VANESSA AUGUSTO CANUTO NUNES

**Avaliação ecocardiográfica de recém-nascidos
com encefalopatia hipóxico-isquêmica na
vigência de hipotermia terapêutica**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada à Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

São Paulo

2018

VANESSA AUGUSTO CANUTO NUNES

**Avaliação ecocardiográfica de recém-nascidos
com encefalopatia hipóxico-isquêmica na
vigência de hipotermia terapêutica**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada à Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Vanessa Canuto

Avaliação ecocardiográfica de recém-nascidos com encefalopatia hipóxica-isquêmica na vigência de hipotermia terapêutica / Vanessa Canuto Nunes. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Encefalopatia Hipóxica. 2. Isquemia Encefálica. 3. Ecocardiografia. 4. Hipotermia Induzida. 4. Recém-Nascido.

USP/IDPC/Biblioteca/084/18

DEDICATÓRIA

Existem várias formas de expressar sentimentos: palavras, atitudes, gestos... mas a canção talvez seja a forma mais bela.

Ao meu Senhor, meu pai, meu amigo, meu tudo.
"Pai, meu Pai do céu, eu quase me esqueci, que o Teu amor vela por mim,
que seja feito assim"...

Ao meu pai Canuto (*in memoriam*), por ser o exemplo mais tenro e ao mesmo tempo forte de perseverança e da vontade de sempre fazer o bem. "Mas eu só quero lembrar que, se Deus me desse uma chance de viver outra vez, eu só queria se tivesse você"...

A minha mãe Moema, expressão da alegria, amizade, graça e determinação, pelas várias horas em que dispôs do seu tempo para me ouvir, compreender, aconselhar, consolar.
"Todo dia, toda hora, na batida da evolução, a harmonia do passista vai encantar na avenida, e todo o povo vai sorrir, sorrir, sorrir..."

Ao meu marido, Fábio, pela dificuldade em te agradecer por não conseguir discernir onde eu termino e você começa... "I have loved you for a thousand years, I will love you for a thousand more"....

Aos meus filhos, Nathalia e Pedro, por representarem o belo, a felicidade ilimitada, a melhor definição da palavra amor...
"How wonderful life is while you're in the world"....

AGRADECIMENTOS

Aos pais, pela disposição em colaborar com uma pesquisa num momento tão difícil da vida, a admiração pelo esforço em procurar o melhor para o seu filho.

Ao meu orientador, Dr. Jorge Assef, pelo privilégio de tê-lo ao meu lado e poder desfrutar do seu conhecimento e sua amizade, meu muito obrigado!

À minha coorientadora, Dra. Simone Pedra, por sua dedicação, amizade, empenho e brilhante orientação, por representar um modelo de profissional a ser almejado, agradeço profundamente.

À Dra. Maria Virgínia de Santana, ícone da cardiologia pediátrica, responsável pela minha paixão por coraçõezinhos, pelo orgulho de ser eternamente uma "virginete".

À Dra. Nadja Arraes, a gratidão por seu companheirismo e compreensão, por ser o meu porto seguro em vários aspectos da vida, agradeço por estar aqui comigo, sempre!

Ao Drs. Rodrigo Barretto e David Le Bihan, pelo prazer do contínuo aprendizado no setor de ecocardiografia, meu apreço e reconhecimento.

À Dra. Maria Aparecida Silva, por sua dedicação e digníssima colaboração à cardiologia pediátrica, minha admiração, respeito e gratidão.

Ao Dr. Carlos Pedra, pelo profissionalismo e reconhecimento internacional, por ser vanguardista nas intervenções hemodinâmicas fetais e pediátricas deste instituto.

Às melhores amigas que eu poderia ter, Márcia Matos, Lily Montalvan e Luiza Ficht, pelo carinho e convívio de irmãs, agradeço pelo maior presente que São Paulo me deu.

Às minhas amigas Brenda Martines, Débora Terribilli e Paula Bicudo, pela amizade sincera, alegre e destemida, agradeço pela melhor terapia em grupo.

Aos meus colegas do setor de ecocardiografia infantil do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Carlos de Jesus, Daniela Kreuzig, Luciana Camilotti, Luciana Martins, Renata Perazzo e Sílvia Alvarez, agradeço pela paciência e colaboração para que esta pesquisa fosse possível.

Aos colegas do setor de cardiologia e hemodinâmica pediátrica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Ana Luiza Paulista, Giselle Montalvão, Heloísa Khader, Ingrid Tremper, Jaime Padeiro, Letícia Stamatto, Lily Montalvan, Marcelo Ribeiro, Márcia Matos, Marly Miaira, Renata Chacur, Ricardo Martins, Rodrigo Costa, Tatiane Rosa da Silva e Thatiane Davoglio, agradeço por compartilhar conhecimentos e por desfrutarmos de momentos tão agradáveis no ambiente profissional.

*“Confie no Senhor de todo o seu coração
e não se apoie em seu próprio entendimento;
reconheça o Senhor em todos os seus caminhos,
e Ele endireitará as suas veredas”*

Provérbios 3: 5-6

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Encefalopatia hipóxico-isquêmica	1
1.1.1	Conceito	1
1.1.2	Prevalência	2
1.1.3	Classificação	3
1.1.4	Prognóstico	4
1.1.5	Lesão celular	5
1.1.6	Dano miocárdico	6
1.2	Hipotermia	7
1.2.1	Histórico	7
1.2.2	Mecanismo de ação	8
1.2.3	Efeitos sistêmicos.....	9
1.2.4	Hipotermia na encefalopatia hipóxico-isquêmica	11
1.2.5	Outros usos da hipotermia	15
1.3	Avaliação ecocardiográfica na encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	17
1.3.1	Ecocardiografia	17
1.3.2	A ecocardiografia na encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	23
1.4	Hipótese.....	25
2	OBJETIVOS	26
2.1	Primário:	26

2.2	Secundário:	26
3	PACIENTES E MÉTODOS	27
3.1	Instituições	27
3.2	Ética e consentimento	27
3.3	Seleção dos pacientes	27
3.3.1	Critérios de inclusão	28
3.3.2	Critérios de exclusão	29
3.3.3	Grupo controle	29
3.4	Coleta de dados dos pacientes	29
3.5	Critérios de EHI	30
3.6	Condições clínicas	30
3.7	Dados laboratoriais	31
3.8	Ecocardiograma	31
3.8.1	Parâmetros convencionais	32
3.8.2	Tecnologias avançadas (<i>speckle tracking</i>)	34
3.9	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Dados gerais	36
4.2	Condições clínicas	38
4.3	Procedimentos técnicos das aquisições	44
4.4	Função sistólica do ventrículo esquerdo	45
4.5	Função diastólica do ventrículo esquerdo	48
4.6	IPM do ventrículo esquerdo	51
4.7	Função sistólica do ventrículo direito	52
4.8	IPM do ventrículo direito	54
4.9	Hemodinâmica	55

4.10	Subgrupos	60
5	DISCUSSÃO	62
5.1	Condições clínicas	62
5.2	Procedimentos e qualidade técnica das aquisições	63
5.3	Função sistólica do ventrículo esquerdo	64
5.4	Função diastólica do ventrículo esquerdo	67
5.5	Função global do ventrículo esquerdo	69
5.6	Função sistólica do ventrículo direito e pressão da artéria pulmonar	71
5.7	Função global do ventrículo direito	73
5.8	Hemodinâmica	74
6	CONCLUSÕES	77
7	ANEXOS.....	78
	ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	78
	ANEXO B – Protocolo de hipotermia terapêutica da HSC	82
	ANEXO C – Protocolo de hipotermia terapêutica do HU	85
	ANEXO D – Folha de estudo do protocolo de pesquisa	87
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Capacete para hipotermia cranial seletiva - Olympic-Cool-Cap System.....	11
Figura 2	Sistema de resfriamento corporal total – Criticool.....	12
Figura 3	Velocidade da onda s' da parede livre do ventrículo direito pelo traçado de Doppler tecidual da ecocardiografia.....	18
Figura 4	Esquema ilustrativo da deformação da fibra miocárdica....	19
Figura 5	Ilustração dos <i>speckles</i>	19
Figura 6	Ilustração esquemática das três direções da deformação miocárdica.....	20
Figura 7	Ilustração da aferição do <i>strain</i> longitudinal (a) e do <i>strain</i> radial (b).....	20
Figura 8	Representação esquemática da constituição helicoidal do coração.....	21
Figura 9	Rotação das fibras subendocárdicas e subepicárdicas do miocárdio.....	22
Figura 10	Temperatura retal dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento.....	39
Figura 11	Frequência cardíaca dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	40
Figura 12	Pressão arterial sistólica, média e diastólica dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento.....	40
Figura 13	Saturação de oxigênio dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento.....	41

Figura 14	Tempos de início da hipotermia, 1º ecocardiograma, início do resfriamento e 2º ecocardiograma por horas de vida dos recém-nascidos com EHI e do exame realizado no grupo controle.....	45
Figura 15	Fração de ejeção e fração de encurtamento pelo método de Teicholz e fração de ejeção pelo método de Simpson modificado dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	46
Figura 16	<i>Strain</i> longitudinal global e <i>strain</i> circunferencial do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	47
Figura 17	<i>Strain</i> radial do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	47
Figura 18	<i>Twist</i> e torção do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	48
Figura 19	Velocidades das ondas E e A do fluxo mitral dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	49
Figura 20	Relação das velocidades das ondas E a A do fluxo mitral dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	49
Figura 21	Tempo de desaceleração da onda E, duração da onda A e tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	50
Figura 22	Relação das velocidades E/e' do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	51

Figura 23	Índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo calculado pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	52
Figura 24	Velocidade da onda s' do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	53
Figura 25	Variação fracional das áreas do ventrículo direito (1) e TAPSE (2) dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	53
Figura 26	<i>Strain</i> longitudinal global e <i>strain</i> longitudinal da parede livre do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	54
Figura 27	Índice de performance miocárdica do ventrículo direito calculado pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	55
Figura 28	Débito cardíaco esquerdo e direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	56
Figura 29	Pressão sistólica da artéria pulmonar dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	57
Figura 30	Diâmetros da via de saída do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	58
Figura 31	Integral das velocidades (VTI) dos ventrículos esquerdo e direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	58

Figura 32	Variação fracional das áreas do ventrículo direito de acordo com hipertensão pulmonar nos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	61
-----------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat & Sarnat (1976).....	03
Tabela 2	Critérios de indicação de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com EHI do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSC), do Hospital Universitário da USP (HU) e pelo consenso internacional de ressuscitação cardiopulmonar (ILCOR).....	28
Tabela 3	Características demográficas dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica sob hipotermia terapêutica e do grupo controle.....	36
Tabela 4	Critérios de indicação da hipotermia terapêutica em cada recém-nascido com EHI (em negrito).....	34
Tabela 5	Suporte ventilatório, drogas vasoativas e NO utilizados durante a hipotermia e após o reaquecimento em recém-nascidos com EHI.....	42
Tabela 6	Resultados dos exames laboratoriais das primeiras horas de vida dos recém-nascidos com EHI.....	44
Tabela 7	Dados obtidos pela ecocardiografia em recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle, e valor de p na comparação entre os grupos.....	59
Tabela 8	Forame oval pérvio e canal arterial patente dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.....	60

RESUMO

Nunes, V.A.C. **Avaliação ecocardiográfica de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica na vigência de hipotermia terapêutica.** São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) corresponde a uma das maiores causas de morbidade e mortalidade neonatal. Ocorre em consequência à asfixia perinatal aguda, representada por baixo escore de Apgar e evidências de distúrbios neurológicos ao nascimento. A hipotermia terapêutica (HT) tem mostrado benefícios relevantes no prognóstico neurológico a longo prazo, por reduzir o metabolismo cerebral, retardando o início da despolarização hipóxica celular. Os efeitos da HT no sistema cardiovascular foram pouco estudados, suscitando questionamentos quanto à adequada interpretação dos achados ecocardiográficos nesta condição terapêutica. **OBJETIVO:** avaliar o comportamento hemodinâmico e da função ventricular de recém-nascidos com EHI na vigência de HT, utilizando-se técnicas ecocardiográficas convencionais e avançadas. **MÉTODO:** trata-se de um estudo observacional desenvolvido em três instituições, em que 22 recém-nascidos com EHI foram avaliados por meio da ecocardiografia nas duas fases da HT (durante a hipotermia e após o reaquecimento). O grupo controle foi composto por 22 recém-nascidos saudáveis. Os bebês foram submetidos a HT seguindo critérios do protocolo de hipotermia de cada um dos serviços. **RESULTADOS: Função ventricular esquerda:** as frações de ejeção (FE) e de encurtamento foram maiores após o reaquecimento ($74 \pm 5\%$ e $41 \pm 5\%$ respectivamente) em relação ao grupo controle ($70 \pm 5\%$, $p = 0,003$ e $37 \pm 4\%$, $p = 0,002$). O índice de performance miocárdica (IPM) do ventrículo esquerdo (VE) avaliado pelo Doppler pulsado se manteve constante nas duas fases da HT ($0,51 \pm 0,13$, hipotermia = reaquecimento) e foi menor na comparação destas com o grupo controle ($0,63 \pm 0,18$, $p = 0,02$). Os valores do *strain* circunferencial e radial, do *twist*, da torção e do *strain* longitudinal global do VE (STLGLVE) foram semelhantes entre o grupo controle e o grupo estudo, tanto durante a hipotermia quanto após o reaquecimento. **Função ventricular direita:** Observou-se incremento da velocidade da onda *s'* do ventrículo direito (VD) após o reaquecimento (de $0,07 \pm 0,02$ m/s durante a hipotermia para $0,09 \pm 0,01$ m/s, $p < 0,001$), sendo esta também mais elevada quando comparada aos valores do grupo controle ($0,07 \pm 0,01$ m/s, $p < 0,001$). Houve queda dos valores da variação fracional das áreas (FAC) do VD após o reaquecimento ($38 \pm 11\%$ durante a hipotermia, $36 \pm 11\%$ após o reaquecimento e $43 \pm 10\%$ grupo controle), com diferenças significativas entre esses dois últimos ($p = 0,03$). Quanto ao IPM do VD, o grupo controle apresentou médias menores ($0,29 \pm 0,13$) que o grupo caso durante a hipotermia ($0,46 \pm 0,33$, $p = 0,03$). O *strain* longitudinal global do VD (STLGLVD) foi significativamente pior tanto durante a hipotermia ($-18 \pm -5\%$, $p = 0,02$) quanto após o reaquecimento ($-18 \pm 4\%$, $p = 0,01$) quando

comparados ao grupo controle ($-21 \pm 2\%$). **Parâmetros hemodinâmicos:** A pressão sistólica na artéria pulmonar foi mais elevada no grupo estudo durante as duas fases do tratamento (hipotermia 45 ± 24 mmHg, $p = 0,02$ e reaquecimento 53 ± 34 mmHg, $p = 0,01$ versus grupo controle 29 ± 11 mmHg). A FC foi significativamente mais baixa durante a hipotermia comparada ao período após o reaquecimento (FC 111 ± 19 bpm versus 144 ± 20 bpm, $p < 0,001$) e ao grupo controle (FC 130 ± 16 bpm, $p < 0,001$). Durante o reaquecimento, observou-se elevação do débito cardíaco (DC) esquerdo e direito em relação ao período de hipotermia (DC esquerdo 214 ± 39 ml/kg/min versus 155 ± 47 ml/kg/min, $p < 0,001$; DC direito 369 ± 141 ml/kg/min versus 269 ± 113 ml/kg/min, $p = 0,005$) sendo significativamente mais elevado que no grupo controle (DC Esquerdo 174 ± 47 ml/kg/min, $p = 0,004$ e DC direito 288 ± 74 ml/kg/min, $p = 0,02$). **CONCLUSÕES:** A função ventricular esquerda permanece estável nas duas fases da HT, demonstrando o baixo comprometimento cardíaco esquerdo do resfriamento induzido. Os valores da FE, da fração de encurtamento e da onda s' do VD, maiores após o reaquecimento, podem ser consequentes a um estado hiperdinâmico do coração. Disfunção ventricular direita foi observada nos momentos em que a pressão pulmonar estava elevada. O STLGLVD foi a única ferramenta capaz de identificar o comprometimento da função sistólica do VD durante a HT.

Descritores: encefalopatia hipóxico-isquêmica; hipotermia terapêutica; recém-nascido; função cardíaca/ecocardiografia.

ABSTRACT

Nunes, V.A.C. **Echocardiographic evaluation of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy submitted to therapeutic hypothermia.** São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entity Associated to Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUCTION: The hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) corresponds to one of the biggest causes of neonatal morbidity and mortality. It occurs in consequence to acute perinatal asphyxia, represented by low Apgar score and evidences of neurological disorders in birth. The therapeutic hypothermia (TH) has shown significant benefits in long term neurological prognosis, by reducing the cerebral metabolism, delaying the onset of the hypoxic depolarization in cellular level. The TH effects in cardiovascular system have been insufficiently researched, raising questions regarding the adequate reading of the echocardiographic results in this condition. **OBJECTIVE:** to evaluate the hemodynamic and the ventricular performance of neonates with HIE submitted to TH, using conventional and advanced echocardiographic techniques. **METHODS:** this research is an observational study developed in three institutions, in which 22 neonates with HIE were evaluated by echocardiography in the two phases of TH (during hypothermia and after rewarming). The control group was composed by 22 healthy neonates. The infants were submitted to TH following hypothermia protocol criteria of each services. **RESULTS: Left ventricular function:** the ejection fraction (EF) and the shortening fraction were higher after rewarming ($74 \pm 5\%$ and $41 \pm 5\%$ respectively) compared to the control group ($70 \pm 5\%$, $p = 0.003$ and $37 \pm 4\%$, $p = 0.002$). The myocardial performance index (MPI) of the left ventricle (LV), evaluated by pulsed wave Doppler, remained constant in the two phases of TH (0.51 ± 0.13 , hypothermia = rewarming) and this MPI was lower in comparison to the control group (0.63 ± 0.18 , $p = 0.02$). The values of the circumferential and radial strain, the twist, the torsion and the global longitudinal strain (GLS) of the LV were similar between the control group and the study group, as during hypothermia as after rewarming. **Right ventricular function:** it was noted increment of the right ventricle (RV) s' wave velocity after rewarming (from 0.07 ± 0.02 m/s during hypothermia to 0.09 ± 0.01 m/s, $p < 0.001$), also it was higher when compared to the control group (0.07 ± 0.01 m/s, $p < 0.001$). There was decrease of the RV fractional area change (FAC) values after rewarming ($38 \pm 11\%$ during hypothermia, $36 \pm 11\%$ after rewarming and $43 \pm 10\%$ in control group), with significant differences between these two last values ($p = 0.03$). Regarding RV's MPI, the control group presented lower averages (0.29 ± 0.13) than the case group during hypothermia (0.46 ± 0.33 , $p = 0.03$). The RV GLS was worse as during hypothermia ($-18 \pm -5\%$, $p = 0.02$) as after rewarming ($-18 \pm 4\%$, $p = 0.01$) when compared to the control group ($-21 \pm 2\%$). **Hemodynamic parameters:** The pulmonary artery systolic pressure was higher in the study group during the two phases of the treatment (hypothermia 45 ± 24 mmHg, $p = 0.02$ and

rewarming 53 ± 34 mmHg, $p = 0.01$ versus control group 29 ± 11 mmHg). The heart rate (HR) was significantly lower during hypothermia compared to the after rewarming period (HR 111 ± 19 bpm versus 144 ± 20 bpm, $p < 0.001$) and to the control group (HR 130 ± 16 bpm, $p < 0.001$). After rewarming it was seen increase of the left and right cardiac output (CO) compared to the hypothermia period (left CO 214 ± 39 ml/kg/min versus 155 ± 47 ml/kg/min, $p < 0.001$; right CO 369 ± 141 ml/kg/min versus 269 ± 113 ml/Kg/min, $p = 0.005$), remaining significantly higher than in the control group (left CO 174 ± 47 ml/kg/min, $p = 0.004$ and right CO 288 ± 74 ml/Kg/min, $p = 0.02$). **CONCLUSIONS:** The LV function remains stable in the two phases of TH, showing low left cardiac impairment of the induced cooling. The values of EF, shortening fraction and RV s' wave were higher after rewarming, possibly due to a hyperdynamic heart state. A right ventricular dysfunction was observed when the pulmonary artery systolic pressure was high. The RV GLS was the only tool able to identify the RV systolic impairment during TH.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; neonate; cardiac function/echocardiography.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Encefalopatia hipóxico-isquêmica

1.1.1 Conceito

A encefalopatia neonatal é definida como uma síndrome de distúrbios neurológicos com início nos primeiros dias de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar e manter a respiração, diminuição de tônus e reflexos, depressão do estado de consciência e convulsões¹. Ocorre quando há hipoperfusão tecidual significativa e diminuição da oferta de oxigênio decorrentes das mais diversas etiologias².

