

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO AO  
RECÉM-NASCIDO

# HIPOTERMIA TERAPÊUTICA



**Utilizar-se da evidência científica e de protocolos previamente estabelecidos é passo fundamental para garantir segurança e eficácia na aplicação de metodologias que visam promoção de qualidade de vida em pacientes de alto risco.**



## **Objetivos dessa apresentação:**

**Explicar a importância e introduzir os princípios básicos da terapia denominada Hipotermia Terapêutica (HT), hoje considerada a terapia de escolha em pacientes com asfixia perinatal.**



## O que é Hipotermia Terapêutica?

- Terapia preconizada para recém-nascidos com asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave.
- Consiste no resfriamento corpóreo iniciado dentro das 6 primeiras horas de vida, visando uma temperatura central alvo de 33 a 34°C pelo período de 72h.

## População-alvo

- Recém-nascidos com idade gestacional  $\geq 35$  semanas e peso de nascimento  $\geq 1800$ g



## Relembrando a fisiopatologia do insulto hipóxico-isquêmico

- O ponto fundamental para entender a fisiopatologia da asfixia perinatal e da encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) consiste em compreender que a lesão cerebral não ocorre de forma única, mas sim, de forma evolutiva.



## Mecanismo de Morte Celular Neuronal

### 1ª. Fase: Falha Energética Primária

- ↑ Aminoácidos Excitatórios
- Perda de balanço iônico
- ↑ Cálcio intracelular
- ↑ Lipases, proteases
- ↑ Radicais Livres

INSULTO  
HIPÓXICO-ISQUÊMICO

Fase Latente

LESÃO NEUROLÓGICA  
(apoptose e necrose celular)

! MOMENTO PASSÍVEL DE  
INTERVENÇÕES  
NEUROPROTETORAS!

### 2ª. Fase: Falha Energética Secundária

- Ativação de Microglia
- Apoptose
- ↓ Fatores de crescimento
- ↓ Síntese de proteínas
- Lesão oxidativa
- ↑ aminoácidos excitatórios



## Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)

Síndrome clínica que consiste em alterações neurológicas em recém-nascidos e secundárias a evento hipóxico-isquêmico ocorrido no período perinatal.

Pode ser classificada em:

- a) Leve
- b) Moderada
- c) Grave



## Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)

### Grupos de maior risco:

- A encefalopatia moderada está associada a 10% de risco de morte e 30% de risco de lesão neurológica permanente importante.
- A encefalopatia grave está associada a 60% de risco de morte e a maioria dos sobreviventes apresentarão lesão neurológica permanente importante.
- E encefalopatia leve?
  - População-alvo de muitos estudos e grande discussão na atualidade.



