados de neuroimagem e resultados de desenvolvimento. Também foi documentado o crescimento do perímetro cefálico	48,4% dos pacientes apresentavam um crescimento deficiente do perímetro cefálico com uma idade média de avaliação de 27 meses	Frequência próxima à encontrada em nosso grupo da hipotermia aos 6 meses, e algo menor em relação aos 12 e 18 meses
--	-----------------------------	-------	--	---	---

O estudo indiano citado concluiu que o crescimento do PC está associado a um melhor desenvolvimento neurológico. A microcefalia estava presente em 38% dos bebês com EHI moderada, e em 66,7% dos bebês com EHI grave⁽⁵⁰⁾. Porém, não foi realizada hipotermia terapêutica. Já o estudo do Reino Unido encontrou uma frequência de microcefalia semelhante ao nosso estudo, porém comparou os RN a um grupo controle sem EHI⁽⁵¹⁾.

Devido aos comprometimentos neurológicos relacionados a deglutição e ao drive respiratório, muitos pacientes necessitam de ostomias, também apresentando epilepsia ao longo do desenvolvimento, além da possibilidade de evolução para Paralisia Cerebral. Adicionalmente, devido à necessidade de suporte ventilatório ou ao fato de as famílias não terem estrutura para recebê-las, muitas crianças asfixiadas não são desospitalizadas ou são transferidas para instituições de apoio. A necessidade de realização de ostomias, a frequência de Paralisia Cerebral, a ocorrência de epilepsia e a porcentagem de desospitalização estão apresentadas na tabela 9.

Tabela 9 - Ocorrência de traqueostomia, gastrostomia, epilepsia e desospitalização segundo o grupo.

Variável	Hipotermia (n=55)	Normotermia (n=18)	p-valor
Traqueostomia	8 (14,55%)	2 (11,11%)	1,00
Gastrostomia	15 (27,27%)	6 (33,33%)	0,76
Paralisia Cerebral	21 (38,18%)	12 (66,67%)	0,06
Situação da criança			
- Em casa	50 (90,91%)	18 (100%)	0,75
- Em “home care”	1 (1,82%)	0 (0,00%)	0,75
- Em hospital	3 (5,45%)	0 (0,00%)	0,75
- Em instituição	1 (1,82%)	0 (0,00%)	0,75
Epilepsia	19/49 (34,54%)	14/14 (100%)	<0,01

PC: paralisia cerebral; valores mostrados em números absolutos e porcentagens.

Em ambos os grupos, a minoria das crianças necessitou de traqueostomia (14,55% no grupo da hipotermia; 11,11% no grupo da normotermia) e gastrostomia, (27,27% no grupo da hipotermia; 33,33% no grupo da normotermia). Não houve diferença entre os grupos.

Considerando o diagnóstico de Paralisia Cerebral (PC) realizado pela equipe de Neurologia, houve uma diferença importante entre os grupos: 66,67% dos pacientes do grupo da normotermia tiveram esse diagnóstico, contra 38,18% do grupo da hipotermia ($p=0,06$). Apesar de não apresentar resultado significativo, possivelmente pelo tamanho amostral, esses achados podem indicar que a hipotermia terapêutica tem um efeito protetor em relação aos aspectos neurológicos, como já foi comprovado na literatura ^{(4) (5) (6) (7) (8)}.

Com relação à hospitalização na última avaliação em nosso serviço, não foi observada diferença entre os grupos.

De acordo com a tabela acima, percebe-se que no grupo da hipotermia houve uma porcentagem maior de crianças sem o diagnóstico de epilepsia; no grupo da normotermia, todas as crianças que tinham registro sobre esse dado no prontuário apresentavam o diagnóstico de epilepsia. Nesse caso, houve diferença entre os grupos; assim, pode ser que a hipotermia terapêutica leve a uma redução da ocorrência de um futuro quadro de epilepsia.

A comparação dos nossos resultados com os da literatura está apresentada na figura 11.

Figura 11 – Estudos que avaliaram presença de ostomias, diagnóstico de Paralisia Cerebral, hospitalização e epilepsia em pacientes asfisiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Nome do primeiro autor, ano, País	Desenho do estudo, número de pacientes incluídos	Tipo de hipotermia estudada	Objetivo do estudo, o que estudaram	Resultados do estudo	Nossos resultados
Akudo Okerefor, 2018, Reino Unido (51)	Retrospectivo, 48 pacientes	Ativa	Estudar o padrão de lesão cerebral em RN a termo com encefalopatia e achados de neuroimagem e resultados de desenvolvimento.	51,51% dos pacientes com Paralisia Cerebral	38,18% dos pacientes com Paralisia Cerebral
Girija Natarajan, 2016, EUA (52)	Artigo de revisão, incluiu os estudos NICHD, TOBY e CoolCap	Ativa	Revisar os resultados da infância de RN com EHI. Foram descritos os resultados dessas crianças antes da era da hipotermia, e após foram discutidos os resultados de ensaios clínicos randomizados de hipotermia para EHI	19% de Paralisia Cerebral no grupo da hipotermia 30% no grupo da normotermia	38,18% no grupo da hipotermia 66,67% no grupo da normotermia
Jonas Scherer, 2010-2017, Alemanha (53)	Inquérito, com dados de 106 centros perinatais alemães, e do registro de hipotermia, estabelecido em 2010	Ativa	Analisar desfechos em curto prazo e longo prazo dos RN submetidos à hipotermia terapêutica	81% dos RN tiveram alta para casa; 5,4% foram transferidos para outras clínicas; 89% das crianças estavam recebendo alimentação por via oral completa	90,91% dos RN tiveram alta para casa; 1,82% foram transferidos para instituições; 72,73% estavam recebendo alimentação por via oral

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de
Puericultura e Pediatria

Suneeti Gupta, 2018, EUA ⁽⁵⁴⁾	Artigo de revisão, 86 RN	Ativa	Prever o resultado adverso composto de morte ou dificuldade de alimentação oral persistente usando atributos de pré e pós-resfriamento, e a gravidade das lesões na RNM pós-resfriamento	63,95% receberam alta com alimentação oral completa	72,73% estavam recebendo alimentação por via oral completa
Kennosuke Tsuda, 2017, Japão ⁽³⁵⁾	Registro online de casos, prospectivo, 485 RN	Ativa	Examinar o uso clínico da hipotermia terapêutica, analisando dados coletados durante os primeiros 3 anos (2012-2014) do <i>Baby Cooling Registry of Japan</i>	A necessidade de alimentação por sonda na alta permaneceu inalterada	Em nosso estudo também não houve diferença entre os grupos
Licia Lugli, 2018, Itália ⁽⁵⁵⁾	Retrospectivo, 23 RN submetidos à hipotermia e 26 não submetidos	Ativa	Avaliar as taxas, características e marcadores prognósticos da epilepsia pós-neonatal em bebês com EHI moderada a grave tratados ou não com hipotermia terapêutica	A hipotermia terapêutica está associada a uma redução do risco de desenvolvimento de epilepsia pós-neonatal	Essa associação também foi encontrada em nosso estudo
Sharon A Orbach, 2014, EUA ⁽⁵⁶⁾	Retrospectivo; 224 bebês foram incluídos de 2004 a 2011 (73 que não fizeram hipotermia e 151 que fizeram)	Ativa	Avaliar a incidência de crises convulsivas em RN com EHI moderada e grave, na era pré e pós hipotermia terapêutica	Os RN com EHI moderada podem se beneficiar mais com o resfriamento do que os com EHI grave	Achados consistentes com nosso estudo
Da Eun Jung, 2015, EUA ⁽⁵⁷⁾	Retrospectivo, 73 RN	Ativa	Determinar a relação entre a RNM e o desenvolvimento de epilepsia pós-neonatal em RN tratados com hipotermia para EHI	18% desenvolveram epilepsia pós neonatal	34,54% dos RN tratados com hipotermia desenvolveram epilepsia
Qi Xu, 2019, Canadá ⁽⁵⁸⁾	Retrospectivo, 181 RN de 2004 a 2012, sendo que apenas 30% receberam hipotermia	Ativa	Determinar se os padrões de lesão na RNM predizem epilepsia infantil subsequente ao tratamento com hipotermia	15,5% dos RN que receberam hipotermia desenvolveram epilepsia	34,54% dos RN tratados com hipotermia desenvolveram epilepsia

O estudo do Reino Unido ⁽⁵¹⁾ encontrou uma porcentagem maior de PC em relação ao grupo de hipotermia do nosso estudo, porém tal fato pode estar associado à falta de avaliação sistematizada da neurologia para o diagnóstico de PC em nosso serviço, ou por uma maior ocorrência de morte em nosso grupo.