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) representa a principal causa de encefalopatia neonatal, sendo atribuída aos casos secundários a asfixia perinatal aguda, em que os bebês nascem com baixo escore de Apgar e evidências de distúrbios neurológicos. Descolamento prematuro de placenta, prolapso do cordão umbilical, hipotensão materna, retardo de crescimento intrauterino, trabalho de parto prolongado são algumas causas de asfixia perinatal aguda². O comprometimento neurológico secundário à progressão de distúrbios metabólicos é um exemplo de encefalopatia neonatal não enquadrada na EHI³.

O último consenso da Academia Americana de Obstetrícia e Ginecologia, publicado em 2002, estabelece critérios essenciais e adicionais para caracterizar um evento hipóxico-isquêmico perinatal suficiente para evoluir com encefalopatia neonatal moderada a grave. Critérios essenciais: a) acidose metabólica ($\text{pH} < 7,0$ e excesso de bases (BE) < -12) no sangue do cordão umbilical, b) manifestações clínicas sugestivas de encefalopatia moderada a severa, c) paralisia cerebral do tipo tetraplegia espástica ou do tipo discinético, d) exclusão de outras etiologias. Critérios adicionais: a) evento hipóxico agudo, b) alterações abruptas da frequência cardíaca fetal, c) escore de Apgar menor ou igual a 3 no 5º minuto de vida, d) disfunção multissistêmica em 72 horas de vida, e) alterações precoces em exames de imagem⁴.

Recém-nascidos com EHI moderada têm risco de óbito de 10% e, dentre os sobreviventes, 30% apresentam algum grau de deficiência. Na encefalopatia grave, o risco de óbito é de 60% e a maioria se torna incapacitada do ponto de vista neurológico⁵. A EHI pode ser a causa de inúmeros casos de paralisia cerebral e outras lesões cerebrais permanentes na criança⁵.

Devido à sua alta mortalidade e ao prognóstico neurológico ruim, a EHI compreende uma grande preocupação mundial na área de saúde. É a manifestação clínica da asfixia perinatal mais estudada e descrita na literatura².

1.1.2 Prevalência

A prevalência de EHI varia de um a seis casos para cada 1000 nascidos vivos e é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade neonatal na população mundial⁶. Em 1995, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, dos 130 milhões de nascimentos mundiais por ano, quatro milhões apresentavam asfixia perinatal, e, destes, um milhão evoluíam com sequelas graves⁷. Ainda segundo a OMS, a EHI é responsável por 25% das mortes neonatais no mundo e representa a quinta causa de morte em crianças menores de cinco anos de idade⁸. Em países em desenvolvimento, sua prevalência é ainda maior, chegando a ocorrer em até 1,5% dos nascimentos⁹.

No Brasil, a prevalência da EHI varia entre as regiões do país de acordo com o grau de assistência à saúde materno-infantil. Em 1999, a prevalência de asfixia neonatal no Brasil era de 2,1% com variações de 1,4% na região sudeste a 6,2 % no Nordeste (Piauí). Em 1991, Funayama et al¹⁰ encontraram uma taxa de encefalopatia de 4,68 por 1000 nascidos vivos em Ribeirão Preto. Em Minas Gerais, foi descrito que a asfixia intraparto foi responsável por 25% a 53% dos óbitos neonatais do ano de 2002⁷.

1.1.3 Classificação

É classificada em três estágios: discreta, moderada e grave, a depender de características clínicas e eletroencefalográficas. Em 1976, Sarnat & Sarnat¹¹ descreveram uma classificação de EHI por estágios que tem sido aplicada rotineiramente para o reconhecimento da gravidade da lesão hipóxica perinatal (tabela 1).

Tabela 1: Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat & Sarnat (1976)¹¹

	ESTÁGIO 1	ESTÁGIO 2	ESTÁGIO 3
Nível de consciência	Hiperalerta	Letargia	Torpor / coma
Controle do tônus muscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Postura intermitente	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração
Reflexos tendinosos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos / ausentes
Mioclonias	Presentes	Presentes	Ausentes
Funções autonômicas	Simpáticas Generalizadas	Parassimpáticas Generalizadas	Ambos os sistemas deprimidos
Pupilas	Dilatadas / reativas	Miose / reativas	Médias / pouco reativas / anisocóricas
Respirações	Espontâneas / regulares	Periódicas	Periódicas / apneias
Ritmo cardíaco	Normal / taquicardia	Bradicardia	Variável / bradicardia
Secreções de vias aéreas	Escassa	Profusa	Variável
Motilidade gastrointestinal	Normal/diminuída	Aumentada	Variável
			continua

Tabela 1 (continuação): Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat & Sarnat (1976)¹¹

	ESTÁGIO 1	ESTÁGIO 2	ESTÁGIO 3
Eletroencefalograma	Normal	Baixa voltagem Padrão periódico (desperto)	Periódico ou isoelétrico
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas ou semanas
Seguimento	100% normal	80% normal, anormal se sintomas por mais de 5 a 7 dias	50% de óbitos ou demais com sequelas graves

A lesão hipóxica leve é geralmente transitória e se caracteriza por estado de hiperatividade e hiper-reflexia. Na lesão moderada, as principais características são letargia, sonolência, estupor, convulsões, hipotonia e hiporreflexia. A lesão hipóxica grave é marcada por coma, disfunções autonômicas, hipotonia importante seguida de hipertonia, com alto índice de sequelas e mortalidade⁸. Sessenta e dois a 66% dos recém-nascidos com lesão hipóxica moderada e grave evoluem com óbito ou sequelas neurológicas significativas¹².

1.1.4 Prognóstico

Diversos estudos foram conduzidos para avaliar as sequelas neurológicas da EHI a longo prazo. A maioria dos relatos descreve desenvolvimento neuropsicomotor normal na EHI leve, comprometimento neurológico variável nas EHI moderadas e, nos casos graves, óbito ou, invariavelmente, paralisia cerebral com déficits cognitivos significativos, num seguimento entre 18 e 24 meses de idade³. Pin et al¹³ revisaram 13 estudos

com critérios de inclusão semelhantes e seguimento até os três anos de idade e relataram ausência de sequela neurológica nas EHI leves, comprometimento neurológico em 32% dos casos moderados e em praticamente 100% dos casos graves.

Outras pesquisas observaram que crianças sobreviventes de hipóxia moderada ao nascimento, mesmo na ausência de distúrbios motores maiores, apresentavam déficits cognitivos como atraso no desenvolvimento da linguagem, da memória narrativa, de repetições de sequências e de domínios sensoriais, além de alterações motoras finas e de comportamento¹⁴. Também há associação com retardo do ingresso na escola, sendo essas crianças mais propensas à necessidade de complementação educacional extra escolar³.

Lindstrom et al¹⁵ encontraram deficiência cognitiva em 81% dos adolescentes entre 15 e 19 anos com diagnóstico de EHI moderada ao nascimento.

1.1.5 Lesão celular

O processo de asfixia causa uma redistribuição do débito cardíaco com o objetivo de priorizar a perfusão de órgãos nobres como o sistema nervoso central, o coração e as glândulas adrenais. Os tecidos periféricos, as vísceras abdominais e os pulmões se tornam hipoperfundidos. Entretanto, quando o processo hipóxico-isquêmico se torna muito intenso e extremamente grave, os órgãos nobres também são acometidos, surgindo manifestações clínicas decorrentes de suas disfunções².

As lesões celulares consequentes ao dano hipóxico ocorrem em duas etapas, sendo que a primeira tem início imediatamente ao nascimento e a segunda decorre dos efeitos deletérios da reperfusão com o processo citotóxico perdurando por alguns dias².

Na primeira etapa, a hipóxia reduz a oferta de glicose e oxigênio aos tecidos, desencadeando uma depleção de trifosfato de adenosina (ATP), o que prejudica severamente a função da membrana celular, favorecendo o influxo intracelular de cálcio, sódio e água. Como consequência, ocorrem edema e morte celular primária. Apesar de haver perda celular significativa na primeira fase, muitos neurônios se reestabelecem, mesmo que parcialmente, entrando numa fase de latência e evoluindo com disfunção progressiva e morte horas ou até mesmo dias depois¹⁶.

Após as manobras de reanimação neonatal, começa então o segundo insulto hipóxico – a reperfusão. Com a reoxigenação e a reperfusão dos tecidos comprometidos, inicia-se uma série de processos bioquímicos complexos interligados entre si, tais como a formação de radicais livres e a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato e citocinas pró-inflamatórias). Estes desencadeiam alterações na microcirculação cerebral, levando à lesão celular direta ou à estimulação da apoptose e consequente morte celular secundária¹.

Esse segundo insulto hipóxico tem início algumas horas após a reanimação neonatal, prolongando-se por horas a dias depois do insulto inicial. Quanto maior a hipóxia ao nascimento, mais rápido se iniciam os efeitos deletérios da reperfusão. O período de seis horas entre a primeira e a segunda etapas é considerado a janela terapêutica, havendo uma oportunidade de intervenção clínica com objetivo de prevenir ou reduzir as agressões da reperfusão².

1.1.6 Dano miocárdico

A hipóxia reduz o suprimento de oxigênio ao miocárdio, desencadeando efeitos mediados por mecanismos neuro-hormonais que agem direta e indiretamente no coração. A redução da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial é a responsável pelo desequilíbrio entre oferta e

consumo do oxigênio, reduzindo a contratilidade miocárdica¹⁷. Apesar do efeito negativo da hipóxia na contratilidade miocárdica, diversas mudanças neurológicas e humorais agem conjuntamente para melhorar a contração cardíaca na vigência de hipóxia, como o aumento da atividade simpática. Outro dado favorável é a grande sensibilidade da miofibrila ao cálcio, o que também resulta em maior contratilidade¹⁷.

Bradicardia é frequentemente observada em recém-nascidos com EHI. A baixa oscilação da frequência cardíaca (FC) nesses pacientes é considerada um sinal de mau prognóstico¹⁷.

Alguns estudos demonstraram comprometimento cardíaco em 29% dos neonatos com EHI, com alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia¹⁷.

1.2 Hipotermia

A hipotermia terapêutica (HT) tem sido recomendada na EHI com objetivo de prevenir ou reduzir o segundo insulto hipóxico¹⁸.

1.2.1 Histórico

Os primeiros relatos de resfriamento corporal como técnica terapêutica remontam de séculos atrás, quando recém-nascidos eram submersos em água gelada como prática de reanimação neonatal. Na conjuntura da época, esse método visava ao estímulo à vida de bebês muito debilitados, ainda sem a perspectiva da neuroproteção¹⁹.

Estudiosos dos temas perfusão cerebral, morte neuronal e sequelas neurológicas tardias iniciaram pesquisas na redução do metabolismo cerebral. Várias opções terapêuticas foram testadas, tais como uso de alopurinol, sulfato de magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio, anticonvulsivantes e

eritropoetina. Apesar de inicialmente promissoras, nenhuma opção mostrou benefícios significativos nos ensaios clínicos em humanos^{1,16}.

Na década de 1950, diversos relatos de crianças que sobreviviam e se mantinham neurologicamente estáveis após exposição a frio intenso ou submersão em água gelada por períodos longos de tempo (40 minutos) reativaram o interesse clínico pela hipotermia. Paralelamente, alguns autores observaram que o funcionamento cerebral dos recém-nascidos ficava preservado logo após a asfixia, evoluindo com deterioração e óbito algumas horas depois, surgindo assim os conceitos de segundo insulto hipóxico e de janela terapêutica¹⁹.

Em 1989, foi publicado o primeiro estudo de neuroproteção com uso de hipotermia em animais pelo grupo de pesquisadores de Myron Ginsberg²⁰. Eles relataram efeitos benéficos de um curto período de hipotermia após EHI em ratos adultos.

Marianne Thoresen, pesquisadora precursora do estudo de perfusão cerebral, conduziu uma sequência de experimentos em várias espécies de animais recém-nascidos (ratos, porcos e ovelhas), aplicando diferentes modelos de HT (níveis diferentes de temperatura, tempo de início e duração do resfriamento, tempo de sobrevivência), demonstrando o efeito neuroprotetor da técnica²¹.

1.2.2 Mecanismo de ação

O metabolismo cerebral é reduzido em 5% a cada 1°C de queda na temperatura corporal²². O resfriamento leve a moderado, isto é, entre 32 e 34°C, promove vasoconstrição com redução do fluxo sanguíneo principalmente na presença de injúria cerebral. Esse mecanismo reduz a pressão intracraniana, tendo efeito anticonvulsivante²².

Os mecanismos de ação são multifatoriais e incluem redução do consumo cerebral de glicose e oxigênio, inativação de vias inflamatórias, redução da acidose celular, diminuição do influxo intracelular de cálcio e de leucócitos, e redução da produção de radicais livres. Todos esses processos retardam o início da despolarização hipóxica celular²³.

1.2.3 Efeitos sistêmicos

- Sistema respiratório

A resistência vascular pulmonar (RVP) pode aumentar durante o resfriamento. Entretanto, uma meta-análise incluindo os principais estudos não demonstrou aumento expressivo da prevalência de hipertensão pulmonar persistente ou maior necessidade de uso de óxido nítrico nos pacientes sob hipotermia^{24,25}. A solubilidade dos gases sanguíneos aumenta nas temperaturas mais baixas, sendo recomendado cuidado na interpretação das gasometrias arteriais ou venosas dos pacientes sob hipotermia. A cada 1°C abaixo de 37°C o valor do pH aumenta 0,016 pontos e a pressão parcial de CO₂ (pCO₂) cai entre 3 e 4%. Torna-se necessário portanto, programar correções de pH baseadas nas diferentes condições de temperatura corpórea²². É de conhecimento também que as secreções pulmonares se tornam mais espessas, sendo necessária fisioterapia respiratória mais intensa²⁴.

- Sistema renal

Especialmente durante a indução, ocorre aumento do fluxo renal com consequente maior diurese. Ainda nessa fase, há maior aporte intracelular de potássio levando a hipocalemia cujo equilíbrio é reestabelecido durante o reaquecimento. A correção de potássio na fase de indução poderá causar hipercalemia no reaquecimento²².

- Sistema gastrointestinal

No trato gastrointestinal, ocorre redução da motilidade, sendo, por isso, sugerido retardo da alimentação enteral durante a HT²². Casos de enterocolite necrosante foram relatados, porém sem evidências estatísticas nos grandes estudos²⁴.

- Sistema endócrino

A hipotermia reduz os níveis plasmáticos de insulina com consequente hiperglicemia²⁴.

- Sistema hematológico

Observa-se disfunção plaquetária, prolongamento dos tempos de protrombina e tromboplastina, disfunção endotelial, podendo haver ocorrência de sangramento nos resfriamentos prolongados²⁴.

Há relatos de maior incidência de neutropenia com aumento da susceptibilidade a infecções, particularmente as do sistema respiratório²².

- Sistema cardiovascular

No sistema cardiovascular, há redução da frequência cardíaca (FC) e aumento da resistência vascular sistêmica (RVS). Para cada 1°C de queda na temperatura corporal há redução da FC em 10 batimentos por minuto (bpm) e do débito cardíaco em 7%²². Durante a hipotermia, o débito cardíaco corresponde a 60-70% do seu valor em temperatura normal²⁶.

A queda da FC acontece por atraso na repolarização diastólica no nó sinoatrial, por aumento do tempo de condução miocárdica e do período refratário absoluto, e por inibição do sistema nervoso autonômico. Dessa maneira, os cardiomiócitos tornam-se menos eficazes²⁴.

Alguns autores ressaltam a importância da queda fisiológica da FC, o que contribui para maximizar o volume de ejeção ventricular e a dinâmica

cardíaca na hipotermia. Eles observaram que o aumento induzido da FC durante o resfriamento levava à queda do volume de ejeção²⁴¹⁷.

O aumento do intervalo QT é frequentemente observado; porém, sem risco adicional para arritmias²⁴.

Em relação à pressão arterial, alguns estudos identificaram um pequeno acréscimo de 10 mmHg na pressão arterial média durante a hipotermia. Como a pressão arterial é definida pelo produto do débito cardíaco (DC) com a RVS, a redução do DC deve ser compensada pelo aumento da RVS, não promovendo impacto na pressão arterial²⁷.

1.2.4 Hipotermia na encefalopatia hipóxico-isquêmica

Dois modelos de hipotermia foram desenvolvidos como terapêutica da EHI, o resfriamento cranial seletivo com uso de capacete (figura 1) e o resfriamento corporal total com uso de colchão (figura 2), ambos utilizando circuito interno de água resfriada.

