

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO PAULO VIEIRA RAPOSO

USO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO RECÉM-NASCIDO COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA: PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO
ASSISTENCIAL

São Luís

2017

JOÃO PAULO VIEIRA RAPOSO

USO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO RECÉM-NASCIDO COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA: PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO
ASSISTENCIAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvia Helena Cavalcante De Sousa

São Luís

2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Raposo, João Paulo Vieira.

Uso de Hipotermia Terapêutica no recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica : Proposta de Protocolo Clínico Assistencial / João Paulo Vieira Raposo. - 2017. 76 f.

Orientador(a): Silvia Helena Cavalcante de Sousa.
Monografia (Graduação) - Curso de Medicina,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Hipotermia Induzida. 2. Hipóxia-Isquemia Encefálica. 3. Protocolos Clínicos. 4. Recém-Nascido. I. Sousa, Silvia Helena Cavalcante de. II. Título.

JOÃO PAULO VIEIRA RAPOSO

USO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO RECÉM-NASCIDO COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA: PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO
ASSISTENCIAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvia Helena Cavalcante De Sousa

Aprovada em: ____/____/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Silvia Helena Cavalcante De Sousa (Orientadora)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Fernando Lamy Filho

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a M.^a Maria da Graça Mouchrek Jaldin

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Eremita Val Rafael

Universidade Federal do Maranhão

A meus pais e irmão, fontes inesgotáveis de amor, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais Vânia e José Raimundo por todo o amor, carinho e apoio e por não medirem esforços para que eu pudesse chegar até aqui. Ao irmão João Neto, pelo incentivo e ensinamentos. À Raquel, pelo amor, compreensão e companheirismo. Aos familiares, representados nestes agradecimentos pela avó Marzelha, tia Socorro e tia Jane, presentes desde o início e essenciais para minha formação educacional. À Universidade Federal do Maranhão e seu corpo docente, pela oportunidade. À professora Silvia Helena Cavalcante de Sousa, pela orientação e ajuda. Aos amigos, que tornaram mais fácil trilhar essa jornada.

RESUMO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma importante causa de dano neurológico ao recém-nascido, responsável por muitos óbitos e sequelas. É uma síndrome neurológica caracterizada pela dificuldade em iniciar e manter a respiração, pela alteração do nível de consciência, pela depressão dos reflexos e do tônus muscular e pela presença de convulsões. Há no mundo dois a quatro recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica para cada 1.000 nascidos vivos a termo, e a taxa de mortalidade dos recém-nascidos asfixiados que desenvolvem encefalopatia varia de 10 a 60%, sendo que no mínimo 25% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas a longo prazo. Dentre os com encefalopatia severa, 60% morrem, e a maioria, senão todos os sobreviventes, tornam-se portadores de deficiências. No Brasil, mais especificamente nas regiões Norte e Nordeste, a asfixia/hipóxia é apontada como a segunda causa de mortalidade neonatal na primeira semana de vida. Até recentemente não havia nenhuma estratégia específica para prevenir a lesão cerebral em recém-nascidos vítimas de asfixia perinatal, sendo seu tratamento resumido ao manejo das complicações e comorbidades. Nas últimas décadas foram realizados estudos que indicaram que a diminuição da temperatura corpórea em 3 a 5 °C em relação à temperatura basal reduz a lesão cerebral e melhora a função neurológica após a asfixia. Essa abordagem, intitulada Hipotermia Terapêutica estabeleceu-se, então, como tratamento de escolha devido, principalmente, a seus bons resultados alcançados, como diminuição da mortalidade e melhor prognóstico neurológico a longo prazo. Embora haja clara evidência científica, ainda são poucos os serviços que contam com um protocolo de hipotermia terapêutica em recém-nascidos em território nacional. O presente trabalho visa, portanto, a elaboração de um Protocolo Clínico Assistencial que oriente o uso da hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica na Unidade Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão de maneira a contribuir para a melhoria da assistência prestada.

Palavras-chave: Hipóxia-Isquemia Encefálica. Hipotermia Induzida. Recém-Nascido. Protocolos Clínicos.

ABSTRACT

Hypoxic-ischemic encephalopathy is an important cause of neurological damage to the newborn, responsible for many deaths and sequelae. It is a neurological syndrome characterized by difficulty in initiating and maintaining breathing, altered level of consciousness, depression of reflexes and muscle tone and presence of seizures. There are two to four newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy in the world for every 1,000 full-term neonates in the world, and the mortality rate of asphyxiated newborns that develop encephalopathy ranges from 10 to 60%, and at least 25% of survivors have long-term neurological sequelae. Of those with severe encephalopathy, 60% die, and most, if not all survivors, become disabled. In Brazil, more specifically in the North and Northeast regions, asphyxia/hypoxia is the second cause of neonatal mortality in the first week of life. Until recently, there was no specific strategy to prevent brain injury in neonates who were victims of perinatal asphyxia, and their treatment was summarized in the management of complications and comorbidities. In the last decades studies have been conducted indicating that the decrease in body temperature at 3 to 5 °C in relation to basal temperature reduces brain injury and improves neurological function after asphyxia. This approach, known as Therapeutic Hypothermia, was then established as a treatment of choice due mainly to its good results achieved, such as decreased mortality and better long-term neurological prognosis. Although there is clear scientific evidence, there are still few services that have a protocol of therapeutic hypothermia in newborns in national territory. The present work aims, therefore, the elaboration of a Clinical Protocol that guides the use of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in the Neonatal Unit of the University Hospital of the Federal University of Maranhão in order to contribute to the improvement of the assistance provided.

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 –	Distribuição proporcional (%) das causas de morte infantis no primeiro dia de vida – Brasil e regiões, 2010	18
Gráfico 2 –	Distribuição proporcional (%) das causas de mortalidade neonatal precoce – Brasil e regiões, 2010	18
Quadro 1 –	Fatores de risco para síndrome hipóxico-isquêmica	19
Tabela 1 –	Fatores de risco segundo a razão de chance para encefalopatia do recém-nascido	20
Figura 1 –	Mecanismos fisiopatológicos relativos à hipóxia-isquemia-reperfusão ...	23
Quadro 2 –	Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat e Sarnat (1976)	29
Quadro 3 –	Resumo dos grandes ensaios clínicos randomizados	41
Quadro 4 –	Resumo dos critérios de inclusão dos grandes ensaios clínicos randomizados	42
Quadro 5 –	Escala NIPS para avaliação da dor em recém-nascido	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	10
2 OBJETIVO.....	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA.....	13
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	13
3.2 INSTRUMENTOS DE PESQUISA.....	13
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	14
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
4.1 ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA.....	15
4.1.1 Considerações históricas	16
4.1.2 Epidemiologia.....	17
4.1.3 Fatores etiológicos.....	19
4.1.4 Mecanismos da lesão hipóxica	20
4.1.5 Onde e como atua a Hipotermia Terapêutica	25
4.1.6 Manifestações clínicas	27
4.1.7 Diagnóstico e avaliação	30
4.1.8 Intervenções neuroprotetoras e terapêuticas	37
4.2 HIPOTERMIA TERAPÊUTICA	38
4.2.1 Critérios de seleção e metodologia	40
4.2.2 Quem é elegível para a terapia	42
4.2.3 Metodologia e equipamentos	43
4.2.4 Implementação e cuidados.....	45
4.2.5 Seguimentos clínicos publicados.....	51
5 ELABORAÇÃO DE UM PROTOCOLO CLÍNICO ASSISTENCIAL	53
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICES	61
APÊNDICE A – Proposta de Protocolo Clínico Assistencial	62

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A asfixia perinatal é definida como um agravo ao feto ou ao recém-nascido que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, caracterizado por privação de oxigênio (hipóxia) e distúrbio perfusional (isquemia), com repercussões sistêmicas múltiplas e de magnitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015; VOLPE, 2001). Dentre os órgãos e/ou sistemas afetados pela asfixia, destaca-se o sistema nervoso central, cujo envolvimento configura a chamada encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma importante causa de dano neurológico ao recém-nascido, responsável por muitos óbitos e deficiências. É uma síndrome neurológica caracterizada pela dificuldade em iniciar e manter a respiração, pela alteração do nível de consciência, pela depressão dos reflexos e do tônus muscular e, na maioria dos casos, pela presença de convulsões (BINKOWSKI, 2013).

Há no mundo dois a quatro recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica para cada 1.000 nascidos vivos a termo, e a taxa de mortalidade dos recém-nascidos asfixiados que desenvolvem encefalopatia varia de 10 a 60%, sendo que no mínimo 25% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas a longo prazo. Dentre os com encefalopatia severa, 60% morrem, e a maioria, senão todos os sobreviventes, tornam-se portadores de deficiências. (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017). No Brasil, mais especificamente nas regiões Norte e Nordeste, a asfixia/hipóxia é apontada como a segunda causa de mortalidade neonatal, tanto no primeiro dia quanto na primeira semana de vida. Os estudos epidemiológicos destacam que tal fato indica a baixa qualidade do cuidado hospitalar no atendimento ao parto, demonstrado pela ocorrência de mortes por asfixia intraparto com grande potencial de evitabilidade (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015; MARANHÃO et al., 2012).

A extensão da lesão cerebral após insulto hipóxico isquêmico depende basicamente de um balanço entre os mecanismos causadores de lesão irreversível, como necrose neuronal e inflamação persistente, e uma proteção endógena (resposta de fase aguda, recuperação e reparo neuronal) (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015). Destaca-se que até recentemente não havia nenhuma estratégia específica para prevenir a lesão cerebral em recém-nascidos a termo e prematuros tardios vítimas de asfixia perinatal, sendo seu tratamento resumido ao manejo das complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar danos (BINKOWSKI, 2013; TSUDA et al., 2017).

É nesse contexto que o uso da hipotermia como estratégia neuroprotetora ganha destaque. Nas últimas décadas, foram realizados estudos que indicaram que a diminuição da temperatura corpórea em 3 a 5 °C em relação à temperatura basal reduz a lesão cerebral e melhora a função neurológica após a asfixia (YOSHIDA; KREBS, 2013). Com base nesses estudos, a hipotermia terapêutica iniciada dentro de 6 h de nascimento passou a ser recomendada desde 2010 por entidades como o ILCOR (*International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation*) e Sociedade Brasileira de Pediatria como padrão de tratamento para recém-nascidos de 36 semanas ou mais de gestação e com 1.800 gramas ou mais de peso ao nascer que apresentem encefalopatia neonatal moderada a grave (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015; TSUDA et al., 2017).

Embora haja clara evidência científica, ainda são poucos os serviços que contam com um protocolo de hipotermia terapêutica em recém-nascidos em território nacional. O Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) é um importante centro formador de profissionais na área da Saúde e consolida-se como Centro de Referência no Estado do Maranhão em procedimentos de alta complexidade para usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), proporcionando assistência à saúde com qualidade, integrada ao Ensino, Pesquisa e Extensão. Sua Unidade Neonatal está localizada no terceiro andar de um edifício de cinco andares, sendo constituída de três espaços distintos. O primeiro, a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN); o segundo, a Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCO); o terceiro, destinado à Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru (UNINCA) (CABEÇA, 2014).

Dessa forma, diante do importante papel desempenhado pelo HUUFMA, tanto regional como nacionalmente, torna-se útil e oportuna a elaboração de um Protocolo Clínico Assistencial que oriente o uso da hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica em sua Unidade Neonatal. Ressalta-se que basear-se em protocolos específicos e elaborados a partir de fontes atualizadas e confiáveis permite a atuação de forma planejada, ao documentar procedimentos, sedimentar e avaliar as práticas e padrões de trabalho, recursos que visam garantir a qualidade do serviço prestado.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar proposta de Protocolo Clínico Assistencial sobre o uso do procedimento intitulado “hipotermia terapêutica” no tratamento de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica na Unidade Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Compreender a fisiopatologia, mecanismos, estágios e manifestações clínicas que envolvem a encefalopatia hipóxico-isquêmica em neonatos;

Sistematizar conhecimento acerca da neuroproteção conferida pelo tratamento com hipotermia terapêutica baseando-se na literatura existente;

Elaborar um Protocolo Clínico Assistencial para orientar a utilização da hipotermia terapêutica na Unidade Neonatal do HUUFMA.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica em livros e artigos científicos. Há ainda elementos de pesquisa documental, ao buscar protocolos criados por outros serviços e adaptados à sua realidade própria.

3.2 INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Para a produção deste trabalho foi realizada primeiramente revisão bibliográfica em literatura nacional e internacional sobre encefalopatia hipóxico-isquêmica e o tratamento com hipotermia terapêutica, utilizando-se para isso artigos encontrados nas bases de dados SciELO, PubMed, UpToDate, ClinicalKey-Elsevier, Google Acadêmico e Portal de Periódicos CAPES. Foram selecionados artigos de revisão, artigos originais, metanálises, relatos e estudos de caso escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Os seguintes descritores foram utilizados: síndrome hipóxico-isquêmica (*hypoxic-ischemic syndrome*), encefalopatia hipóxico-isquêmica (*hypoxic ischemic encephalopathy*), recém-nascido (*newborn*), encefalopatia neonatal (*neonatal encephalopathy*) e hipotermia terapêutica (*therapeutic hypothermia*).

Como critério de inclusão foram selecionados os artigos que trouxessem informações históricas ou recentes sobre epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico da encefalopatia hipóxico-isquêmica, priorizando – mas não limitando – aqueles em que ocorreu o tratamento com hipotermia terapêutica. Ressalta-se ainda a busca por artigos que relatassem o seguimento de pacientes submetidos ao procedimento, a fim de avaliar a sua eficácia a médio e longo prazo.

A coleta seguiu a sistemática de, em ordem, leitura exploratória do material selecionado com objetivo de verificar a relevância do artigo para o trabalho; leitura seletiva, mais aprofundada para entendimento real da afecção e do procedimento terapêutico e organização e registro das informações tidas como mais importantes.

A etapa seguinte consistiu no levantamento de Protocolos Clínicos Assistenciais já existentes e utilizados em diferentes serviços estrangeiros e nacionais, apresentados em livros ou nos artigos científicos consultados. Informações foram ainda colhidas com profissionais de serviços locais que já adotam o tratamento neuroprotetor em questão, como o Hospital e Maternidade Marly Sarney. Além disso, de maneira a entender a organização técnica do material final,

como a confecção de fluxogramas, protocolos de áreas não necessariamente relacionadas à neonatologia também foram consultados.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Em relação aos aspectos éticos, o presente estudo, por ser essencialmente de pesquisa e revisão bibliográfica, não teve necessidade de ser submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

A lesão cerebral é uma das principais causas de desenvolvimento de incapacidade neurológica tanto em recém-nascidos prematuros como a termo. Embora sejam reconhecidos diversos agentes causadores, como hemorragia, infecção e distúrbios metabólicos, a causa hipóxico-isquêmica é predominante, sendo atualmente umas das mais estudadas (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015; VOLPE, 2001). Dessa forma, para uma compreensão abrangente, é necessário elucidar o significado de termos comumente utilizados ao se referir à ocorrência de dano cerebral no período neonatal, como asfixia perinatal, encefalopatia neonatal, encefalopatia hipóxico-isquêmica e síndrome hipóxico-isquêmica.

A encefalopatia neonatal é uma síndrome heterogênea e clinicamente definida caracterizada por distúrbios na função neurológica nos primeiros dias de vida em um bebê nascido em 35 semanas ou mais de gestação, manifestando-se por um nível reduzido de consciência ou convulsões, e muitas vezes acompanhada de dificuldades em iniciar e manter a respiração e pela depressão do tônus muscular e dos reflexos (PEDIATRICS, 2014). Destaca-se que o uso da terminologia “encefalopatia neonatal” não sugere de imediato uma etiopatogenia subjacente, o que é apropriado, dado que a natureza da lesão cerebral que causa comprometimento neurológico em um recém-nascido é muitas vezes mal compreendida.

O termo “asfixia perinatal” refere-se à diminuição do fluxo sanguíneo placentário durante o trabalho de parto ou parto, com dificuldade de troca gasosa para o feto, o que conduz à hipoxemia e à hipercapnia, podendo ocorrer ainda falta de perfusão (isquemia). Se a agressão asfíxica persiste, há metabolismo anaeróbico nos diversos órgãos e sistemas, com instalação de acidose metabólica e disfunção sistêmica (SÁ; OLIVEIRA; NETO, 2012).