A revisão dos Estados Unidos também mostrou diferença nas taxas de PC entre os grupos ⁽⁵²⁾, porém com frequências menores em relação ao nosso estudo.

Os registros obtidos na Alemanha encontraram uma taxa menor de crianças (81%) que tiveram alta para casa em relação ao nosso estudo; e uma taxa maior (5,4%) de transferência para outras clínicas. A diferença entre as porcentagens de alta para casa pode ser devido ao fato de no primeiro estudo a situação ter sido avaliada em curto prazo ⁽⁵³⁾. Nesse mesmo estudo, uma porcentagem maior de crianças (89%) estava recebendo alimentação por via oral completa ⁽⁵³⁾, algo maior em relação à do nosso estudo (72,73%).

Já na revisão norte-americana, essa porcentagem foi algo menor (63,95%) ⁽⁵⁴⁾. Entretanto, em nosso estudo não houve diferença entre os grupos, o que também foi observado no registro do Japão ⁽³⁵⁾. Esse achado pode reforçar a ideia de que a hipotermia terapêutica pode aumentar a sobrevida, porém ainda com a possibilidade de sequelas graves.

O estudo italiano concluiu que a hipotermia terapêutica está associada a uma redução do risco de desenvolvimento de epilepsia pós-neonatal ⁽⁵⁵⁾, o que também foi encontrado em nosso estudo.

Um dos estudos realizados nos Estados Unidos avaliou a incidência de crises convulsivas em RN com EHI moderada e grave, na era pré e pós-resfriamento; concluiu que os RN com EHI moderada podem se beneficiar mais com o resfriamento do que os com EHI grave ⁽⁵⁶⁾. Os achados são consistentes com nosso estudo, além de reforçar a ideia de que a hipotermia terapêutica é mais benéfica na EHI moderada, conforme discutido anteriormente.

Os trabalhos feitos nos Estados Unidos ⁽⁵⁷⁾ e no Canadá ⁽⁵⁸⁾ encontraram porcentagens menores de desenvolvimento de epilepsia em relação ao nosso trabalho (18% e 15,5% respectivamente versus 34,54% em nosso estudo), porém não há descrição sobre o grau de encefalopatia desses grupos. De qualquer forma, todos os estudos corroboram a hipótese de que a hipotermia terapêutica é protetora em relação ao desenvolvimento de epilepsia.

Importante ressaltar que a alta carga de crises convulsivas foi associada a lesão grave na ressonância magnética de encéfalo e a resultados anormais do desenvolvimento em um estudo multicêntrico europeu publicado em 2016 ⁽⁵⁹⁾; portanto, a presença de epilepsia pode realmente estar associada a um pior desfecho neurológico, mostrando a importância da realização da hipotermia terapêutica para a melhora do prognóstico.

Outras sequelas descritas nos neonatos asfíxicos estão relacionadas com alterações auditivas, oftalmológicas e cerebrais (Tabela 10).

Tabela 10 – Ocorrência de alterações auditivas, oftalmológicas, ultrassonográficas e eletroencefalográficas aos 18 meses de vida, segundo grupo de estudo.

Variável	Hipotermia	Normotermia	p-valor
Alteração auditiva	9/26 (34,61%)*	4/12 (33,33%)	1,00
Alteração oftalmológica	16/17 (94,12%)	3/6 (50,00%)	0,04
EEG alterado	33/50 (66,00%)*	15/17 (88,23%)*	0,12
US crânio alterado	32/54 (59,26%)*	8/17 (47,06%)*	0,41

* Uma dessas crianças apresentava paralisia de cordas vocais; ** *missing*=1 em cada um desses grupos em relação ao EEG e US; ****missing*=5 nesse grupo em relação ao EEG; valores mostrados em números absolutos e porcentagens; EEG: eletroencefalograma; US: ultrassom.

Conforme pode ser observado na tabela, as avaliações auditivas e oftalmológicas foram pouco descritas. Foi possível registrar 13 (17,8%) casos de pacientes com alteração auditiva, como surdez neurossensorial confirmada com audiometria; 19 (26,03%) das 73 crianças do nosso trabalho apresentavam registro de alteração oftalmológica, sendo que a maioria tinha diagnóstico de estrabismo; foi descrito um caso de úlcera de córnea, um caso de leucocoria com opacidade de córneas, e um caso de hemorragia em camada de fibra nervosa. Apesar de haver diferença estatística entre os grupos em relação à alteração oftalmológica, o número de *missing* foi muito grande, dificultando uma avaliação adequada.

Em relação a eletroencefalograma alterado e ultrassonografia de crânio alterada não houve diferença entre os grupos. No caso dos dois exames supracitados (EEG e US), foram coletados os dados em relação ao último exame realizado pela criança no período de estudo (até 18 meses de vida).

Figura 12 – Estudos que avaliaram ocorrência de alterações auditivas, oftalmológicas, ultrassonográficas e eletroencefalográficas aos 18 meses de vida, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Nome do primeiro autor, ano, País	Desenho do estudo, número de pacientes incluídos	Tipo de hipotermia estudada	Objetivo do estudo, o que estudaram	Resultados do estudo	Nossos resultados
S Preeti, 2019, Índia ⁽⁵⁰⁾	Observacional prospectivo, 46 RN	Não foi utilizada hipotermia	Avaliar a associação entre parâmetros antropométricos e resultados de desenvolvimento em RN com EHI	100% dos RN com EHI grave tinham alteração auditiva; 17% dos RN com EHI moderada tinham alteração auditiva	33,33% dos RN que não fizeram hipotermia apresentaram alteração auditiva
Akudo Okerefor, 2008, Reino Unido ⁽⁵¹⁾	Retrospectivo, 500 RN	Não foi utilizada hipotermia	Avaliar o padrão de lesão cerebral em RN com EHI com evidência de um evento sentinela precedente; fatores de risco pré-natais e perinatais; e a correlação entre achados de neuroimagem e resultados de desenvolvimento	6,06% das crianças tinham deficiência auditiva 33,33% tinham deficiência visual	33,33% dos RN que não fizeram hipotermia tinham alteração auditiva 50% tinham alteração oftalmológica
Girija Natarajan, 2016, EUA ⁽⁵²⁾	Artigo de revisão, incluiu os estudos NICHD, TOBY e CoolCap	Ativa	Revisar os resultados da infância de RN com EHI. Foram descritos os resultados dessas crianças antes da era da hipotermia, e após foram discutidos os resultados de ensaios clínicos randomizados de hipotermia para EHI	14% de cegueira no grupo da normotermia versus 7% no grupo da hipotermia; porcentagens de deficiência auditiva de 6% no grupo da normotermia versus 4% no grupo da hipotermia	50,00% de alteração oftalmológica no grupo da normotermia versus 94,12% no grupo da hipotermia; 33,33% de alteração auditiva no grupo da normotermia versus 34,61% no grupo da hipotermia

Bokiniec R, 2014, Polônia ⁽⁶⁰⁾	Prospectivo, 29 RN	Ativa	Descrever todos os achados patológicos em US e RNM nos pacientes após hipotermia cerebral seletiva	82,8% das crianças tinham US alterado	59,26% dos RN submetidos à hipotermia tiveram US alterado
---	--------------------	-------	--	---------------------------------------	---

O estudo indiano citado mostrou que a gravidade da EHI esteve diretamente relacionada à presença de alteração auditiva ⁽⁵⁰⁾.

Estudo realizado no Reino Unido encontrou uma frequência menor de alterações auditivas e oftalmológicas em relação aos pacientes do grupo normotermia do nosso estudo, apesar de no primeiro estudo terem sido incluídas crianças com EHI moderada e grave, sem realização de hipotermia ⁽⁵¹⁾. Essa diferença pode ser devido ao fato de não termos obtido esses dados de maneira sistemática em nosso estudo; entretanto, reforça o fato de que alterações visuais são comuns em crianças com EHI moderada e grave.

O estudo de revisão americano encontrou porcentagens de alterações oftalmológicas e auditivas menores em relação ao nosso estudo ⁽⁵²⁾, apesar de não ter encontrado diferença entre os grupos.