Figura 1. Capacete para hipotermia cranial seletiva - Olympic-Cool-Cap System (fonte: <https://www.schmidtlaw.com/olympic-cool-cap-system-recall-lawsuit/> - figura adaptada)

Figura 2. Sistema de resfriamento corporal total - Criticool
(fonte: <http://mtre.com/products/criticoool-hypothermia-management/> - figura adaptada)

O primeiro ensaio randomizado de hipotermia como intervenção neuroprotetora após asfixia perinatal foi publicado por Eicher et al em 2005²⁸. Foram estudados 65 recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional e sinais de disfunção neurológica associados a pelo menos dois dos seguintes critérios: bradicardia fetal (< 80 bpm) por pelo menos 15 minutos, $\text{pH} < 7,1$, excesso de bases (BE) < -13 , escore de Apgar < 6 no 10º minuto de vida, e baixa saturação de O_2 pós-natal ($< 70\%$) por pelo menos 20 minutos. Após 6 horas de vida, os bebês eram randomizados em grupos de hipotermia corporal total e normotermia. Nas crianças do grupo de normotermia, 84% evoluíram para óbito ou apresentaram sequelas neurológicas graves aos 12 meses de vida, enquanto, no grupo de hipotermia, o percentual foi de 52%²⁸.

O Cool Cap trial²⁹, publicado em 2005, foi o primeiro grande ensaio multicêntrico utilizando hipotermia cranial seletiva. De 1999 a 2003, foram recrutadas 234 crianças de 25 centros diferentes com seguimento clínico até 18 meses de vida. Foram incluídos recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 36 semanas com evidências de asfixia perinatal ($\text{pH} < 7,0$, BE < -16 , Apgar < 6 ou necessidade de reanimação aos 10 minutos de vida),

sinais clínicos de disfunção neurológica, depressão moderada ou grave na amplitude do eletroencefalograma, ou convulsões. Em um prazo máximo de 5,5 horas de vida, os bebês eram randomizados para os grupos de hipotermia leve e normotermia. O resfriamento durava 72 horas e a temperatura central alvo mensurada via retal era de 34,5°C. No grupo normotérmico, 66% dos casos tiveram óbito ou comprometimento neurológico grave aos 18 meses de vida contra 55% no grupo de hipotermia, sem diferença estatística entre os dois ($p = 0,1$). Os autores não identificaram benefício da HT nos casos muito graves que apresentavam grandes alterações eletroencefalográficas. Mas, quando esses foram excluídos da análise, a taxa de óbito ou comprometimento neurológico grave caiu para 48% do grupo submetido à hipotermia, significativamente menor que a do grupo de normotermia (66% com $p = 0,03$). O Federal Drug Administration (FDA) aprovou o uso clínico do capacete *Cool/Cap* no ano de 2006¹⁹.

Apesar dos relevantes benefícios obtidos com o uso da hipotermia seletiva, alguns pesquisadores observaram diferença de temperatura entre a superfície da cabeça e as estruturas cerebrais mais profundas, suscitando dúvidas sobre a precisão do resfriamento para efetiva neuroproteção³⁰. Com isso, foram iniciadas as pesquisas com a aplicação da hipotermia corporal total⁵.

O maior estudo multicêntrico randomizado controlado prospectivo com uso de hipotermia corporal total foi o TOBY (*total body hypothermia for neonatal encephalopathy trial*), publicado em 2008³¹. Os critérios de inclusão foram subdivididos em classes de critérios A B e C. O caso era elegível quando preenchesse os critérios de cada classe sequencialmente. A classe A compreendia idade gestacional igual ou superior a 36 semanas com pelo menos um dos seguintes itens: escore de Apgar igual ou menor a 5 no 10º minuto de vida, necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos de vida, acidose nos primeiros 60 minutos de vida ($pH < 7,0$ no sangue arterial, venoso ou do cordão umbilical), excesso de bases (BE) igual ou inferior a - 16 nos primeiros 60 minutos de vida (sangue arterial, venoso ou

do cordão umbilical); a Classe B, encefalopatia moderada a grave caracterizada por alteração do estado de consciência (letargia, estupor ou coma) e pelo menos um dos seguintes itens: hipotonia, reflexos anormais, sucção ausente ou débil e convulsões, e a Classe C, eletroencefalograma com duração de pelo menos 30 minutos com as seguintes características: padrão normal com alguma atividade convulsiva, atividade anormal de grau moderado e atividade reduzida ou padrão convulsivo contínuo. Os critérios de exclusão consistiam em tempo de vida superior a 6 horas e malformações congênitas maiores. Os casos foram randomizados em grupo de cuidados intensivos e grupo de cuidados intensivos com resfriamento. A temperatura central alvo foi designada entre 33 e 34°C com duração da hipotermia por 72 horas. O estudo demonstrou de forma inequívoca que a hipotermia na EHI aumenta as chances de sobrevida e reduz as sequelas neurológicas até os 18 meses de vida³¹. O seguimento do estudo TOBY foi publicado em 2014³², descrevendo sobrevida e avaliação neurocognitiva dos casos entre 6 e 7 anos de vida. Crianças do grupo sob cuidados intensivos com resfriamento tiveram índices significativamente maiores de sobrevida e menores de paralisia cerebral ou de sequelas neurológicas de grau moderado a grave.

Em 2010, o consenso internacional em ressuscitação cardiopulmonar (Ilcor – *International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation*)¹⁸ incluiu a indicação de HT para todo recém-nascido a termo ou próximo do termo que tenha evoluído para EHI moderada a grave. Foi elaborado um protocolo específico com os seguintes critérios de inclusão:

- idade gestacional maior do que 35 semanas,
- peso ao nascimento maior que 1800 gramas,
- tempo de vida inferior a seis horas,
- pelo menos uma das evidências de asfixia perinatal abaixo:
 - pH < 7,0 (gasometria arterial do cordão ou na primeira hora de vida),
 - BE < -16 (gasometria arterial do cordão ou na primeira hora de vida),
 - Evento agudo perinatal (descolamento da placenta, prolapso do cordão),

- Escore de Apgar ≤ 5 no 10º minuto de vida,
- Necessidade de ventilação mecânica além do 10º minuto de vida,
- evidência de encefalopatia moderada a grave: convulsão, alteração no nível de consciência, da atividade espontânea, da postura, do tônus, dos reflexos ou do sistema autonômico³³.

O prognóstico aos dois anos de idade foi avaliado pelo estudo “*The infant cooling evaluation trial*” (ICE)³⁴, publicado em 2011, que, utilizando-se dos mesmos critérios de inclusão do estudo TOBY, acompanhou 208 crianças com EHI, das quais 107 foram submetidas a HT. O uso do resfriamento reduziu o risco de morte ou de distúrbios neurológicos graves em 15%, sendo que, para se evitar tais complicações maiores em apenas um caso, era necessário que a intervenção fosse realizada em sete. Esses achados foram ratificados pela meta-análise Cochrane Database of Systematic Reviews, publicada em 2013, que revisou 11 estudos controlados randomizados, com um total de 1505 casos e seguimento até os dois anos de vida²⁵.

No Brasil, a primeira experiência de HT foi publicada em 2015 no estudo realizado em 35 recém-nascidos com EHI de 2009 a 2012, demonstrando a segurança da técnica sem efeitos colaterais ou complicações maiores³⁵.

1.2.5 Outros usos da hipotermia

Os primeiros estudos clínicos com evidências substanciais do caráter neuroprotetor da HT foram relatados no uso pós parada cardíaca³⁶. O resfriamento corporal terapêutico foi associado a maior sobrevida e menores sequelas neurológicas em adultos sobreviventes de parada cardíaca consequente a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso num seguimento de 6 meses^{23,37}.

Desde 2002, o comitê internacional em ressuscitação Liaison (*The International Liaison Committee on Resuscitation*) recomenda o uso da HT em pacientes adultos inconscientes pós-parada cardíaca fora do hospital, quando o ritmo cardíaco inicial for fibrilação ventricular (nível de recomendação IIa) ou outros ritmos (nível de recomendação IIb)²³, com duração de 12 a 24 horas e temperatura alvo entre 32 e 34°C²².

Em crianças, a indicação de HT pós-parada cardíaca é bastante controversa. Enquanto a arritmia é a principal causa de parada cardíaca em adultos, nas crianças, as causas respiratórias prevalecem. Na asfixia, há um período de hipóxia que precede a parada cardíaca, o que causa lesão neurológica mais exacerbada. Apesar de vários questionamentos e discussões, a hipotermia com duração de 12 a 24 horas foi sugerida como opção terapêutica para crianças comatosas pós-parada cardíaca no consenso da American Heart Association's Pediatric Advanced Life Support do ano de 2005³⁸. Contudo, a duração do resfriamento e do reaquecimento ainda não está bem estabelecida.

A HT utilizada imediatamente após a intervenção coronária percutânea em pacientes comatosos, que foram reanimados devido a parada cardíaca consequente a infarto do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (SST) também demonstrou maior sobrevida e menores sequelas neurológicas na alta hospitalar e no seguimento clínico de seis meses²³. Bons resultados foram obtidos com uso de HT com objetivo de reduzir a área de necrose em pacientes com infarto agudo do miocárdio com SST sem parada cardíaca. Houve redução da área infartada em 38% no grupo sob hipotermia, avaliada por Ressonância Nuclear Magnética, sem aumento do tempo entre a chegada do paciente e a angioplastia primária²³.

Ainda não foi totalmente estabelecido o uso da HT após o traumatismo crânio-encefálico. Algumas pesquisas apontam efeito benéfico no desfecho neurológico, enquanto outras não conseguiram demonstrar tais benefícios²²

Alguns estudos evidenciaram redução da pressão intracraniana com uso da HT no acidente vascular encefálico²².

Modelos de pesquisa em animais demonstraram resultados promissores do resfriamento nas lesões de medula espinhal, com redução no número de neurônios mortos e efeito protetor para os déficits motores²².

Outro uso potencial da hipotermia seria na insuficiência hepática com status mental alterado e hipertensão intracraniana. Foi observada redução dos níveis de amônia no líquido e no espaço extra-celular, contribuindo para a queda da pressão intracraniana²².

1.3 Avaliação ecocardiográfica na encefalopatia hipóxico-isquêmica

1.3.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica consiste num excelente método diagnóstico para avaliação da hemodinâmica e da função cardíaca de forma não invasiva. Utiliza feixes de ultrassom para demonstrar as estruturas e a performance do coração em tempo real. Consiste numa ferramenta diagnóstica imprescindível para avaliação cardíaca, dispondo de diversas técnicas para a avaliação da função ventricular⁴¹. As frações de ejeção e de encurtamento continuam sendo os índices funcionais mais utilizados na ecocardiografia. A fração de encurtamento permanece relativamente constante do nascimento à vida adulta⁴². Entretanto, tais índices têm a desvantagem de sofrerem interferência das condições de carga e da FC⁴².

Outra maneira de avaliar a função ventricular é o emprego do Doppler tecidual que mede as velocidades em pontos específicos do miocárdio (figura 3). Apesar de ser ângulo-dependente, sofre menos influência das condições de carga. Na população pediátrica, seus valores mudam de acordo com o crescimento do ventrículo esquerdo (VE), com a FC e com medidas antropométricas⁴³.

Figura 3. Velocidade da onda s' da parede livre do ventrículo direito pelo traçado de Doppler tecidual da ecocardiografia (imagem de um dos casos do estudo)

Derivadas do Doppler tecidual, surgiram as tecnologias avançadas como *strain* e *strain rate*, que são baseadas na deformação tecidual do miocárdio e oferecem novos recursos para a análise da função cardíaca global e regional⁴⁴.

O *strain* é definido como a deformação de um objeto em relação à sua forma original, sem mudança de volume. O *strain rate* é a velocidade na qual a deformação ocorre, ou seja, é o *strain* por unidade de tempo. A fibra miocárdica pode sofrer as possíveis deformações: alongar/encurtar e espessar/afilar. Quanto mais a fibra alonga mais se afila e, em sentido oposto, quanto mais encurta mais se espessa⁴⁵ (figura 4).

Figura 4. Esquema ilustrativo da deformação da fibra miocárdica (figura do próprio autor)

O conceito do *speckle tracking* deriva da movimentação dos marcadores acústicos naturais do miocárdio, os *speckles*, que correspondem aos pontos brancos visibilizados nas imagens em escala de cinza na ecocardiografia bidimensional. O software do equipamento identifica os *speckles* e rastreia os seus movimentos em todas as direções, sendo o *strain* avaliado quadro a quadro (figura 5)⁴⁶.

Figura 5. Ilustração dos *speckles* (imagem modificada de um dos casos do estudo)

A ecocardiografia bidimensional, usando a metodologia do *speckle tracking* permite aferir diferentes direções da deformação do miocárdio independente do ângulo de incidência do ultrassom. O *strain* longitudinal

representa a deformação entre o anel da valva atrioventricular e a ponta do ventrículo, sendo que o cálculo da média dos valores de *strain* de todas as paredes do miocárdio resulta no *strain* longitudinal global. O *strain* radial reflete o espessamento sistólico das paredes e o *strain* circunferencial consiste na rotação do miocárdio em torno do seu eixo longitudinal (figuras 6 e 7)^{44 46}.

Figura 6. Ilustração esquemática das três direções da deformação miocárdica. (fonte: <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2013/portugues/Revisa01/09-revisao.pdf> – figura adaptada)

Figura 7. Ilustração da aferição do *strain* longitudinal (a) e do *strain* radial (b) (imagens de um dos casos do estudo)

O estudo da deformação miocárdica tem como base anatômica o conceito do coração helicoidal com miofibrilas dispostas de forma espiralada ao longo das paredes do miocárdio, chegando a formar ângulos maiores de 60° entre a direção das fibras subendocárdicas e subepicárdicas (figura 8)⁴⁷.

Figura 8. Representação esquemática da constituição helicoidal do coração.

(fonte: <http://filamentosmovimentos.blogspot.com.br/2014/09/imagem-1-revista-espanola-de.html> - figura adaptada)

A rotação das fibras subendocárdicas e subepicárdicas do miocárdio é diferente, sendo realizada em sentido contrário devido ao mecanismo de torção. Essa diferença representa a deformação por cisalhamento (*shear strain*), sendo a rotação endocárdica maior do que a epicárdica tanto na base quanto no ápex. (figura 9). Como resultado da composição de forças, a região basal roda em sentido horário e a apical em sentido anti-horário durante a sístole ventricular. A diferença angular entre essas rotações denomina-se *twist* e é medida em graus. Quando se divide o *twist* pelo comprimento do eixo maior do VE no fim da diástole, obtêm-se a torção, medida em graus/cm⁴⁷.

Figura 9. Rotação das fibras subendocárdicas e subepicárdicas do miocárdio (fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000400011 – (figura adaptada)

Diversas pesquisas avaliaram os valores do *strain* em neonatos, não havendo alteração dos seus índices com o crescimento. No estudo publicado em 2008 pela Universidade de Missouri (USA), que investigou 284 crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade, o *strain* longitudinal não apresentou variação significativa com a maturação ou redução da FC⁴³. Achado semelhante foi descrito no estudo de Klitsie et al⁴⁴, que avaliou as deformações longitudinal, radial e circunferencial de bebês do nascimento aos dois meses de vida, confirmando a validade da técnica do *speckle tracking* na avaliação da performance cardíaca no período neonatal, considerado período de intenso crescimento somático⁴⁸.

1.3.2 A ecocardiografia na encefalopatia hipóxico-isquêmica

Os primeiros relatos da função cardíaca avaliada pela ecocardiografia em neonatos com EHI datam de 1999, quando Barbieri et al⁴⁹ observaram valores menores da fração de encurtamento nos casos de EHI grave quando comparado a casos de EHI moderada e do grupo controle. Wei et al⁵⁰ demonstraram que tanto a fração de encurtamento quanto a fração de ejeção eram menores quando comparados a estes mesmos grupos.

O índice de performance miocárdica, ou índice de Tei, que avalia a função ventricular global agregando as funções sistólica e diastólica, tem valores maiores em recém-nascidos com asfixia perinatal quando comparado a valores de bebês saudáveis^{51,52}.

Outros autores verificaram que o *strain*, o *strain-rate* e as velocidades do Doppler tecidual no plano das valvas atrioventriculares têm sido mais sensíveis na detecção da disfunção miocárdica secundária a asfixia perinatal⁵³.

Nestass et al⁵³ aferiram o *strain* de pico sistólico, *strain-rate* de pico sistólico, *strain-rate* diastólico precoce e *strain-rate* na sístole atrial de recém-nascidos com EHI submetidos a HT, e compararam com os valores de um grupo composto por recém-nascidos normais sem insulto hipóxico e outro de recém-nascidos com EHI não submetidos a HT. Os dados foram obtidos nos dias 1 e 3 durante a HT e logo após o reaquecimento (dia 4). A fração de encurtamento foi similar nos três grupos, sem variação dos diferentes tempos da aferição das medidas. Entretanto, os demais índices estudados foram piores nos recém-nascidos asfixiados e significativamente melhores no grupo submetido a HT. O estudo confirma que a asfixia perinatal pode levar à disfunção miocárdica e que esta é melhor identificada quando são utilizadas técnicas ecocardiográficas avançadas. Os autores sugerem que a hipotermia tem efeito protetor ao miocárdio⁵³.

O comportamento cardiovascular de recém-nascidos com EHI durante a terapêutica com hipotermia ainda é pouco descrito na literatura. O conhecimento do desempenho sistólico regional e global do miocárdio, da função diastólica, do comportamento da pressão pulmonar e do débito cardíaco direito e esquerdo é bastante escasso, suscitando muitos questionamentos do que deve ser esperado durante a avaliação ecocardiográfica deste grupo específico de pacientes.

1.4 Hipótese

O emprego da ecocardiografia pode auxiliar na avaliação hemodinâmica e da função ventricular de recém-nascidos com EHI na vigência de HT.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário:

Avaliar o comportamento hemodinâmico e da função biventricular de recém-nascidos com EHI na vigência de HT empregando-se a ecocardiografia.

2.2 Secundário:

Avaliar o resultado das técnicas ecocardiográficas avançadas na análise da função biventricular neste grupo específico de pacientes.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Instituições

Trata-se de estudo multicêntrico observacional desenvolvido em três instituições:

- a. Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSC);
- b. Hospital Universitário da Universidade São Paulo (HU);
- c. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

A coleta dos dados foi realizada nos dois primeiros hospitais citados no período compreendido entre março de 2014 e abril de 2017 e toda análise das variáveis foi avaliada na estação de trabalho do IDPC.

3.2 Ética e consentimento

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da instituição principal (IDPC). Os responsáveis pelos recém-nascidos (mãe ou pai) foram abordados pela investigadora principal sobre os objetivos da pesquisa e esclarecimento de dúvidas com posterior assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo A).

3.3 Seleção dos pacientes

A amostra foi constituída por 22 pacientes nascidos no HSC e no HU que estavam sob HT para tratamento da EHI. O cálculo da amostra foi baseado em estudos descritivos de recém-nascidos saudáveis, utilizando-se o teste z (distribuição normal) para estimação de uma média, suficiente para cobrir aproximadamente 95% das variações dos índices de função miocárdica, com nível de significância de 5%.