Sendo uma situação que leva à diminuição significativa da oferta de oxigênio a todos os tecidos do organismo, os eventos clínicos acham-se diretamente relacionados com a fisiopatologia da asfixia e manifestam-se em diversos órgãos e sistemas – coração, rins, fígado, pulmões, pele –, caracterizando a chamada síndrome hipóxico-isquêmica. Embora o desenvolvimento da encefalopatia neonatal seja comumente atribuído ao fenômeno de hipóxia-isquemia, é de conhecimento que esse constitui apenas um dos diversos fatores que contribuem para a composição da síndrome. Dessa maneira, quando o desenvolvimento da encefalopatia neonatal é indiscutivelmente atribuído a lesão cerebral hipóxico-isquêmica, torna-se apropriado usar o termo encefalopatia hipóxico-isquêmica (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

4.1.1 Considerações históricas

O pioneiro nos estudos da asfixia perinatal foi o ortopedista inglês William John Little, que em 1842 relatou 47 casos de crianças com quadros convulsivos, déficit cognitivo e lesões motoras. Nessa época, o quadro foi denominado de “rigidez espástica” ou “Síndrome de Little”. Essas crianças descritas nasceram prematuramente ou por partos complicados e Little sugeriu que este quadro seria resultado de asfixia perinatal. Em 1862, o mesmo autor instituiu a relação entre o quadro da paralisia cerebral e o parto anormal (ASSIS-MADEIRA; CARVALHO, 2009).

Em 1928, Schmidt demonstrou a relação entre asfixia, hipercapnia, acidose metabólica e depressão do centro respiratório, o que geraria uma alteração do tecido nervoso capaz de impedir a utilização posterior do oxigênio. Em 1930, Eastman definiu asfixia como a incapacidade do recém-nascido de respirar, apresentando apneia relacionadas ao aporte deficiente de oxigênio durante o parto. Suas investigações identificaram a hipóxia e a hipercapnia como fatores responsáveis pelo início da respiração ao nascimento. Eastman mediu a saturação de oxigênio na veia umbilical e documentou a ausência de trauma ou hemorragia em casos de asfixia ao nascimento. Demonstrou ainda que a acidose metabólica por ácido lático ocorreria em casos graves de asfixia do recém-nascido (LACOIUS-PETRUCCELLI, 1987; SÁ; OLIVEIRA; NETO, 2012).

Em 1953, Virgínia Apgar criou um escore para classificar as condições das crianças ao nascer. Denominado escala ou índice de Apgar em sua homenagem, ele possuía inicialmente a finalidade de avaliar a prática obstétrica e os efeitos da ressuscitação nos recém-nascidos. Evidenciou-se, então, a relação entre asfixia e um baixo escore e, com o passar do tempo, este índice passou a ser utilizado mundialmente para diagnóstico de asfixia perinatal (CRUZ, 2008).

Em 1960, Caldeyro Barcia criou a técnica de monitorização fetal e descreveu as alterações da frequência cardíaca fetal produzidas pela contratilidade uterina quando se produzia alguma alteração nas trocas placentárias (LACOIUS-PETRUCCELLI, 1987). Vanucci, em 1990, documentou, em experimentos animais, o processo que ocorre em nível celular e molecular na interpretação do processo hipóxico-isquêmico. As descobertas que se seguiram demonstraram que as alterações metabólicas que ocorrem no processo de reanimação contribuem substancialmente para a extensão da destruição celular (CRUZ, 2008).

Na segunda metade do século XX, os avanços nos cuidados obstétricos e neonatais foram marcantes, sobretudo no que se refere à monitorização intraparto, à introdução da ultrassonografia e à segurança na realização da cesariana (SÁ; OLIVEIRA; NETO, 2012). Foram ainda

obtidos avanços consideráveis no conhecimento e na compreensão dos processos que contribuem para a encefalopatia neonatal e os seus resultados no desenvolvimento neurológico a longo prazo, incluindo o marco histórico da introdução da hipotermia como intervenção terapêutica de escolha (PEDIATRICS, 2014).

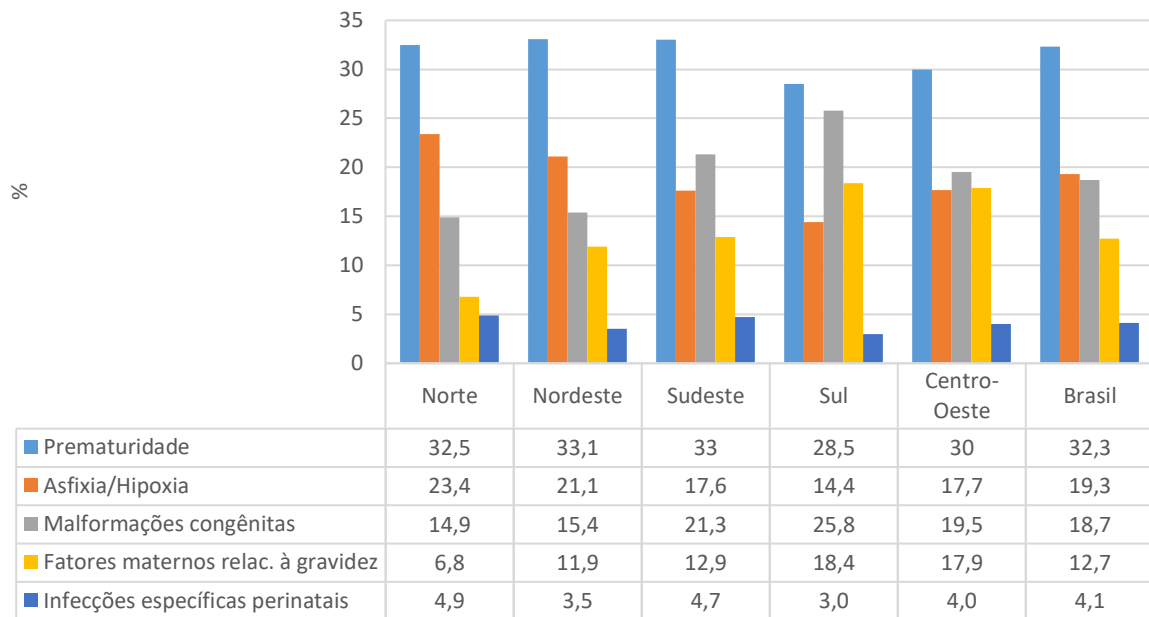
4.1.2 Epidemiologia

A asfixia perinatal é a principal causadora da encefalopatia hipóxico-isquêmica. Há dois a quatro recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica para cada 1.000 nascidos vivos a termo, e a taxa de mortalidade dos recém-nascidos asfixiados que desenvolvem encefalopatia varia de 10 a 60%, sendo que no mínimo 25% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas a longo prazo. Dentre os com encefalopatia severa, 60% morrem, e a maioria, senão todos os sobreviventes, tornam-se portadores de deficiências. (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017).

Ressalta-se, no entanto, que há certa dificuldade para avaliar a incidência da encefalopatia hipóxico-isquêmica. É necessário avaliar a população utilizada nos estudos epidemiológicos para determinar a frequência de seu acometimento, visto que existem diferenças importantes, por exemplo, quando a incidência é calculada em pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva ou em todos os nascidos vivos (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

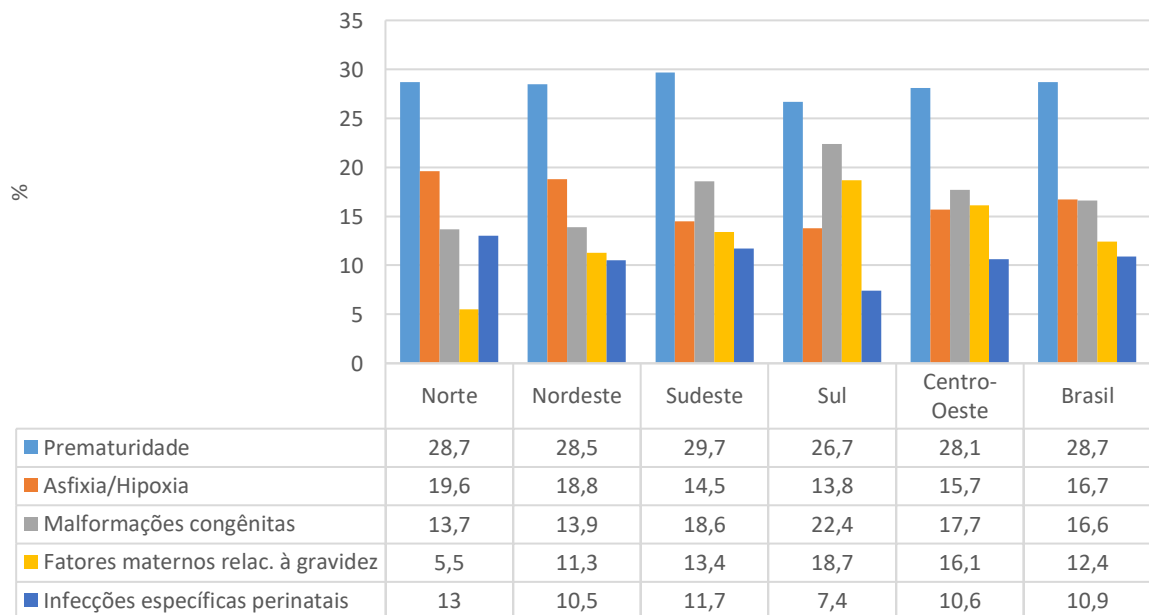
Nos países em desenvolvimento, a asfixia tem sido relatada em 9,7% das gestações de alto risco, com uma incidência de 31% de encefalopatia hipóxico-isquêmica na presença de asfixia perinatal. No Brasil, é a segunda causa de mortalidade neonatal, tanto no primeiro dia quanto na primeira semana de vida, sendo responsável por 18,3% e 16,7% dos óbitos nesses períodos, respectivamente (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012). O estudo “Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010” ressalta que a asfixia/hipóxia representa a segunda causa de óbito nas regiões Norte e Nordeste, ao contrário das demais regiões, onde predominam as malformações congênitas. O Gráfico 1 mostra a distribuição proporcional das causas de morte infantis no primeiro dia de vida e o Gráfico 2 as causas de mortalidade neonatal precoce (menor de 7 dias). Destaca ainda que tal fato indica a baixa qualidade do cuidado hospitalar no atendimento ao parto, com ocorrência de mortes por asfixia intraparto com grande potencial de evitabilidade (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015; MARANHÃO et al., 2012).

Gráfico 1 – Distribuição proporcional (%) das causas de morte infantis no primeiro dia de vida – Brasil e regiões, 2010



Fontes: CGIAE/DASIS/SVS/Ministério da Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).
MARANHÃO et al., 2012

Gráfico 2 – Distribuição proporcional (%) das causas de mortalidade neonatal precoce – Brasil e regiões, 2010



Fontes: CGIAE/DASIS/SVS/Ministério da Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).
MARANHÃO et al., 2012

4.1.3 Fatores etiológicos

Todas as situações patológicas que possam promover hipóxia e hipoperfusão teciduais pré-natal, perinatal ou pós-natal são fatores etiológicos de síndrome hipóxico-isquêmica (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017). O Quadro 1 elenca os principais fatores de risco associados à síndrome hipóxico-isquêmica (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014).

Quadro 1 – Fatores de risco para síndrome hipóxico-isquêmica

Gestacionais	Síndromes hipertensivas; diabetes; doenças crônicas maternas; anemia crônica; isoimunização materno-fetal pelo fator Rh; hemorragias no segundo ou terceiro trimestre; infecções; gestação múltipla; rotura prematura de membranas; obstrução da circulação sanguínea através do cordão umbilical resultante de compressão ou nó de cordão; distúrbios do crescimento fetal; pré ou postmaturidade; oligodrâmnio; polidrâmnio; uso de drogas (carbonato de lítio, sulfato de magnésio, bloqueadores adrenérgicos); dependência de drogas; malformação fetal; diminuição de atividade fetal (associação com doenças neuromusculares); ausência de pré-natal; idade materna <16 ou > 40 anos.
Parto	Parto prematuro; placenta prévia; descolamento de placenta; hipotensão materna grave; prolapso de cordão; apresentações anômalas; corioamnionite; rotura prolongada de membranas >18h, trabalho de parto prolongado; drogas sedativas administradas à mãe 4h antes do parto; sinais de sofrimento perinatal (bradicardia fetal, padrões de desaceleração da frequência cardíaca fetal); líquido meconial; necessidade do uso de fórceps.
Nascimento e pós-parto	Prematuridade; tocotraumatismos; hipertensão pulmonar; sepse; anemia grave (hemorragia grave, doença hemolítica); choque de qualquer etiologia.

Fonte: KLIEGMAN et al., 2014; REGO; ANCHIETA, 2005

Observações clínicas mostraram que, em 20% dos recém-nascidos a termo, a EHI ocorre por insulto anteparto (parada cardíaca materna, hemorragia materna levando à hipotensão e acometimento das trocas transplacentárias); em 35%, por problemas maternos como diabetes, retardo de crescimento intrauterino e infecção sem sinais clínicos de sofrimento fetal durante o trabalho de parto e sem conhecimento do momento do insulto fetal; em 10%, por problemas pós-natais; e somente em 35% a EHI é decorrente de problemas reconhecidos durante o trabalho de parto (descolamento prematuro de placenta, ruptura uterina, parto traumático). Portanto, pelo menos em 65% dos casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos a termo, dificuldades do período intraparto não explicam a presença de encefalopatia (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017).

O Ministério da Saúde, através de Manual Técnico de Gestação de Alto Risco (2012) disponibilizou uma lista de alguns dos fatores de risco para encefalopatia neonatal conhecidos, organizados segundo a razão de chances (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores de risco segundo a razão de chance para encefalopatia do recém-nascido

Fatores de risco	OR ajustada (IC 95%)
Preconcepcionais	
Tratamento para infertilidade	4,43 (1,12 – 17,60)
História familiar de doença neurológica	2,73 (1,16 – 6,41)
História familiar de convulsões	2,55 (1,31 – 4,04)
Anteparto	
CIUR < percentil 3	38,23 (9,44 - 154,79)
CIUR percentil 3-9	4,37 (1,43 – 13,38)
Doença tireoidiana materna	9,7 (1,97 – 47,91)
Pré-eclâmpsia grave	6,3 (2,25 – 17,62)
Hemorragia anteparto moderada a grave	3,57 (1,30 – 13,38)
Doença viral	2,97 (1,52 – 5,80)
Anormalidades morfológicas da placenta	2,07 (1,15 – 3,73)
Intraparto	
Evento intraparto agudo	4,44 (1,30 – 15,22)
Apresentação occipito-posterior	4,29 (1,79 – 10,54)
Hipertermia intraparto	3,86 (1,44 – 10,12)
Parto instrumentalizado	2,34 (1,16 – 4,70)
Cesariana de emergência	2,17 (1,01 – 4,64)

CIUR: crescimento intrauterino restrito; OR: odds ratio (razão de possibilidades); IC intervalo de confiança
 Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012

4.1.4 Mecanismos da lesão hipóxica

A lesão cerebral decorrente da asfixia perinatal se inicia durante a agressão isquêmica e pode se estender por dias. Como mencionado, há, em geral, algum evento obstétrico que leva à diminuição ou à interrupção do fluxo sanguíneo placentário, com comprometimento do aporte de sangue oxigenado ao feto, podendo desencadear a cascata de alterações que culmina na lesão do sistema nervoso central (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012). Dessa maneira, a compreensão da fisiopatologia envolvida nessa cascata fornece a base para intervenções como a hipotermia terapêutica.

O processo de asfixia causa, inicialmente uma redistribuição do débito cardíaco com o objetivo de preservar o cérebro, coração e glândulas adrenais, ocasionando uma perda parcial da oferta de oxigênio aos tecidos periféricos, vísceras abdominais e pulmões. Trata-se de uma

forma de proteção do organismo, preservando a função dos órgãos considerados mais nobres, pois a oferta de oxigênio adequada aos tecidos é necessária para que as células mantenham o metabolismo aeróbio e suas funções vitais. Entretanto, com a evolução do processo de hipóxia-isquemia, há redução do fluxo sanguíneo cerebral, causando glicólise anaeróbia, produção de lactato e consequente acidemia metabólica (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004).