Um estudo multicêntrico europeu publicado em 2016 encontrou que o eletroencefalograma tem valores preditivos positivos e negativos altos para resultados anormais do desenvolvimento em bebês asfixiados ⁽⁵⁹⁾. Assim, pode-se perceber que o EEG tem grande valor prognóstico em relação ao desenvolvimento neurológico nesses pacientes.

O estudo da Polônia encontrou uma porcentagem maior de alteração ultrassonográfica em relação ao nosso estudo ⁽⁶⁰⁾. Essa diferença pode ser devido ao fato de que em nosso estudo foram considerados os últimos exames registrados para cada criança, dentro do período de 18 meses, podendo ter ocorrido modificação do exame durante a evolução em longo prazo.

Para complementar a nossa análise, foi realizada uma comparação dos achados eletroencefalográficos nos dois grupos, analisando-se dois momentos: o primeiro e o último exames da criança realizados em nosso serviço. Os dados encontrados estão descritos na tabela 11.

Tabela 11 – Ocorrência de alterações eletroencefalográficas segundo o grupo de estudo.

Variável	Hipotermia	Normotermia	p-valor
Média idade no 1° exame (DP)*	4,04 (4,42)	8,53 (8,97)	0,02
Média idade no último exame (DP)**	256,29 (253,81)	333,62 (355,60)	0,58
Primeiro exame			
Atividade de base anormal	46/53 (86,8%)	10/11 (90,91%)	1,00
Atividade de base desorganizada	46/52 (88,46%)	10/11 (90,91%)	1,00
Presença de atividade epileptiforme	41/52 (78,85%)	10/12 (83,33%)	1,00
Presença de crise eletroencefalográfica	22/53 (41,51%)	6/15 (40,00%)	1,00
Presença de <i>status</i> epiléptico	0/54 (0,00%)	1/15 (6,67%)	0,39
Último exame			
Atividade de base anormal	26/51 (50,98%)	7/12 (58,33%)	0,89
Atividade de base desorganizada	27/49 (55,10%)	8 /12 (66,67%)	0,53
Presença de atividade epileptiforme	22/50 (44,00%)	5/13 (38,46%)	0,76
Presença de crise eletroencefalográfica	4/51 (7,84%)	0/12 (0,00%)	1,00
Presença de <i>status</i> epiléptico	0/51 (0,00%)	0/13 (0,00%)	1,00

Valores mostrados em números absolutos e porcentagens; idade em dias.

*n=54 para o grupo hipotermia e 15 no grupo normotermia; **n=51 para o grupo hipotermia e 13 no grupo normotermia.

De acordo com a tabela acima, pode-se observar que a idade de realização do primeiro exame foi menor no grupo da hipotermia, provavelmente devido à maior facilidade de realização desse exame no período mais recente. Não houve diferença em relação aos demais parâmetros avaliados nesses exames, comparando-se os dois

grupos nos diferentes momentos (primeiro e último exames). Interessante notar que, apesar da gravidade dos casos de asfixia neonatal, somente foi registrado um caso de status eletrográfico, no primeiro exame do grupo da normotermia; foi, ainda, observado, apenas um exame com a caracterização de limítrofe para status no grupo da hipotermia no primeiro momento. Esse achado pode estar relacionado à mortalidade, uma vez que o quadro de status epiléptico está associado com mortalidade hospitalar, sendo assim, esses pacientes foram excluídos da análise desenvolvimental de nosso estudo.

Devido ao fato de se tratar de uma avaliação retrospectiva, escalas de neurodesenvolvimento estabelecidas como instrumentos adequados para avaliação neurológica não puderam ser realizadas. Portanto, estabelecemos como avaliação os marcos principais de desenvolvimento infantil. A tabela 12 mostra os marcos de desenvolvimento avaliados nos grupos de estudo. Vale lembrar que cada item foi observado aos 18 meses, ou no marco mais próximo a essa idade.

Tabela 12 – Avaliação da habilidade de execução dos marcos de desenvolvimento segundo o grupo aos 18 meses de vida.

Variável (n hipotermia; n normotermia)	Hipotermia	Normotermia	p-valor
“Alimentação” (55; 17)	26 (47,27%)	14 (82,35%)	0,02
“Mobilidade na cama” (55; 18)	9 (16,36%)	6 (33,33%)	0,27
“Locomoção” (46; 15)	18 (39,13%)	7 (46,67%)	0,79
“Fica de pé” (46; 16)	18 (36,73%)	6 (37,50%)	0,83
“Anda” (51; 18)	21 (41,18%)	10 (55,56%)	0,12
“Inclina” (55; 18)	10 (18,18%)	6 (33,33%)	0,35
“Corre” (35; 10)	19 (54,29%)	10 (100,00%)	1,00
“Interage” (55; 18)	9 (16,36%)	6 (33,33%)	0,24
“Comunica” (51; 18)	21 (41,18%)	10 (55,56%)	0,12
“Compreensão funcional” (45; 14)	18 (40,00%)	8 (57,14%)	0,02
“Brincar com companheiro” (28; 8)	14 (50,00%)	5 (62,50%)	0,02

Valores mostrados em números absolutos e porcentagens. Em negrito, os itens que apresentaram diferença entre os grupos.

De acordo com a tabela acima, em relação aos marcos considerados para avaliação do desenvolvimento neurológico, apenas três itens alcançaram diferença entre os grupos. São eles: “alimentação”, “compreensão funcional” e “brincar com companheiro”. Note que em alguns marcos de desenvolvimento houve ausência de informações no prontuário, portanto, a amostra não pôde ser avaliada na sua totalidade.

Figura 13 – Estudos que avaliaram o desenvolvimento neurológico aos 18 meses de vida, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Nome do primeiro autor, ano, País	Desenho do estudo, número de pacientes incluídos	Tipo de hipotermia estudada	Objetivo do estudo, o que estudaram	Resultados do estudo	Nossos resultados
Kimberly M Thornton, 2014, EUA ⁽⁶¹⁾	Retrospectivo, 68 RN	Ativa	Avaliar os efeitos da hipotermia terapêutica na morbidade gastrointestinal e tolerância alimentar em RN com EHI moderada a grave	Maior porcentagem de pacientes do grupo que não recebeu hipotermia não iniciou alimentação enteral (28% versus 6%; $p=0,02$), não alcançaram alimentação enteral completa (38% versus 6%, $p=0,002$) e alimentação oral plena (56% versus 19%, $p=0,002$)	Maior porcentagem no grupo da normotermia era incapaz de se alimentar sozinha (82,35% versus 47,27%, $p=0,02$)
Esedra Krüger, 2019, África do Sul ⁽⁶²⁾	Prospectivo, 58 RN (28 do grupo hipotermia e 30 do grupo controle)	Não há descrição do método	Identificar sintomas de disfagia orofaríngea em lactentes com EHI em uso de hipotermia terapêutica	Sinais de disfagia orofaríngea foram identificados na maioria dos bebês com EHI (89,2%)	55,55% de todos os RN tinham dificuldade em relação à alimentação
Renato S Procianny, 2019, Brasil ⁽⁶³⁾	Prospectivo, 48 RN	Ativa	Determinar os resultados do neurodesenvolvimento após hipotermia terapêutica para EHI e identificar os achados de RNM associados ao resultado neurológico em um país de renda média	A encefalopatia grave foi associada ao atraso motor em 12 a 18 meses, mas não para as habilidades cognitivas ou de linguagem	Houve diferença entre os grupos em relação aos itens “compreensão funcional” e “brincar com o companheiro”

Na literatura, vários estudos descrevem uma redução no resultado combinado de mortalidade ou incapacidade grave no desenvolvimento neurológico aos 18 meses após a introdução da hipotermia terapêutica ^(7, 45, 52, 64, 65, 66), corroborando os achados do nosso estudo e reforçando que esse tratamento é benéfico para os pacientes asfíxiados, devendo ser realizado.

Já um estudo realizado na Índia encontrou um atraso motor e cognitivo menor em RN com EHI moderada, porém um atraso de 100% nos RN com EHI grave. Os dados

reforçam a ideia de que quanto maior a gravidade da EHI maior o risco de sequelas; entretanto, essas crianças não foram submetidas à hipotermia terapêutica ⁽⁵⁰⁾.