Os protocolos de HT para EHI adotados pelas duas instituições são semelhantes e seguem as recomendações do ILCOR¹⁸ (anexos B e D).

3.3.1 Critérios de inclusão

O grupo estudo foi composto por recém-nascidos diagnosticados com EHI decorrente de hipóxia neonatal submetidos a ecocardiograma durante HT. A tabela 2 descreve os critérios de indicação de HT adotados no HSC, no HU e pelo ILCOR.

Tabela 2: Critérios de indicação de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com EHI do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSC), do Hospital Universitário da USP (HU) e pelo consenso internacional de ressuscitação cardiopulmonar (ILCOR)

		HSC	HU	ILCOR
A	Idade gestacional (semanas)	≥ 35	≥ 36	≥ 35
B	Tempo de vida (hs)	< 6	< 6	< 6
C	Peso (Kg)	> 2	> 1,8	> 1,8
D	EHI mod a grave	SIM	SIM	SIM
E	Evento perinatal agudo ou suspeito	SIM	-	SIM
F	Apgar < 5	5º min	10º min	10º min
G	Reanimação prolongada (minutos de vida)	5	10	10
H	pH	< 7,1	< 7,0	< 7,0
I	BE	< - 12	< - 16	< - 16

HSC – preencher critérios A + B + C + D + E + 2 entre (F, G, H ou I)

HU – preencher critérios A + B + C + D + 1 entre [(F, G ou (H e I)]

ILCOR – preencher critérios A + B + C + D + 1 entre (E, F, G, H ou I)

3.3.2 Critérios de exclusão

- Cardiopatias congênitas que sabidamente comprometam a hemodinâmica ou a função ventricular;
- Choque séptico;
- Imagens inadequadas para a avaliação ecocardiográfica;
- Responsáveis que não assinaram o TCLE.

3.3.3 Grupo controle

O grupo controle foi composto por 22 recém-nascidos saudáveis, com até sete dias de vida, idade gestacional ≥ 35 semanas, peso ao nascimento $\geq 2,0$ Kg que apresentem temperatura corpórea normal.

3.4 Coleta de dados dos pacientes

As informações catalogadas referentes ao momento do parto foram:

- Hospital de nascimento: HSC ou HU;
- Nome (iniciais da mãe);
- Número do prontuário hospitalar;
- Data e hora de nascimento;
- Peso e estatura;
- Gênero;
- Idade gestacional (Capurro);
- Apgar de 1º, 5º e 10º minutos;

3.5 Critérios de EHI

Os critérios adotados para o diagnóstico de EHI assim como de indicação para entrada no protocolo de HT foram computados.

3.6 Condições clínicas

Os dados abaixo foram colhidos durante a hipotermia e após o reaquecimento de acordo com as anotações realizadas pela equipe de enfermagem no momento do ecocardiograma:

- Data e hora do início da hipotermia (ou início do reaquecimento);
- Suporte de oxigênio (O_2);
- Ventilação pulmonar mecânica (VPM) com a fração inspirada de O_2 – (FiO_2) ou;
- CPAP (*continuous positive airway pressure* - fluxo contínuo de pressão positiva) com FiO_2 ou;
- Catéter nasal (litros O_2) ou;
- Ar ambiente (AA);
- FC;
- Pressão arterial sistólica, média e diastólica;
- Temperatura;
- Saturação de O_2 ;
- Óxido Nítrico (NO) (dose);
- Drogas vasoativas (dose).

3.7 Dados laboratoriais

Como parte do protocolo de hipotermia, foram feitas dosagens laboratoriais de troponina, CPK e CK-MB, entre outros.

3.8 Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado utilizando-se dois equipamentos da GE Healthcare (Wauwatosa, WI, USA), com capacidade para armazenamento digital de imagens, o Vivid I no HSC com transdutor setorial multifrequencial entre 2,7 – 8 MHz, e Vivid 7 no HU com transdutor setorial multifrequencial entre 1,5 – 3,6 MHz.

As variáveis foram analisadas *off-line* na estação de trabalho *EchoPac PC version 11.2* (GE Vingmed Ultrasound) no IDPC.

Os exames foram realizados por um único operador – a investigadora principal. Durante os exames, os recém-nascidos estavam dormindo ou acordados, porém calmos e sempre em ritmo sinusal.

Para o grupo estudo, o ecocardiograma completo foi realizado em dois momentos: durante a hipotermia (com temperatura-alvo de 33,5°C) e após o reaquecimento, quando a temperatura estivesse acima de 36°C.

O grupo controle foi submetido a apenas um exame de ecocardiograma, após 24 hs de vida, sendo obtidos os mesmos dados do grupo estudo.

As medidas e os cálculos foram realizados de acordo com o último consenso da Associação Europeia e da Associação Americana de Imagem Cardiovascular, publicados em 2015⁵⁴. Foram analisados os seguintes parâmetros ecocardiográficos:

3.8.1 Parâmetros convencionais

1. Medidas lineares das estruturas:

- a. Aorta;
- b. Átrio esquerdo;
- c. Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE);
- d. Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);
- e. Diâmetro diastólico final do ventrículo direito (DDVD);
- f. Via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE);
- g. Via de saída do ventrículo direito (VSVD);
- h. TAPSE (excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide).

2. Medidas derivadas do Doppler convencional:

- a. Velocidade da onda E (valva mitral);
- b. Velocidade da onda A (valva mitral);
- c. Tempo de desaceleração do fluxo mitral;
- d. VTI (integral da velocidade pelo tempo) da via de saída do ventrículo esquerdo;
- e. VTI da via de saída do ventrículo direito;
- f. Estimativa da pressão da artéria pulmonar.

3. Medidas derivadas do Doppler tecidual:

- a. Velocidade da onda s' do ventrículo direito (valva tricúspide);
- b. Velocidades das ondas e' septal e e' lateral (ventrículo esquerdo);
- c. Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV).

4. Medidas calculadas:

- a. Fração de ejeção (métodos de Teicholz e Simpson modificado);
- b. Fração encurtamento (modo M);
- c. Volumes diastólico (VDFVE) e sistólico (VSFVE) finais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (método de Simpson modificado);
- d. Variação fracional da área (FAC) do ventrículo direito (VD);
- e. Relação E/A;
- f. Relação E/e' (e' = média das ondas e' septal e e' lateral);
- g. Índice de Performance Miocárdica (IPM) dos ventrículos direito e esquerdo calculados pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual;
- h. Débito cardíaco direito e esquerdo;
- i. Volume de ejeção direito e esquerdo.

3.8.2 Tecnologias avançadas (*speckle tracking*)

As imagens para análise do *speckle tracking* foram adquiridas sob monitorização eletrocardiográfica contínua, com *frame rate* entre 75-80 quadros por segundo (qps) e relação *frame rate* / frequência cardíaca (FR/FC) entre 0,53 e 0,73, em pelo menos três ciclos cardíacos. Foram adquiridos pelo menos dois blocos de imagens em cada projeção. As imagens foram levadas para a estação de trabalho onde o *software* realizava uma delimitação semiautomática das bordas do endocárdio e do epicárdio durante o ciclo cardíaco, estabelecendo a zona de interesse. Cada uma das regiões do ventrículo era subdividida em seis segmentos. O operador efetuava os ajustes no reconhecimento das bordas e aprovava a leitura, resultando nos valores de deformação miocárdica global e regional da área estudada.

O tempo “evento sistólico” foi determinado com a marcação de abertura e fechamento das valvas aórtica ou pulmonar caso o ventrículo a ser estudado fosse o esquerdo ou o direito respectivamente.

A metodologia adotada para a avaliação da função ventricular, aplicando-se as técnicas avançadas também foi baseada no consenso das Associações Europeia e Americana de Imagem Cardiovascular⁵⁴.

Os dados analisados foram:

- a. *Strain* bidimensional longitudinal do ventrículo esquerdo (projeções apicais 4 câmaras – A4C, 3 câmaras - APLAX e 2 câmaras – A2C);
- b. *Strain* bidimensional longitudinal do ventrículo direito (projeção A4C);
- c. *Strain* bidimensional circunferencial e radial do ventrículo esquerdo (projeções paraesternais eixo curto a nível da valva mitral e dos músculos papilares e projeção apical para imagem do ápice do coração);

d. Rotação, *twist* e torção.

As imagens dos ecocardiogramas permitiram a análise de todas as variáveis estudadas na totalidade dos exames, exceto em quatro casos em que não foi possível analisar o *strain* longitudinal na projeção A2C, e consequentemente, o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (STLGLVE). Destes, três exames foram realizados durante a hipotermia e 1 após o reaquecimento, em pacientes diferentes. Essa projeção corresponde a 30% do cálculo da média do STLGLVE. Nesses quatro estudos, foram utilizados 12 segmentos (seis da projeção A4C e seis da projeção APLAX) para o cálculo desta média.

3.9 Análise estatística

As variáveis quantitativas contínuas foram avaliadas de acordo com frequência absoluta, frequência relativa (percentual), valores mínimo e máximo, média, mediana, desvio-padrão e quartis. As variáveis qualitativas foram avaliadas segundo o Teste do Qui-quadrado de Pearson. Nos casos apropriados, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Para as inter-relações multivariáveis, foi aplicada a Análise de Variância (ANOVA).

O nível de significância estipulado foi de 5% ($\alpha = 0,05$), sendo considerados resultados estatisticamente significativos com $p < 0,05$.

Toda a análise estatística foi realizada com auxílio do software SPSS 12.0 for Windows

4 RESULTADOS

4.1 Dados gerais

Foram analisados 44 pacientes, sendo 22 do grupo estudo e 22 do grupo controle.

No grupo estudo, 16 pacientes nasceram no HSC e seis no HU.

As características demográficas dos grupos estudo e controle estão dispostas na tabela 3.

Tabela 3: Características demográficas dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica sob hipotermia terapêutica e do grupo controle

	Grupo estudo	Grupo controle	p
Sexo	F – 10 (45%)	F – 18 (82%)	0,02
	M – 11 (50%)	M – 4 (18%)	
Peso (g)	3233 ± 468	3290 ± 425	0,56
Estatura (cm)	49 ± 2,7	48,9 ± 2,5	0,96
Superfície corpórea (m ²)	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,69
Idade gestacional (sem)	39 ± 1,4	39 ± 1,4	0,77

F – feminino, M – masculino, g – gramas, cm – centímetros, sem - semanas

Todos os recém-nascidos do grupo estudo apresentaram alterações neurológicas sugestivas de EHI moderada a grave e oito (36%) evoluíram com convulsões nas primeiras horas de vida. Os escores do Apgar do 1º e do 5º minutos foram menores no grupo estudo (média: 1,4 ± 1,5 e 3,6 ± 2,0 respectivamente) em relação ao grupo controle (média: 8,5 ± 0,8 e 9,8 ± 0,4 respectivamente), com valor de $p < 0,001$ para ambos os casos. Na tabela 4, estão descritos os critérios de indicação de HT em cada caso.

Tabela 4: Critérios de indicação da hipotermia terapêutica em cada recém-nascido com EHI (em negrito)

Caso / Hosp	IG sem	Peso (g)	Apgar 1' / 5' / 10'	pH	BE	Rean. Prol.	Alt. Neur.	Evento agudo	T.vida (min)
1-HU	40	3480	6 / 7 / 8	7,34	-4,1	SIM	SIM *	Prol. cordão	333
2-HU	39	3110	0 / 1 / 3	7,08	-17,9	SIM	SIM	-	120
3-HSC	39	2710	4 / 5 / 6	-	-	SIM	SIM	-	90
4-HSC	40	4180	1 / 3 / 6	7,03	-22	SIM	SIM	-	100
5-HSC	39	3210	1 / 3 / 7	7,21	-15,3	SIM	SIM	-	15
6-HU	39	2990	0 / 0 / 3	7,16	-16,3	SIM	SIM *	DPP	40
7-HSC	38	2760	1 / 2 / 5	6,7	-24,3	NÃO	SIM	§	30
8-HSC	40	3540	0 / 2 / 5	7,20	-17	NÃO	SIM *	-	30
9-HU	37	2730	1 / 1 / 4	6,78	-19	SIM	SIM *	-	20
10-HSC	39	3060	2 / 4 / 8	7,1	-21,8	NÃO	SIM	-	10
11-HSC	39	3355	1 / 7 / X	7,02	- 18	SIM	SIM *	§	20
12-HSC	39	3160	2 / 4 / 5	7,3	-10,7	SIM	SIM	-	15

continua

Tabela 4 (continuação): Critérios de indicação da hipotermia terapêutica em cada recém-nascido com EHI (em negrito)

Caso / Hosp	IG sem	Peso (g)	Apgar 1' / 5' / 10'	pH	BE	Rean. Prol.	Alt. Neur.	Evento agudo	T.vida (min)
13-HU	39	3410	1 / 3 / 5	6,8	-18,2	SIM	SIM	-	73
14-HSC	40	3135	1 / 5 / 8	6,97	-15,7	NÃO	SIM	-	128
15-HSC	39	2615	2 / 5 / 7	7,21	-15,3	SIM	SIM	-	195
16-HU	36	2695	1 / 4 / 4	7,36	-11,2	NÃO	SIM	-	15
17-HSC	41	3505	2 / 5 / 7	6,85	-21,4	NÃO	SIM *	-	60
18-HSC	41	3895	2 / 5 / 8	7,01	-16,4	NÃO	SIM	-	180
19-HSC	39	3410	0 / 0 / 0	6,8	-27,3	SIM	SIM *	DPP	60
20-HSC	41	4340	3 / 5 / 7	7,24	-16,7	NÃO	SIM	-	180
21-HSC	40	2920	1 / 6 / 7	7,10	-19,8	NÃO	SIM	-	240
22-HSC	36	2930	0 / 2 / 3	6,87	-21,9	SIM	SIM	-	45

Hosp – hospital, IG – idade gestacional, sem – semanas, Rean. Prol. – reanimação prolongada, Alt. Neur. – alterações neurológicas, T. vida – tempo de vida, prol. cordão – prolapso do cordão umbilical, DPP – descolamento prematuro de placenta, X – não realizado.

* caso evoluiu com convulsão

§ caso apresentou síndrome de aspiração de mecônio

4.2 Condições clínicas

A temperatura do grupo estudo variou de 32,8 a 33,4°C, com média de 33,3 ± 0,4°C durante a hipotermia e de 36,0 a 37,5°C, com média de 36,6 ± 0,4°C, durante a fase de reaquecimento (p < 0,001) (figura 10).

Figura 10. Temperatura retal dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento

A FC foi significativamente menor durante a hipotermia quando comparada ao período pós-reaquecimento ($p < 0,001$) e ao grupo controle ($p < 0,001$). Após o reaquecimento, a FC foi significativamente maior que a do grupo controle – $p = 0,013$ (figura 11).

Figura 11. Frequência cardíaca dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

O comportamento da pressão arterial e da saturação periférica de oxigênio foi semelhante durante os períodos de hipotermia e após o reaquecimento (figuras 12 e 13).

Figura 12. Pressão arterial sistólica, média e diastólica dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento

Figura 13. Saturação de oxigênio dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento

Foi necessário suporte ventilatório em 18 (82%) recém-nascidos durante o período de hipotermia, sendo que 12 (67%) estavam em uso de VPM, três (16,5%) CPAP e três (16,5%) de catéter nasal. Após o reaquecimento, sete (32%) recém-nascidos permaneceram com suporte ventilatório (tabela 5).

Dentre aqueles em VPM (12), apenas dois necessitaram de NO durante a hipotermia. No reaquecimento, foi iniciado uso de NO em outros três recém-nascidos (tabela 5).

A necessidade de drogas vasoativas ocorreu principalmente durante a hipotermia, em 11 casos, e em apenas três no período de reaquecimento ($p = 0,039$). A medicação mais frequentemente utilizada foi a dobutamina, associada ou não à dopamina (tabela 5).

Tabela 5: Suporte ventilatório, drogas vasoativas e NO utilizados durante a hipotermia e após o reaquecimento em recém-nascidos com EHI

Hipotermia					Reaquecimento			
Caso	Suporte ventilatório	FiO ₂ L/min	Drogas	NO Ppm	Suporte ventilatório	FiO ₂ L/min	Drogas	NO ppm
1	AA	21%	-	-	AA	21%	-	-
2	VPM	60%	Adre Dopa	20	VPM	50%	-	10
3	CPAP	50%	Dopa Dobuta	-	S/INF	-	S/INF	-
4	VPM	100%	Dopa Dobuta	-	VPM	35%	-	15
5	VPM	60%	Dobuta	-	VPM	35%	-	-
6	VPM	25%	-	-	VPM	100%	Adre Nora	20
7	CPAP	21%	Dopa Dobuta	-	Cat	1L	-	-
8	CPAP	21%	-	-	AA	21%	-	-
9	VPM	30%	Adre Dobuta	-	CPAP	21%	-	-
10	AA	21%	-	-	AA	21%	-	-
11	AA	21%	Dobuta	-	AA	21%	-	-
12	Cat	4L	-	-	AA	21%	-	-
13	VPM	55%	Dopa Dobuta	-	VPM	75%	Nora Dobuta	15

continua

Tabela 5 (continuação): Suporte ventilatório e drogas vasoativas utilizadas durante a hipotermia e após o reaquecimento em recém-nascidos com EHI

Hipotermia					Reaquecimento			
Caso	Suporte ventilatório	FiO ₂ L/min	Drogas	NO Ppm	Suporte ventilatório	FiO ₂ L/min	Drogas	NO ppm
14	AA	21%	-	-	AA	21%	-	-
15	Cat	2L	-	-	AA	21%	-	-
16	VPM	21%	-	-	AA	21%	-	-
17	Cat	4L	-	-	Cat	1L	-	-
18	AA	21%	-	-	AA	21%	-	-
19	VPM	21%	Dopa Dobuta	-	VPM	25%	-	-
20	VPM	50%	-	20	VPM	100%	Dopa Dobuta Mil	20
21	AA	21%	-	-	AA	21%	-	-
22	VPM	25%	Dobuta	-	CPAP	25%	-	-

FiO₂ – fração inspirada de oxigênio, NO – óxido nítrico, ppm – partes por milhão, AA – ar ambiente, VPM – ventilação pulmonar mecânica, CPAP – fluxo contínuo de pressão positiva, Cat – cateter O₂, Adre – adrenalina, Dopa – dopamina, Dobuta – dobutamina, Nora – noradrenalina, Mil – milrinone, S/INF – sem informação.

Os resultados dos exames laboratoriais solicitados nas primeiras horas de vida do grupo estudo estão dispostos na tabela 6. Os níveis de CPK estavam normais em apenas um caso e os de troponina em dois.