É válido destacar que a hipóxia-isquemia leva a manifestações de lesão neuropatológicas diferentes conforme a idade gestacional. No recém-nascido a termo, predomina a lesão neuronal, enquanto no pré-termo predominam lesões da substância branca periventricular (oligodendroglial). Neste último caso, muitas das lesões isquêmicas devem-se aos mecanismos que levaram ao nascimento prematuro, além de relacionar-se com eventos maturacionais ligados ao desenvolvimento do sistema vascular cerebral. (DISTEFANO; PRATICÒ, 2010; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004; VOLPE, 2001). Levando-se tais fatos em consideração, a encefalopatia hipóxico-isquêmica, como já definida anteriormente, será abordada neste trabalho como distúrbios na função neurológica de recém-nascidos a termo.

Os mecanismos fisiopatológicos que envolvem a hipóxia-isquemia e reperfusão cerebral ocorrem em três níveis básicos: nível bioquímico; nível celular, que constitui alterações morfológicas no citoplasma e núcleo celular; nível celular-humoral, que inclui, principalmente, citocinas e a resposta inflamatória. Esses três mecanismos estão inter-relacionados e ocorrem na sequência de eventos após a agressão hipóxico-isquêmica (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004). Essa sequência temporal de eventos patológicos pode ser dividida em fases, sendo elas: uma fase inicial aguda, denominada “fase de falha de energia primária” e caracterizada pela hipóxia e isquemia e suas repercussões; uma fase secundária, denominada “fase de falha de energia secundária”, após a reperfusão cerebral (ALLEN; BRANDON, 2011; YOSHIDA; KREBS, 2013). Alguns autores consideram, ainda, uma subdivisão em fase terciária, que ocorre durante os meses após o insulto agudo e envolve a morte celular tardia, remodelação do cérebro lesado e astrogliose (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015). A Figura 1 demonstra de forma esquemática os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada uma dessas fases.

A falha de energia primária ocorre como resultado da redução inicial do fluxo sanguíneo cerebral. O comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral conduz à diminuição do oxigênio e da glicose, o que leva a uma depleção significativa de compostos fosforilados ricos em energia, como a fosfocreatina e a adenosina-trifosfato (ATP) e aumento da produção de lactato. Os baixos níveis de ATP causam falhas em muitos dos mecanismos que mantêm a integridade celular,

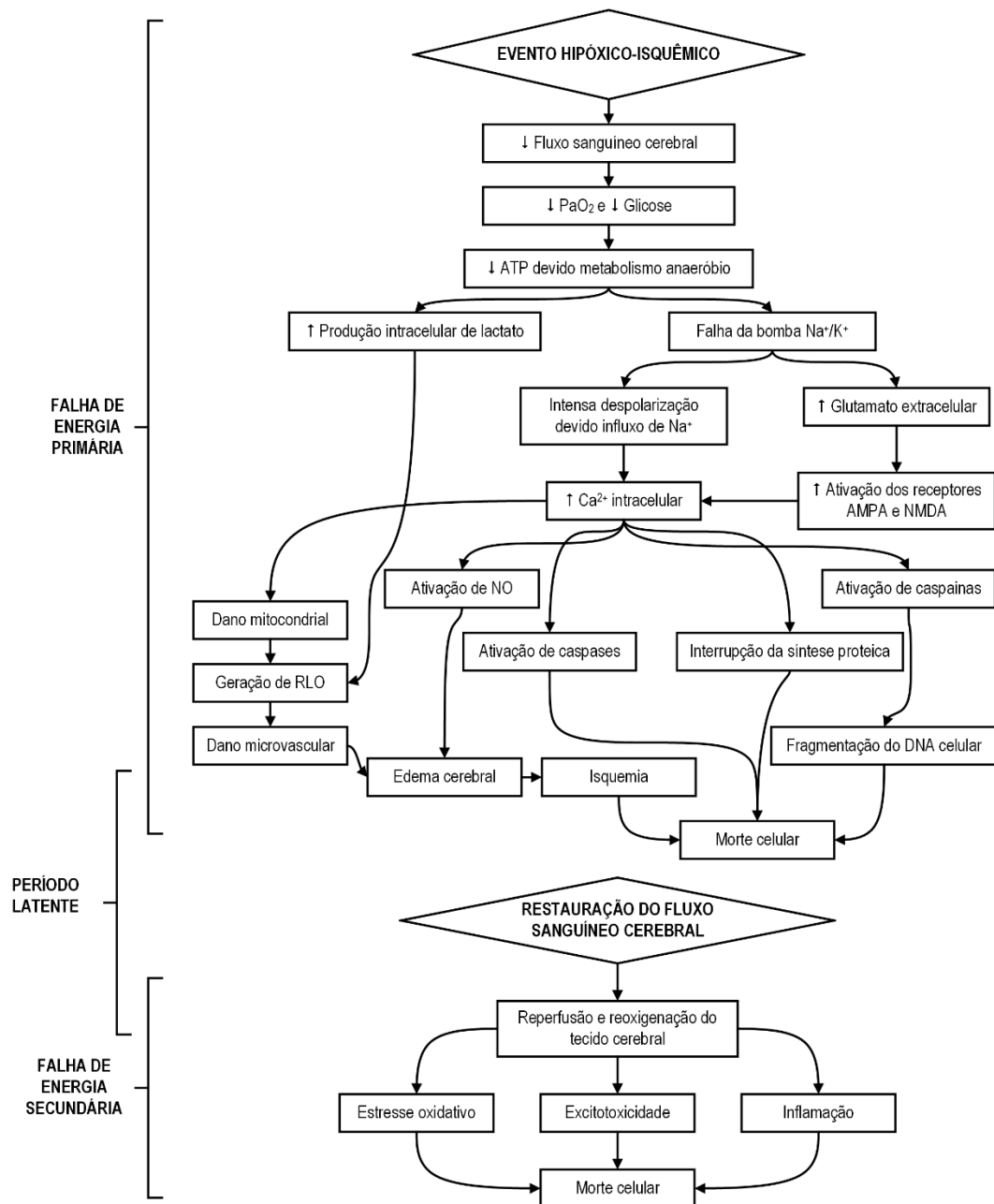
particularmente as bombas de sódio/potássio (Na^+/K^+) e mecanismos para manter cálcio intracelular baixo (ALLEN; BRANDON, 2011). A falha na bomba de sódio e potássio dependente de ATP leva à despolarização das células, com influxo de sódio, cálcio e cloro para dentro das cavidades, favorecendo a entrada osmótica de água, com formação de edema cerebral citotóxico e/ou lise celular acompanhada de reação inflamatória e liberação de citocinas. A despolarização neuronal provoca a liberação de glutamato, aminoácido neuroexcitatório, que se acumula nos espaços interssinápticos e intercelulares, estimulando o N-metil-d-aspartato (NMDA) e o ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que são receptores gliais específicos que determinam a entrada de cálcio no compartimento intracelular, com ativação de enzimas como as proteases e fosfolipases. A protease pode causar ruptura do esqueleto celular, enquanto a fosfolipase hidrolisa os fosfolípídios celulares, com liberação de ácido araquidônico e seus metabólitos, como as prostaglandinas vasodilatadoras, que estão presentes no início da fase de reperfusão (DISTEFANO; PRATICÒ, 2010; YOSHIDA; KREBS, 2013). O aumento do cálcio intracelular tem efeitos prejudiciais significativos que levam a edema cerebral, isquemia, dano microvascular com consequente necrose e/ou apoptose. Estes dois tipos de mortes celulares ocorrem tanto na falha de energia primária como na secundária.

A necrose ocorre em condições de hipóxia e isquemia muito graves. Isso faz com que as células percam a integridade da membrana e rompam, levando a morte celular. Após a ruptura, o conteúdo celular é liberado, levando a ativação da inflamação. Quando a inflamação ocorre, há um influxo de microglia na área, que liberam mediadores inflamatórios. Os mediadores inflamatórios podem danificar a substância branca e levar à formação de tecido cicatricial. Se o insulto for menos grave, as células podem se recuperar ou progredir para apoptose, morte celular programada. A apoptose é determinada por processos celulares, tais como disfunção mitocondrial, desordens no metabolismo de energia celular e liberação de enzimas denominadas caspases (proteases cisteína aspartato específicas). Esse processo causa encolhimento celular e em geral há preservação das membranas celulares sem inflamação associada (ALLEN; BRANDON, 2011).

É importante notar que a necrose celular é irreversível, ao passo que, sob determinadas circunstâncias, a apoptose pode ser revertida. Em geral, no centro da região lesada, forma-se uma área necrótica e, ao redor, há uma região em que a evolução pode ser tanto a recuperação como a morte definitiva. Trata-se da chamada zona de penumbra, à qual vem se atribuindo importância crescente. Quando há progressão da lesão para a zona de penumbra, observa-se progressão também da despolarização gerada na região infartada, com aumento da demanda de oxigênio e glicose, aliada à incapacidade de elevação do fluxo sanguíneo na rede vascular que

irriga essa região. A consequência desses eventos é a continuidade da hipóxia tecidual, podendo culminar em necrose neuronal, mesmo após o insulto hipóxico acabar. Todas as estratégias neuroprotetoras, que buscam reduzir a lesão cerebral após eventos hipóxicos e/ou isquêmicos, focalizam as estruturas situadas na zona de penumbra, tentando evitar sua morte definitiva (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Figura 1- Mecanismos fisiopatológicos relativos à hipóxia-isquemia-reperfusão



↑ = aumento; ↓ = redução; PaO_2 = oxigênio em sangue arterial; Na^+ = sódio; K^+ = potássio; ATP = adenosina trifosfato; Ca^{2+} = cálcio; NMDA = N-metil-d-aspartato; AMPA = ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; RLO = radicais livres de oxigênio; NO = óxido nítrico; DNA = ácido desoxirribonucleico

Fonte: ALLEN; BRANDON, 2011

A extensão da falha de energia primária contribui para novos danos na fase de falha de energia secundária. Uma vez que o fluxo sanguíneo é restaurado, há um breve período de recuperação, denominado período latente. Ele é caracterizado por recuperação lenta do metabolismo oxidativo cerebral e pode ser clinicamente traduzido por melhora do edema celular. Considera-se que o período latente varia de acordo com a extensão da gravidade do insulto hipóxico-isquêmico. Assim, quanto mais grave for o insulto, menor será o período latente (ALLEN; BRANDON, 2011). Esse período, anterior à ocorrência da falha de energia secundária, é considerado o momento ideal para intervenções terapêuticas, sendo reconhecido como uma verdadeira “janela de oportunidade terapêutica”, na qual neurônios apoptóticos estão ainda aptos à recuperação (JACOBS et al., 2013; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015; YOSHIDA; KREBS, 2013).

A fase de falha de energia secundária ocorre 6 a 48 horas após a lesão inicial (ALLEN; BRANDON, 2011). Em resposta aos mecanismos de lesão celular desencadeados pela hipóxia e isquemia na fase primária, e após um período de latência que dura cerca de 6 a 48 horas, ocorre vasodilatação da região acometida, iniciando-se um período de reperfusão. Nesse período há potencialização da liberação de radicais livres, aumento do acúmulo de aminoácidos excitatórios na fenda sináptica e da concentração de cálcio intracelular, o que amplia a região em que há atividade dos mecanismos que levam à morte celular (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Dessa forma, a disfunção mitocondrial leva a liberação adicional de radicais livres de oxigênio, além de liberação do citocromo C que causa apoptose neuronal através da ativação do sistema enzimático das caspases. Essas agem especificamente em células apoptóticas, em particular as caspases 3 e 9 (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004). Pode ocorrer ainda liberação de proteínas capazes de induzir a apoptose através de um mecanismo independente de caspase. A via extrínseca que não envolve mitocôndrias também pode induzir apoptose após lesão hipóxico-isquêmica (ALLEN; BRANDON, 2011). Os recém-nascidos também possuem altas concentrações de ácidos graxos insaturados que se dividem para formar mais radicais livres de oxigênio. Durante um estado hipóxico-isquêmico, o ferro que foi ligado às proteínas é liberado, o que torna o ferro livre disponível para reagir com peróxidos e formar radicais livres. A diminuição da capacidade do cérebro neonatal para eliminar os radicais livres e a susceptibilidade aumentada a esses radicais leva ao dano do tecido neuronal (DISTEFANO; PRATICÒ, 2010).

Outro mecanismo importante, a excitotoxicidade, ocorre quando níveis excessivos de neurotransmissores extracelulares, especialmente glutamato, estimulam os receptores excitató-

rios. A superestimulação permite influxo adicional de sódio e cálcio nas células neurais. O glutamato é utilizado por uma variedade de vias neuronais, incluindo audição, visão, função somatossensorial, aprendizagem e memória, que podem explicar o efeito disruptivo da EHI no desenvolvimento subsequente (ALLEN; BRANDON, 2011; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A acumulação de cálcio intracelular resultante tem os efeitos de ativação de enzimas que degradam células (lipases, fosfolipases, proteases e endonucleases), produção de radicais livres de oxigênio por meio da ativação da xantina oxidase, aumento da síntese de prostaglandinas e ativação de óxido nítrico sintases com síntese de óxido nítrico que se combina com radicais livres para formar peroxinitrito (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004). Há ainda importante atuação de reações inflamatórias, caracterizada pelo influxo de leucócitos, incluindo polimorfonucleares e monócitos, e a ativação da microglia. Muitas dessas reações inflamatórias são mediadas pelas citocinas, especialmente as ações moduladoras da apoptose neuronal. As citocinas com ações mais conhecidas no SNC são: TNF- α , IL-1 β e IL-6. As células inflamatórias, em particular os macrófagos e a microglia, acumulam-se no local da lesão e podem levar a danos pela produção de aminoácidos excitatórios, radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e IL-1 β . Durante a reperfusão precoce, os neutrófilos contribuem para a lesão por sua acumulação no leito vascular, obstruindo assim microvasos e prejudicando a circulação sanguínea (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

4.1.5 Onde e como atua a Hipotermia Terapêutica

O manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica deve ser imediato, logo após a agressão hipóxico-isquêmica, a fim de interromper a cascata de eventos fisiopatológicos que levam ao dano neuronal. Os estudos experimentais sugerem que, após a lesão primária hipóxico-isquêmica, instala-se uma fase de reperfusão relativa, para depois haver o fenômeno da reperfusão. A hipotermia parece prolongar essa fase de hipoperfusão relativa cerebral, retardando e minimizando a reperfusão, ou seja, há o prolongamento do período de latência, associado à melhora do prognóstico neurológico (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A hipotermia produz redução do metabolismo cerebral em aproximadamente 6% a 10% para cada 1 °C de queda na temperatura corporal, o que diminui a demanda local por oxigênio e glicose e atrasa o início da despolarização anóxica celular (SCHMITT; TONG; BERGER, 2014). Embora a janela de oportunidade para iniciar o tratamento hipotérmico, bem como a

duração do resfriamento para alcançar a eficácia total, possa variar, o sucesso ou a falha no tratamento depende dos seguintes fatores chave: a taxa de resfriamento, em que o início rápido do resfriamento imediatamente após a lesão resultou em melhores resultados em estudos com animais, um conceito resumido pela frase "tempo é cérebro"; a duração do resfriamento, dependente da gravidade da lesão e do tempo atribuído para atingir a temperatura alvo; o ritmo de reaquecimento, em que um reaquecimento lento é fundamental para não reativar os processos iniciais de dano; o manejo e prevenção de efeitos colaterais (SCHMITT; TONG; BERGER, 2014).

Como já descritos, os mecanismos bioquímicos do dano neuronal após asfixia aguda são, em resumo: o acúmulo de lactato e piruvato, aumento dos aminoácidos excitatórios, liberação de óxido nítrico, maior produção de radicais livres e peroxidação de lipídios (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004). Um tratamento neuroprotetor efetivo deve, portanto, constituir-se como um processo global e que afete múltiplos mecanismos moleculares e celulares. Dessa forma, numerosos estudos têm demonstrado que a hipotermia parece influenciar, principalmente, o início das fases do processo apoptótico e a iniciação da apoptose, processos desencadeados no período de reperfusão. Daí a proteção conferida pela hipotermia ocorrer de maneira mais efetiva quando iniciada durante a fase de latência, antes do aparecimento pleno da reperfusão cerebral. Seus efeitos incluem a inibição da ativação das caspases, prevenção da disfunção mitocondrial, redução da sobrecarga de neurotransmissores excitatórios e modificação de concentração de íons intracelulares (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; YOSHIDA; KREBS, 2013).