De acordo com os achados, observa-se que a hipotermia terapêutica pode levar a uma melhora em relação à capacidade de alimentação dos pacientes asfixiados que foram submetidos a esse tratamento. A parte de alimentação está entre os domínios de atividades diárias, sendo de grande importância na capacidade funcional do indivíduo. Portanto, é um ganho de suma importância na vida dessas crianças.

O estudo dos Estados Unidos citado acima também encontrou diferença entre os grupos em relação à alimentação ⁽⁶¹⁾, corroborando a ideia de que a hipotermia pode ter efeitos benéficos na morbidade gastrointestinal e tolerância alimentar para bebês com EHI moderada a grave.

O estudo sul-africano concluiu que sinais de disfagia orofaríngea foram identificados na maioria dos bebês com EHI (89,2%) ⁽⁶²⁾.

Sendo assim, percebe-se que é de suma importância uma avaliação adequada da alimentação nos bebês asfixiados antes e após a alta, visto que a identificação precoce de problemas alimentares nesses pacientes pode prevenir complicações secundárias, como pneumonia por aspiração e morte, visando um melhor planejamento terapêutico e reduzindo os riscos de mortalidade nesse grupo de pacientes.

Considerando o item “compreensão funcional”, mais uma vez, pode-se concluir que a hipotermia terapêutica levou a um ganho importante no desenvolvimento das crianças asfixiadas, considerando-se os domínios social e cognitivo.

No que diz respeito ao item “brincar com companheiro”, exatamente 50% das crianças não conseguiam brincar com o companheiro, e os outros 50% conseguiam com facilidade, no grupo da hipotermia. Já no grupo da normotermia, 62,5% das crianças não conseguiam brincar com o companheiro, enquanto 12,5% conseguiam com facilidade. Assim, a hipotermia terapêutica também parece ser benéfica em relação ao domínio social.

O estudo brasileiro recente citado encontrou que a encefalopatia grave foi associada ao atraso motor em 12 a 18 meses, mas não para as habilidades cognitivas ou de linguagem ⁽⁶³⁾. Esses achados relacionados às habilidades cognitivas ou de linguagem diferem do nosso estudo, porém foram utilizadas diferentes escalas de avaliação do desenvolvimento.

Considerando os três itens discutidos em nosso estudo que apresentaram diferença entre os grupos, pode-se chegar à conclusão de que a hipotermia terapêutica tem um efeito benéfico no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças com EHI moderada e grave, contribuindo para um grau maior de independência funcional, com consequente melhoria da qualidade de vida da criança e da família, mesmo que em apenas alguns aspectos.

De acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF), a funcionalidade do indivíduo é resultante da interação entre sua condição de saúde, estruturas e funções fisiológicas, capacidade e desempenho nas atividades e participação social ⁽²⁶⁾. Assim, cada item é importante para garantir um melhor desenvolvimento global da criança.

Conforme registro das avaliações no Centro de Reabilitação, observamos que das 48 crianças que tinham esse dado descrito, 24 (50%) faziam uso de cadeira de rodas aos 18 meses de idade, sendo 16 no grupo da hipotermia e 8 no grupo da normotermia. Esse achado pode refletir a menor mortalidade no grupo da hipotermia, porém com maior chance de sequelas.

Vale ressaltar que há uma importante variabilidade funcional em diferentes níveis de severidade da disfunção motora, como foi observado em um estudo brasileiro publicado no ano de 2009, que avaliou 70 crianças e suas famílias, utilizando a escala PEDI e a escala GMFCS ⁽⁶⁷⁾. Assim, a aplicação de uma única escala não representa necessariamente a real situação funcional da criança, o que pode ser considerada uma limitação do nosso estudo. O ideal é que sejam utilizadas outras formas para complementar a avaliação do neurodesenvolvimento dessas crianças ⁽⁶⁷⁾.

Seria importante buscar uma padronização das escalas utilizadas para avaliação do neurodesenvolvimento nos serviços que atendem bebês com diagnóstico de EHI, para uma melhor uniformização de condutas, e para auxiliar na continuidade de pesquisas clínicas.

Outro exame complementar de grande valia no diagnóstico e prognóstico de pacientes com asfixia neonatal é a ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo, embora a mesma nem sempre esteja disponível, ou só seja possível sua realização tardia.

Em relação aos exames de imagem no nosso estudo, não houve diferença entre os grupos considerando a frequência de realização da ressonância (70,91% no grupo da hipotermia versus 66,67% no grupo da normotermia).

A idade de realização do exame foi mais precoce no grupo da normotermia, embora haja um menor número de pacientes nesse grupo (média de $109,00 \pm 239,47$ dias no grupo da normotermia versus $229,49 \pm 254,24$ dias no grupo da hipotermia).

Estudos mostram que a RNM realizada entre duas e seis semanas de vida tem valores preditivos altos para resultados de neurodesenvolvimento anormais aos 18 a 24 meses de idade ^(43, 49, 50, 63, 68, 69, 70, 71), e que a hipotermia terapêutica não altera seu valor prognóstico ⁽⁶⁸⁾, sendo a técnica de neuroimagem padrão para avaliar lesão cerebral associada à asfixia perinatal em recém-nascidos a termo, podendo guiar de forma confiável as decisões de terapia intensiva após o término do tratamento de hipotermia terapêutica ^{(70) (71)}.

Considerando todos esses artigos, percebe-se que ainda estamos em uma situação longe da ideal, visto que as ressonâncias em nosso serviço são muito tardias. Seria importante uma realização mais precoce desse exame, pois é de grande valia no prognóstico dos pacientes com EHI, contribuindo para a tomada de decisões quanto ao tratamento em curto e longo prazo dos bebês asfixiados, associada ao quadro clínico de cada paciente.

Em relação aos escores analisados (PLIC, TBG, cortical e WM) e aos padrões de lesão cerebral observados na ressonância magnética de encéfalo, também não houve diferença entre os dois grupos do nosso estudo (hipotermia e normotermia).

Os dados encontrados estão descritos na tabela 13.

Tabela 13 - Descrição dos escores e padrões de lesão cerebral de acordo com a Ressonância Nuclear Magnética nos 2 grupos.

Variável	Hipotermia	Normotermia	p-valor
“PLIC score” alterado	27/38 (71,05%)	9/11 (81,82%)	0,39
“TBG score” moderado/grave	18/38 (47,37%)	6/12 (50,00%)	1,00
“Cortical score” moderado/grave	17/38 (44,74%)	6/12 (50,00%)	1,00
“WM score” moderado/grave	22/38 (57,89%)	7/12 (58,33%)	1,00
“Padrão de lesão cerebral grave”	20/37 (54,05%)	6/12 (50,00%)	1,00

Alguns pacientes não apresentavam registro dos itens analisados. Valores mostrados em números absolutos e porcentagens.

Para fins de análise estatística, foram categorizados os escores da seguinte maneira:

- “PLIC escore”: 0 como normal; 1 e 2 como alterados;
- “TBG escore”, “WM escore” e “cortical escore”: 0 e 1 como normal/leve; 2 e 3 como moderado/grave.
- Padrão de lesão cerebral: 1 e 2 como grave; 3, 4 e 5 como normal/leve.

Figura 14 – Estudos que avaliaram a RNM em pacientes asfisiados, em comparação com os dados obtidos em nosso estudo.