Tabela 6: Resultados dos exames laboratoriais das primeiras horas de vida dos recém-nascidos com EHI

	Valor	HSC	VR	HU	VR
Troponina (ng/ml)	médio	135		0,38	
	máximo	774	< 16	1,29	< 0,06
	mínimo	2		0,08	
CPK (U/l)	médio	5423		974	
	máximo	18918	< 190	4088	2 – 200
	mínimo	1160		26	
CK-MB (ng/ml)	médio	590		64	
	máximo	2035	< 25	171	< 5
	mínimo	202		11	

VR – valor de referência; HSC – Hospital da Santa Casa de São Paulo; HU – Hospital Universitário.

4.3 Procedimentos técnicos das aquisições

No grupo caso, o tempo médio entre o nascimento e o início do resfriamento foi de $1,51 \pm 1,45$ hs (variação de 10 min a 5,5 hs); o primeiro ecocardiograma foi realizado, em média, com 47 ± 16 horas de hipotermia (variação de 17 a 72 horas) e o segundo com 48 ± 26 horas após o reaquecimento (variação de 17 a 130 horas). No grupo controle, o ecocardiograma foi realizado em média com 52 ± 29 hs de vida (variação de 29 a 144 hs - figura 14). Não houve diferença significativa do intervalo de tempo entre o início da hipotermia e o primeiro ecocardiograma e o início do reaquecimento e o segundo ecocardiograma ($p = 0,51$).

Figura 14. Tempos de início da hipotermia, 1º ecocardiograma, início do resfriamento e 2º ecocardiograma por horas de vida dos recém-nascidos com EHI e do exame realizado no grupo controle

As comparações entre os períodos durante a hipotermia e após o reaquecimento foram também realizadas excluindo-se os 4 casos em que não foi possível a leitura da projeção A2C do STLGLVE, sem mudanças das análises estatísticas descritas nos resultados desta pesquisa.

Os segmentos basais inferior e ínfero-septal apresentaram o maior número de perdas de leitura, ocorrendo entre cinco e oito casos, de um total de 66 exames realizados.

4.4 Função sistólica do ventrículo esquerdo

As frações de ejeção (calculadas pelo método de Teicholz) e de encurtamento foram semelhantes nos períodos de hipotermia e reaquecimento ($p = 0,21$ e $p = 0,25$ respectivamente). Porém, quando comparadas com o grupo controle, as duas medidas obtidas após o

reaquecimento apresentaram valores significativamente maiores ($p = 0,003$ para fração de ejeção e $p = 0,002$ para fração de encurtamento - figura 15).

A fração de ejeção (FE), calculada pelo método de Simpson modificado, foi maior após o reaquecimento que durante a hipotermia ($p = 0,014$). Não houve diferenças significativas na comparação dos dois tempos da HT com o grupo controle (figura 15).

Figura 15. Fração de ejeção e fração de encurtamento pelo método de Teicholz e fração de ejeção pelo método de Simpson modificado dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Durante a hipotermia, a média do STLGLVE foi de $-20,19\%$ ($-8,20$ a $-26,70\%$), do *strain* circunferencial foi de $-23,27\%$ ($-6,27$ a $-34,95\%$) e do *strain* radial de $32,26\%$ ($15,99$ a $74,60\%$) (figuras 16 e 17). O valor médio do *twist* do VE durante a hipotermia foi $7,65^\circ$ ($-8,94$ a $+28,20^\circ$) e da torção $2,8^\circ/\text{cm}$ ($-3,2$ a $+8,5^\circ/\text{cm}$) (figura 18). Os valores acima foram semelhantes na comparação entre os grupos estudo e controle.

Figura 16. *Strain* longitudinal global e *strain* circunferencial do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Figura 17. *Strain* radial do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Figura 18. *Twist* e torção do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

4.5 Função diastólica do ventrículo esquerdo

A velocidade de enchimento rápido do VE (onda E) foi semelhante durante a hipotermia e no grupo controle, contudo significativamente maior no reaquecimento em relação aos dois grupos (figura 19). A média da velocidade da contração atrial (onda A) foi de $0,52 \pm 0,12$ cm/s durante a hipotermia, $0,58 \pm 0,06$ cm/s no grupo controle e de $0,72 \pm 0,16$ cm/s após o reaquecimento, significativamente diferente na comparação entre os três grupos (figura 19). Não houve diferença estatística entre os grupos na comparação da relação E/A (figura 20).

Figura 19. Velocidades das ondas E e A do fluxo mitral dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.

Figura 20. Relação das velocidades das ondas E e A do fluxo mitral dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Durante a hipotermia, a duração da onda A foi maior em relação ao período após o reaquecimento ($p = 0,001$) e semelhante ao grupo controle (p

= 0,06). A duração da onda A também foi similar na comparação entre o período após o reaquecimento e o grupo controle ($p = 0,16$) (figura 21).

Não foram observadas diferenças significativas no tempo de desaceleração da onda E entre os grupos (figura 21).

Após o reaquecimento, o tempo de relaxamento isovolumétrico foi menor que durante a hipotermia ($p = 0,003$) e que o grupo controle ($p = 0,002$) (figura 21).

Figura 21. Tempo de desaceleração da onda E, duração da onda A e tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV) dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

As velocidades teciduais de enchimento ventricular rápido não foram significativamente diferentes nos três grupos, com médias de e' septal de $0,05 \pm 0,01$ cm/s ($0,01 - 0,12$ cm/s) e de e' lateral de $0,06 \pm 0,02$ cm/s ($0,01 - 0,12$ cm/s). A relação E/e' obtida foi maior após o reaquecimento em relação ao grupo controle ($p = 0,008$) (figura 22).

Figura 22. Relação das velocidades E/e' do ventrículo esquerdo dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle.

4.6 IPM do ventrículo esquerdo

O IPM do VE avaliado pelo Doppler pulsado foi menor no grupo caso, tanto durante a hipotermia ($p = 0,02$) como após o reaquecimento ($p = 0,02$), comparado ao grupo controle. Não houve diferença significativa na avaliação do IPM pelo Doppler tecidual (figura 23).

Figura 23. Índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo calculado pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

4.7 Função sistólica do ventrículo direito

A velocidade da onda s' foi significativamente maior após o reaquecimento que durante a hipotermia ($p < 0,001$) e que no grupo controle ($p < 0,001$) (figura 24).

Figura 24. Velocidade da onda s' do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

O FAC estava mais elevado no grupo controle que após o reaquecimento ($p = 0,03$). Não houve diferença do FAC na comparação dos estudos realizados durante a hipotermia com o período após o reaquecimento ($p = 0,36$) e com o grupo controle ($p = 0,13$) (figura 25).

O TAPSE não apresentou variação significativa entre os grupos (figura 25).

Figura 25. Variação fracional das áreas do ventrículo direito (1) e TAPSE (2) dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Os valores do *strain* longitudinal global do ventrículo direito (STLGVD) foram semelhantes durante a hipotermia e após o reaquecimento ($p = 0,85$). Porém o STLGVD no grupo controle foi menor que durante a hipotermia ($p = 0,02$) e após o reaquecimento ($p = 0,01$) (figura 26).

Em relação ao *strain* longitudinal da parede livre do ventrículo direito (STLPLVD) o grupo controle também apresentou valores menores daqueles durante a hipotermia ($p = 0,04$), entretanto foi semelhante após o reaquecimento ($p = 0,22$). O STLPLVD foi similar durante a hipotermia e após o reaquecimento ($p = 0,74$) (figura 26).

Figura 26. *Strain* longitudinal global e *strain* longitudinal da parede livre do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

4.8 IPM do ventrículo direito

O IPM do VD avaliado pelo Doppler pulsado foi maior durante a hipotermia que no grupo controle ($p = 0,03$). Não houve diferença significativa do IPM na comparação com o período após o reaquecimento com a

hipotermia ($p = 0,15$) e com o grupo controle ($p = 0,22$). Quando avaliado pelo Doppler tecidual, não houve variação do IPM entre os grupos (figura 27).

Figura 27. Índice de performance miocárdica do ventrículo direito calculado pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

4.9 Hemodinâmica

O DC esquerdo foi maior após o reaquecimento (média: 214 ± 39 ml/Kg/min) que durante a hipotermia (média: 155 ± 47 ml/Kg/min, $p = 0,000$) e também superior quando comparado ao grupo controle (média: 174 ± 47 ml/Kg/min, $p = 0,004$). Os valores do DC esquerdo durante a hipotermia e no grupo controle foram similares ($p = 0,20$) (figura 28).

O DC do VD apresentou o mesmo comportamento que o do VE sendo maior após o reaquecimento (média: 369 ± 141 ml/Kg/min) que durante a hipotermia (média: 269 ± 113 ml/Kg/min, $p = 0,005$), superior ao do grupo controle (média: 288 ± 74 ml/Kg/min, $p = 0,02$) e similar entre o grupo controle e grupo estudo durante a hipotermia ($p = 0,45$) (figura 28).

Figura 28. Débito cardíaco esquerdo e direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Os volumes de ejeção foram semelhantes nos três grupos. As médias do VE durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle foram respectivamente de $1,41 \pm 0,36$ ml/Kg (variação 0,45 – 2,04 ml/Kg), $1,52 \pm 0,39$ ml/Kg (variação 1,01 – 2,62 ml/Kg) e $1,35 \pm 0,42$ ml/Kg (variação 0,69 – 2,53 ml/Kg). As médias do VD foram de $2,38 \pm 0,81$ ml/Kg (variação 1,06 – 4,03 ml/Kg), $2,57 \pm 0,83$ ml/Kg (variação 1,38 – 5,24 ml/Kg) e $2,21 \pm 0,55$ ml/Kg (variação 1,50 – 3,31 ml/Kg) respectivamente.

Na maioria dos exames, foi possível estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PASAP) por meio do refluxo tricúspide. A PASAP não pôde ser avaliada em três casos (14%) durante a hipotermia, cinco (23%) após o reaquecimento e em cinco (23%) do grupo controle. A pressão média da artéria pulmonar (empregando-se o refluxo pulmonar) foi obtida em apenas um exame realizado após o reaquecimento.

Os recém-nascidos com EHI apresentaram PASAP mais elevada que os do grupo controle, tanto durante a hipotermia ($p = 0,01$) quanto após o

reaquecimento ($p = 0,01$). A PSAP não foi diferente durante e após a HT – $p = 0,32$ (figura 29).

Figura 29. Pressão sistólica da artéria pulmonar dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Durante a hipotermia, 11 recém-nascidos (58%) apresentaram hipertensão pulmonar (HP), caracterizada por PSAP superior a 50% da pressão sistólica sistêmica, enquanto 10 (59%) após o reaquecimento e cinco (29%) no grupo controle. Neste último, a HP foi caracterizada como PSAP superior a 36 mmHg por não ter sido disponível a mensuração da pressão arterial sistêmica.

Foi observada diferença significativa no diâmetro da VSVD sendo maior no grupo caso tanto durante a hipotermia ($p = 0,02$) como após o reaquecimento ($p = 0,04$), que no grupo controle. O diâmetro da VSVE não variou entre os grupos. (figura 30).

Figura 30. Diâmetros da via de saída do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

Quanto a avaliação do VTI da VSVD, só foi observada diferença entre os grupos estudo e controle durante a hipotermia ($p = 0,02$). O VTI da VSVE foi maior após o reaquecimento que no grupo controle ($p = 0,03$), não sendo observadas outras diferenças entre os grupos (figura 31).

Figura 31. Integral das velocidades (VTI) dos ventrículos esquerdo e direito dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

O diâmetro do átrio esquerdo foi maior após o reaquecimento em comparação ao grupo controle ($p = 0,01$). Na tabela 7, estão descritos os demais dados obtidos pela ecocardiografia que não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados.

Tabela 7: Dados obtidos pela ecocardiografia em recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle, e valor de p na comparação entre os grupos

Dado (média)	(1) Hipotermia	(2) Pós reaq	(3) G. controle	P (1 x 2)	p (1 x 3)	p (2 x 3)
AO (mm)	10	10	9	0,61	0,47	0,45
AE (mm)	11	12	11	0,21	0,34	0,01
DDVE (mm)	17	18	18	0,08	0,14	1,00
DSVE (mm)	10	11	11	0,39	0,05	0,05
VDFVE (ml)	4,14	4,68	4,73	0,09	0,08	0,89
VSFVE (ml)	1,32	1,50	1,32	0,15	1,00	0,22
DDVD (mm)	10	10	10	0,39	0,82	0,93

VDFVE – volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE – volume sistólico final do ventrículo esquerdo, AE – átrio esquerdo, DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, DDVD – diâmetro diastólico do ventrículo direito.

O forame oval estava pérvio em todos os pacientes estudados sem diferença significativa da direção do fluxo sanguíneo (tabela 8).

O canal arterial estava patente em 18 casos (90%) durante a hipotermia, em 10 (45%) após o reaquecimento e 6 (30%) do grupo controle com mais casos de fluxo bidirecional ou do tronco pulmonar para a aorta durante a hipotermia – $p = 0,008$ (tabela 8). A média do diâmetro do canal arterial foi de 1,9 mm durante a hipotermia, 1,5 mm após o reaquecimento e 1,4 mm no grupo controle.

Tabela 8: Forame oval pérvio e canal arterial patente dos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

	Direção do fluxo	Hipotermia (n)	Após reaquecimento (n)	G. controle (n)	p
FOP	E-D	10	13	14	0,08
	BID	7	7	8	
	D-E	5	2	0	
	Total	22	22	22	
PCA	AO-TP	7	7	6	0,008
	BID	10	1	0	
	TP-AO	1	2	0	
	Total	18	10	6	

FOP – forame oval pérvio, PCA – canal arterial patente, E – esquerdo, D – direito, BID – bidirecional, AO – aorta, TP – tronco pulmonar.

4.10 Subgrupos

Não foram observadas diferenças significativas nos pacientes com e sem uso de drogas vasoativas em relação às variáveis estudadas durante o período de hipotermia e após o reaquecimento.

Durante a hipotermia, o FAC foi maior nos recém-nascidos em VPM (média: $47 \pm 15\%$, variação 9 – 60%) que nos casos sem assistência ventilatória (média: $37 \pm 7\%$, variação 31 – 46% com $p = 0,01$). No período de reaquecimento, não foram observadas diferenças com relação a esta variável. Não houve variação dos demais parâmetros estudados em relação a este suporte ventilatório.

Após o reaquecimento, o FAC foi significativamente menor nos casos com HP em relação àqueles sem HP. Não houve variação do FAC entre recém-nascidos com e sem HP nos exames realizados durante a hipotermia e no grupo controle (figura 32).

Figura 32. Variação fracional das áreas do ventrículo direito de acordo com hipertensão pulmonar nos recém-nascidos com EHI durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle

5 DISCUSSÃO

A concepção desse projeto surgiu a partir de questionamentos quanto à interpretação da ecocardiografia frente a uma condição hemodinâmica induzida e singular, a HT. Dúvidas sobre o que se esperar da função cardíaca, da hemodinâmica e principalmente da pressão pulmonar motivaram a busca por conhecimento na literatura, o que revelou uma escassez de estudos nessa área do ponto de vista cardiovascular. Até o presente momento, esta pesquisa é inovadora no uso de tecnologias avançadas para avaliação da função cardíaca quanto às deformações circunferencial, radial, *twist* e torção do VE e longitudinal do VD nesta população.

Os resultados desta investigação demonstraram que, apesar de pequenas alterações na função ventricular direita e no débito cardíaco de ambos os ventrículos, a HT se mostrou uma técnica terapêutica bastante segura quanto ao comportamento cardiovascular do recém-nascido com hipóxia moderada ou grave. Podemos até sugerir que esta terapia, além de trazer claros benefícios para o sistema nervoso central, tem um efeito cardioprotetor, mantendo o bebê previamente asfíxiado em condição hemodinâmica bastante estável. A comprovação desse possível papel cardioprotetor só poderia ser obtida frente a um estudo de caso controle, em que um dos grupos seria composto por recém-nascidos asfíxiados não submetidos a HT. Entretanto, diante das evidências dos benefícios da técnica, esse estudo não seria eticamente correto.

5.1 Condições clínicas

Durante a hipotermia, a FC foi, para cada grau de resfriamento, 10 bpm menor que a obtida após o reaquecimento, semelhante aos dados descritos na literatura^{24 55}. Após o reaquecimento, a FC tornou-se significativamente maior que a do grupo controle.

Essa elevação da FC, após o reaquecimento, poderia ser consequência de um estado cardíaco hiperdinâmico compensatório^{56 57} para o reestabelecimento das condições hemodinâmicas basais após a terapêutica da hipotermia induzida.

Quanto à pressão arterial, não observamos variação significativa entre os períodos de hipotermia e após o reaquecimento. Esse comportamento não foi semelhante àquele descrito por Marianne Thoresen⁵⁸, que detectou queda da pressão arterial após o reaquecimento em aproximadamente 13% dos níveis mensurados durante a hipotermia. Neste estudo, a amostra era muito pequena (9 casos) e constou de diferentes técnicas de hipotermia induzida (cranial seletiva e corporal total), o que pode ter influenciado nos resultados. A manutenção da pressão arterial constante nas duas etapas do tratamento também foi observada em outros estudos^{26 52 53}.

5.2 Procedimentos e qualidade técnica das aquisições

A média de tempo de 48 hs entre o início da hipotermia e o primeiro ecocardiograma parece adequada, a propósito de duas publicações que avaliaram diversas variáveis da função cardíaca em dois momentos da hipotermia (início e final) sem variação significativa entre os achados^{53 59}. Um destes relatos também não evidenciou diferenças significativas em ecocardiogramas realizados em tempos diferentes após o reaquecimento (1º dia e após 5-7 dias)⁵⁹.

Em relação à técnica de aquisição das imagens do ecocardiograma, salientamos que a literatura, embasada na população adulta⁶⁰, estipula ajuste do *frame rate* (taxa de quadros) habitualmente entre 50 e 70 quadros por segundo (qps) para o rastreamento ideal dos *speckles* no ciclo cardíaco. Como os recém-nascidos apresentam FC mais elevada em relação à dos adultos, muitas vezes, esse intervalo ideal do *frame rate* não é suficiente para a leitura das imagens.

Numa pesquisa desenvolvida em prematuros⁶¹, foram realizados exames com diversos níveis de *frame rate*, sendo identificado maior reprodutibilidade inter observador do *strain* longitudinal global, com 130 e 110 qps para os ventrículos direito e esquerdo respectivamente, o que corresponde a uma relação FR/FC superior a 0,7 q/s/bpm. Nossa amostragem foi constituída por recém-nascidos a termo ou pré-termos limítrofes, conseqüentemente com FC menores em relação à referida pesquisa. As médias do *frame rate* e da relação FR/FC dos exames realizados no nosso estudo, se aproximam de tais referências bibliográficas, o que configura uma maior robustez aos dados obtidos.

5.3 Função sistólica do ventrículo esquerdo

Apesar do consenso das sociedades americana e europeia de imagem cardiovascular⁵⁴ não indicar o método de Teicholz como primeira escolha para o cálculo da fração de ejeção do VE, essa técnica é amplamente utilizada na prática pediátrica, principalmente na população neonatal. O método de Simpson biplanar configura a primeira opção para a estimativa da FE utilizando os volumes diastólico e sistólico finais do VE⁴¹; porém, há poucos relatos na literatura da avaliação da FE por este método em crianças⁶².