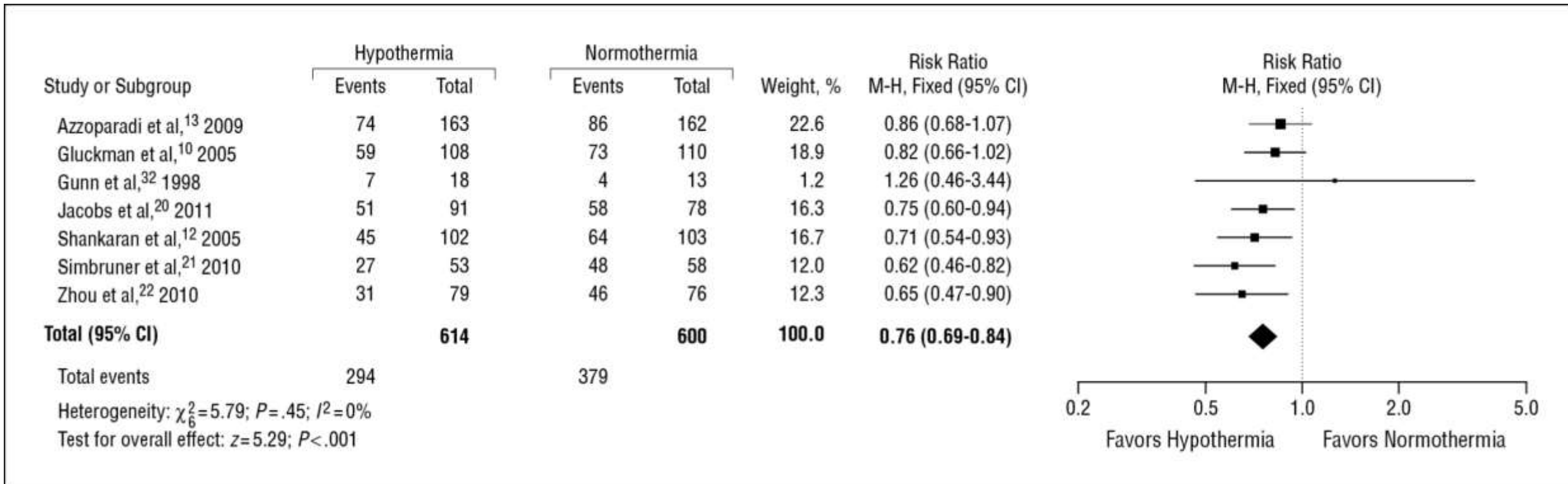


## Evidência científica

Há uma extensa literatura envolvendo grandes estudos clínicos randomizados e metanálises evidenciando o efeito benéfico da realização de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com asfixia perinatal.



## Metanálise de Estudos Clínicos Randomizados de Hipotermia



**CONCLUSÃO:** a hipotermia terapêutica melhora a sobrevivência e o neurodesenvolvimento em recém-nascidos com EHI moderada a grave.  
RR 0.76 (IC 95% = 0.69-0.84).



## Recomendações para o uso de Hipotermia Terapêutica

Hipotermia Terapêutica (HT) iniciada com menos de 6 horas de vida diminui a mortalidade e deficiência grave com efeitos colaterais mínimos:

- Pacientes com EHI grave tem menor benefício em relação a EHI moderada
- Não foi observada diferença entre resfriamento corpóreo total ou seletivo da cabeça. Peliowski et al., 2012

A Hipotermia Terapêutica é uma terapia eficaz. Os bebês tratados devem atender a critérios de inclusão utilizados em estudos clínicos randomizados e a educação das equipes das unidades neonatais para a identificação de candidatos à hipotermia é ponto crítico. AAP Committee on Fetus and Newborn, Pediatrics (2014)

Os recém-nascidos com EHI moderada ou grave devem ser submetidos a hipotermia terapêutica e o tratamento deve ser condizente com os critérios utilizados nos estudos clínicos. Wyckoff et al., 2010



## Evidência científica

### Qual o mecanismo de neuroproteção da HT?

A HT iniciada durante a fase latente do insulto hipóxico-isquêmico age na atenuação da segunda falha energética ao:

- ↓ Glutamato
- ↓ Óxido Nítrico Sintetase
- ↓ Ativação da Microglia
- ↓ Produção de radicais livres
- ↓ Redução do influxo intracelular de cálcio
- ↓ Interrupção das cascatas inflamatórias
- ↓ Apoptose e necrose celular



## Critérios de indicação

Dentre os estudos clínicos randomizados que comprovaram a eficácia da hipotermia no tratamento de pacientes com asfixia existem algumas pequenas variações, mas alguns princípios básicos são respeitados envolvendo:

- Acidose metabólica evidenciada na 1ª hora de vida
- Critérios adicionais podem incluir presença de:
  - Evento perinatal agudo (DPP, prolapso de cordão, etc)
  - Apgar baixo com 10 min de vida
  - Necessidade de ventilação com 10 min de vida
- Critérios obrigatórios:
  - Encefalopatia clínica moderada ou grave
  - E/ou presença de crises convulsivas



Cont.:

## Exemplo de critério de indicação:

Se RN apresenta Gasometria de 1ª hora de vida (coletada cordão umbilical ou do paciente na admissão na UTI)		Se não coletada gasometria em 1ª hora de vida <b>OU</b> se coletada gasometria de 1ª hora de vida com pH 7.01 - 7.15 <b>OU</b> BE entre 10 - 15.9mEq/L
Se Paciente apresentar: <ul style="list-style-type: none"><li>pH <math>\leq</math> 7,0 ou BE <math>\leq</math> -16</li></ul>	<b>OU</b>	Pacientes devem apresentar: <ul style="list-style-type: none"><li>Presença de evento hipóxico-isquêmico</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>+</b></p> Apgar $\leq$ 5 aos 10 min <b>OU</b> Necessidade de Suporte Ventilatório com 10 min de vida

### AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA EHI

- PRESENÇA NO MÍNIMO DE 3 CRITÉRIOS CLÍNICOS NA ESCALA MODIFICADA DE SARNAT (evidenciando encefalopatia clínica moderada ou grave) **E/OU**
- PRESENÇA CRISE CONVULSIVA

INDICADA HIPOTERMIA

Shankaran et al., 2005



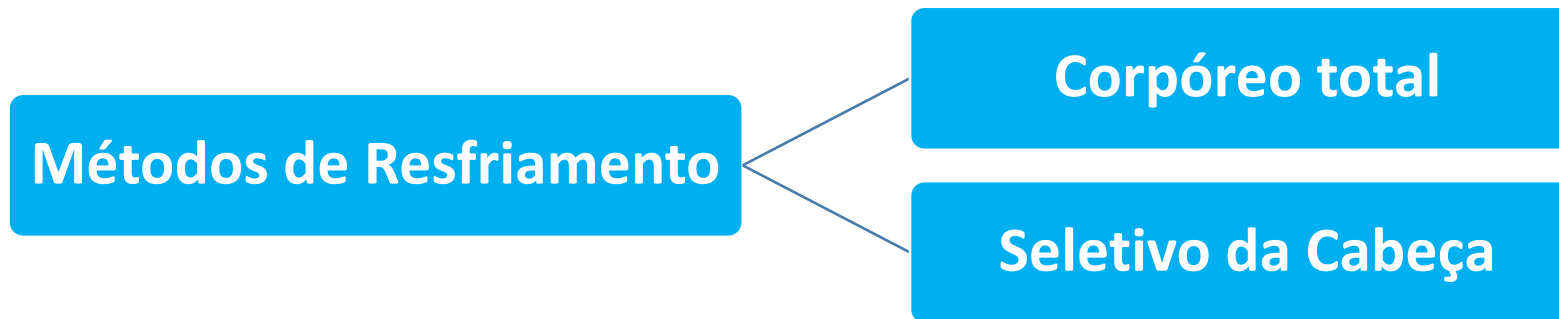
## Parâmetros utilizados para classificação de EHI\*

CATEGORIA	EHI MODERADA	EHI GRAVE
<b>NIVEL DE CONSCIÊNCIA</b>	LETÁRGICO	ESTUPOR OU COMA
<b>ATIVIDADE</b>	DIMINUÍDA	SEM ATIVIDADE
<b>POSTURA</b>	FLEXÃO DISTAL OU EXTENSÃO COMPLETA	DESCEREBRAÇÃO
<b>TÔNUS</b>	HIPOTONIA (FOCAL OU GERAL)	FLACIDEZ
<b>REFLEXOS PRIMITIVOS</b>		
<b>Sucção</b>	FRACA/MORDIDA	AUSENTE
<b>Moro</b>	INCOMPLETO	AUSENTE
<b>SISTEMA AUTONÔMICO</b>		
<b>Pupilas</b>	CONSTRUCTAS	NÃO REATIVAS
<b>Frequência Cardíaca</b>	DIMINUÍDA	VARIÁVEL
<b>Respiração</b>	PERIÓDICA	APNÉIA

\*Escala Modificada de Sarnat and Sarnat, *Arch Neurol* (1976)



## Visão geral do tratamento



- Em metanálise, ambos os resfriamentos, o seletivo da cabeça ou o corpóreo total, diminuem o resultado combinado de morte ou deficiência grave.
- Não foi possível determinar se um método é preferível em relação ao outro.

*\* A grande maioria dos centros no Brasil e no mundo, hoje, se utilizam de resfriamento corpóreo total.*





## Visão geral do tratamento

1. Início da hipotermia: *até 6 horas de vida*
2. Duração da hipotermia: *manter por 72 horas*
3. Método de resfriamento: *resfriamento corporal total* ou seletivo da cabeça
4. Dispositivos de resfriamento preconizado: *mecanismo servo-controlado*
5. Controle da temperatura: *monitorização contínua da temperatura central (retal ou esofageana)*
6. Temperatura alvo : *entre 33 °C a 34°C central (33,5° C)*
7. Reaquecimento : *elevação numa taxa média de 0,2 a 0,5° C por hora até atingir entre 36,4 – 36,8°C*
8. Monitorização rigorosa por *24 horas* após reaquecimento
9. Dispositivo de monitorização cerebral: *monitoramento cerebral contínuo aEEG ou vídeo EEG*