Nome do primeiro autor, ano, País	Desenho do estudo, número de pacientes incluídos	Tipo de hipotermia estudada	Objetivo do estudo, o que estudaram	Resultados do estudo	Nossos resultados
Mary Rutherford, 2010, Reino Unido ⁽²⁷⁾	Ensaio clínico, 131 RN do estudo TOBY tinham RNM disponível	Ativa	Avaliar as lesões da RNM para determinar mais precisamente o efeito da hipotermia terapêutica em bebês que participaram do ensaio TOBY	A hipotermia terapêutica foi associada a uma redução nas lesões nos gânglios da base ou tálamo, substância branca e membro posterior da cápsula interna (PLIC)	Não foi encontrada diferença entre os grupos

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de
Puericultura e Pediatria

Akudo Okereafor, 2008, Reino Unido ⁽⁵¹⁾	Retrospectivo, 48 RN	Ativa	Estudar o padrão de lesão cerebral em RN com encefalopatia com evidência de um evento sentinela hipóxico precedente, fatores de risco pré-natais e perinatais, e a correlação entre achados de neuroimagem e resultados de desenvolvimento.	70% de incidência de padrões de lesões graves na RNM	54,05% de incidência de lesões graves na RNM
Paolo Montaldo, 2019, Reino Unido e EUA ⁽⁷²⁾	Estudo de coorte não randomizado; incluiu 8 unidades neonatais terciárias; 47 RN, sendo 32 resfriados e 15 não resfriados, porém todos com EHI leve	Ativa	Examinar o efeito da hipotermia terapêutica em biomarcadores de RNM e resultados de neurodesenvolvimento em RN com EHI leve	Os bebês resfriados tiveram escores de lesão de substância branca mais baixos do que os não resfriados; desfechos adversos foram observados apenas em bebês não resfriados	Não foi encontrada diferença entre os grupos
Brian H Walsh, 2017, EUA ⁽⁷³⁾	89 RN submetidos à hipotermia	Ativa	Avaliar e contrastar a incidência e gravidade das anormalidades na RNM entre crianças com encefalopatia neonatal leve, moderada e grave que receberam hipotermia terapêutica	54% das crianças tiveram alguma anormalidade na RNM; não houve diferença nas taxas globais por grau de EHI. A lesão talâmica e de gânglios da base foi mais comum em pacientes com EHI grave, apresentando uma porcentagem parecida em relação ao nosso estudo (43%)	47,37% dos RN do grupo hipotermia tinham lesão talâmica e de gânglios da base
Seetha Shankaran, 2015, EUA ⁽⁷⁴⁾	Ensaio clínico, 124 RN	Ativa	Examinar a capacidade dos padrões de imagem por RNM definidos pelo Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano e a Rede de Pesquisa Neonatal para prever morte ou QI aos 6-7 anos de idade após hipotermia para encefalopatia neonatal	O padrão de RNM é um biomarcador do resultado do neurodesenvolvimento aos 6-7 anos de idade	Não foi realizada essa análise em nosso estudo

Bokinić R, 2014, Polônia ⁽⁶⁰⁾	Prospectivo, 29 RN	Ativa	Descrever todos os achados patológicos em US e RNM dos pacientes após hipotermia cerebral seletiva	Apenas 27,6% dos RN tiveram RNM normal. A lesão de gânglios da base e tálamo foi um dos achados mais frequentes, correspondendo a 31% das RNM	47,37% de lesões de gânglios da base e tálamo no grupo da hipotermia
--	--------------------	-------	--	---	--

Na literatura, vários estudos mostraram que lesões cerebrais são comuns em RN com quadro de asfixia neonatal; encontraram diferença nos padrões de lesão cerebral na RNM de bebês com EHI submetidos à hipotermia terapêutica em relação aos RN que não foram submetidos à hipotermia, sendo a frequência e gravidade da lesão associada diretamente à gravidade da EHI ^(27, 51, 62, 72, 73), mostrando que esse tratamento pode ser benéfico em relação aos aspectos neurológicos em bebês asfixiados. Além disso, encontraram associação entre o padrão da RNM e o resultado do neurodesenvolvimento em longo prazo ⁽⁷⁴⁾. Entretanto, em nosso estudo não foi demonstrada diferença entre os grupos normotermia e hipotermia, talvez pela falta de dados suficientes para demonstrar tal efeito.

Entre os laudos de ressonância avaliados no nosso estudo, também estavam descritas alterações como: 7 (12,72%) casos de atrofia cerebral, sendo todos os casos no grupo hipotermia, porcentagem semelhante ao estudo brasileiro citado anteriormente ⁽⁶³⁾; 2 (3,63%) casos de trombose venosa, sendo todas no grupo hipotermia, valor também semelhante ao estudo brasileiro ⁽⁶³⁾ e ao dos Estados Unidos de 2017 ⁽⁷³⁾; já o trabalho da Polônia publicado em 2014 encontrou uma frequência maior em relação aos demais estudos (6,9%) ⁽⁶⁰⁾.

Em nosso estudo, foram registrados 2 (3,63%) casos de hematoma subdural, todos no grupo hipotermia; 19 (34,54%) casos de dilatação ventricular, sendo 16 no grupo hipotermia (45,71% das RNM desse grupo) e 3 no grupo normotermia (33,33% das RNM desse grupo); 10 (18,18%) casos de algum outro tipo de hemorragia, sendo 5 no grupo hipotermia (21,74% das RNM desse grupo) e 5 no grupo normotermia (45,45% das RNM desse grupo).

Outros estudos também observaram a presença de hemorragia nos bebês com EHI, sendo mais prevalente nos RN submetidos à hipotermia ^(75, 76). A hemorragia parece se desenvolver durante a hipotermia tardia e o reaquecimento, estando mais presente em RN com instabilidade hemodinâmica significativa, o que reforça a importância de

se manter a estabilidade hemodinâmica desses pacientes durante o resfriamento e o reaquecimento ⁽⁷⁵⁾.

Entre os registros obtidos em nosso estudo, 46 crianças tinham dados sobre alterações no cerebelo, sendo 35 no grupo da hipotermia e 11 no grupo da normotermia; delas, 37,14% das crianças do grupo hipotermia tinham alterações cerebelares, versus 18,18% das crianças do grupo normotermia.

Estudos mostram que o cerebelo pode ser lesado após asfixia neonatal, mas as lesões raramente são visíveis na imagem convencional ⁽⁷⁷⁾.

Apesar da introdução da hipotermia terapêutica, a taxa de mortalidade e incapacidade grave permanece alta. A RNM e o EEG fornecem alguns dados sobre o prognóstico, mas sua precisão e capacidade de prever toda a gama de neurodesenvolvimento ainda precisam de mais refinamento ⁽⁷⁸⁾.

Na encefalopatia neonatal, as manifestações clínicas da lesão só podem ser avaliadas de forma confiável vários anos após uma intervenção, complicando o prognóstico precoce e tornando os estudos mais promissores de neuroproteção lentos e caros.

Diante de todos esses dados, percebe-se que ainda há muito a se estudar e aperfeiçoar no âmbito da asfixia neonatal, visando uma melhora nas possibilidades de tratamento, diagnóstico e avaliação de prognóstico desses pacientes, para se alcançar melhores desfechos neurológicos e de qualidade de vida, além de prever resultados em longo prazo. O ideal é que os exames de imagem sejam realizados de maneira mais precoce e que novas formas de tratamento e diagnóstico sejam implementadas.

Apesar da redução da mortalidade, a morbidade ainda continua alta no seguimento aos 18 meses de idade. Portanto, continua o questionamento se a hipotermia em bebês com EHI grave possa ser realmente benéfica, uma vez que diminuiu a mortalidade, mas os pacientes continuam a desenvolver sequelas graves. As considerações são que sua realização possa retardar a tomada de decisões em fim de vida para lactentes com um prognóstico extremamente fraco.

Portanto, a hipotermia passiva é viável, segura e diminui a mortalidade; apresenta impacto positivo em alguns desfechos a longo prazo; entretanto, devido a altas taxas de sequelas, maiores investimentos em pesquisa ainda necessitam ser realizados para melhorar o prognóstico de pacientes com asfixia neonatal.

10. Conclusão

A hipotermia terapêutica passiva é um método viável e seguro, de baixa tecnologia e que demanda poucos recursos financeiros. A hipotermia terapêutica passiva reduziu a mortalidade e foi benéfica em relação a alguns itens do desenvolvimento neurológico, que foram: “alimentação”, “compreensão funcional” e “brincar com o companheiro”. Entretanto, os pacientes mesmo com a terapêutica térmica apresentam elevada ocorrência de sequelas neurológicas, sendo necessário apoio à família e atendimento multidisciplinar, inclusive com os paliativistas.

Mesmo com essas considerações, a hipotermia representa um avanço no tratamento ao paciente neonatal asfíxiado; assim, sugerimos que a hipotermia terapêutica passiva seja implementada em todos os centros de terapia intensiva neonatal sem recursos suficientes para aquisição dos resfriadores, ação essa que pode melhorar a assistência neonatal ao paciente asfíxiado nos países em desenvolvimento.

11. Conflitos de interesse

Declaramos não haver conflitos de interesse.