Com relação a função sistólica do VE, observamos uma elevação das frações de ejeção (método de Teicholz) e encurtamento após o reaquecimento na comparação com o grupo controle. Tal achado corrobora com a hipótese de que, após o reaquecimento, o recém-nascido entra em um estado hiperdinâmico. Não encontramos comportamento semelhante nos estudos que tratam desse assunto. Talvez devido ao emprego de metodologias um pouco diferentes, Aggarwal e Natarajan⁶³ encontraram fração de encurtamento semelhantes em bebês com EHI (submetidos ou não a HT) e grupo controle. Entretanto, não calcularam essa medida após o reaquecimento. Num outro artigo⁵⁹, a fração de encurtamento foi similar em 4 ecocardiogramas realizados nessa mesma população, sendo dois durante a

hipotermia (início e final) e outros dois após o reaquecimento (final e após 5 a 7 dias), contudo sem comparação com grupo controle. Hochwald et al⁵² não encontraram diferenças na fração de encurtamento em recém-nascidos com EHI (durante hipotermia e após o reaquecimento) quando comparados com o grupo controle. Entretanto, os tempos em que os exames foram realizados, foram bem mais precoces no período após o reaquecimento, o que poderia interferir nos resultados encontrados.

A FE calculada pelo método de Simpson biplanar foi menor durante a hipotermia, em comparação ao período após o reaquecimento, e similar entre este último e o grupo controle. A queda da FC na hipotermia prolonga o tempo diastólico do ciclo cardíaco com consequente elevação do enchimento ventricular. Como o volume de ejeção não se altera nas fases da HT, o volume sistólico residual torna-se maior, resultando na queda da FE, apesar desta permanecer nos limites da normalidade. Acreditamos que esse resultado não invalide a teoria do estado hiperdinâmico, e possa ser justificado pela pouca acurácia do método de Simpson em recém-nascidos, particularmente se levarmos em consideração que, na maioria dos casos nessa faixa etária, os volumes ventriculares na sístole não excedem 1 ml.

A deformação miocárdica na população pediátrica e especificamente na neonatal foi validada em diversas publicações^{64 44 48 65 66 67}, inclusive em duas meta-análises^{68 69}, demonstrando não haver interferência dos valores do STLGLVE, do *strain* circunferencial e do *strain* radial com o crescimento. Jain et al⁷⁰ avaliaram 50 recém-nascidos saudáveis no período de transição neonatal, não encontrando variação da deformação longitudinal nos primeiros dois dias de vida. Na presente investigação, não houve variação do STLGLVE, do *strain* circunferencial, do *strain* radial, do *twist* e da torção ventricular nos ecocardiogramas realizados em recém-nascidos com EHI durante a hipotermia e após o reaquecimento, bem como no grupo controle de bebês saudáveis, utilizando-se a técnica do *strain* bidimensional (*speckle-tracking*).

Nestaas et al⁵³ avaliaram a deformação miocárdica nesta população com base no *strain* obtido pelo Doppler tecidual, observando médias piores de *strain* de pico sistólico, *strain rate* de pico sistólico, *strain rate* diastólico precoce e *strain rate* da sístole atrial durante a hipotermia, com recuperação dos seus valores após o reaquecimento, quando se tornam iguais aos encontrados no grupo controle. Entretanto, o *strain* bidimensional confere vantagens ao método do Doppler tecidual por não ser influenciado pelo ângulo de insonação e por ter maior reprodutibilidade intra e inter observador^{60 46}, o que fundamentou a escolha de tal modelo neste projeto.

No trabalho de Czernik et al⁵⁹, que avaliou oito recém-nascidos com EHI, também não houve variação do STLGLVE, obtido pelo método bidimensional, durante e após a hipotermia. Contudo, eles observaram uma velocidade de deformação (*strain rate*) menor durante a hipotermia. A redução observada no *strain rate* e não no *strain* longitudinal global pode se explicar pela influência da FC na velocidade de deformação do miocárdio, embora não haja consenso na literatura nesse aspecto⁶⁴. Num desses relatos, Lorck et al⁴³ descreveram correlação significativa de idade, estatura, peso, superfície corpórea e FC com o *strain rate* sistólico, não evidenciando tais correlações com o STLGLVE.

Diferentemente dos nossos resultados, o estudo publicado por Sehgal et al⁷¹ encontrou valores do STLGLVE avaliados pelo *speckle-tracking* menores durante a hipotermia que no grupo controle ($-11,01 \pm 2,48\%$ x $-21,45 \pm 2,74\%$ - $p < 0,001$), sem dados do período após o reaquecimento. Talvez a diferença entre os nossos resultados possa ser justificada por eles terem incluídos apenas os casos graves de EHI, e pelo fato de o ecocardiograma ter sido realizado muito precocemente (de 3 a 11 horas de vida – média 6 horas), momento este em que a temperatura-alvo da hipotermia possa não ter sido atingida em todos os casos, tendo em vista que o início do resfriamento ocorreu entre uma a cinco horas de vida.

A gravidade da asfixia parece ter real impacto na função ventricular, segundo o trabalho publicado por Wei et al⁵⁰, em especial nos recém-nascidos

não submetidos a HT. Nesse estudo, foram observadas frações de ejeção e encurtamento mais baixas naqueles asfixiados graves em comparação aos casos moderados e grupo controle. Outro trabalho também comprova o pior desempenho miocárdico na asfixia grave⁷² estudando o IPM do VE e do VD, com manutenção dos valores alterados do VD até o 4º mês de vida no grupo de asfixiados graves. Salientamos novamente que, nesses estudos, não foi realizada a HT.

A terapêutica de hipotermia induzida contempla os casos moderados e graves de EHI. Nosso projeto não diferenciou os pacientes por tal classificação, pois teve como objetivo fazer uma avaliação ecocardiográfica dos recém-nascidos submetidos a HT e não diferenciar os efeitos do grau de hipóxia ao miocárdio.

A deformação miocárdica longitudinal, circunferencial e radial do VE permaneceram inalteradas durante a hipotermia, após o reaquecimento e no grupo controle. Tal achado reforça o efeito cardioprotetor dessa terapêutica, levando-se em relevância os danos da hipóxia ao miocárdio, descritos nas publicações já mencionadas, antes do advento da HT.

O comportamento do *twist* e a torção do VE manteve o padrão encontrado nas outras deformações do miocárdio, sem variação entre os grupos. Não encontramos dados de literatura sobre *strain* circunferencial, *strain* radial, *twist*, torção e STLGLVD na população estudada.

5.4 Função diastólica do ventrículo esquerdo

A criança apresenta comportamento da função ventricular diastólica peculiar, aproximando-se do padrão da população adulta a partir dos 3 anos de vida. Idade, FC e superfície corpórea são os maiores influenciadores na transição dos fluxos mitral e tecidual do período neonatal até a fase adulta⁷³. Nesta pesquisa, as variáveis obtidas para avaliação da função diastólica

encontraram-se dentro dos limites da normalidade para a idade neonatal^{73 74}
70 75 66.

Observamos variação significativa das velocidades de enchimento rápido (onda E) e da contração atrial (onda A) do fluxo mitral entre os grupos estudados. Em comparação com o grupo controle, ponderado como o padrão do normal, a velocidade da onda E se manteve estável e a velocidade da onda A reduziu durante a hipotermia. Uma provável explicação seria um maior enchimento ventricular na fase rápida da diástole, decorrente do aumento desse período do ciclo cardíaco, com consequente menor enchimento diastólico na contração atrial, comprovado pela redução da velocidade da onda A. Ou seja, uma adaptação dos volumes de enchimento nas fases da diástole, resultando num volume de ejeção final mantido. No reaquecimento, com o aumento da FC, há redução do tempo diastólico e consequente aumento das velocidades E e A.

Os tempos de desaceleração da onda E e de duração da onda A, sem variação entre o grupo controle e a etapa de hipotermia, reforçam a formulação proposta quanto à adaptação do enchimento ventricular nas fases da diástole, pois não aumentaram com a queda da FC. Quanto ao período após o reaquecimento, em comparação com a hipotermia, só foi observada redução da duração da onda A.

A relação E/e' , maior após o reaquecimento que no grupo controle, reflete os achados já descritos do aumento da velocidade da onda E nesse período, com velocidades semelhantes de e' , tanto lateral como septal, entre os grupos, não sendo observada essa diferença entre a fase de reaquecimento e hipotermia.

A literatura é extremamente escassa em dados sobre a avaliação da função diastólica neste grupo de pacientes. Foram obtidos apenas alguns dados esparsos encontrados no meio de tabelas, sem discussão no corpo dos artigos sobre os mesmos. Em oposição aos nossos achados, Sehgal et al⁷¹ demonstraram relação E/A maior em recém-nascidos com EHI submetidos a

HT que no grupo controle ($p < 0,001$). Porém, só casos graves foram admitidos no estudo, além da realização precoce do ecocardiograma em poucas horas de vida, como já mencionado anteriormente. Outra pesquisa⁵¹ demonstrou relação E/A e tempo de desaceleração do fluxo mitral menores em recém-nascidos asfíxiados, em comparação ao grupo controle ($p < 0,01$). Todavia, o grupo caso era composto por prematuros que não foram submetidos a HT.

5.5 Função global do ventrículo esquerdo

O IPM é pouco estudado na população neonatal⁷³. Várias abordagens podem ser utilizadas para o seu cálculo. Cui et al⁷⁶ compararam os valores do IPM calculados pelo Doppler pulsado, Doppler tecidual e modo M em 289 crianças (1 dia a 18 anos), dentre elas 46 lactentes com menos de 1 mês de vida. Houve boa correlação entre os métodos, embora o IPM avaliado pelo modo M apresente valores menores. A FC não se mostrou influenciadora, pois o IPM se manteve relativamente constante até a fase adulta. Concluíram que o limite superior da normalidade para o IPM, tanto avaliado pelo Doppler pulsado como pelo tecidual, seria menor que 0,5. Entretanto, houve baixa reprodutibilidade intra e inter observador.

Outras publicações descreveram os valores encontrados do IPM do VE especificamente entre recém-nascidos saudáveis. Mittal et al⁷⁴ encontraram média do IPM de $0,57 \pm 0,14$ pelo Doppler tecidual na parede septal e $0,75 \pm 0,23$ na parede lateral, em 18 bebês por volta do 4º dia de vida. Jain et al⁷⁰ relataram valores médios do IPM, utilizando o Doppler tecidual da parede lateral do VE, de 0,61 (variação de 0,53 a 0,70) nos primeiros dois dias de vida, em 50 recém-nascidos saudáveis, com boa reprodutibilidade intra e inter observador. O IPM calculado pelo Doppler pulsado foi descrito por Bokinić et al⁷⁷ com valores de $0,39 \pm 0,07$ em 29 bebês saudáveis nascidos a termo no 3º dia de vida.

No presente estudo, o grupo controle apresentou médias do IPM do VE avaliados pelo Doppler pulsado e pelo Doppler tecidual de $0,63 \pm 0,18$ e $0,62 \pm 0,13$ respectivamente, equiparando-se a alguns dos relatos da literatura descritos acima. Adotamos o grupo controle como padrão do normal para as análises com os períodos da HT.

Houve redução do IPM obtido pelo Doppler pulsado durante a hipotermia e após o reaquecimento em relação ao grupo controle. Tais diferenças não foram evidenciadas na análise do IPM pelo Doppler tecidual. Particularmente, essa técnica não configura nossa primeira opção para a obtenção do IPM, principalmente em recém-nascidos, pois a exata delimitação dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos, em traçados com FC elevada, é muito imprecisa, comprometendo a acurácia das medidas.

Numa pesquisa retrospectiva envolvendo recém-nascidos com EHI sob hipotermia ($n = 38$), recém-nascidos com EHI mantidos em normotermia ($n = 18$) e grupo controle ($n = 35$), o IPM do VE foi maior nos casos de EHI com ou sem HT em relação ao grupo controle⁶³. Contudo, os exames foram realizados por solicitação clínica nas primeiras 24 horas de vida, o que retrata uma provável instabilidade hemodinâmica nesses casos, que pudesse ser esclarecida pelo ecocardiograma. Não foi descrito o método de obtenção do IPM, nem foi avaliada a fase após o reaquecimento. Outro estudo também não observou alteração do IPM durante a hipotermia e após o reaquecimento em 16 bebês com EHI; porém, na comparação com o grupo controle ($n = 12$), o IPM após o reaquecimento foi significativamente maior⁷⁶. Nesse caso, o IPM foi avaliado pelo modo M, o que pode justificar os resultados conflitantes com a presente investigação.

5.6 Função sistólica do ventrículo direito e pressão da artéria pulmonar

A velocidade da onda s' apresentou valores maiores após o reaquecimento que os durante a hipotermia e os do grupo controle, provavelmente pelo estado hiperdinâmico do coração após a terapêutica de hipotermia induzida, conforme já discutido em relação à FC, FE e fração de encurtamento do VE.

Nos recém-nascidos com EHI, a PSAP foi maior nas duas fases da HT, em relação ao grupo controle, com mais de 58% dos casos apresentando HP. O STLGLVD foi menos negativo (deformação menor) durante a hipotermia e após o reaquecimento, em comparação ao grupo controle. Nossa suposição é que a pressão pulmonar elevada, ou seja, a elevação da pós-carga, contribua diretamente para o surgimento de disfunção ventricular direita, aqui demonstrada pela queda da deformação do VD. Apesar dessa disfunção, o volume sistólico de ejeção desta câmara permanece inalterado.

Em relação à parede livre do VD, observamos valores piores do STLPLVD apenas entre a fase de hipotermia e o grupo controle. O septo interventricular reflete as forças vetoriais do VE em maior proporção que as do VD, sendo esta a base conceitual para se utilizar apenas a parede livre para avaliar a deformação ventricular direita. Contudo, no período neonatal, o septo interventricular deve refletir em maior proporção as forças vetoriais do VD, tendo em vista que esse é o ventrículo que se conecta à circulação sistêmica intra-útero. Portanto, acreditamos que o STLGLVD possa ser mais adequado para a avaliação da deformação ventricular direita nos primeiros dias de vida.

Em comparação com o grupo controle, o FAC mostrou-se inferior somente após o reaquecimento, provavelmente devido ao um maior número de recém-nascidos com HP nesta fase. Desses casos, 80% apresentaram FAC inferior a 35% (considerado o limite inferior da normalidade). Supomos que a redução do FAC, após o reaquecimento em relação ao grupo controle,

tenha relação com a suposição do estado hiperdinâmico do coração nesta etapa terapêutica.

Conforme nossos resultados, a VPM parece beneficiar a função sistólica do VD. Provavelmente, por alterar a relação ventilação/perfusão, os valores do FAC foram superiores nos pacientes que estavam em VPM em relação aos que não receberam esse suporte ventilatório durante a hipotermia.

A pressão pulmonar parece influenciar também o diâmetro da VSVD, com valores maiores nos recém-nascidos com EHI nas duas fases da HT, em relação ao grupo controle. Observamos redução do VTI do fluxo pulmonar apenas durante a hipotermia em comparação ao grupo controle. Talvez a suposição de estado hiperdinâmico do coração possa explicar uma provável compensação deste VTI após o reaquecimento, quando se torna semelhante ao grupo controle.

Os valores de normalidade das variáveis utilizadas para avaliação da função ventricular direita em crianças também são pouco descritos na literatura. Hunsinger et al⁷⁸ relataram escassez de referências bibliográficas, principalmente em referência ao FAC, à colapsabilidade da veia cava inferior e aos diâmetros do VD, numa revisão contemplando 55 artigos com pacientes saudáveis entre 5 e 21 anos de idade. Em 2014, numa meta-análise abrangendo 10 publicações com um total de 226 crianças saudáveis, o STLGLVD variou de -20,80% a -34,10%. O artigo concluiu inconsistência e diversidade metodológica entre os trabalhos⁷⁹. Um relato brasileiro descreveu valores do STLGLVD entre -28,38 e -31,95, nas regiões basal e apical do VD, respectivamente, porém obtidos pelo Doppler tecidual⁸⁰. O STLGLVD avaliado pelo *speckle-tracking*, foi descrito em recém-nascidos (n = 30) saudáveis por volta do 7º dia de vida, com valores entre -21 e -25% na parede livre, e entre -19,5 e -20,6% no septo interventricular⁶⁷. A velocidade da onda s' também foi referida nesta última publicação, aproximando-se aos nossos resultados.

Não encontramos investigações na literatura sobre o comportamento da pressão pulmonar em recém-nascidos com EHI na vigência de HT. Um único artigo descreve a experiência na condução de seis casos de HP nesta população, com ênfase nos desfechos neurológicos tardios pelo uso do óxido nítrico⁸¹. Numa pesquisa experimental em porcos (n = 35), Fugelseth et al⁸² revelaram súbito aumento da pressão pulmonar três horas após um insulto hipóxico-isquêmico, com retorno a níveis basais de 36mmHg em 24 hs e discreta redução após 48 hs, tanto nos animais submetidos a hipotermia quanto nos mantidos em temperatura corpórea normal, concluindo não haver interferência da HT na pressão pulmonar. A queda fisiológica da pressão pulmonar em recém-nascidos saudáveis foi descrita por Kang et al⁸³, sendo mais evidente nas primeiras 24 horas após o nascimento, com manutenção da PSAP por volta de 36mmHg em 72 hs de vida.

Com base nas informações descritas acima, ressaltamos as premissas do estado hiperdinâmico do coração após o reaquecimento e da direta relação entre a pressão pulmonar e a função sistólica do VD, sem interferência da HT, nesta população.

5.7 Função global do ventrículo direito

O IPM do VD, estimado pelo Doppler pulsado, apresentou valores maiores durante a hipotermia, em comparação com o grupo controle, mantendo coerência com o padrão observado no STLGLVD. Após o reaquecimento, esse índice torna-se similar ao observado nos recém-nascidos saudáveis. Provavelmente, a FC mais elevada nesta fase da terapêutica reduz o TRIV com consequente diminuição do IPM.

Não houve diferença significativa entre os estudos quando a estimativa do IPM foi realizada pelo Doppler tecidual. Atualmente, preconiza-se este traçado para a obtenção do IPM do VD, por dispor os tempos que compõem o índice num mesmo ciclo cardíaco⁵⁴. Na nossa experiência, preferimos o

traçado do Doppler pulsado pela maior facilidade na mensuração dos tempos, conforme já mencionado no contexto do IPM do VE.