A reperfusão logo após a agressão hipóxico-isquêmica está fortemente associada à lesão neurológica e parece refletir um excesso de perfusão em contraste com a falência mitocondrial e, portanto, falência do metabolismo oxidativo nessa fase de deterioração secundária. A redução de 3 a 4 °C na temperatura central associa-se à redução dos níveis de radicais livres e glutamato, protegendo a função mitocondrial. Assim, a hipotermia mantém a atividade respiratória mitocondrial durante a fase de reperfusão, preservando a produção dos fosfatos de alta energia no cérebro. Vale lembrar que a manutenção da função mitocondrial é fundamental para a sobrevivência celular após o evento hipóxico-isquêmico (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Em relação à cascata metabólica que leva à destruição celular do sistema nervoso central durante a fase de reperfusão, o efeito neuroprotetor da hipotermia não parece estar centrado em reduzir a liberação de aminoácidos excitatórios ou o acúmulo de cálcio intracelular, mas sim em bloquear as consequências da exposição celular a estes eventos tóxicos. Os efeitos da hipotermia nas vias distais aos canais iônicos das membranas celulares e o bloqueio dos receptores

de glutamato parecem ser mais importantes do que a supressão direta das substâncias tóxicas. Com isso, haveria redução do acúmulo de excitotoxinas, como glutamato e os radicais livres, no sistema nervoso central. Existem subsídios indiretos da ação inibidora da hipotermia na excitotoxicidade, analisada por dados eletroencefalográficos. Há também evidências crescentes de que a hipotermia exerce um papel importante na supressão da morte celular programada, cujas vias de ativação são desencadeadas durante a fase de reperfusão. A apoptose, por sua vez, parece ser um dos protagonistas da morte celular durante o período de reperfusão da EHI, no cérebro em desenvolvimento. Antes de ocorrer a fragmentação intranuclear do DNA, a hipotermia evitaria a atuação das caspases, especificamente com a supressão da caspase-3 ativada, abolindo a síntese de proteínas associadas à hipóxia e, portanto, inibindo as vias desencadeadoras da apoptose (DISTEFANO; PRATICÒ, 2010; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Além dos mecanismos citados, a hipotermia atua diminuindo a inflamação, responsável pela realimentação contínua dos mecanismos que levam à morte celular. Tal atuação se dá principalmente por inibição dos mensageiros inflamatórios secundários. Por exemplo, *in vitro*, a hipotermia inibe a proliferação e a produção de óxido nítrico e do ânion superóxido, em cultura de micróglia. Em modelos experimentais, a hipotermia suprime a interleucina-1 beta e o acúmulo de leucócitos polimorfonucleares nas regiões de lesão e de penumbra, assim como inibe a ativação microglial. A inibição das moléculas que sinalizam o processo inflamatório pode oferecer importante proteção às mitocôndrias celulares, preservando-as para a produção de compostos energéticos (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Observa-se, portanto, que o efeito neuroprotetor da hipotermia possivelmente se dá por atuação nas múltiplas vias que desencadeiam a lesão cerebral na EHI. O avanço na pesquisa dos mecanismos específicos de neuroproteção da hipotermia poderá ajudar a refinar melhor a terapêutica, em termos de alvos, tempo ideal de início e duração e estratégias que potencializem o seu efeito (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; GUNN et al., 2017).

4.1.6 Manifestações clínicas

As alterações clínicas da encefalopatia hipóxico-isquêmica se apresentam logo após o nascimento e tornam-se mais proeminentes entre 12 e 24 horas de vida. Em geral, como a asfíxia perinatal leva ao comprometimento sistêmico, o quadro neurológico é acompanhado de morbidade significativa de outros órgãos e sistemas (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012). A extensão e distribuição da lesão cerebral isquêmica depende da intensidade da agressão ao

cérebro, incluindo o momento e a duração do insulto, da área cerebral acometida, da idade gestacional e da associação de efeitos adversos como infecção, hipoglicemia, traumatismos de parto, anemia e drogas. É importante ainda destacar que os achados clínicos da EHI devem ser avaliados em conjunto com a história perinatal, uma vez que todas as situações que levam à hipóxia e hipoperfusão tecidual cerebral pré-natais, perinatais e pós-natais são fatores etiológicos (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004).

Tipicamente, a encefalopatia hipóxico-isquêmica do recém-nascido a termo é caracterizada por edema cerebral, necrose cortical e envolvimento do gânglio basal, enquanto o recém-nascido pré-termo é caracterizado por leucomalácia periventricular. Ambas as lesões podem resultar em atrofia cortical, retardamento mental e quadriplegia ou paraplegia espástica (MARCDANTE, 2016). O quadro clínico é caracterizado por anormalidades na função cortical, com depressão do nível de consciência, muitas vezes com depressão respiratória, anormalidade dos reflexos e do tônus e força muscular, além de alterações dos pares cranianos e convulsões. A evidência de baixos escores de Apgar e acidose metabólica (em sangue arterial do cordão ou níveis de oxigênio no sangue do recém-nascido) são geralmente acompanhadas de disfunção neurológica, sendo que a acidose metabólica sugere fortemente lesões por hipóxia-isquemia. A lesão concomitante com outros órgãos, como o fígado (elevação do nível de transaminases), os rins (nível elevado de creatinina) e/ou o coração (fração elevada da isoenzima MB da creatina quinase e níveis de troponina T) fornece evidências adicionais de lesão hepática. Além disso, o padrão de lesão na ressonância magnética do cérebro pode ainda confirmar o diagnóstico (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015).

Em resumo, as manifestações clínicas da asfixia perinatal podem ser de natureza neurológica (convulsões e coma), cardiovascular (choque e cardiopatia isquêmica), respiratória (hipertensão pulmonar persistente e síndrome de aspiração de mecônio), metabólica (hipoglicemia e hipocalcemia), renal (insuficiência renal aguda e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético), gastrointestinal (enterocolite necrosante) e hematológica (coagulação intravascular disseminada) (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017).

Os recém-nascidos com suspeita de EHI podem ter sua evolução neurológica avaliada de acordo com o sistema de estadiamento proposto por Sarnat e Sarnat (1976), que avalia o nível de consciência, tônus muscular, reflexos tendinosos, reflexos complexos e funções autonômicas. A classificação de Sarnat categoriza a encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal em 3 estágios clínicos, como dispostos no Quadro 2. No estágio 1, o recém-nascido é hiperalerta, a evolução costuma ser favorável, sem sequelas, sendo casos de asfixia leve de duração inferior a 24 horas. Esse quadro pode ser revertido ou evoluir para o estágio 2, que dura entre 2 e 14

horas e caracteriza-se por letargia, hipotonia e predomínio do sistema nervoso parassimpático, com bradicardia, pupilas contraídas, secreção brônquica e gástrica abundante, apresentando 30% de chances de incapacidades no futuro e 6% de evolução para óbito. Ocorrendo piora dos sinais e sintomas neurológicos, caracteriza-se o estágio 3, que pode durar dias a semanas. Nesse estágio ocorre estupor ou coma, há flacidez muscular e sinais de depressão do sistema nervoso simpático e parassimpático, a asfixia é grave e as chances de óbito aumentam para 50% a 60%, sendo que 100% destes apresentarão sequelas de intensidade variável (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004; SARNAT; SARNAT, 1976).

Quadro 2 - Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat e Sarnat (1976)

	Estágio 1 (leve)	Estágio 2 (moderada)	Estágio 3 (grave)
Nível de consciência	Hiperalerta	Letargia	Torpor, coma
Controle neuromuscular	Super-reativo	Movimentos espontâneos diminuídos	Movimentos espontâneos diminuídos ou ausentes
Tônus muscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Postura	Flexão distal suave	Forte flexão distal	Descerebração intermitente
Reflexos tendinosos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos ou ausentes
Mioclonia segmentar	Presente	Presente	Ausente
Reflexos complexos	Normais	Suprimidos	Ausentes
Sucção	Ativa ou pouco fraca	Fraca ou ausente	Ausente
Moro	Exacerbado	Incompleto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Exagerado	Fraco ou ausente
Tônico-cervical	Leve	Forte	Ausente
Funções autonômicas	Simpáticas generalizadas	Parassimpáticas generalizadas	Ambos os sistemas deprimidos
Pupilas	Dilatadas, reativas	Miose, reativas	Médias, pouco reativas, Anisocoria
Respirações	Espontâneas, regulares	Periódicas	Periódicas, apneia
Ritmo cardíaco	Normal ou taquicardia	Bradicardia	Variável, bradicardia
Secreções de vias aéreas	Escassa	Profusa	Variável
Motilidade gastrointestinal	Normal ou diminuída	Aumentada	Variável
Convulsões	Ausentes	Frequentes; focal ou multifocal	Incomuns (excluindo descerebração)
Eletroencefalograma (EEG)	Normal	Baixa voltagem, padrão periódico (desperto)	Periódico ou isoeletrico
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas a semanas
Seguimento	100% normal	80% normal, anormal se sintomas por mais de 5 a 7 dias	50% óbito, os demais sequelas graves

Fonte: SARNAT; SARNAT, 1976

Outra maneira de classificar a progressão da síndrome neurológica que acompanha o recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica foi proposta por Volpe (2008), sendo descritas quatro fases (CRUZ, 2008; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; YOSHIDA; KREBS, 2013):

- Primeira fase: do nascimento até 12 horas de vida. O nível de consciência é rebaixado (estupor ou coma) e o paciente, em geral, está hipotônico e com pouca movimentação ativa. Ocorre distúrbio ventilatório (respiração periódica ou ausente), porém as respostas pupilares e oculomotoras mantêm-se conservadas. Nessa fase, podem começar as convulsões.
- Segunda fase: de 12 até 24 horas de vida. Quando o acometimento é grave, os neonatos se mantêm em estupor profundo ou coma. Os pacientes menos graves mostram uma aparente melhora no nível de alerta, porém não evidenciam outros sinais de função cerebral, como a fixação visual. Podem evoluir com episódios de apneia, tremores e piora das convulsões. Se houver envolvimento de gânglios da base, pode ocorrer aumento na hipertonia. Neste período, nota-se diminuição de força muscular proximal, predominantemente nos membros superiores.
- Terceira fase: de 24 até 72 horas de vida. Pode haver deterioração do nível de consciência, com evolução para a parada cardiorrespiratória. A resposta a estímulos oculares esta diminuída, com perda de resposta à manobra dos olhos de boneca, e as pupilas podem se tornar médio-fixas em miose ou dilatadas e pouco reativas a luz. Nos casos menos graves, as pupilas são reativas à luz, mas constrictas. Os óbitos ocorrem, em geral, nesta fase.
- Quarta fase: após 72 horas de vida. Observa-se melhora parcial do estupor. Quando o tálamo e os gânglios da base são acometidos, a hipertonia e os distúrbios de sucção, deglutição e movimentação da língua são comuns em razão do envolvimento de pares cranianos (V, VII, IX, X, XII). Se houver lesão de outras estruturas do sistema nervoso central, a hipotonia é mais prevalente. Depois de períodos variáveis, as sequelas definitivas, em termos do desempenho neurológico, começam a se estabelecer.

4.1.7 Diagnóstico e avaliação

4.1.7.1 Critérios diagnósticos

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é um subconjunto da encefalopatia neonatal, mas determinar se um evento hipóxico-isquêmico agudo contribuiu para a encefalopatia neonatal é desafiador, uma vez que não há teste padrão ouro para o diagnóstico. Os vários sinais clínicos da encefalopatia hipóxico-isquêmica, incluindo escores baixos de Apgar, pH baixo em artéria umbilical, convulsões neonatais e encefalopatia, são inespecíficos e podem ocorrer na ausência de lesão cerebral por hipóxica-isquêmica ou sequelas neurológicas de longo prazo (ENK; JORNADA JUNIOR, 2013).

Em 1996, a *American Academy of Pediatrics* e o *American College of Obstetrics and Gynecology* publicaram o primeiro consenso, que incluiu os seguintes critérios: (a) acidose metabólica profunda (pH <7,0) no sangue da artéria umbilical; (b) Apgar com pontuação ≤ 3 por mais de 5 minutos; (c) encefalopatia neonatal; (d) comprometimento de vários órgãos e sistemas. O segundo consenso foi aprovado pela *International Cerebral Palsy Task Force* em 1999 e incluiu 3 critérios essenciais e 5 critérios adicionais. Os critérios essenciais foram os seguintes: (a) acidose metabólica na amostra precoce de sangue fetal (pH <7,0 e déficit de base ≥ 12 mmol/L); (b) encefalopatia moderada ou grave; (c) paralisia cerebral do tipo espástica, quadriplégica, discinética ou mista. Os 5 critérios adicionais foram: (a) evento hipóxico “sentinela”; (b) alterações graves na frequência cardíaca fetal; (c) escore de Apgar <6 além do quinto minuto de vida; (d) disfunção orgânica multissistêmica; (e) evidência precoce de alteração em exames de imagem. O terceiro consenso foi desenvolvido pelo *American College of Obstetrics and Gynecology* em 2002, incluindo 4 critérios essenciais e 5 critérios adicionais. Os critérios essenciais foram os seguintes: (a) acidose metabólica (pH <7,0 e déficit de base ≥ 12 mmol/L) em amostra da artéria umbilical; (b) encefalopatia moderada ou grave; (c) paralisia cerebral do tipo espástica, quadriplégica ou discinética; (d) exclusão de outras etiologias. Os 5 critérios adicionais foram: (a) evento hipóxico “sentinela”; (b) mudanças abruptas na frequência cardíaca fetal; (c) escore de Apgar ≤ 3 além do quinto minuto de vida; (d) início de envolvimento multissistêmico dentro de 72 horas do nascimento; (e) exames de imagem precoces alterados. O alicerce dos três consensos é a presença de acidose metabólica grave (pH <7,0 e déficit de base ≥ 12 mmol/L) ao nascer em um recém-nascido com sinais iniciais de encefalopatia moderada ou grave. Tanto o sangue arterial quanto o sangue venoso do cordão umbilical deve ser obtido porque o primeiro reflete o estado fetal mais diretamente enquanto o último reflete a troca uteroplacentária de oxigênio (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014; CRUZ, 2008).

Ressalta-se que o uso único do escore de Apgar para o diagnóstico de asfixia perinatal é falho. A idade gestacional influencia o escore de Apgar, havendo correlação significativa

entre a idade gestacional e os escores de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, ou seja, quanto mais prematuro for o recém-nascido, maior a probabilidade de apresentar escores de Apgar baixos com pH arterial de sangue de cordão umbilical dentro de uma faixa de normalidade. Da mesma forma, o uso da gasometria de sangue de cordão umbilical como único critério para o diagnóstico de asfixia perinatal também não é confiável, sendo necessário a presença de outros sinais para haver a suspeita de asfixia perinatal, como disfunção orgânica multissistêmica e manifestações neurológicas (PROCIANOY; SILVEIRA, 2017).

4.1.7.2 Exames complementares

Determinar se um evento hipóxico-isquêmico agudo contribuiu para a encefalopatia neonatal é desafiador, uma vez que não existe um exame padrão-ouro que diagnostique a condição. Dessa maneira, o diagnóstico requer uma busca de potenciais etiologias, sendo necessária uma avaliação abrangente que contenha uma verificação do estado clínico neonatal e a consideração de todos os fatores que potencialmente contribuem para a encefalopatia neonatal, incluindo história médica materna, antecedentes obstétricos, fatores intraparto e patologias placentárias (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015; REGO; ANCHIETA, 2005).

Alguns marcadores podem ser úteis para determinar a probabilidade de que um evento hipóxico-isquêmico agudo periparto ou intraparto tenha contribuído para o desenvolvimento de encefalopatia neonatal. Amostras de sangue poderão ser colhidas para determinar o pH e o déficit de base do sangue de cordão umbilical. A presença de oligúria, cardiomiopatia ou testes anormais de função hepática podem sugerir um evento hipóxico-isquêmico global. Exames de imagem pode fornecer informações sobre o tipo e tempo de lesão cerebral. O exame macroscópico e histológico do cordão umbilical e da placenta pode fornecer evidência de uma possível causa, tal como uma lesão vascular placentária ou infecção, ou trombose de cordão umbilical. Alterações metabólicas, odores incomuns, características dismórficas e anomalias congênitas podem sugerir a presença de um erro inato de metabolismo ou desordem genética. Além disso, recomenda-se uma investigação da história materna e familiar completa, incluindo antecedentes de distúrbios tromboembólicos, perda prévia da gravidez, infecção materna e uso de drogas (MARTINELLO et al., 2017).