## Manejo Clínico

- Restrição hídrica
- Evitar hipóxia e hiperóxia
- Evitar hipocapnia e hipercapnia
- Preconizado monitoramento cerebral contínuo
- Tratar crises epiléticas (clínicas e subclínicas)
- Evitar hipertermia
- Evitar uso de bicarbonato de sódio
- Manejo da dor e do estresse
- Avaliar quanto ao uso de medicação opióide em infusão contínua
- Acompanhamento multidisciplinar



## Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais mais comumente descritos da hipotermia terapêutica são:

- Arritmia
  - Mais comum é bradicardia sinusal
- Trombocitopenia
  - Muito frequentemente sem manifestação clínica ou sangramento aparente
- Hipertensão pulmonar



## Reaquecimento

- Momento crítico do tratamento
- Preconizado na velocidade máxima de 0,5°C / hora
- Risco de complicações:
  - Instabilidade hemodinâmica / hipotensão
  - Crises convulsivas
  - Distúrbios hidroeletrólíticos



## Segurança do paciente

- Devemos lembrar que a asfixia perinatal é doença altamente prevalente e com alta morbimortalidade.
- A hipotermia terapêutica é o tratamento de escolha e consiste em uma metodologia altamente específica e requer constante treinamento para garantir a fidelidade aos protocolos previamente estabelecidos pela literatura médica.
- Discussão e revisão multidisciplinar dos casos é passo fundamental para alcançar a melhor assistência ao paciente de alto risco.



## Cuidados centrados na família

- A asfixia perinatal é consequência de insulto agudo e portanto completamente inesperado para os pais e demais familiares.
- Atenção especial, explicação da gravidade da doença, tratamentos específicos e prognósticos são essenciais, sendo fundamental:
  - Explicar à família o raciocínio para o uso da hipotermia e o tempo esperado de tratamento.
  - Explique à família que o bebê vai sentir frio, a duração do tratamento e tranquilizá-los que seu bebê será mantido confortável durante o tratamento
  - Incentivar a ligação permitindo que os pais toquem seu bebê, façam troca da fralda, vá ao banco de leite armazenar para quando iniciar dieta etc.
  - Estimular o contato e vínculo precoce entre familiares e o recém-nascido.



## Referências Bibliográficas

1. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. In Seminars in neonatology 2000 Feb 1 (Vol. 5, No. 1, pp. 3-16). WB Saunders.
2. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European journal of paediatric neurology*. 2009 May 31;13(3):224-34.
3. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, Boyle R, Nguyen KA, Mir I, Pappas A, Montaldo P, Sánchez P J, Shankaran S, Laptook A R, Sant'Anna G. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *Journal of Perinatology*. 2017 Nov 2.
4. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012 Jun 1;166(6):558-66.
5. Peliowski-Davidovich A. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatrics & child health*. 2012 Jan 1;17(1):41-3.
6. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy *Pediatrics* Jun 2014, 133 (6) 1146-1150; DOI: 10.1542/peds.2014-0899
7. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. Part 13: neonatal resuscitation. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18 suppl 2):S543-60.
8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 13;353(15):1574-84.
9. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*. 1976 Oct 1;33(10):696-705
10. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003311. PMID:23440789
11. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010 Jun 30;86(6):345-50.
12. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clinics in perinatology*. 2008 Dec 31;35(4):749-63.
13. Scaravilli, V., Bonacina, D., & Citerio, G. (2012). Rewarming: facts and myths from the systemic perspective. *Critical Care*, 16(Suppl 2), A25.
14. Glass, H. C., Wusthoff, C. J., Shellhaas, R. A., Tsuchida, T. N., Bonifacio, S. L., Cordeiro, M., ... Chang, T. (2014). Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: A multicenter cohort study. *Neurology*, 82(14), 1239–1244.
15. Shankaran, S. (2012). Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *Current Treatment Options in Neurology*, 14(6), 608–619. <http://doi.org/10.1007/s11940-012-0200-y>

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO AO  
RECÉM-NASCIDO

## HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

Material de 02 de abril de 2018

Disponível em: [portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br](http://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br)

Eixo: Atenção ao Recém-nascido