Na revisão de Cantinotti et al⁷³, dois estudos abrangendo crianças saudáveis entre um dia e 11 meses de vida ($n = 86$) descreveram os valores do IPM do VD, obtidos pelos traçados tecidual e pulsado, de $0,34 \pm 0,05$ e $0,32 \pm 0,06$ respectivamente. Outro trabalho englobando recém-nascidos a termo sadios ($n = 29$) relata o valor do IPM (Doppler pulsado) de $0,42 \pm 0,14$, $0,29 \pm 0,09$ e $0,22 \pm 0,09$ em avaliações sucessivas realizadas no 1º, 3º e 28º dias de vida. Nosso grupo controle foi equivalente a tais referências bibliográficas quanto aos valores do IPM estimados pelo Doppler pulsado.

Entre recém-nascidos com EHI, encontramos apenas o artigo de Aggarwall et al⁶³, que identificou valores maiores do IPM em bebês submetidos a HT e ainda mais elevados nos mantidos em temperatura corpórea normal, comparados ao grupo controle. Não foi feita avaliação após o reaquecimento. Apesar de os exames terem sido realizados precocemente (média pós-natal de 10 hs), houve concordância com nossos achados.

Com base nas informações acima, supomos que a pressão pulmonar elevada pode influenciar o IPM do VD durante a hipotermia, com redução dos seus valores a níveis aceitáveis no reaquecimento, por interferência da FC no TRIV.

5.8 Hemodinâmica

O DC consiste na resultante da multiplicação de uma medida de volume (volume de ejeção ventricular) por outra de tempo (FC), representado pela unidade ml/min. Quando o DC é dividido pela superfície corpórea, constitui-se o índice cardíaco (ml/min/m²). Em crianças, a maioria das publicações se refere ao débito cardíaco numa unidade de ml/Kg/min. Utilizamos essa unidade nos nossos resultados para fins de melhor comparação com a

literatura, apesar de não termos identificado um termo apropriado para tal, como observado em relação ao índice cardíaco.

Semelhante a dados encontrados na literatura²⁴, observamos que, durante a hipotermia, o DC de ambos os ventrículos correspondeu a apenas 72% daquele calculado no período após o reaquecimento.

Vários artigos descreveram redução do DC durante a hipotermia em comparação com a fase após o reaquecimento, em bebês com EHI, de forma consonante aos nossos achados^{82 59 24 71 52 84}. Alguns destes demonstraram também não haver redução do volume de ejeção nos períodos da HT^{82 59}. O relato de Aggarwal e Natarajan⁶³ demonstra resultados divergentes aos nossos, com valores menores do DC esquerdo e direito durante a hipotermia em comparação ao grupo controle, porém as observações a respeito da precocidade na realização do ecocardiograma (primeiras horas de vida) e da inclusão de apenas casos de EHI graves aplicam-se a este trabalho especificamente. Hockwald et al⁵² observaram DC e volume de ejeção do VE menores após o reaquecimento em relação ao grupo controle, achados diversos aos da presente pesquisa. Apenas os tempos de execução dos exames divergem da nossa metodologia, sendo entre 6 e 12 horas após o reaquecimento e entre 72 e 96 horas de vida no grupo controle, o que pode influenciar nos resultados obtidos.

As investigações primordiais descrevem o valor do DC esquerdo em recém-nascidos saudáveis entre 241 ± 33 ml/min/kg ($n = 33$)⁸⁵ e 245 ± 56 ml/min/kg ($n = 34$)⁸⁶, enquanto que Jain et al⁷⁰, mais recentemente, relataram DC esquerdo de 137 ± 28 ml/Kg/min em bebês sadios ($n = 50$) com 72 hs de vida.

Foram observados resultados discrepantes do DC esquerdo no grupo controle das publicações citadas anteriormente^{63 52 71}, variando de 222 ± 33 ml/min/kg a 393 ± 107 ml/min/kg. No presente estudo, os bebês saudáveis exibiam DC esquerdo em média de 174 ± 47 ml/Kg/min, que foi considerado como o padrão da normalidade para as comparações, pois, apesar de ser

menor em seu valor absoluto, enquadra-se na maioria dos relatos pelas diferenças no desvio-padrão.

Achado interessante foi que tanto no grupo estudo (nos dois momentos avaliados) como no grupo controle, O DC direito foi até 69% maior que o esquerdo, o que não deveria ter sido encontrado, considerando que, em todos os casos, o forame oval patente e o canal arterial persistente eram tão pequenos que não justificariam desequilíbrio entre os fluxos sistêmico e pulmonar. Provavelmente, as diferenças encontradas entre o DC esquerdo e o direito sejam decorrentes de dificuldades técnicas para obtenção e cálculo dos débitos cardíacos, tais como a precisão na medida da VSVE e da VSVD, presunção das vias de saída de forma circular para utilizar o raio ao quadrado no cálculo de suas áreas, e o alinhamento correto da amostra-volume do Doppler pulsado com o fluxo da via de saída.

6 CONCLUSÕES

Os resultados do emprego da ecocardiografia na avaliação dos recém-nascidos com EHI submetidos a HT nos permitiram concluir que:

A função ventricular esquerda permanece estável nas duas fases da terapêutica da hipotermia induzida.

A pressão pulmonar é mais elevada, tanto durante a hipotermia como após o reaquecimento, promovendo influência direta no comportamento funcional do VD.

Após o reaquecimento, observou-se valores maiores da FC, FE do VE, e velocidade s' do VD em comparação ao grupo controle.

O *strain* longitudinal global foi a única ferramenta capaz de identificar o comprometimento da função sistólica do VD durante a hipotermia e após o reaquecimento.

7 ANEXOS

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NA VIGÊNCIA DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

CENTRO: SEÇÃO DE ECOCARDIOGRAFIA

INVESTIGADOR: Dra. Vanessa Augusto Canuto Nunes

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado a permitir que seu filho(a) participe deste estudo para avaliarmos o coração por meio de ultrassom (ecocardiografia) durante o tratamento de hipotermia e, assim, obtermos dados que possam auxiliar a compreensão do funcionamento do coração nesse tratamento específico.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo, realizaremos entre 2 e 3 ecocardiogramas transtorácicos.

RISCOS E DESCONFORTOS

Trata-se de exame de ecocardiografia, que não necessita de nenhum preparo. O ecocardiograma será realizado à beira do leito na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e não promove desconforto ou outros efeitos sobre o bebê.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O estudo em questão proporciona uma coleta de vários dados pelo ecocardiograma que possibilitam avaliar de forma mais completa o funcionamento do coração durante o tratamento de hipotermia.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar a participação do seu filho(a) neste estudo, todos os registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está dando permissão para que isso seja feito. A identidade do seu filho(a) será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois você está autorizando que os dados sejam publicados em revistas, artigos e sejam tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas o nome do seu filho(a) não. A equipe médica será informada da participação do seu filho(a) neste estudo e estaremos à disposição dela para prestar qualquer esclarecimento.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participação do seu filho(a) no estudo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

A participação do seu filho(a) neste estudo é voluntária. Você pode recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não resultará em mudança na qualidade de atendimento que seu filho (a) estará recebendo, muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar a participação do seu filho (a) no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê

de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que possa colocar seu filho(a) em risco de complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer, o tratamento continuará sendo feito pelo médico responsável.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dra. Vanessa Augusto Canuto Nunes, tel: 5085-6060 irá responder às dúvidas que você possa ter sobre a participação do seu filho(a) neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos direitos pela participação do seu filho(a) neste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa das Instituições abaixo relacionadas. Uma cópia deste termo será entregue para você.

- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário USP. Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária - CEP: 05508-000 - Tel.: (11) 3091-9457 - Fax: (11) 3091-9479 - E-mail: cep@hu.usp.br
- Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av Dr Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana. Tel: (11) 5085-4040
- Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Rua Marquês de Itú, 381, Santa Cecília. Tel: (11) 2176-7000 R: 8402

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que meu filho(a) será submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que ele(a) possa apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participação do meu filho(a) neste estudo clínico.

_____	_____	____:____ h
Assinatura do Responsável	Data	Hora
_____	_____	____:____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora
_____	_____	____:____ h
Assinatura do Investigador	Data	
Hora		

ANEXO B – Protocolo de hipotermia terapêutica da HSC

PROTOCOLO PARA O RESFRIAMENTO CORPÓREO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria da ISCMSP

A **encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)** é definida como um comportamento neurológico anormal no período neonatal como um resultado a uma agressão hipóxico-isquêmica. Todo recém-nascido com EHI deve ser avaliado quanto à elegibilidade em receber o resfriamento corpóreo. Os critérios de inclusão e exclusão listados abaixo devem ser revisados quando avaliamos esses recém-nascidos. No entanto, todos os RN com EHI sem restrição quanto aos critérios de inclusão e exclusão, que são referidos como “crianças doentes” dentro das primeiras 6 horas de nascimento, devem ser considerados potencialmente elegíveis para o resfriamento em avaliação pela equipe de Neonatologia. **Idealmente, o resfriamento deve ser iniciado nas primeiras 6 horas após o nascimento.**

Critérios de inclusão:

1. Todos os critérios abaixo:

Recém-nascidos com idade gestacional ≥ 35 semanas.

Evento isquêmico perinatal presente ou suspeito

6 horas de vida ou menos

Encefalopatia clínica (tônus anormal, irritabilidade excessiva ou resposta neurológica pobre) evidência de encefalopatia moderada ou grave definida como convulsão clínica OU presença de 3 ou mais das 6 categorias abaixo:

Categoria	Encefalopatia moderada	Encefalopatia grave
1. Nível de consciência	Letargia	Estupor/ coma
2. Atividade espontânea	Diminuída	Ausente
3. Postura	Flexão distal, extensão completa	Descerebração (braços estendidos e rodados internamente, pernas estendidas com pés em flexão plantar forçada)
4. Tônus	Hipotonia (focal ou generalizada)	Flacidez
5. Reflexos primitivos Moro Sucção	Fraco Incompleto	Ausente Ausente
6. Sistema autonômico Pupilas Frequência cardíaca Respiração	Miose Bradicardia Periódica	Midríase ou s/ reação à luz Variável Apnéia

2. Com 2 dos critérios abaixo:

a) Apgar ≤ 5 no 5º minuto

b) Necessidade de suporte ventilatório com 5 minutos de vida (intubação ou ventilação com ambú)

c) Gasometria do cordão ou arterial na primeira hora de vida com pH $< 7,10$ OU gasometria do cordão ou arterial além da primeira hora de vida com BE > -12

Critérios de exclusão:

1. Idade acima de 6 horas de vida

2. Peso de nascimento < 2 kg

3. Malformações congênitas maiores

4. Pacientes julgados como morte inevitável pela equipe de neonatologia

Precauções de segurança com o paciente:

- Confirmar a identificação do paciente antes de iniciar o procedimento
- Se a frequência cardíaca for inferior a 70 batimentos/min considerar o risco de parada cardíaca: a bradicardia sinusal é comum durante a hipotermia.

Equipamento necessário:

1. Termômetro retal ou esofágico para monitorização contínua da temperatura.
2. Monitor de temperatura retal ou esofágica contínua.
3. Bolsas de gelo (4) ou colchão térmico.
4. Protocolo por escrito de como iniciar e ajustar a temperatura.

Procedimento:

O resfriamento deve ser idealmente iniciado nas primeiras 6 horas de vida, sendo que o momento de início a hipotermia deverá ser documentado.

Na sala de reanimação:

- Uma vez decidido pelo protocolo de hipotermia o berço aquecido deverá ser desligado e o transporte para a UTI neonatal deverá ser feito em incubadora desligada.

Na UTI neonatal:

- O RN deverá ser mantido em berço aquecido desligado.
- Após a admissão deverá ser instalado o monitor contínuo de temperatura retal a 5 cm do ânus e fixado no local para evitar mobilização.
- A meta da temperatura retal é atingir entre 33,0°C e 34,0°C na primeira hora do tratamento, sendo que a temperatura deverá ser registrada a cada 30 minutos
- Se a temperatura for superior a 34,0°C, realizar o resfriamento utilizando colchão específico para este fim. Na indisponibilidade do colchão de resfriamento ou se a temperatura-alvo de 33 a 34 °C não for atingida, utilizar bolsas de resfriamento (cool packs) mantidas a uma temperatura média de 10°C. Inicialmente duas bolsas de resfriamento deverão ser colocada nas faces laterais do tórax, podendo ser colocadas mais bolsas de acordo com a necessidade de redução da temperatura corpórea. As bolsas de resfriamento deverão ser trocadas conforme a necessidade, particularmente quando a temperatura subir acima de 34,0°C.
- Não utilizar aquecimento da cabeça.
- O resfriamento será mantido até que a temperatura fique abaixo de 34,5°C e parado quando menor que 34,0°C.
- Se a temperatura cair para valores abaixo de 33,0°C a potência do aquecedor deve ser manualmente ajustada para se atingir uma temperatura retal de 33,5°C seguido do desligamento do berço aquecido.

Reaquecimento:

- O processo de reaquecimento deverá ser iniciado 72 horas após o início da hipotermia (chegar a data e a hora do início da hipotermia).
- Aquecer de 0,2 a 0,5 °C por hora até a temperatura de 36,5 °C ser atingida.
- Utilizar apenas uma técnica de aquecimento por vez. As técnicas permitidas para uso são (na ordem de preferência):
 - Elevação da temperatura ambiente se estiver na incubadora.
 - Uso controlado do aquecedor do berço aquecido.
- Manter controle contínuo da temperatura retal com anotação da temperatura a cada 1 hora até 24 horas depois da temperatura de 36,5 °C ser atingida. Em seguida utilizar a rotina de controle de temperatura da UTI neonatal.
- Atenção para a necessidade de líquidos durante o reaquecimento.

Considerações:

- A irritabilidade é comum e geralmente relacionada à lesão neurológica.
- Tremores podem ser observados, sendo que eles estão relacionados ao estado neurológico. Os RN não são capazes de tremer de frio nesta fase do desenvolvimento.
- Manter monitorização de pressão arterial invasiva (cateter arterial em artéria umbilical) durante o procedimento.
- A bradicardia sinusal é comum durante a hipotermia (tolerar FC 80 a 100 bpm). Tolerar FC < 80 bpm se a pressão arterial for adequada (utilizar tabela de PA). Se a FC for inferior a 60 bpm considerar o uso de atropina (0,01 a 0,03 mg/kg.dose a cada 10 ou 15 min).
- Se ocorrer hipotensão realizar expansão com soro fisiológico (10 ml/kg em 20 min) e iniciar dobutamina na dose de 7,5 mcg/kg/min.

- Contolar diurese por sonda uretral de demora até o final do reaquecimento.
- Manter acesso vascular seguro durante a hipotermia (cateterização umbilical venosa e arterial).
- A coleta de sangue venoso periférico pode ser prejudicada pela perfusão diminuída.
- Manter jejum durante a hipotermia.
- Controle gasométrico pelo menos uma vez ao dia para monitorização da acidose.
- Introduzir fentanyl a 1 mcg/kg/h assim que iniciar a hipotermia, aumentar a dose de acordo com Score de dor.
- Cuidados de pele, evitando lesão pelo contato direto com superfícies frias ou de decúbito.

Observações: O resfriamento será interrompido se houver:

- Persistência de hipoxemia com fração inspirada de oxigênio a 100%.
- Necessidade de tratamento de coagulopatias.
- Arritmia cardíaca que necessite de tratamento medicamentoso (não bradicardia sinusal).

Orientações para monitorização dos recém-nascidos em Hipotermia terapêutica por EHI	
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização contínua da Frequência cardíaca. - Monitorização contínua da Pressão arterial. - Acesso venoso – cateterismo veia umbilical
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> - Oximetria de pulso contínua. - Gasometria arterial de cordão umbilical ou até no máximo 1 hora de vida, 6 e 24 horas (no mínimo) se não houver necessidade de suporte ventilatório e a cada 24hs para monitorização de acidose.
Fluidos, eletrólitos e enzimas	<ul style="list-style-type: none"> - Eletrólitos com 6, 24 e 72 horas. - Uréia, creatinina, magnésio e fósforo séricos – diariamente (até a normalização). - CPK, CKMB, DHL e troponina com 6 e 24 horas de vida. - Transaminases, bilirrubinas, albumina – se necessário.
Hematologia	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo com 24 e 72 horas de vida. - Tempo de protombina e tempo de tromboplastina parcial com 24 e 72 horas ou até normalizar.
Neurologia	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação neurológica diária (Sarnat). - Monitorização com EEG ou aEEG. - Neuro-imagem: considerar ultrassonografia de cérebro no 1º dia e Ressonância nuclear magnética entre o 3º e 10º dia.
Pele	<ul style="list-style-type: none"> - Exame da pele de hora em hora. - Mudar de posição para pontos de pressão e lesão do tecido local. Recém-nascidos devem ser posicionados no decúbito ventral ou dorsal durante a hipotermia.

Informações aos pais

Alguns dos pontos que devem ser explicados aos pais antes de iniciar o processo de resfriamento:

1. Explicar que o RN passou por um processo de falta de oxigenação cerebral e apresenta riscos de danos cerebrais, sendo que estudos recentes têm mostrado que o resfriamento pode proteger o cérebro e diminuir os danos cerebrais causados pela injúria hipóxica, desde que iniciado até a sexta hora de vida.
2. O resfriamento corpóreo total é bem tolerado pela maioria dos recém-nascidos.
3. Explicar o processo de como o recém-nascido será resfriado até atingir a temperatura desejada (ex.: entre 33,0 - 34,0 °C, desligamento do aquecimento, bolsas de gelo ou colchão térmico, controle de temperatura retal).

ANEXO C – Protocolo de hipotermia terapêutica do HU

HIPOTERMIA INDUZIDA

Critérios de inclusão, exclusão e suspensão de tratamento.