4.1.7.3 Marcadores bioquímicos

Em termos laboratoriais, o neonato apresentará modificações bioquímicas compatíveis com a agressão asfíxica por ele sofrida. Assim, podem estar presentes alterações eletrolíticas, de glicemia, acidose metabólica e respiratória, hipoxemia e distúrbios de coagulação. Uma chave para melhor orientar o raciocínio clínico é a identificação de marcadores bioquímicos precoces de lesão cerebral que podem ser usados para direcionar intervenções, avaliar os efeitos do tratamento e fornecer informações prognósticas (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; MARTINELLO et al., 2017).

Dessa forma, vários marcadores bioquímicos de lesão cerebral em sangue, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR) foram propostos, destacando-se o pH e lactato, a relação lactato/creatinina urinária, a proteína ligadora de cálcio S100B, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), enzima ubiquitina carboxi-terminal hidrolase L1 (UCHL-1), porção cerebral da creatina-quinase (CK-BB), enolase neurônio-específica (NSE), malondialdeído e citocinas pró-inflamatórias. Essas proteínas específicas do cérebro podem ser úteis como biomarcadores imediatos de gravidade da lesão cerebral, mas ainda precisam ser validadas independentemente em grandes estudos de coorte antes de estarem prontas para a implementação clínica na prática (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014; MARTINELLO et al., 2017). Destaca-se ainda a importância da punção líquórica para afastar a presença de meningite, verificar a pressão do líquido cefalorraquidiano e dosar a quantidade de proteínas, glicose e células, com ênfase na contagem de glóbulos vermelhos (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Percebe-se, portanto, que a ampla gama de marcadores mencionados indica que ainda não há um único exame laboratorial prático, facilmente disponível e acessível, que diagnostique, com certeza, a presença e a extensão da lesão neurológica na encefalopatia hipóxico-isquêmica e que possa ser empregado, com segurança, como índice prognóstico (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

4.1.7.4 Anormalidades placentárias

Apenas uma pequena fração de pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica (de 15% a 29%) tem um evento sentinela documentado, como descolamento prematuro de placenta, rotura uterina, prolapso do cordão ou distocia do ombro. Em recém-nascidos sem um evento sentinela, a análise macroscópica e histológica da placenta pode fornecer informações valiosas sobre a causa e o momento dos eventos adversos no útero. Por exemplo, as placentas com diminuição da maturação das vilosidades terminais estão associadas a lesões nas áreas de cobertura branca e zonas de fronteira e nos gânglios basais. A imaturidade das vilosidades coriônicas

da placenta aumenta a distância entre o sangue materno e fetal, reduzindo a difusão de oxigênio para o feto. Placentas com peso reduzido podem representar um ambiente intrauterino desfavorável devido à diminuição da perfusão uteroplacentária (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015).

4.1.7.5 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma (EEG) é um método de monitoramento eletrofisiológico que registra a atividade elétrica cerebral, sendo útil na avaliação de crianças asfixiadas. Os benefícios do EEG são que ele pode ser facilmente implementado à beira do leito logo após o nascimento e fornece uma medida em tempo real da função cerebral. A detecção de convulsões e a avaliação da resposta a anticonvulsivantes são outras funções úteis da realização do EEG no cenário clínico, principalmente porque muitas convulsões no recém-nascido não apresentam manifestações clínicas detectáveis. Um EEG normal é altamente preditivo de um resultado normal, ao passo que várias características anormais de EEG têm sido consistentemente associadas a anormalidades neurológicas ou a morte (AWAL et al., 2016).

O EEG convencional e o EEG de Amplitude Integrada (aEEG) funcionam bem na previsão do desfecho e no diagnóstico e classificação precoce da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica. No entanto, o EEG convencional não é um exame facilmente realizado ou disponível nas unidades neonatais. Nesse contexto, destaca-se a aplicabilidade do EEG de Amplitude Integrada, que usa apenas três sensores, dois parietais e um de referência, registrando-se uma derivação ou canal único. Ele pode ser utilizado durante as primeiras horas de vida do recém-nascido para detectar a presença de voltagem normal contínua, voltagem normal descontínua, supressão periódica, voltagem baixa contínua e de padrão isoeletrico, sendo um método confiável para monitorar o padrão de base da atividade cerebral, especialmente para o diagnóstico de anormalidade ou de anormalidade severa e para detectar descargas paroxísticas (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A presença de fases de supressão ou de depressão contínua ou o padrão isoeletrico do EEG de amplitude integrada com 6 horas de vida constitui o melhor índice preditor precoce de sequelas em longo prazo. A monitoração contínua do EEG de amplitude integrada também se mostra útil após 6 horas de vida, especialmente quando se avalia o tempo de recuperação da atividade de base e o início do estabelecimento do ciclo sono-vigília. Em recém-nascidos com EHI que não recebem tratamento neuroprotetor, a ausência de um traçado eletrocardiográfico

normal e/ou do ciclo sono-vigília após 24 a 48 horas de vida se associa fortemente a um prognóstico desfavorável. Dessa forma, a monitorização simplificada da atividade elétrica cerebral precoce (até 6 horas de vida) e/ou continuada ajuda a definir o prognóstico em longo prazo e a selecionar os pacientes com EHI que poderão se beneficiar de estratégias neuroprotetoras como a hipotermia terapêutica (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; MARTINELLO et al., 2017).

4.1.7.6 Diagnóstico por imagem

4.1.7.6.1 *Ultrassonografia craniana*

A ultrassonografia craniana tem sido amplamente utilizada na prática neonatal, pois é uma técnica de imagem conveniente, não invasiva, segura e rápida para visualizar o parênquima cerebral neonatal e o sistema ventricular de forma seriada e sem perturbar ou mover o paciente. A ultrassonografia craniana é útil para excluir anormalidades estruturais e para detectar calcificações e cistos, atrofia ou hemorragia cerebral. Exames sequenciais de ultrassons cranianos após um insulto hipóxico-isquêmico recente são úteis para avaliar a evolução da lesão e, em particular, para definir o padrão de lesões e o momento do início. Nos recém-nascidos afetados por formas graves de encefalopatia, este método de neuroimagem é capaz de detectar lesões do córtex e dos gânglios basais (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014). O exame, no entanto, não ilustra adequadamente os limites externos do córtex cerebral, nem é uma ferramenta sensível para identificar anormalidades mais sutis da substância branca, que podem ser detectadas pela ressonância magnética. O ultrassom craniano pode ser usado para detectar edema cerebral grave e seus achados incluem aumento da ecogenicidade com obliteração de sulcos e fissuras, desfocagem de outros marcos anatômicos, diminuição das pulsações arteriais e compressão dos ventrículos cerebrais (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; MARTINELLO et al., 2017).

4.1.7.6.2 *Tomografia computadorizada*

A tomografia computadorizada (TC) de crânio é mais sensível do que a ultrassonografia craniana para diagnosticar hemorragia intracraniana. O edema cerebral, identificado pela diminuição da atenuação da substância branca e dificuldade em distinguir matéria branca de matéria cinza, também pode ser reconhecido na TC de crânio. Outros achados podem incluir atrofia

cerebral, tamanho ventricular anormal e lesões graves de substância branca. No entanto, a matéria branca em um cérebro de recém-nascido a termo tem alto teor de água e, portanto, graus mais leves de edema e lesões na substância branca podem ser difíceis de detectar na TC de crânio. Além disso, a exposição à radiação é uma desvantagem da TC, particularmente quando usada para crianças pequenas (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014).

4.1.7.6.3 *Ressonância magnética*

A Ressonância Magnética é, sem dúvida, o exame que detecta com maior precocidade e sensibilidade as alterações do parênquima cerebral e da substância branca decorrentes da hipóxia-isquemia perinatais, sendo uma ferramenta útil para prever resultados a longo prazo. Comparado com Ultrassonografia Craniana e a Tomografia Computadorizada, a Ressonância Magnética pode visualizar lesões hipóxico-isquêmicas cerebrais com maior resolução, sensibilidade e especificidade, além de ter a vantagem de não expor o recém-nascido à radiação ionizante (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A ressonância magnética é o exame de escolha para confirmar o diagnóstico de EHI e acompanhar a evolução do quadro clínico, mostrando alto valor preditivo quanto a sequelas em longo prazo. No paciente com EHI, a ressonância magnética mostra, com maior frequência, alterações nos gânglios da base, tálamo, tratos corticoespinais, substância branca e córtex, embora a acurácia do resultado dependa da experiência de quem analisa a imagem. As lesões cerebrais podem ser detectadas com ressonância magnética próximo ao terceiro dia de vida e tornam-se mais evidentes e definidas nas duas semanas seguintes. Nos primeiros dias de vida, as alterações são bem discretas, mesmo nos casos de lesão cerebral significativa. Na tentativa de diagnosticar de forma mais precoce a localização e a extensão da lesão cerebral e de aperfeiçoar o seu valor diagnóstico e prognóstico, algumas técnicas especiais têm sido descritas, como a ressonância magnética por difusão e a ressonância magnética por espectroscopia (DOUGLAS-ESCOBAR; WEISS, 2015; MARTINELLO et al., 2017).

Um exame de ressonância precoce (dentro dos primeiros 5 dias de vida) pode não refletir a extensão real da lesão, embora possam ser observadas anormalidades na ressonância magnética por difusão. O exame precoce pode ser considerado em recém-nascidos mais graves, onde a interrupção do suporte intensivo é considerada ou onde a avaliação clínica sugere outras causas de encefalopatia (por exemplo, hemorragia subdural). Um prognóstico mais preciso pode ser obtido aos 7 a 10 dias de idade. Neonatos que desenvolvem sinais de encefalopatia hipóxico-isquêmica após um evento sentinela agudo (por exemplo, descolamento prematuro de placenta)

em geral mantêm lesões bilaterais e comumente simétricas dentro dos gânglios da base e tálamo e exibem uma aparência anormal no ramo posterior da cápsula interna. A anormalidade observada nessa região é um excelente preditor de desfecho neuromotor anormal. Um acometimento mais crônico da hipóxia-isquemia está associado a anormalidades corticais e subcorticais (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014; REYNOLDS, 2013).

4.1.8 Intervenções neuroprotetoras e terapêuticas

O manejo inicial de recém-nascidos asfixiados não tem como alvo imediato a sequência fisiopatológica que resulta em lesão cerebral hipóxico-isquêmica, mas sim visa evitar lesões resultantes de eventos secundários relacionados à hipóxia-isquemia. A identificação e tratamento precoce dos eventos mais comuns que podem agravar o dano cerebral e boas práticas de suporte intensivo demonstram ser essenciais para evitar ou reduzir a lesão cerebral em recém-nascidos asfixiados (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014). Portanto, tratando-se de intervenções neuroprotetoras, o primeiro passo é a intervenção pós-natal imediata; o segundo passo consiste nas medidas de suporte vital e o terceiro passo compreende as estratégias de neuroproteção com o objetivo de interromper a sequência de eventos de que decorre o dano neuronal (PROCIANOY; SILVEIRA, 2004).

A intervenção pós-natal imediata ocorre na sala de parto, onde é fundamental a reanimação efetiva e rápida do recém-nascido asfixiado. Os objetivos essenciais na reanimação são: minimizar a perda de calor inicial, colocando o recém-nascido em berço aquecido, secando-o e removendo rapidamente os campos úmidos, o que reduz o consumo de oxigênio; evitar a hipertermia, responsável por piora do prognóstico; estabelecer a respiração e expansão pulmonar através do posicionamento adequado do recém-nascido, uso de balão e máscara ou intubação orotraqueal; ventilar com oxigênio, tendo-se o cuidado de não promover hiperoxia e hipocapnia, que podem agravar a isquemia cerebral e liberação de radicais livres, ampliando o dano neurológico; manter um débito cardíaco adequado, realizando massagem cardíaca quando indicada, expansão volumétrica e uso de medicamentos como adrenalina e outros agentes inotrópicos, quando necessários (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004).

O segundo passo envolve as medidas de suporte vital, como a manutenção da oxigenação, perfusão e temperatura corporal, o manejo metabólico (glicose), balanço hidroeletrolítico (especialmente os íons cálcio, sódio e potássio) e equilíbrio ácido-básico. Além das medidas de suporte vital, o segundo passo envolve também medidas para minimizar o edema cerebral e

tratar as convulsões. A manipulação hídrica cuidadosa é fundamental para prevenir o edema cerebral, sendo necessário algum grau de restrição hídrica, sabendo-se que o recém-nascido que sofre uma agressão hipóxico-isquêmica tem predisposição à sobrecarga hídrica, principalmente em função da redução do débito urinário, secreção inapropriada do hormônio antidiurético ou por necrose tubular aguda (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004, 2017). Ressalta-se que em determinadas circunstâncias podem ocorrer situações de manejos terapêuticos opostos para tratar situações clínicas distintas como, por exemplo, quando há necessidade de restrição hídrica para prevenir a piora do edema cerebral em uma criança que está hipovolêmica. Nessa situação deve-se tomar a decisão mais adequada no momento (REGO; ANCHIETA, 2005).

O terceiro passo consiste em estratégia de neuroproteção, visando a interrupção da cascata de eventos que levam ao dano neuronal. Nessa situação, é válido lembrar que no cérebro neonatal vítima de dano hipóxico-isquêmico, a reoxigenação e reperfusão que se seguem à reanimação desencadeiam uma cascata neurotóxica que geralmente leva à morte neuronal, havendo entre o insulto inicial e o dano cerebral, uma janela de tempo que mostrou ser útil para iniciar tratamentos neuroprotetores. Nos últimos 20 anos, muitos esforços foram feitos para identificar terapias neuroprotetoras específicas capazes de bloquear ou reduzir os efeitos negativos da hipóxia-isquemia. No momento, a hipotermia representa o tratamento neuroprotetor de escolha para neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica resultante de asfixia perinatal, já que apenas esta terapia mostrou ter efeitos neuroprotetores em grandes estudos clínicos. Além dela, outras estratégias de neuroproteção são estudadas, como os agentes farmacológicos alopurinol, deferoxamina, topiramato, xenônio, melatonina, eritropoietina e magnésio, que contribuem para reduzir a lesão cerebral através de diferentes mecanismos de ação. Estes agentes parecem ser benéficos quando administrados sozinhos ou em combinação com hipotermia, mas estudos adicionais são necessários para confirmar sua eficácia neuroprotetora (ANTONUCCI; PORCELLA; PILLONI, 2014; PROCIANOY; SILVEIRA, 2004).

4.2 HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

A encefalopatia hipóxico-isquêmica ainda persiste como causa importante de mortalidade e morbidade em recém-nascidos. Até recentemente não havia nenhuma estratégia específica para prevenir a lesão cerebral em recém-nascidos a termo e prematuros tardios vítimas de asfixia perinatal, sendo seu tratamento resumido ao manejo das complicações e comorbidades,

na tentativa de minimizar danos (BINKOWSKI, 2013; TSUDA et al., 2017). O “manejo clássico” do recém-nascido gravemente acometido por asfixia inclui medidas de suporte ventilatório, oxigenação adequada, estabilização hídrica, hemodinâmica e metabólica e controle de convulsões e quadros infecciosos subjacentes. Nos últimos anos intensificaram-se as pesquisas e o uso de estratégias de neuroproteção, com o objetivo de reduzir os efeitos das lesões hipóxico-isquêmicas na morbidade e na mortalidade desses pacientes (ENK; JORNADA JUNIOR, 2013).

É nesse contexto que o uso da hipotermia como estratégia neuroprotetora ganha destaque. Nas últimas décadas, foram realizados estudos que indicaram que a diminuição da temperatura corpórea em 3 a 5 °C em relação à temperatura basal reduz a lesão cerebral e melhora a função neurológica após a asfixia (YOSHIDA; KREBS, 2013). O interesse em seu uso como agente terapêutico, no entanto, remonta a vários milênios quando foi recomendada no papiro de Edwin Smith – texto de medicina da antiguidade egípcia reconhecido como o mais antigo tratado de cirurgia traumática conhecido na atualidade – cerca de 5000 anos atrás. Também, Hipócrates recomendou o uso de gelo e neve no controle de hemorragias em feridas, e o resfriamento total do corpo chegou a ser utilizado no tratamento de tétano no quarto e quinto século antes de Cristo. (KARNATOVSKAIA; WARTENBERG; FREEMAN, 2014).