12. Bibliografia

1. McAdams, R. M., & Juul, S. E. (2016). Neonatal Encephalopathy: Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics. *Clinics in perinatology*, 43(3), 485–500. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.007>
2. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arc Neurol* 1976; 33:696-705.
3. Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2015). Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de pediatria*, 91(6 Suppl 1), S78–S83. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.004>
4. Parish, A., & Bhatia, J. (2009). Hypothermia for hypoxic-ischemic brain injury. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal*

Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 22(9), 719–721.
<https://doi.org/10.3109/14767050902822237>

5. Sarafidis, K., Soubasi, V., Diamanti, E., Mitsakis, K., & Drossou-Agakidou, V. (2014). Therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A single-center experience from its first application in Greece. *Hippokratia*, 18(3), 226–230.

6. Daetwyler, K., Brotschi, B., Berger, T. M., & Wagner, B. P. (2013). Feasibility and safety of passive cooling in a cohort of asphyxiated newborn infants. *Swiss medical weekly*, 143, w13767. <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13767>

7. Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(1), CD003311.

8. Peliowski-Davidovich, A., & Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee (2012). Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics & child health*, 17(1), 41–46.
<https://doi.org/10.1093/pch/17.1.41>

9. Fuentes-Ruiz, J. A., Lagares-Franco, C., Rodríguez-Molina, Ó., Cordero-Cañas, E., & Benavente-Fernández, I. (2015). Valoración de la hipotermia terapéutica pasiva del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica que precisa traslado interhospitalario [Assessment of therapeutic passive hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy that need interhospital transport]. *Revista de neurologia*, 60(7), 303–308.

10. O'Reilly, D., Labrecque, M., O'Melia, M., Bacic, J., Hansen, A., & Soul, J. S. (2013). Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 33(6), 435–440.
<https://doi.org/10.1038/jp.2012.138>

11. Tran, H., Le, H., Tran, H., Khu, D., Lagercrantz, H., Tran, D. M., Winbladh, B., Hellström-Westas, L., Alfvén, T., & Olson, L. (2021). Hypothermic treatment for neonatal asphyxia in low-resource settings using phase-changing material-An easy to use and low-cost method. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 110(1), 85–93.
<https://doi.org/10.1111/apa.15331>

12. Kinoshita, A. N., Magalhães, M., Rodrigues, D. P., Variane, G., Pietrobon, R., Gallaci, C. B., Pachi, P. R., Rodrigues, F., Netto, A., & Safadi, M. (2021). Effectiveness

of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Anatomical record* (Hoboken, N.J.: 2007), 10.1002/ar.24615. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ar.24615>

13. Lista, G., Castoldi, F., Cavigioli, F., Bianchi, S., Fontana, P., & La Verde, A. (2011). "Ventilatory management of asphyxiated infant during hypothermia". *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24 Suppl 1, 67–68. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.607615>

14. Dassios, T., & Austin, T. (2014). Respiratory function parameters in ventilated newborn infants undergoing whole body hypothermia. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 103(2), 157–161. <https://doi.org/10.1111/apa.12476>

15. Sheppard, S. R., Desale, S., & Abubakar, K. (2021). Respiratory and Hemodynamic Changes in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy during and after Whole-Body Hypothermia. *American journal of perinatology*, 38(1), 37–43. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694730>

16. Lopez Laporte, M. A., Wang, H., Sanon, P. N., Barbosa Vargas, S., Maluorni, J., Rampakakis, E., & Wintermark, P. (2019). Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(8), 1312–1320. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1404980>

17. Szakmar, E., Jermendy, A., & El-Dib, M. (2019). Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 39(6), 763–773. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0349-2>

18. Lakshminrusimha, S., Shankaran, S., Laptook, A., McDonald, S., Keszler, M., Van Meurs, K., Guillet, R., Chawla, S., Sood, B. G., Bonifacio, S., Das, A., & Higgins, R. D. (2018). Pulmonary Hypertension Associated with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy- Antecedent Characteristics and Comorbidities. *The Journal of pediatrics*, 196, 45–51.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.055>

19. Gagnon, M. H., & Wintermark, P. (2016). Effect of persistent pulmonary hypertension on brain oxygenation in asphyxiated term newborns treated with hypothermia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(13), 2049–2055. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1077221>
20. Polderman K. H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical care medicine*, 37(7 Suppl), S186–S202. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>
21. Gunn, A. J., Lupton, A. R., Robertson, N. J., Barks, J. D., Thoresen, M., Wassink, G., & Bennet, L. (2017). Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatric research*, 81(1-2), 202–209. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.198>
22. Giesinger, R. E., Bailey, L. J., Deshpande, P., & McNamara, P. J. (2017). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *The Journal of pediatrics*, 180, 22–30.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.009>
23. van Wincoop, M., de Bijl-Marcus, K., Lilien, M., van den Hoogen, A., & Groenendaal, F. (2021). Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(2), e0247403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247403>
24. Rakesh, K., Vishnu Bhat, B., Adhisivam, B., & Ajith, P. (2018). Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia - a randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(18), 2418–2423. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344633>
25. Sehgal, A., Linduska, N., & Huynh, C. (2019). Cardiac adaptation in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 12(2), 117–125. <https://doi.org/10.3233/NPM-1853>
26. Camargos, Ana Cristina Resende, Lacerda, Tatiana Teixeira Barral de, Barros, Taise Vieira, Silva, Gleicibele Cristina da, Parreiras, Juliana Teodoro, & Vidal, Thaís Helena de Jesus. (2012). Relação entre independência funcional e qualidade de vida

- na paralisia cerebral. *Fisioterapia em Movimento*, 25(1), 83-92. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502012000100009>
27. Rutherford, M., Ramenghi, L. A., Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Halliday, H., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Azzopardi, D. (2010). Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 39–45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70295-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70295-9)
28. Juan Arnaez, Alfredo García-Alix, Gemma Arca, Eva Valverde, Sonia Caserío, M. Teresa Moral, Isabel Benavente-Fernández, Simón Lubián-López. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 89, Issue 1, July 2018, Pages 12-23
29. Prashantha, Y. N., Suman Rao, P. N., Nesargi, S., Chandrakala, B. S., Balla, K. C., & Shashidhar, A. (2019). Therapeutic hypothermia for moderate and severe hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns using low-cost devices - ice packs and phase changing material. *Paediatrics and international child health*, 39(4), 234–239. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1500805>
30. Johnson, C. T., Burd, I., Raghunathan, R., Northington, F. J., & Graham, E. M. (2016). Perinatal inflammation/infection and its association with correction of metabolic acidosis in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 36(6), 448–452. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.221>
31. Thoresen, M., Tooley, J., Liu, X., Jary, S., Fleming, P., Luyt, K., Jain, A., Cairns, P., Harding, D., & Sabir, H. (2013). Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 104(3), 228–233. <https://doi.org/10.1159/000353948>
32. Shabeer, M. P., Abiramalatha, T., Smith, A., Shrestha, P., Rebekah, G., Meghala, A., & Thomas, N. (2017). Comparison of Two Low-cost Methods of Cooling Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of tropical pediatrics*, 63(3), 174–181. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmw067>
33. Thomas, N., Abiramalatha, T., Bhat, V., Varanattu, M., Rao, S., Wazir, S., Lewis, L., Balakrishnan, U., Murki, S., Mittal, J., Dongara, A., Prashantha, Y. N., & Nimbalkar, S. (2018). Phase Changing Material for Therapeutic Hypothermia in Neonates with

Hypoxic Ischemic Encephalopathy - A Multi-centric Study. *Indian pediatrics*, 55(3), 201–205.

34. Buchiboyina, A., Ma, E., Yip, A., Wagh, D., Tan, J., McMichael, J., Bulsara, M., & Rao, S. (2017). Servo controlled versus manual cooling methods in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Early human development*, 112, 35–41.