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Hora de Nascimento: ____:____:____

Data e hora de início do tratamento: ____/____/____ : ____:____

IG: _____ Peso: _____

Data e hora do término do tratamento: ____/____/____ : ____:____

Comprimento: _____ Perímetro cefálico: _____

Critérios de Inclusão

A – Evidência de asfixia perinatal	()
Apgar ≤ 5 com 10 minutos de vida e/ou	()
Necessidade de reanimação ou ventilação além do 10º minuto de vida e/ou	()
Gasometria arterial de cordão na 1ª hora de vida com pH < 7,00 e BE < -16	()
B – Idade gestacional	()
IG ≥ 36 semanas	()
C – Evidência de EHI moderada a grave antes das 6 horas de vida	()
Presença de convulsões (Clínicas) e/ou	()
Presença de Convulsões (EEG)	()
Escala de Thompson > 7	()

Critérios de Exclusão

A – Idade Gestacional < 36 semanas	()
B – RN com mais de 6 horas de vida	()
C – Malformações congênicas maiores	()
D – Necessidade de cirurgia nos primeiros 3 dias de vida	()
E – Peso de nascimento > 1.800 gramas	()
F – Distúrbio múltiplo de órgãos e sistemas refratários a tratamento	()
G – Parada cardiorrespiratório pós-natal	()
H – Escala de Thompson ≤ 7	()

Critérios de Suspensão

A – A pedido dos pais	()
B - Coagulação de difícil controle	()
C – Arritmia cardíaca não controlada com tratamento convencional (excluída a bradicardia sinusal)	()
D – Bradicardia persistente, com frequência cardíaca < 60 bpm ou sinais de baixo débito	()
E - Choque refratário a volume e catecolaminas	()
F – Hipertensão pulmonar persistente refratária ao tratamento convencional demonstrada por persistência de hypoxemia com FIO ₂ a 100%	()

HIPOTERMIA INDUZIDA **EXAME NEUROLÓGICO PADRONIZADO** **Critérios de Inclusão e Escala de Thompson**

Nome: João Paulo Almeida

Data de Nascimento: 16 / 05 / 2014

Hora de Nascimento: 00 : 50

Data e hora de início do tratamento: / / : :

IG: 34 | 7 Peso:

Data e hora do término do tratamento: / / : :

Comprimento: Perímetro cefálico:

Critérios de Inclusão

A – Evidência de asfixia perinatal	
Apgar ≤ 5 com 10 minutos de vida e/ou	()
Necessidade de reanimação ou ventilação além do 10º minuto de vida e/ou	()
Gasometria arterial de cordão na 1ª hora de vida com pH < 7,00 e BE < -16	(X)
B – Idade gestacional	
IG ≥ 36 semanas	(X)
C – Evidência de EHI moderada a grave antes das 6 horas de vida	
Presença de convulsões (Clínicas) e/ou	()
Presença de convulsões (EEG)	()
Escala de Thompson > 7	()

Escala de Thompson

Clínica	0	1	2	3
Tônus	Normal	Aumentado	Diminuído	Flácido
Consciência	Normal	Hiperalesta	Letárgico	Coma
Convulsões	Ausentes	< 3 / dia	≥ 3 / dia	
Postura	Normal	Boxear / Pedalar	Decorticação	Descerebração
Moro	Normal	Parcial	Ausente	
Preenção	Normal	Fraco ✓	Ausente/Mordedura	
Sucção	Normal	Fraco		
Respiração	Normal	Hiperventilação	Episódios de Apneia	Apneia / Ventilado
Fontanela	Normal	Abaulada	Tensa	

Adaptado de Thompson, CM et al. The value of a scoring system for HIE in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr 1997; 86: 757 - 61

Escala de Thompson x Tempo de tratamento

	0 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Tônus	✓					
Consciência						
Convulsões						
Postura						
Moro						
Preenção						
Sucção						
Respiração						
Fontanela						
Total						

ANEXO D – Folha de estudo do protocolo de pesquisa
**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE RECÉM-NASCIDOS COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NA VIGÊNCIA DE
HIPOTERMIA TERAPÊUTICA**
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO USP

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

GRUPO ESTUDO _____	GRUPO CONTROLE _____
NOME:	DATA NASCIMENTO:
PRONT:	HORA NASCIMENTO
PESO NASCIMENTO:	ESTATURA:
IDADE GESTACIONAL:	SEXO:

CRITÉRIOS DE ENCEFALOPATIA	
☐ APGAR ≤ 5 AOS 10' DE VIDA	☐ CONVULSÕES
☐ REANIMAÇÃO AOS 10' DE VIDA	☐ ALTERAÇÃO CONSCIÊNCIA, TÔNUS, REFLEXOS, AUTONOMIA RESPIRATÓRIA
☐ PH $< 7,0$ 60' DE VIDA	☐ OUTROS:
☐ BE ≥ 16 60' DE VIDA	APGAR 1', 5', 10':

CONDIÇÕES CLÍNICAS - HIPOTERMIA	
☐ VPM (FiO2 =)	☐ TROPONINA ()
☐ CPAP (FiO2 =)	☐ DVA ()
☐ CATÉTER O2 ()	☐ NO ()
☐ FC:	☐ SAT O2:
☐ PA: X ()	☐ OUTROS:
☐ CPK	☐ CK-MB
TEMPERATURA:	INÍCIO HIPOTERMIA

ECOCARDIOGRAMA – HIPOTERMIA	
DATA/HORA:	TEMPO DE VIDA:
AO	AE
DDVE	DSVE
FE	DELTA D
VD	TAPSE
VTI VSVE	DIÂMETRO VSVE
VTI VSVD	DIÂMETRO VSVD
DC direito	DC esquerdo
IC direito	IC esquerdo
VDFVE (Simpson):	VSFVE (Simpson)
IPM VD convencional	IPM VD tecidual
IPM VE convencional	IPM VE tecidual
FAC	S':
PSVD	PMTP
E	A
E/A	Tempo desaceleração
E/E' parede lateral	E/E' parede septal
Duração a	TRIV

STRAIN – HIPOTERMIA			
VE		VD	
ST GLOBAL	FE	ST GLOBAL	FE
1	7	13	1
2	8	14	2
3	9	15	3
4	10	16	4
5	11	17	5
6	12		6
TWIST			
TORÇÃO			

CONDIÇÕES CLÍNICAS – PÓS-REAQUECIMENTO	
☐ VPM (FiO2 =)	☐ TROPONINA ()
☐ CPAP (FiO2 =)	☐ DVA ()
☐ CATÉTER O2 ()	☐ NO ()
☐ FC:	☐ SAT O2:
☐ PA: X ()	☐ OUTROS:
☐ CPK	☐ CK-MB
TEMPERATURA:	INÍCIO REAQUECIMENTO:

ECOCARDIOGRAMA – PÓS-REAQUECIMENTO	
DATA/HORA:	TEMPO DE VIDA:
AO	AE
DDVE	DSVE
FE	DELTA D
VD	TAPSE
VTI VSVE	DIÂMETRO VSVE
VTI VSVD	DIÂMETRO VSVD
DC direito	DC esquerdo
IC direito	IC esquerdo

VDFVE (Simpson):		VSFVE (Simpson)	
IPM VD convencional		IPM VD tecidual	
IPM VE convencional		IPM VE tecidual	
FAC		S':	
PSVD		PMTP	
E		A	
E/A		Tempo desaceleração	
E/E´parede lateral		E/E´parede septal	
Duração a		TRIV	
STRAIN – PÓS REAQUECIMENTO			
VE			VD
1	7	13	1
2	8	14	2
3	9	15	3
4	10	16	4
5	11	17	5
6	12		6
TWIST			
TORÇÃO			

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampaio, I., Graça, A. M. & Moniz, C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. *Acta Pediatr Port* **41**, 184–90 (2010).
2. Procianoy, R. S. & Silveira, R. D. C. Síndrome hipóxico-isquêmica. *J. Pediatr. (Rio. J)*. **77**, 63–70 (2001).
3. de Vries, L. S. & Cowan, F. M. Evolving Understanding of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Semin. Pediatr. Neurol.* **16**, 216–225 (2009).
4. Antonucci, R., Porcella, A. & Pilloni, M. D. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J. Pediatr. Neonatal Individ. Med.* **3**, 1–14 (2014).
5. Shankaran, S. *et al.* Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1574–1584 (2005).
6. Agut, T. *et al.* Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr.* **14**, 177 (2014).
7. Esther, M. & Ceccon, J. Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. 302–316 (2010).
8. Gois, R.F. , Pinto, F.J.M., Crisóstomo, S. V. Encefalopatia hipóxico - isquêmica : aspectos clínicos de gravidade. *Pediatr. Mod.* **51**, 54–60 (2015).
9. Kim, J. J. *et al.* Cost-effective therapeutic hypothermia treatment device for hypoxic ischemic encephalopathy. *Med. Devices (Auckl)*. **6**, 1–10 (2013).

10. Funayama, C. A. R., Ribeiro, M. V. L. M., Gonçalves, A. L. Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal: aspectos epidemiológicos. *J Pediatr* **67**, 371–4 (1991).
11. Sarnat, H. B. & Sarnat, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* **33**, 696–705 (1976).
12. Thoresen, M. Supportive Care During Neuroprotective Hypothermia in the Term Newborn: Adverse Effects and Their Prevention. *Clin. Perinatol.* **35**, 749–763 (2008).
13. Pin TW, Eldridge B, G. M. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* **13**, 224–234 (2009).
14. Vohr, B. R. *et al.* Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. 2085–2092 (2012).
15. Lindstrom, K. *et al.* Moderate neonatal encephalopathy: Pre- and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **87**, 503–509 (2008).
16. Davidson, J. O., Wassink, G., van den Heuij, L. G., Bennet, L. & Gunn, A. J. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy – Where to from Here? *Front. Neurol.* **6**, (2015).
17. Armstrong, K., Franklin, O., Sweetman, D. & Molloy, E. J. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch. Dis. Child.* **97**, 372–375 (2012).
18. Nolan, J. P. *et al.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* **81**, e1–e25 (2010).
19. Edwards, A. D. The Discovery of Hypothermic Neural Rescue Therapy

- for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Semin. Pediatr. Neurol.* **16**, 200–206 (2009).
20. Ginsberg, M. D. *et al.* Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*. **20**, 904–10 (1989).
 21. Thoresen, M. & Whitelaw, A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 111–116 (2005).
 22. Varon, J. & Acosta, P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *CHEST J.* **133**, 1267 (2008).
 23. Delhay, C., Mahmoudi, M. & Waksman, R. Hypothermia Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 197–210 (2012).
 24. Wood, T. & Thoresen, M. Physiological responses to hypothermia. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **20**, 1–10 (2014).
 25. Jacobs, S. E. *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews Art* (2013). doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3
 26. Gebauer, C. M., Knuepfer, M., Robel-tillig, E., Pulzer, F. & Vogtmann, C. Hemodynamics Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy During Whole-Body Hypothermia and Passive Rewarming. *Pediatrics* **117**, 843–850 (2006).
 27. Cavallaro, G. *et al.* Heart rate and arterial pressure changes during whole-body deep hypothermia. *ISRN Pediatr* **11**, (2013).
 28. Eicher, D. J. *et al.* Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatric Neurology* **32**, 11–17 (2005).
 29. Gluckman, P. D. *et al.* Selective head cooling with mild systemic

- hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* **365**, 663–670 (2005).
30. Mellergard, P. Monitoring of rectal, epidural, and intraventricular temperature in neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl* **60**, 485–7 (1994).
 31. Azzopardi, D. *et al.* The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* **8**, 17 (2008).
 32. Azzopardi, D. *et al.* Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. (2014). doi:10.1056/NEJMoa1315788
 33. Silveira, R. C. & Procianoy, R. S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. **91**, S78–S83 (2015).
 34. Jacobs, S. E. *et al.* Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **165**, 692–700 (2011).
 35. Magalhães, M. *et al.* Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Med. J.* **133**, 314–319 (2015).
 36. England, T. N. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **346**, 549–56 (2002).
 37. Kowalik, R. *et al.* Cardiac arrest survivors treated with or without mild therapeutic hypothermia: performance status and quality of life assessment. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **22**, 76 (2014).
 38. Kochanek, P. M., Fink, E. L., Bell, M. J., Bayir, H. & Clark, R. S. B. Therapeutic hypothermia: applications in pediatric cardiac arrest. *J.*

- Neurotrauma* **26**, 421–7 (2009).
39. Marion, D., Leonov, Y. & Grogan, J. et al. Resuscitative Hypothermia. *Crit Care Med* **0**, S81–S89 (1996).
 40. Harris, O. A., Colford Jr., J. M., Good, M. C. & Matz, P. G. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* **59**, 1077–1083 (2002).
 41. Lopez, L. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23**, 465–495 (2010).
 42. Rowland, D. & Gutgesell, H. Noninvasive Assessment of Myocardial Contractility, Preload, and Afterload in Healthy Newborn Infants. *Am. J. Cardiol.* **75**, 818–821 (1995).
 43. Lorch, S. M., Ludomirsky, A. & Singh, G. K. Maturation and Growth-Related Changes in Left Ventricular Longitudinal Strain and Strain Rate Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Pediatric Population. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **21**, 1207–1215 (2008).
 44. Klitsie, L. M., Roest, A. A. W., Haak, M. C., Blom, N. A. & Ten Harkel, A. D. J. Longitudinal follow-up of ventricular performance in healthy neonates. *Early Hum. Dev.* **89**, 993–997 (2013).
 45. Pena, J. L. B. et al. Índices Regionais de Deformação Miocárdica (Strain / Strain Rate) em Neonatos Normais. **25**, 267–277 (2012).
 46. Almeida, A. L. C. et al. Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional: aplicações clínicas. *Rev. bras. ecocardiogr. imagem Cardiovasc* **26**, 38–49 (2013).

47. Maria, J. & Castillo, D. Rotação, Twisting e Torção Miocárdicas Avaliados pela Ecocardiografia Bidimensional (Speckle Tracking). *Rev bras ecocardiogr Cardiovasc* **25**, 206–213 (2012).
48. Sato, Y., Maruyama, A. & Ichihashi, K. Myocardial strain of the left ventricle in normal children. *J. Cardiol.* **60**, 145–149 (2012).
49. I Barbieri, M. C. et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr* **158**, 742–7 (1999).
50. Xu, T. & Fan, J. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. **30**, 741–6 (2009).
51. Khattab, A. A. A. Tei index in neonatal respiratory distress and perinatal asphyxia. *Egypt. Hear. J.* (2014).
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2013.12.084>
52. Hochwald, O. et al. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* **164**, 999–1004.e1 (2014).
53. Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvand, L. & Fugelseth, D. The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Hum. Dev.* **90**, 247–252 (2014).
54. Lang, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **16**, 233–271 (2015).
55. Elstad, M., Liu, X. & Thoresen, M. Heart rate response to therapeutic hypothermia in infants with hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Resuscitation* **106**, 53–57 (2016).

56. Paonessa, J. R. *et al.* Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in the intensive care unit. *Crit. Care* **19**, 1–7 (2015).
57. Carpenter, M. A. *et al.* Left ventricular hyperkinesia at rest and during exercise in normotensive patients 2 to 27 years after coarctation repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* **6**, 879–886 (1985).
58. Thoresen, Marianne and Whitelaw, A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia. *Pediatrics* **106**, 92–99 (2000).
59. Czernik, C., Rhode, S., Helfer, S., Schmalisch, G. & Bührer, C. Left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by 2-D speckle tracking echocardiography in neonates during whole-body hypothermia. *Ultrasound Med. Biol.* **39**, 1343–1349 (2013).
60. Dandel, M., Lehmkuhl, H., Knosalla, C., Suramelashvili, N. & Hetzer, R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr. Cardiol. Rev.* **5**, 133–48 (2009).
61. Sanchez, A. A. *et al.* Effects of Frame Rate on Two-Dimensional Speckle Tracking-Derived Measurements of Myocardial Deformation in Premature Infants. *Echocardiography* **32**, 839–847 (2015).
62. Cantinotti, M., Scalese, M., Molinaro, S., Murzi, B. & Passino, C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular, and arterial dimensions in children: A critical review. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **25**, 142–152 (2012).
63. Aggarwal, S. & Natarajan, G. Biventricular function on early echocardiograms in neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **106**, 1085–1090 (2017).
64. Cantinotti, M. *et al.* Review and status report of pediatric left ventricular systolic strain and strain rate nomograms. *Heart Fail. Rev.* 601–612 (2015).

65. Marcus, K. a. *et al.* Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 625–636 (2011).
66. Elkiran, O., Karakurt, C., Kocak, G. & Karadag, A. Tissue Doppler, strain, and strain rate measurements assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy newborns and infants. *Cardiol. Young* 1–11 (2013).
67. Schubert, U., Müller, M., Norman, M. & Abdul-Khaliq, H. Transition from fetal to neonatal life: Changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography. *Early Hum. Dev.* **89**, 803–808 (2013).
68. Levy, P. T. *et al.* Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 209–225 (2016).
69. Jashari, H. *et al.* Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* **13**, 37 (2015).
70. Jain, A. *et al.* Left Ventricular Function in Healthy Term Neonates During the Transitional Period. *J. Pediatr.* **182**, 197–203.e2 (2017).
71. Sehgal, A., Wong, F. & Menahem, S. Speckle tracking derived strain in infants with severe perinatal asphyxia: a comparative case control study. *Cardiovasc. Ultrasound* **11**, 34 (2013).
72. Karaarslan, S. *et al.* Is myocardial performance index useful in differential diagnosis of moderate and severe hypoxic-ischaemic encephalopathy? A serial Doppler echocardiographic evaluation. *Cardiol Young* **22**, 335–340 (2012).
73. Cantinotti, M. & Lopez, L. Nomograms for blood flow and tissue doppler velocities to evaluate diastolic function in children: A critical review. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **26**, 126–141 (2013).

74. Mittal, S R Ajmer, D. M. Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Neonates. *J Clin Prev Cardiol* **1**, 161–6 (2012).
75. Ciccone, M. M. *et al.* Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum. Dev.* **87**, 555–558 (2011).
76. Cui, W. & Roberson, D. A. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **19**, 1438–45 (2006).
77. Bokiniec, R., Własienko, P., Borszewska-Kornacka, M. K., Madajczak, D. & Szymkiewicz-Dangel, J. Myocardial performance index (Tei index) in term and preterm neonates during the neonatal period. *Kardiol. Pol.* **74**, 1002–1009 (2016).
78. Lemmer, C. E., Engel, M. E., Stanfliet, J. C. & Mayosi, B. M. Reference intervals for the echocardiographic measurements of the right heart in children and adolescents: A systematic review. *Cardiovasc. Ultrasound* **12**, 1–17 (2014).
79. Levy, P. T. *et al.* Normal Ranges of Right Ventricular Systolic and Diastolic Measures iin Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* **27**, 559–560 (2014).
80. Pena, J. L. B. *et al.* Quantification of Regional Left and Right Ventricular Deformation Indices in Healthy Neonates by Using Strain Rate and Strain Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **22**, 369–375 (2009).
81. Kobata, K. & Nabetani, M. Experiences of Therapeutic Hypothermia Therapy on Six Cases with Persistent: Pulmonary Hypertension and Moderate to Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy using Inhaled Nitric Oxide Therapy. *J. Neonatal Biol.* **4**, 0–2 (2015).

82. Fugelseth, D., Satas, S., Steen, P. a & Thoresen, M. Cardiac output, pulmonary artery pressure, and patent ductus arteriosus during therapeutic cooling after global hypoxia-ischaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **88**, F223–F228 (2003).
83. Kang, C., Zhao, E., Zhou, Y. & Zhao, H. Dynamic Changes of Pulmonary Arterial Pressure and Ductus Arteriosus in Human Newborns From Birth to 72 Hours of Age. **95**, 1–6 (2016).
84. Demirgan, S. *et al.* Cardiac condition during cooling and rewarming periods of therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Anesthesiol.* **14**, 78 (2014).
85. Alverson, D. C., Eldridge, M., Dillon, T., Yabek, S. M. & Berman, W. J. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J. Pediatr.* **101**, 46–50 (1982).
86. Agata, Y. *et al.* Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *J. Pediatr.* **119**, 441–445 (1991).