Sabe-se atualmente que o uso da hipotermia terapêutica melhora o desfecho neurológico em uma variedade de cenários clínicos, como pós parada cardiorrespiratória, lesão cerebral por trauma, lesão da medula espinhal, e tem sido usado em outras doenças, onde também provou ser útil, como no acidente vascular cerebral e insuficiência hepática aguda (GONZÁLEZ-IBARRA; VARON; LÓPEZ-MEZA, 2011). Já o efeito protetor da hipotermia na asfixia perinatal foi observado primeiramente em meados dos anos cinquenta e há mais de uma década surgiram, inicialmente, evidências experimentais e, posteriormente, estudos clínicos de boa qualidade sugerindo que a hipotermia terapêutica reduz a lesão cerebral e melhora o desfecho neurológico de recém-nascidos após insulto hipóxico-isquêmico (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

Diante dessa busca por estratégias de neuroproteção, resultados de grandes ensaios clínicos randomizados indicam que a hipotermia terapêutica, tanto no resfriamento seletivo da cabeça quanto no resfriamento total do corpo, reduz a incidência de óbito e incapacidade grave após a encefalopatia neonatal, não sendo possível determinar um método preferível ao outro (JACOBS et al., 2013). Há de se notar, no entanto, que embora a hipotermia seletiva não seja inferior ao resfriamento total no seu benefício terapêutico, torna-se mais difícil realizar exames

à beira do leito – como a ultrassonografia craniana e o eletroencefalograma – quando o resfriamento seletivo da cabeça é utilizado. Por causa disso, estudos recentes perceberam uma diminuição progressiva da utilização da hipotermia seletiva da cabeça (TSUDA et al., 2017).

A hipotermia terapêutica iniciada dentro de 6 h de nascimento é recomendada desde 2010 como padrão de tratamento para recém-nascidos de 36 semanas ou mais de gestação e com 1.800 gramas ou mais de peso ao nascer que apresentem encefalopatia neonatal moderada a grave (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015; TSUDA et al., 2017). A hipotermia terapêutica é a primeira estratégia neuroprotetora testada em seres humanos por meio de estudos clínicos randomizados, controlados e com grande poder amostral. Atualmente, pode-se afirmar que esse seja o tratamento de escolha para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave, desde que sejam obedecidos protocolos claramente definidos e que seja administrada nas instituições com recursos para tratamento multidisciplinar e acompanhamento longitudinal (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; WYCKOFF et al., 2015).

4.2.1 Critérios de seleção e metodologia

A Associação Americana do Coração, em sua mais recente diretriz para Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento Cardiovascular de Emergência, já aconselha o uso da hipotermia terapêutica em sua seção relativa à reanimação neonatal. Há a recomendação de que bebês nascidos com mais de 36 semanas de gestação com encefalopatia hipóxico-isquêmica de leve a moderada recebam hipotermia terapêutica. Reforça, ainda, a recomendação de obedecer a protocolos claramente definidos, similares aos utilizados em grandes ensaios clínicos já publicados (WYCKOFF et al., 2015).

No Brasil, de forma geral, os critérios de seleção do recém-nascido candidato a hipotermia terapêutica devem seguir as recomendações constantes no site da Sociedade Brasileira de Pediatria e do ILCOR (*International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation*) (PROCIANOY, 2012; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015). Há descrita, inclusive, recomendação formal no Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria quanto ao uso de hipotermia terapêutica, quando se analisa a decisão de continuar ou interromper os procedimentos após 10 minutos de reanimação em recém-nascidos com 34 semanas ou mais com assistolia. O Programa considera que tal decisão precisa ser individualizada, levando-se em conta algumas variáveis, como a disponibilidade de cuidados intensivos neonatais, incluindo a hipotermia terapêutica e qual foi a causa e a duração da agressão hipóxico-isquêmica (ALMEIDA; GUINSBURG, 2016).

Embora haja clara evidência científica, ainda são poucos os serviços que contam com um protocolo de hipotermia terapêutica em recém-nascidos em território nacional. Basear-se em protocolos específicos permite a atuação de forma planejada, documentando procedimentos, sedimentando e avaliando as práticas e padrões de trabalho. Dessa forma, levando-se em conta a recomendação de basear-se em grandes ensaios clínicos, são descritos nos quadros 3 e quadro 4 os cinco principais ensaios clínicos randomizados já publicados. São elencados os métodos, como tipo de resfriamento e duração, assim como temperaturas alvo e critérios de inclusão.

De maneira geral, embora com pequenas variações, percebe-se que os critérios determinantes de inclusão são similares entre os estudos. Em resumo, os pacientes que nascem com 36 semanas ou mais de gestação e que desenvolvem encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave tornam-se elegíveis para hipotermia terapêutica. O tratamento deve ser iniciado dentro de até 6 horas após o nascimento e deve continuar por 72 horas com uma temperatura central alvo de cerca de 33,5 a 34,5 °C com um retorno lento à temperatura normal ao longo de pelo menos 4 horas (CHIANG; JONG; LIN, 2017; ENK; JORNADA JUNIOR, 2013).

Quadro 3 - Resumo dos grandes ensaios clínicos randomizados

Ensaio clínico (Autor, Ano)	Participantes	Métodos		Temperatura		
		Hipotermia : Controles (n)	Tipo	Duração (h)	Alvo (°C)	Via (E ou R)
Cool-Cap (GLUCKMAN et al., 2005)	116 : 118	Seletivo	72	34-35	R	≤ 0,5
NICHD (SHANKARAN et al., 2005)	102 : 106	Total	72	33,5	E	0,5
TOBY (AZZOPARDI et al., 2009)	163 : 162	Total	72	33-34	R	≤ 0,5
neo.nEURO.network (SIMBRUNER et al., 2010)	53 : 58	Total	72	33-34	R	≤ 0,5
ICE (JACOBS, 2011)	110 : 111	Total	72	33-34	R	0,25

Seletivo: resfriamento seletivo da cabeça; Total: resfriamento total do corpo;
Via: local de aferição da temperatura; E: esofágica; R: retal.

Fontes: (BINKOWSKI, 2013; CHIANG; JONG; LIN, 2017)

Quadro 4 - Resumo dos critérios de inclusão dos grandes ensaios clínicos randomizados

Ensaio clínico	Critérios de inclusão			
	Idade gestacional (semanas)	Início (h)	Evidência de evento hipóxico-isquêmico perinatal agudo (gasometria coletada dentro de 60 minutos de nascimento)*	Encefalopatia
Cool-Cap	≥ 36	≤ 6	Escore de Apgar ≤ 5 em 10 minutos <i>ou</i> reanimação ≥ 10 minutos <i>ou</i> acidose grave (pH < 7,0 ou déficit de base ≥ 16 mmol/L)	Critérios clínicos e alterações no aEEG
NICHD	≥ 36	≤ 6	(1) acidose grave (pH < 7,0 ou déficit de base ≥ 16 mmol/L) <i>ou</i> (2) um evento agudo (desaceleração tardia ou variável, prolapso de cordão, rotura de cordão, rotura uterina, trauma materno, hemorragia, ou parada cardiorrespiratória) <i>mais</i> Apgar ≤ 5 em 10 minutos <i>ou</i> ventilação mecânica ≥ 10 minutos	Critérios clínicos
TOBY	≥ 36	≤ 6	Apgar ≤ 5 em 10 minutos <i>ou</i> reanimação ≥ 10 minutos <i>ou</i> acidose grave (pH < 7,0 ou déficit de base ≥ 16 mmol/L)	Critérios clínicos e alterações no aEEG
neo.nEURO.net work	≥ 36	≤ 6	Apgar < 5 em 10 minutos <i>ou</i> reanimação ≥ 10 minutos <i>ou</i> acidose grave (pH < 7,0 ou déficit de base > 16 mmol/L)	Critérios clínicos e alterações no aEEG
ICE	≥ 35	≤ 6	≥ 2 dos seguintes: Apgar ≤ 5 em 10 minutos <i>ou</i> ventilação mecânica ≥ 10 minutos <i>ou</i> acidose grave (pH < 7,0 ou déficit de base ≥ 12 mmol/L)	Critérios clínicos

Critérios clínicos: presença de um ou mais sinais em pelo menos três das seis características seguintes: nível de consciência, atividade espontânea, postura, tônus, reflexos primitivos (sucção ou Moro), e sistema nervoso autônomo (pupila, frequência cardíaca, ou respiração).

aEEG: eletroencefalograma de amplitude integrada;

* Uma amostra de sangue de cordão umbilical ou outro local durante as primeiras horas após o nascimento.

Fontes: (BINKOWSKI, 2013; CHIANG; JONG; LIN, 2017)

4.2.2 Quem é elegível para a terapia

De acordo com as recomendações contidas no protocolo desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Pediatria, estão indicados os recém-nascidos com idade gestacional maior do que 35 semanas, peso de nascimento maior que 1.800 gramas e que tenham menos de seis horas de vida e que preencham ambos os seguintes critérios: evidência de asfíxia perinatal e evidência de encefalopatia moderada a severa antes de 6 horas de vida. A evidência de asfíxia perinatal pode ser dada com achados de gasometria arterial de sangue de cordão ou na primeira hora de vida (pH < 7,0 ou BE < -16) ou história de evento agudo perinatal (descolamento abrupto de

placenta, prolapso de cordão) ou escore de Apgar de 5 ou menos no décimo minuto de vida ou necessidade de ventilação além do décimo minuto de vida. A evidência de encefalopatia moderada a severa é dada com achados de convulsão, alterações no nível de consciência, atividade espontânea, postura, tônus, reflexos e sistema autonômico (os critérios de Sarnat apresentados no quadro 3 são úteis para essa avaliação) (PROCIANOY, 2012; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015). Os critérios de exclusão são semelhantes nos diversos protocolos de ensaios clínicos realizados, sendo, em geral idade superior a seis horas de vida, cromossomopatias e malformações congênitas maiores ou ainda grave restrição de crescimento intrauterino (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

4.2.3 Metodologia e equipamentos

O tratamento com hipotermia terapêutica consiste em uma redução controlada da temperatura do recém-nascido seguida por um período de manutenção e posterior reaquecimento. Para maior efetividade, o resfriamento deve começar o mais rápido possível, com menos de 1 hora de nascimento e obrigatoriamente dentro de 6 horas de vida. Alguns pacientes atingem a temperatura alvo de forma passiva, apenas com a não realização de aquecimento na sala de parto e transporte para a UTI neonatal. Porém, caso apresente temperatura central acima do alvo, a hipotermia deve ser induzida ativamente (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A redução da temperatura corpórea pode ser obtida de forma ativa com o uso de colchões térmicos servocontrolados, sendo essa a forma mais eficiente de alcançar um ajuste adequado e evitar grandes variações de temperatura. Como opções seguras, porém, mais trabalhosas, encontram-se os colchões com sistema de água circulante, mas com ajuste manual da temperatura, ou os métodos de resfriamento artesanais por meio da utilização de ar-condicionado, da aplicação de compressas frias ou pacotes de gelo resfriados (*gelpacks*) próximos à superfície corporal do recém-nascido. Todos os métodos de resfriamento exigem uma monitorização contínua e rigorosa da temperatura, seja ela retal ou esofágica. O sucesso do método de resfriamento artesanal depende do trabalho continuado das equipes de enfermagem e médica para evitar oscilações importantes de temperatura central, devendo ela ser monitorada de forma contínua e registrada em prontuário regularmente (REYNOLDS, 2013; YOSHIDA; KREBS, 2013).

A comparação entre os estudos que utilizaram a hipotermia leve (temperatura central maior que 34 °C) e moderada (temperatura central entre 32 e 34 °C) mostrou que recém-nascidos submetidos a hipotermia moderada têm menor risco de morte, sequelas neurológicas, atraso

cognitivo ou psicomotor e paralisia cerebral, comparados aos que receberam o resfriamento leve (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012). Dessa forma, os diversos protocolos estabelecem uma temperatura alvo, entre 33,5 e 34,5 °C, que deve ser obtida o mais rápido possível, de preferência dentro de 1 hora do início do resfriamento. Uma vez atingida a temperatura alvo, ela deve ser mantida por 72 horas. Se houver oscilação da temperatura para fora dos limites de 33,5 a 34,5 °C devem ser utilizados os métodos de resfriamento ou aquecimento (berço aquecido, incubadora, colchão com fluxo de água, *icepacks/gelpacks*) (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; REYNOLDS, 2013).

Recomenda-se jejum durante o procedimento e o paciente deve ser mantido sob monitoração cardíaca, com oximetria de pulso e controle rigoroso da diurese e da pressão arterial. Devem ser oferecidas medidas de suporte ventilatório e hemodinâmico de acordo com o quadro clínico apresentado pelo paciente, não sendo obrigatório que o paciente esteja em ventilação invasiva para realizar a hipotermia. Recomenda-se analgesia com opioide e tratamento de convulsão clínica ou eletroencefalográfica. A utilização da escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) auxilia na avaliação da dor em recém-nascidos (quadro 5). O uso profilático de fenobarbital não é recomendado, pois não há consenso na literatura sobre essa indicação (YOSHIDA; KREBS, 2013).

Quadro 5 - Escala NIPS para avaliação da dor em recém-nascido

Parâmetros	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Respiração	Relaxada	Diferente do basal	-
Braços	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
Pernas	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
Estado de consciência	Dormindo / calmo	Desconfortável	-

NIPS – *Neonatal Infant Pain Scale*

Significados: 0 = ausência de dor; 1-2 = dor fraca; 3-5 = dor moderada; 6-7 = dor forte

Fonte: MOTTA, 2013

O reaquecimento deve ser iniciado 72 horas após o início da hipotermia. O aumento da temperatura corpórea deve ser lento (aproximadamente de 0,2 a 0,5 °C por hora) até que seja atingida temperatura entre 36,5 e 37 °C. Como método de aquecimento podem ser usados o

aquecedor próprio do berço ou colchão térmico. O controle contínuo da temperatura central com o registro da temperatura a cada 60 minutos deve ser realizado até 24 horas após o término do reaquecimento para prevenir a hipertermia de rebote (CHIANG; JONG; LIN, 2017; YOSHIDA; KREBS, 2013).

Caso não haja condições de fazer a hipotermia na unidade em que o paciente se encontra, sendo necessário transporte até centro capacitado, deve-se ressaltar a necessidade de monitorização frequente da temperatura corporal, evitando-se sempre a hipertermia, que agrava a lesão cerebral. Além disso, o transporte deve ser realizado dentro das primeiras 6 horas de vida. (CHIANG; JONG; LIN, 2017).

4.2.4 Implementação e cuidados

4.2.4.1 Manejo clínico durante a hipotermia terapêutica

Uma monitorização clínica e laboratorial cuidadosa é essencial em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Alguns recursos podem ser úteis para atingir tal objetivo, como o cateterismo umbilical arterial e venoso para extração de sangue, monitorização da pressão arterial e administração de dieta e o cateterismo urinário para medições de produção de urina. É recomendada monitorização completa, incluindo frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, temperatura e saturação periférica de oxigênio. A monitorização da temperatura central com sonda esofágica ou retal deve continuar até que a fase de reaquecimento esteja completa a fim de evitar a hipertermia (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; MOSALLI, 2012).

A avaliação neurológica pelos critérios de Sarnat deve ser realizada e documentada diariamente durante pelo menos até uma semana após a hipotermia terapêutica. Convulsões sutis podem ser perdidas se a monitoração de eletroencefalografia/aEEG não for realizada. O momento em que os achados neurológicos se normalizaram e os reflexos normais do recém-nascido foram obtidos é importante para determinar o prognóstico a longo prazo e precisam ser bem documentados. No entanto, o impacto de sedativos ou medicamentos anticonvulsivantes também deve ser levado em consideração durante a avaliação neurológica, uma vez que esses medicamentos podem ter efeitos mais duradouros em recém-nascidos submetidos à hipotermia terapêutica (CHIANG; JONG; LIN, 2017; ERGENEKON, 2016).