35. Tsuda, K., Mukai, T., Iwata, S., Shibasaki, J., Tokuhisa, T., Ioroi, T., Sano, H., Yutaka, N., Takahashi, A., Takeuchi, A., Takenouchi, T., Araki, Y., Sobajima, H., Tamura, M., Hosono, S., Nabetani, M., Iwata, O., & Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team (2017). Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. *Scientific reports*, 7, 39508. <https://doi.org/10.1038/srep39508>

36. Gilmore, M. M., Tekes, A., Perin, J., Parkinson, C., Spahic, H., Chavez-Valdez, R., Northington, F. J., & Lee, J. K. (2021). Later cooling within 6 h and temperatures outside 33-34 °C are not associated with dysfunctional autoregulation during hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatric research*, 89(1), 223–230. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0876-8>

37. Saw, C. L., Rakshasbhuvarkar, A., Rao, S., Bulsara, M., & Patole, S. (2019). Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of child neurology*, 34(7), 402–409. <https://doi.org/10.1177/0883073819828625>

38. Vesoulis, Z. A., Rao, R., Trivedi, S. B., & Mathur, A. M. (2017). The effect of therapeutic hypothermia on heart rate variability. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 37(6), 679–683. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.42>

39. Diederer, C., van Bel, F., & Groenendaal, F. (2018). Complications During Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia: A Comparison with Trial Data. *Therapeutic hypothermia and temperature management*, 10.1089/ther.2017.0046. Advance online publication. <https://doi.org/10.1089/ther.2017.0046>

40. Lingappan, K., Kaiser, J. R., Srinivasan, C., & Gunn, A. J. (2016). Relationship between PCO₂ and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric research*, 80(2), 204–208. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.62>

41. Hansen, G., Al Shafouri, N., Narvey, M., Vallance, J. K., & Srinivasan, G. (2016). High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(4), 680–683. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1015983>
42. Chiang, M. C., Lien, R., Chu, S. M., Yang, P. H., Lin, J. J., Hsu, J. F., Fu, R. H., & Lin, K. L. (2016). Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. *Pediatrics and neonatology*, 57(1), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.04.008>
43. Lee, J. K., Perin, J., Parkinson, C., O'Connor, M., Gilmore, M. M., Reyes, M., Armstrong, J., Jennings, J. M., Northington, F. J., & Chavez-Valdez, R. (2017). Relationships between cerebral autoregulation and markers of kidney and liver injury in neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 37(8), 938–942. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.64>
44. Tanigasalam, V., Bhat, V., Adhisivam, B., & Sridhar, M. G. (2016). Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia? - a randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(15), 2545–2548. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1094785>
45. Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K., & Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 558–566. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1772>
46. Hakobyan, M., Dijkman, K. P., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., Steiner, K., van Straaten, H., Swarte, R., Ter Horst, H. J., Zecic, A., Zonnenberg, I. A., & Groenendaal, F. (2019). Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. *Neonatology*, 115(2), 127–133. <https://doi.org/10.1159/000493358>

47. Pfister, R. H., Bingham, P., Edwards, E. M., Horbar, J. D., Kenny, M. J., Inder, T., Nelson, K. B., Raju, T., & Soll, R. F. (2012). The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results. *BMC pediatrics*, 12, 84. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-84>
48. Samuels, N., van de Graaf, R. A., de Jonge, R., Reiss, I., & Vermeulen, M. J. (2017). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC pediatrics*, 17(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>
49. Al Balushi, A., Barbosa Vargas, S., Maluorni, J., Sanon, P. N., Rampakakis, E., Saint-Martin, C., & Wintermark, P. (2018). Hypotension and Brain Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia. *American journal of perinatology*, 35(1), 31–38. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604392>
50. Preeti, S., Kadam, A., Kadam, S., Vaidya, U., Kumar, P., Bhagat, I., Pandit, A., & Chouthai, N. S. (2019). Anthropometric measures as biomarkers of neurodevelopmental outcomes of newborns with moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 12(2), 127–134. <https://doi.org/10.3233/NPM-17151>
51. Okereafor, A., Allsop, J., Counsell, S. J., Fitzpatrick, J., Azzopardi, D., Rutherford, M. A., & Cowan, F. M. (2008). Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*, 121(5), 906–914. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0770>
52. Natarajan, G., Pappas, A., & Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Seminars in perinatology*, 40(8), 549–555. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.007>
53. Scherer, J., Whybra-Trümpler, C., & Mildenberger, E. (2020). Ergebnisse des Hypothermienetzwerks des Universitätsklinikums Dresden von 2010–2017. Entwicklung der Hypothermietherapie bei Neugeborenen in Deutschland [Results of the hypothermia registry of the University Hospital Dresden from 2010-2017. Application of hypothermia therapy in newborns in Germany]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 224(6), 367–373. <https://doi.org/10.1055/a-1164-7174>
54. Gupta, S., Bapuraj, J. R., Carlson, G., Trumpower, E., Dechert, R. E., & Sarkar, S. (2018). Predicting the need for home gavage or g-tube feeds in asphyxiated neonates treated with therapeutic hypothermia. *Journal of perinatology: official journal of the*

California Perinatal Association, 38(6), 728–733. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0080-4>

55. Lugli, L., Balestri, E., Berardi, A., Guidotti, I., Cavalleri, F., Todeschini, A., Pugliese, M., Muttini Della Casa, E., Lucaccioni, L., & Ferrari, F. (2021). Brain cooling reduces the risk of postneonatal epilepsy in newborns affected by moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *Minerva pediatrics*, 73(2), 150–158. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05224-6>

56. Orbach, S. A., Bonifacio, S. L., Kuzniewicz, M. W., & Glass, H. C. (2014). Lower incidence of seizure among neonates treated with therapeutic hypothermia. *Journal of child neurology*, 29(11), 1502–1507. <https://doi.org/10.1177/0883073813507978>

57. Jung, D. E., Ritacco, D. G., Nordli, D. R., Koh, S., & Venkatesan, C. (2015). Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric neurology*, 53(2), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.009>

58. Xu, Q., Chau, V., Sanguansermisri, C., Muir, K. E., Tam, E., Miller, S. P., Wong, D., Chen, H., Wong, P., Zwicker, J. G., Poskitt, K. J., Hill, A., & Roland, E. H. (2019). Pattern of Brain Injury Predicts Long-Term Epilepsy Following Neonatal Encephalopathy. *Journal of child neurology*, 34(4), 199–209. <https://doi.org/10.1177/0883073818822361>

59. Weeke, L. C., Boylan, G. B., Pressler, R. M., Hallberg, B., Blennow, M., Toet, M. C., Groenendaal, F., de Vries, L. S., & NEonatal seizure treatment with Medication Off-patent (NEMO)consortium (2016). Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 20(6), 855–864. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.06.003>

60. Bokinieć, R., Bekiesińska-Figatowska, M., Rudzińska, I., & Borszewska-Kornacka, M. K. (2014). Sonographic and MRI findings in neonates following selective cerebral hypothermia. *Ginekologia polska*, 85(12), 933–938. <https://doi.org/10.17772/gp/1885>

61. Thornton, K. M., Dai, H., Septer, S., & Petrikin, J. E. (2014). Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *International journal of pediatrics*, 2014, 643689. <https://doi.org/10.1155/2014/643689>

62. Krüger, E., Kritzing, A., & Pottas, L. (2019). Oropharyngeal Dysphagia in Breastfeeding Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy on Therapeutic Hypothermia. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 14(10), 718–723. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0048>
63. Procianoy, R. S., Corso, A. L., Longo, M. G., Vedolin, L., & Silveira, R. C. (2019). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(16), 2727–2734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1448773>
64. Chen, X., Peng, W., Zhang, Z., Zhao, Q., Zhou, Y., Chen, L., & Pan, J. (2018). *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 30(11), 1046–1050. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.011.007>
65. Guidotti, I., Lugli, L., Guerra, M. P., Ori, L., Gallo, C., Cavalleri, F., Ranzi, A., Frassoldati, R., Berardi, A., & Ferrari, F. (2016). Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study. *Developmental medicine and child neurology*, 58(12), 1235–1241. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13195>
66. Kali GT, Martinez-Biarge M, Van Zyl J, Smith J, Rutherford M. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy had favourable outcomes at a referral hospital in a middle-income country. *Acta Paediatr*. 2016 Jul;105(7):806-15. doi: 10.1111/apa.13392. Epub 2016 Apr 22. PMID: 26945474.
67. Vasconcelos, Rosangela L. M., Moura, Thayse L., Campos, Tania F., Lindquist, Ana R. R., & Guerra, Ricardo O. (2009). Avaliação do desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral de acordo com níveis de comprometimento motor. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 13(5), 390-397. Epub October 23, 2009. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552009005000051>
68. Sánchez Fernández, I., Morales-Quezada, J. L., Law, S., & Kim, P. (2017). Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *Journal of child neurology*, 32(13), 1065–1073. <https://doi.org/10.1177/0883073817726681>