Exames complementares são úteis e recomendados. A avaliação ecocardiográfica diária é útil para determinar as funções cardíacas e o tratamento de suporte, se necessário. A ressonância magnética de crânio é o exame de imagem de escolha para avaliar a distribuição de lesões e prováveis prognósticos, com informações mais precisas podendo ser obtidas 7 a 10 dias após o nascimento (REYNOLDS, 2013). A ultrassonografia craniana diária é necessária para o diagnóstico oportuno de possíveis hemorragias intracranianas que podem se prolongar durante a hipotermia terapêutica. As avaliações com Doppler cerebral são úteis para determinar o fluxo sanguíneo cerebral e excluir a trombose dos seios venosos (ERGENEKON, 2016; REYNOLDS, 2013). Avaliações adicionais são descritas nos tópicos a seguir.

4.2.4.1.1 *Sistema respiratório*

Não é necessário que o paciente esteja sob ventilação mecânica para aplicar a hipotermia. No entanto, é muito frequente que ela seja necessária em razão dos distúrbios do ritmo respiratório causados pelo quadro neurológico. Caso seja necessária a ventilação mecânica, a temperatura do gás umidificado dos circuitos deve ser a habitual, próxima dos 37 °C, pois o resfriamento do gás inalado pelo paciente pode facilitar o aparecimento de secreções espessas de vias aéreas e a obstrução da cânula traqueal (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Durante a hipotermia terapêutica, a taxa metabólica é reduzida de 5 a 8% quando a temperatura corporal diminui em 1 °C, e a produção de CO₂ também diminui. A cada redução em 1 °C na temperatura central, o pH aumenta em 0,015, e PCO₂ e PO₂ diminuem 4% e 7%, respectivamente (CHIANG; JONG; LIN, 2017). Dessa forma, manter os valores normais dos gases no sangue é muito importante para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Os níveis extremos de oxigênio ou dióxido de carbono são prejudiciais para o cérebro já prejudicado. Hipocarbica (ou hipocapnia), particularmente PCO₂ < 35 mmHg, e hiperoxemia (PO₂ > 200 mmHg) mostraram aumentar a lesão neuronal em recém-nascidos asfíxiados e devem ser evitados (ERGENEKON, 2016).

Reforça-se que a hiperventilação é um erro comum, principalmente durante a ressuscitação e o transporte. Espera-se que baixas pressões inspiratórias (12 a 14 cmH₂O) e taxas (10 a 20 / min) possam ser suficientes para uma ventilação efetiva (CHIANG; JONG; LIN, 2017; MOSALLI, 2012; REYNOLDS, 2013).

4.2.4.1.2 *Sistema cardiovascular*

Nos recém-nascidos submetidos à hipotermia, a lentificação da frequência cardíaca é comum, observando-se um padrão de bradicardia sinusal, que raramente necessita de qualquer abordagem específica, com exceção da monitorização cardíaca contínua. A 33,5 °C, a frequência cardíaca média é de aproximadamente 80 a 100 batimentos por minuto (bpm) e ocorre variação em 15 bpm a cada 1 °C de mudança de temperatura (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; MOSALLI, 2012).

Ocorre também uma diminuição do débito cardíaco, devido tanto à queda da frequência cardíaca quanto da taxa metabólica. Portanto, a pressão arterial e a perfusão periférica precisam ser monitoradas de perto durante a hipotermia terapêutica e o suporte circulatório deve ser fornecido conforme necessário. A monitorização contínua da pressão arterial, a avaliação do tempo de enchimento capilar e o débito urinário são os métodos mais utilizados, havendo ainda a recomendação de avaliar o quadro cardiocirculatório com a realização de ecocardiografia funcional (CHIANG; JONG; LIN, 2017). Recomenda-se que a pressão arterial média deva ser mantida entre 40 e 60 mmHg (ERGENEKON, 2016; REYNOLDS, 2013). Se o recém-nascido apresentar hipotensão, deve-se primeiro corrigir cautelosamente a hipovolemia porque o excesso de líquido pode exacerbar o edema cerebral. Em caso de contratilidade miocárdica reduzida, a dobutamina é indicada; se ocorre hipotensão, mas não hipovolemia ou contratilidade fraca, recomenda-se a dopamina (CHIANG; JONG; LIN, 2017).

Os biomarcadores como a Troponina Cardíaca I, creatinofosfoquinase fração MB (CPK-MB), o péptido natriurético tipo B (BNP) são parâmetros adicionais que podem ser avaliados durante o tratamento. Tanto a troponina quanto o CPK-MB aumentam com a encefalopatia hipóxico-isquêmica, dependendo da extensão da lesão no coração e depois diminuem gradualmente, podendo significar o efeito cardioprotetor da hipotermia terapêutica (ERGENEKON, 2016). Deve-se lembrar, entretanto, que uma vez iniciado o resfriamento, há vasoconstrição periférica, aumentando a dificuldade para coletar amostras de sangue para exames laboratoriais e conseguir acessos venosos periféricos (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

4.2.4.1.3 *Manejo hematológico*

Um dos efeitos da hipotermia no sistema hematológico é a hiperviscosidade, podendo ainda levar à plaquetopenia e aumentar o risco de sangramento e de coagulação intravascular disseminada, principalmente se os níveis de temperatura oscilam de forma mais próxima a valores em torno de 32 °C ou menos. Dessa forma, a monitorização hematológica frequente é

obrigatória para o controle da anemia e do número de plaquetas, recomendando-se mantê-las acima de $50.000/\text{mm}^3$ (ERGENEKON, 2016; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

4.2.4.1.4 *Fluidos, eletrólitos e nutrição*

O manejo metabólico deve ser cuidadosamente monitorado em neonatos asfíxiados. Uma vez que pode ocorrer desenvolvimento de necrose tubular aguda e o excesso de líquidos pode levar a edema cerebral, recomenda-se uma restrição hídrica inicial de 40 a 60 mL/kg/dia. Tal aporte deve ser avaliado de modo contínuo de acordo com o quadro clínico, medidas de creatinina, eletrólitos, peso diário e débito urinário. Recomenda-se o uso de sonda uretral de demora para controle preciso do débito urinário (CHIANG; JONG; LIN, 2017; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

Hiponatremia dilucional pode ocorrer como resultado da retenção hídrica devido a lesão renal, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) ou como resultado de disfunção tubular. A hipotermia terapêutica pode causar alterações no potássio intracelular, que será revertida durante o reaquecimento, exigindo acompanhamento próximo e gerenciamento cuidadoso. Hipocalcemia e hipomagnesemia são comuns em neonatos asfíxiados e podem reduzir o limiar de convulsão (CHIANG; JONG; LIN, 2017). Assim, os eletrólitos devem ser monitorados regularmente e mantidos no intervalo de normalidade, exceto para o nível de magnésio, que pode ser mantido dentro do limite superior de normalidade. O monitoramento de eletrólitos é recomendado a cada 8-12 horas durante as primeiras 24-48 horas (ERGENEKON, 2016; MOSALLI, 2012).

A hipoglicemia pode resultar em lesão cerebral, com concentrações séricas de glicose abaixo de 40 mg/dL podendo agravar a gravidade da lesão cerebral. Portanto, é fundamental a monitoração frequente da glicemia, a fim de manter o paciente normoglicêmico durante o tratamento (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; REYNOLDS, 2013).

Devido a um risco aumentado de enterocolite necrotizante, a nutrição enteral é geralmente adiada e introduzida com cautela na fase de reaquecimento. A nutrição parenteral total deve ser estabelecida até que haja estabilidade hidroeletrólítica e a nutrição enteral completa possa ser instituída. Alguns estudos e protocolos recomendam a introdução precoce da nutrição parenteral, com 24 a 48 horas de vida (ERGENEKON, 2016). Assim, quando apropriada, a alimentação entérica mínima poderá ser iniciada com leite materno ordenhado ou leite humano do banco, desde que clinicamente estável e devendo-se ter atenção com sinais clínicos ou radiológicos de enterocolite (REYNOLDS, 2013).

4.2.4.1.5 *Manejo da dor*

Os recém-nascidos submetidos à hipotermia terapêutica estão sujeitos a estresse e dor, e isso pode se opor ao impacto de neuroproteção da hipotermia terapêutica. Assim, é altamente recomendável proporcionar sedação e analgesia adequadas durante a hipotermia terapêutica (ERGENEKON, 2016).

Ao contrário dos adultos, os recém-nascidos podem não apresentar os sinais clássicos de dor, podendo esta passar despercebida. Por causa disso, alguns achados indiretos, como o aumento da frequência cardíaca devido ao aumento das catecolaminas, podem fornecer pistas para reconhecer o estresse e a dor em recém-nascidos. A avaliação da dor por meio de escalas validadas pode ser útil para avaliação e ajuste da dose da medicação analgésica (ERGENEKON, 2016; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

A indicação de opioides, morfina ou fentanil em infusão contínua, simultânea ao período de resfriamento, é obrigatória durante o período de vigência do tratamento, mesmo que o paciente não esteja em ventilação mecânica. É válido ressaltar que durante a hipotermia pode haver diminuição da função hepática, comprometendo o metabolismo do opioide e promovendo seu acúmulo. Assim, deve-se sempre iniciar com doses baixas e evitar aumentar em excesso a dose do analgésico durante a hipotermia (CHIANG; JONG; LIN, 2017; MOSALLI, 2012).

4.2.4.1.6 *Metabolização de drogas*

Após a asfixia perinatal é comum que ocorra lesão hipóxica do fígado e rins, o que pode afetar a depuração de drogas por esses órgãos. A hipotermia terapêutica também causa retardo no metabolismo de drogas como fenobarbital, morfina e vecurônio pelo fígado devido aos seus efeitos nos sistemas enzimáticos do citocromo p450. Não há consenso sobre doses ou intervalos de dosagem em relação a esses medicamentos durante a hipotermia terapêutica, porém a literatura sugere acompanhamento cuidadoso dos efeitos tóxicos (ERGENEKON, 2016).

4.2.4.1.7 *Controle de infecções*

A infecção pode ser uma das causas da asfixia perinatal, resultando em encefalopatia hipóxico-isquêmica. Portanto, quase todos os recém-nascidos diagnosticados com encefalopatia hipóxico-isquêmica iniciam terapia antibiótica empírica se a causa da asfixia não for clara.

Por outro lado, a hipotermia é conhecida por causar algum grau de imunossupressão com disfunção e diminuição do número de leucócitos. O fato de que a hipotermia terapêutica também causa depuração tardia de certos medicamentos, incluindo a gentamicina, requer cautela durante o manejo antibiótico. Assim, se a escolha antibiótica empírica for Gentamicina, deve-se estender o intervalo entre as doses para 36 horas. Outra possibilidade é a associação de Cefotaxima associada a Ampicilina. Deve também ter em mente que há atraso na resposta de citocinas, incluindo a IL-6 durante a hipotermia terapêutica, resultando em elevação tardia da proteína C reativa até por 80 horas, o que pode deixar o médico relutante em parar a antibioticoterapia (ERGENEKON, 2016).

4.2.4.1.8 *Monitorização e manejo de convulsões*

Há evidências de que convulsões podem causar danos adicionais ao cérebro do recém-nascido asfíxiado, sendo de comum aparecimento nos dois primeiros dias de vida (CHIANG; JONG; LIN, 2017). Dessa forma, recomenda-se que todos os recém-nascidos submetidos ao resfriamento devam ter um monitoramento contínuo da atividade elétrica cerebral, através de EEG convencional ou EEG de Amplitude Integrada (aEEG), pois as convulsões subclínicas são comuns e podem ser a única evidência de atividade elétrica anormal se o bebê estiver relaxado ou mesmo após uma terapia anticonvulsivante (REYNOLDS, 2013). O manejo farmacológico das convulsões varia entre os diversos protocolos, sendo fenobarbital o fármaco de primeira escolha, seguido pela fenitoína ou midazolam e, eventualmente, pela lidocaína (MARTINELLO et al., 2017; REYNOLDS, 2013).

4.2.4.1.9 *Cuidados com a pele*

Os cuidados com a pele são essenciais devido à redução de sua perfusão durante a hipotermia, aliada à possibilidade de edema periférico e ao risco de necrose gordurosa subcutânea. A necrose de gordura subcutânea geralmente aparece na primeira semana de vida (após o término da hipotermia terapêutica) e é uma condição que gera dor e cicatrizes, podendo causar hipercalcemia refratária que resulta, por vezes, em nefrocalcinose. Dessa forma, a hidratação da pele, a mudança frequente de decúbito e o exame detalhado são fundamentais para evitar necrose, inflamação e infecção cutânea (CHIANG; JONG; LIN, 2017; ERGENEKON, 2016; GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; REYNOLDS, 2013).

4.2.5 Seguintos clínicos publicados

Antes da era da hipotermia terapêutica, os resultados dos desfechos de crianças com asfixia perinatal aguda e/ou encefalopatia neonatal observaram que, em crianças com encefalopatia moderada, a taxa de incapacidade variava de 6% a 21% e entre crianças com encefalopatia grave de 42% para 100% (NATARAJAN; PAPPAS; SHANKARAN, 2016). Mais recentemente, revisões sistemáticas e estudos de metanálise têm mostrado que o uso da hipotermia terapêutica diminui a mortalidade e melhora o prognóstico em longo prazo com relação ao neurodesenvolvimento dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

Conforme revisão sistemática publicada por Shah (2010), até outubro de 2010, existiam 31 relatos na literatura sobre o uso da hipotermia terapêutica no período neonatal, dos quais três estudos retrospectivos, quatro séries de casos, quatro coortes prospectivas e 20 publicações relativas a 14 ensaios clínicos, dos quais um ainda não publicado. Dessa forma, 13 ensaios clínicos, com 1.440 neonatos, constituíam a base existente até o momento para analisar a eficácia e a segurança do procedimento. Desses 13 estudos, seis usaram hipotermia seletiva de cabeça e sete aplicaram o resfriamento no corpo todo do paciente para atingir hipotermia leve ($> 34\text{ }^{\circ}\text{C}$, em 5 estudos) ou moderada ($\leq 34\text{ }^{\circ}\text{C}$, em 8 estudos), sendo o procedimento iniciado até 6 horas de vida. Um desses estudos manteve a hipotermia por 48 horas, já os outros 12, mantiveram-na por 72 horas. O reaquecimento foi passivo ou seguiu a velocidade de $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por hora (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012).

O principal desfecho avaliado em seis desses 13 estudos foi a presença de óbito ou sequelas neurológicas até os 18 meses de vida (com 979 pacientes). Os recém-nascidos submetidos à hipotermia terapêutica mostraram uma redução de 36% no risco desse desfecho desfavorável com 18 meses de vida, sendo necessário tratar sete neonatos com EHI grave com hipotermia, para evirar um caso de morte ou sequelas moderadas a graves. O autor concluiu que a hipotermia apresenta uma eficácia alta, se aplicada com os critérios e os métodos utilizados nos ensaios clínicos publicados. Além disso, ao se avaliar cada desfecho isoladamente, ao final de 12 a 18 meses, observou-se haver redução significativa do risco de mortalidade, sequelas do desenvolvimento neurológico, paralisia cerebral, deficiência visual grave, atrasos cognitivo e psicomotor nos recém-nascidos submetidos à hipotermia, comparados aos controles (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; SHAH, 2010).

Em 2013, uma revisão sistemática publicada pela Cochrane reforçou o benefício da hipotermia terapêutica em recém-nascidos a termo e pré-termo tardio com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados nesta revisão, compreendendo 1.505 recém-nascidos com encefalopatia moderada a grave e evidência de asfixia durante o parto. A revisão concluiu que a hipotermia terapêutica resultou em uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente importante no resultado combinado de mortalidade ou atraso grave do neurodesenvolvimento aos 18 meses (JACOBS et al., 2013; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

Mais recentemente foram publicados os resultados a longo prazo dos ensaios TOBY e NICHD, concluindo que há evidências de que a melhora dos desfechos entre os 18 e os 24 meses de idade são sustentados na idade escolar (GUNN et al., 2017). O ensaio TOBY encontrou maior frequência de sobrevivência com um coeficiente intelectual ≥ 85 em 6 a 7 anos após o tratamento com hipotermia leve, do que quando comparado com os cuidados padrão. A sobrevivência normal aumentou após hipotermia, com risco reduzido de paralisia cerebral e incapacidade moderada ou grave (AZZOPARDI et al., 2014). De forma semelhante, os resultados do estudo NICHD publicados em 2012 com crianças de 6 e 7 anos de idade tratadas com hipotermia mostraram que o resfriamento diminuiu a taxa de morte ou coeficiente intelectual abaixo de 70 (resultado combinado) de 62% (sem resfriamento) para 47% (com resfriamento). A taxa de morte foi também significativamente reduzida nas crianças que tiveram o tratamento com hipotermia para 28%, contra 44% para o tratamento padrão. Esses estudos sustentam o valor preditivo de longo prazo de um desfecho favorável aos 18 meses de idade (NATARAJAN; PAPPAS; SHANKARAN, 2016; SHANKARAN et al., 2012).