69. Shankaran, S., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Hintz, S. R., Barnes, P. D., Das, A., Higgins, R. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, and Human Development Neonatal Research Network (2017). Acute Perinatal Sentinel Events, Neonatal Brain Injury Pattern, and Outcome of Infants Undergoing a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 180, 275–278.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.026>
70. Charon, V., Proisy, M., Bretaudeau, G., Bruneau, B., Pladys, P., Beuchée, A., Burnouf-Rose, G., Ferré, J. C., & Rozel, C. (2016). Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: Prognostic role at 2-year follow-up. *European journal of radiology*, 85(8), 1366–1374. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.05.005>
71. Imai, K., de Vries, L. S., Alderliesten, T., Wagenaar, N., van der Aa, N. E., Lequin, M. H., Benders, M., van Haastert, I. C., & Groenendaal, F. (2018). MRI Changes in the Thalamus and Basal Ganglia of Full-Term Neonates with Perinatal Asphyxia. *Neonatology*, 114(3), 253–260. <https://doi.org/10.1159/000489159>
72. Montaldo, P., Lally, P. J., Oliveira, V., Swamy, R., Mendoza, J., Atreja, G., Kariholu, U., Shivamurthappa, V., Liow, N., Teiserskas, J., Pryce, R., Soe, A., Shankaran, S., & Thayyil, S. (2019). Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 104(5), F515–F520. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316040>
73. Walsh, B. H., Neil, J., Morey, J., Yang, E., Silvera, M. V., Inder, T. E., & Ortinau, C. (2017). The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 187, 26–33. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.065>
74. Shankaran, S., McDonald, S. A., Laptook, A. R., Hintz, S. R., Barnes, P. D., Das, A., Pappas, A., Higgins, R. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2015). Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 167(5), 987–993.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.013>

75. Al Yazidi, G., Boudes, E., Tan, X., Saint-Martin, C., Shevell, M., & Wintermark, P. (2015). Intraventricular hemorrhage in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a look into incidence, timing and risk factors. *BMC pediatrics*, 15, 106. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0415-7>
76. Skranes, J. H., Cowan, F. M., Stiris, T., Fugelseth, D., Thoresen, M., & Server, A. (2015). Brain imaging in cooled encephalopathic neonates does not differ between four and 11 days after birth. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 104(8), 752–758. <https://doi.org/10.1111/apa.13016>
77. Kwan, S., Boudes, E., Gilbert, G., Saint-Martin, C., Albrecht, S., Shevell, M., & Wintermark, P. (2015). Injury to the Cerebellum in Term Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(8), 1542–1549. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4326>
78. Merhar, S. L., & Chau, V. (2016). Neuroimaging and Other Neurodiagnostic Tests in Neonatal Encephalopathy. *Clinics in perinatology*, 43(3), 511–527. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.009>

13. Anexo

Protocolo de Hipotermia Terapêutica do HCFMRP-USP

- PROTOCOLO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PARA RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA - Disciplina de Neonatologia – Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Devem ser submetidos à hipotermia os RN que apresentarem todos os critérios abaixo:

- 1) Idade gestacional maior ou igual a 36 semanas
- 2) Idade menor ou igual a 6 horas de vida
- 3) pH ≤ 7 ou BE ≤ -16 no sangue do cordão umbilical ou até 1 h de vida
ou pH entre 7,01 e 7,15 ou BE entre -10 e -15,9, ou ausência de gasometria na
1a hora de vida, na presença de (a) + (b)

- (a) Apgar de 10° minuto ≤ 5 ou necessidade de suporte ventilatório até no mínimo o 10° minuto de vida
- (b) algum evento perinatal agudo associado:
1. Desacelerações variáveis ou tardias (SFA)
 2. Prolapso ou rotura de cordão
 3. Trauma ou hemorragia materna
 4. Rotura uterina
- 4) Avaliação neurológica: presença de crises convulsivas ou caracterização clínica de EHI moderada ou grave de acordo com os critérios de *Sarnat & Sarnat* ⁽²⁾ (vide tabela 1).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Peso ao nascer menor que 1800g;
- Impossibilidade de inclusão nas primeiras 6 horas de vida;
- Malformações congênitas maiores (como hérnia diafragmática congênita com necessidade de ventilação mecânica);
- Anomalias congênitas sugestivas de anomalia cromossômica ou outras síndromes que incluam disgenesia cerebral;
- Hipertensão pulmonar grave (índice de oxigenação $\geq 25\%$)

$$IO = FiO_2 (\%) \times MAP / PaO_2.$$

MÉTODO:

- Na sala de parto e durante o transporte, aquecer (evitar superaquecimento).
- Iniciar resfriamento corporal total nas primeiras 6 horas de vida, **o quanto antes possível.**
- Temperatura alvo = 33,5°C.
- Instalar probe esofágico ou retal e na parede abdominal.
- Manter a incubadora ou o berço aquecido desligados no CTI.
- Jejum.
- Obter acesso venoso estável, preferencialmente central.

- Sedar com morfina 0,1 mg/kg EV 4/4h ou 0,25 mg/kg/h, em infusão contínua, se houver necessidade (ou dose equivalente de Fentanil).
- Tratar crises convulsivas, se houver.
- Medir a temperatura corporal a cada 15 minutos nas primeiras 4 horas, de hora em hora nas 8 horas posteriores e a seguir a cada 4 horas, até 72 horas de vida.
- Se o RN estiver sob ventilação mecânica, proporcionar aquecimento dos gases ofertados (temperatura na caçapa = 36,5°C).
- Após 72 horas de vida, iniciar reaquecimento corporal gradual (aumento de 0,5°C por hora). Em 6 horas, deverá ser atingida temperatura corporal de 36,5°C.

EFEITOS ADVERSOS DA HIPOTERMIA:

- Trombocitopenia;
- Distúrbios de coagulação (sangramento / trombose);
- Hipertensão pulmonar;
- Bradicardia sinusal (FC abaixo de 60 bpm). É normal haver redução de 14 bpm a cada °C de redução na temperatura corporal. Frequência cardíaca normal no RN hipotérmico pode indicar estresse e sedação insuficiente;
- Arritmia cardíaca;
- Hipotensão (pode haver necessidade de uso de drogas inotrópicas);
- Hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia;
- Convulsões durante o reaquecimento (risco reduzido com o reaquecimento lento).

EXAMES COMPLEMENTARES DURANTE O TRATAMENTO:

- Poligráfico à admissão no CTI;
- Ultrassom de crânio no primeiro dia de vida;
- Gasometria de 6 em 6 horas (corrigida pela temperatura corporal) – informar a temperatura do RN ao laboratório através da etiqueta no tubo que contém a amostra de sangue;
- Eletrólitos, hemograma e glicemia uma vez ao dia, ou mais, se necessário;

- Hemocultura à admissão;
- Coagulograma, função renal, TGO, CKMB, lactato.

Tabela 1 - Estágios da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, segundo *Sarnat e Sarnat* (1976) ⁽²⁾.

PARÂMETRO	EH1 LEVE	EH1 MODERADA	EH1 GRAVE
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	Hiperalerta	Letargia	Estupor ou coma
ATIVIDADE ESPONTÂNEA	Normal (ativo e reativo)	Diminuída	Abolida
POSTURA	Flexão distal suave	Flexão distal ou extensão completa dos membros	Descerebração
TÔNUS	Normal	Hipotonia focal ou generalizada	Flacidez
REFLEXOS PRIMITIVOS			
- SUCÇÃO	- Ativa ou pouco fraca	- Fraca	- Ausente
- MORO	- Exacerbado	- Incompleto	- Ausente
SISTEMA AUTONÔMICO			
- PUPILAS	- Midríase; reativas à luz	- Miose; reativas à luz	- Midríase; pouco reativas à luz ou fixas
- FREQUÊNCIA CARDÍACA	- Normal ou taquicardia	- Bradicardia	- Variável
- RESPIRAÇÃO	- Espontâneas; regulares	- Periódica	- Apneia

** Considerar EH1 moderada ou grave se houver um ou mais sinais em pelo menos 3 das 6 categorias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005; 353:1574–84.

2) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. Lancet. 2005; 365:663–70.

3) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med. 2009; 361:14, 1349–58.

4) Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. BMJ. 2010 Feb 9; 340:c363.

5) Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ, Cooling on Retrieval Study Group. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Nov; 95(6): F408-12.

Protocolo elaborado por Eliana Motta Fernandes Sacramento, médica assistente do setor de Neonatologia, em maio de 2011.