A hipotermia terapêutica aplicada com recursos considerados de baixa tecnologia, como pacotes de gelo, compressas frias ou outros métodos não automáticos, também se mostrou benéfica para o tratamento da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal, embora a evidência seja menos robusta do que para os ensaios discutidos acima que empregaram avançados sistemas elétricos de resfriamento. Em uma revisão sistemática e meta-análise de três ensaios controlados randomizados publicada em 2015 com mais de 460 lactentes, o grupo atribuído a hipotermia terapêutica “de baixa tecnologia” teve uma taxa de mortalidade significativamente reduzida em comparação com o grupo atribuído à terapia padrão, tanto na alta hospitalar (12% na hipotermia e 20% na terapia padrão) quanto aos 6 a 24 meses (18% na hipotermia e 28% na terapia padrão). Da mesma forma, a taxa de morbidade neurológica de 6 a 24 meses em sobreviventes foi significativamente menor para o grupo atribuído a hipotermia terapêutica “de baixa tecnologia” (20% na hipotermia e 45% na terapia padrão) (ROSSOUW; IRLAM; HORN, 2015).

5 ELABORAÇÃO DE UM PROTOCOLO CLÍNICO ASSISTENCIAL

De forma sintética, protocolos são as rotinas dos cuidados e das ações de gestão de um determinado serviço, equipe ou departamento, elaboradas a partir do conhecimento científico atual, respaldados em evidências científicas, por profissionais experientes e especialistas em uma área e que servem para orientar fluxos, condutas e procedimentos clínicos dos trabalhadores dos serviços de saúde (WERNECK; FARIA; CAMPOS, 2009).

É importante que os protocolos sejam construídos observando-se sua aplicabilidade frente às realidades locais para que produzam impactos positivos sobre a qualidade de vida da população assistida pela equipe. Assim, para uma correta e eficaz elaboração, alguns aspectos devem ser observados. Weneck, Faria e Campos (2009) sugerem a observação de alguns pontos preliminares: a definição do problema central do protocolo; a realização da pesquisa bibliográfica; a identificação dos pontos em que existem consensos ou controvérsias sobre o assunto; a informação sobre os níveis de evidência encontrados e o registro das referências; a organização da proposta de ações e fluxos em algoritmos, textos e gráficos.

Atenta a tais requisitos, a confecção do protocolo “uso de Hipotermia Terapêutica no recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica” abrangeu extensa pesquisa bibliográfica, aliada ao agrupamento de protocolos de outras instituições nacionais ou estrangeiras.

Ressalta-se que a Associação Americana do Coração, em sua diretriz para Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento Cardiovascular de Emergência, reforça que a hipotermia terapêutica deve ser administrada mediante protocolos claramente definidos, similares aos utilizados nos ensaios clínicos e nas instituições com recursos para tratamento e acompanhamento multidisciplinar (WYCKOFF et al., 2015). Dessa forma, os principais ensaios clínicos (Cool-Cap, NICHD, TOBY, neo.nEURO.network e ICE), foram abordados durante a revisão de literatura, servindo de importante molde para estabelecer, principalmente, critérios de inclusão e exclusão. Além disso, foram utilizados como referência os seguintes protocolos já aplicados em outras instituições:

- Protocolo da Sociedade Brasileira de Pediatria (PROCIANOY, 2012);
- Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), também utilizado no Hospital e Maternidade Marly Sarney, em São Luís – MA (SACRAMENTO, 2011);
- Protocolo da Unidade de Neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília (MARGOTTO; ZACONETA, 2015);

- Protocolo disponível no “Guia de Bolso de Neonatologia”, da Editora Atheneu (BELFORT; RODRIGUES; MAGALHÃES, 2013);
- Protocolo do Hospital de Puerto Montt, no Chile (FLORES; DONOSO, 2015);
- Consenso nacional de hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal da Sociedade Portuguesa de Pediatria, em Portugal (GRAÇA et al., 2012);
- Protocolo desenvolvido no St. Peter's Hospital, na Inglaterra (REYNOLDS, 2013);
- Protocolo desenvolvido pela agência governamental de Saúde de Winnipeg, no Canadá (WINNIPEG REGIONAL HEALTH AUTHORITY, 2015);
- Protocolo desenvolvido pela agência governamental de Saúde de Queensland, na Austrália (QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES, 2017);

Como resultado da intensa pesquisa bibliográfica realizada, propõe-se o Protocolo Clínico Assistencial sobre o uso de Hipotermia Terapêutica no recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica (APÊNDICE A). A diagramação dos elementos pré-textuais segue o Modelo de Protocolo Clínico Assistencial utilizado pelo HUUFMA, composto por capa, sumário e um cabeçalho padrão. O protocolo foi organizado de maneira a conter os seguintes elementos: “objetivo”, em que é descrito de maneira sucinta a proposta geral do protocolo; “conceitos e definições”, em que se discorre resumidamente sobre os principais aspectos da encefalopatia hipóxico-isquêmica e o tratamento com hipotermia terapêutica; “descrição”, em que, de forma esquematizada, são estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão, os materiais e o modo de realizar o tratamento; “anexos”, contendo tabelas e fluxogramas que objetivam servir de auxílio na prática clínica durante avaliação, instituição e manutenção do tratamento neuroprotetor.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é um problema de saúde significativo em todo o mundo. Nos países em desenvolvimento, onde sua incidência é elevada, a implantação de estratégias neuroprotetoras na rotina de atendimento ao recém-nascido de risco pode representar um instrumento valioso para a diminuição da mortalidade relacionada à doença.

Diante desse contexto, a Hipotermia Terapêutica se estabelece como tratamento de escolha devido, principalmente, a seus bons resultados alcançados, como diminuição da mortalidade e melhor prognóstico neurológico a longo prazo. No entanto, apesar de haver clara evidência científica e até mesmo recomendação formal de entidades como a Sociedade Brasileira de Pediatria, ainda são poucos os serviços em território nacional que contam com um protocolo de Hipotermia Terapêutica.

Portanto, a proposta de elaboração de um protocolo clínico assistencial como trabalho de conclusão de graduação objetiva servir como incentivo e auxílio para o aprimoramento da assistência prestada pelo HUUFMA. Espera-se, por fim, que a metodologia organizacional e os referenciais científicos agrupados sejam de valia para os profissionais do serviço, para que o propósito maior seja alcançado: minimizar ou evitar a lesão do sistema nervoso central em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica e, por consequência, diminuir as taxas de mortalidade neonatal e de sequelas graves derivadas.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, K. A.; BRANDON, D. H. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. **Newborn and infant nursing reviews : NAINR**, v. 11, n. 3, p. 125–133, 1 set. 2011.
- ALMEIDA, M. F. B. DE; GUINSBURG, R. Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Programa de Reanimação neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria.**, n. 1, p. 1–5, 2016.
- ANTONUCCI, R.; PORCELLA, A.; PILLONI, M. D. Perinatal asphyxia in the term newborn. **Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine**, v. 3, n. 2, 2014.
- ASSIS-MADEIRA, E. A.; CARVALHO, S. G. DE. Paralisia cerebral e fatores de risco ao desenvolvimento motor: uma revisão teórica. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 9, n. 1, p. 142–163, 2009.
- AWAL, M. A. et al. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 285–296, jan. 2016.
- AZZOPARDI, D. et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 2, p. 140–149, 10 jul. 2014.
- AZZOPARDI, D. V. et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 14, p. 1349–1358, 1 out. 2009.
- BELFORT, E. C. C.; RODRIGUES, F. P. M.; MAGALHÃES, M. Hipotermia neuroprotetora. In: **Guia de Bolso de Neonatologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 58–60.
- BINKOWSKI, R. T. K. **Indução de hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica**. [s.l.] Universidade Federal de Santa Maria, 2013.
- BINKOWSKI, R. T. K.; WEINMANN, A. R. M. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico isquêmica: Revisão de Literatura. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 37–48, 30 jun. 2015.
- CABEÇA, L. P. F. **Molduras da Comunicação de Notícias Difíceis em UTI Neonatal: sentidos do presente, reflexos para o futuro**. [s.l.] Universidade Federal do Maranhão, 2014.
- CHIANG, M.-C.; JONG, Y.-J.; LIN, C.-H. Therapeutic Hypothermia for Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. **Pediatrics & Neonatology**, mar. 2017.

CRUZ, A. C. S. DA. **Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos e o tipo de assistência obstétrica.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.

DISTEFANO, G.; PRATICÒ, A. D. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 36, n. 1, p. 63, 2010.

DOUGLAS-ESCOBAR, M.; WEISS, M. D. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: a review for the clinician. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 4, p. 397, 1 abr. 2015.

ENK, I.; JORNADA JUNIOR, I. D. O recém-nascido gravemente acometido: o uso da hipotermia. In: **PROAGO (Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia): Ciclo 10.** Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2013. p. 101–127.

ERGENEKON, E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. **Journal of Clinical Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 8, 2016.

FLORES, G.; DONOSO, R. **Protocolo de hipotermia terapeutica neonatal en encefalopatia hipoxico isquemica moderada a severa** Puerto Montt, 2015. Disponível em: <http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/protocolo_hipotermia_neonatal.pdf>

GLUCKMAN, P. D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. **The Lancet**, v. 365, n. 9460, p. 663–670, fev. 2005.

GONZÁLEZ-IBARRA, F. P.; VARON, J.; LÓPEZ-MEZA, E. G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. **Frontiers in neurology**, v. 2, p. 4, 2011.

GRAÇA, A. et al. **Hipotermia Induzida No Tratamento Da Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica Neonatal - Consenso Nacional**, 2012. Disponível em: <<http://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2012-Hipotermia.pdf>>

GUINSBURG, R.; FIGUEIRA, S. DE A. N.; SANTOS, A. M. N. DOS. Asfixia perinatal grave no recém-nascido e o uso de hipotermia terapêutica: uma análise crítica. In: **PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia.** Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2012. p. 57–100.

GUNN, A. J. et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. **Pediatric Research**, v. 81, n. 1–2, p. 202–209, 27 jan. 2017.

JACOBS, S. E. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 165, n. 8, p. 692, 1 ago. 2011.

JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. In:

JACOBS, S. E. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. p. 3–5.

KARNATOVSKAIA, L. V.; WARTENBERG, K. E.; FREEMAN, W. D. Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection: History, Mechanisms, Risks, and Clinical Applications. **The Neurohospitalist**, v. 4, n. 3, p. 153–163, 5 jul. 2014.

KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson, tratado de pediatria**. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

LACOIUS-PETRUCCELLI, A. **Perinatal Asphyxia**. Boston, MA: Springer US, 1987.

MARANHÃO, A. G. K. et al. Mortalidade infantil no Brasil : tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. 2012.

MARCDANTE, K. **Nelson Princípios de Pediatria**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MARGOTTO, P. R.; ZACONETA, C. A. **Protocolo para Hipotermia Terapêutica** Brasília, 2015. Disponível em:
<http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Hipotermia_Protocolo_2015.doc>

MARTINELLO, K. et al. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 102, n. 4, p. F346–F358, jul. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Gestação de Alto Risco: Manual Técnico**. 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

MOSALLI, R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Journal of clinical neonatology**, v. 1, n. 2, p. 101–6, abr. 2012.

MOTTA, G. D. C. P. DA. **Adaptação Transcultural E Validação Clínica Da Neonatal Infant Pain Scale Para Uso No Brasil**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

NATARAJAN, G.; PAPPAS, A.; SHANKARAN, S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Seminars in Perinatology**, v. 40, n. 8, p. 549–555, dez. 2016.

PEDIATRICS, A. A. OF. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. **Pediatrics**, v. 133, n. 5, p. e1482–e1488, maio 2014.

PROCIANOY, R. S. **Protocolo de Hipotermia Terapêutica** Departamento de Neonatologia da SBP, , 2012. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/hipotermia-terapeutica.pdf>>

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. DE C. Encefalopatia hipóxico-isquêmica: mecanismos fisiopatológicos e intervenções. In: **PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia**. [s.l.] Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2004. p. 9–41.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. DE C. DOS S. Asfixia Perinatal. In: **Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 1286–1293.

QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES. **Queensland Clinical Guideline: Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE)** Queensland Queensland Health Maternity, , 2017. Disponível em: <www.health.qld.gov.au/qcg>. Acesso em: 30 ago. 2017

REGO, M. A. S.; ANCHIETA, L. M. **Assistência Hospitalar ao Neonato - Programa Viva Vida**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2005.

REYNOLDS, P. **Neonatal Encephalopathy Guideline** Chertsey, 2013. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/4eda/82066ee640e177f3dcefcd68176406ac04.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2017

ROSSOUW, G.; IRLAM, J.; HORN, A. R. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 104, n. 12, p. 1217–1228, 2015.

SÁ, R. A. M. DE; OLIVEIRA, C. A. DE; NETO, A. R. B. Asfixia fetal durante o parto: prevenção, diagnóstico e tratamento. In: **PROAGO (Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia)**. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2012. p. 119–159.

SACRAMENTO, E. M. F. **Protocolo de hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)**. [s.l.] Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, 2011.

SARNAT, H. B.; SARNAT, M. S. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. **Archives of Neurology**, v. 33, n. 10, p. 696, 1 out. 1976.

SCHMITT, K. R. L.; TONG, G.; BERGER, F. Mechanisms of hypothermia-induced cell protection in the brain. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 1, n. 1, p. 7, 1 dez. 2014.

SHAH, P. S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 15, n. 5, p. 238–246, out. 2010.

SHANKARAN, S. et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 15, p. 1574–1584, 13 out. 2005.

SHANKARAN, S. et al. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 22, p. 2085–2092, 31 maio

2012.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 91, n. 6, p. S78–S83, 1 nov. 2015.

SIMBRUNER, G. et al. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. **PEDIATRICS**, v. 126, n. 4, p. e771–e778, 1 out. 2010.

THOMPSON, C. M. et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 86, n. 7, p. 757–61, jul. 1997.

TSUDA, K. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. **Scientific Reports**, v. 7, n. January, p. 39508, 4 jan. 2017.

TWOMEY, A.; BOWDEN, A. **NNTP Guideline for Cooling on Transport** Ireland National Neonatal Transport Programme, , 2014. Disponível em: <<https://www.npeu.ox.ac.uk/toyregister/transport>>

VOLPE, J. J. Perinatal brain injury: From pathogenesis to neuroprotection. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 7, n. 1, p. 56–64, 2001.

VOLPE, J. J. **Neurology of the newborn**. 5. ed. [s.l.] Saunders/Elsevier, 2008.

WERNECK, M. F.; FARIA, H. P.; CAMPOS, K. F. C. **Protocolos de cuidado à saúde e de organização do serviço**. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2009.

WINNIPEG REGIONAL HEALTH AUTHORITY. **Hypothermia for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy** Winnipeg Winnipeg Regional Health Authority, , 2015. Disponível em: <<http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-035-013.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2017

WYCKOFF, M. H. et al. Part 13: Neonatal Resuscitation (2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care). **Circulation**, v. 132, n. 18 suppl 2, p. S543–S560, 3 nov. 2015.

YOSHIDA, R. DE A. M.; KREBS, V. L. J. Hipotermia terapêutica em neonatologia. In: **PROTIPED (Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica)**. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2013. p. 83–103.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Proposta de Protocolo Clínico Assistencial: uso de Hipotermia Terapêutica no recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica



PROTOCOLO CLÍNICO ASSISTENCIAL

UNIDADE NEONATAL

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO RECÉM-NASCIDO
COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA**

TABELA DE CONTROLE E REVISÕES

Elaboração	Aprovação	Visto CCIH

SUMÁRIO

- 1. OBJETIVO**
- 2. CONCEITOS E DEFINIÇÕES**
- 3. DESCRIÇÃO**
 - 3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**
 - 3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**
 - 3.3. METODOLOGIA**
 - 3.3.1. FASE DE RESFRIAMENTO**
 - 3.3.2. FASE DE MANUTENÇÃO**
 - 3.3.3. FASE DE REAQUECIMENTO**
 - 3.4. MONITORIZAÇÃO**
- 4. ANEXOS**
 - 4.1. CHECK-LIST**
- 5. REFERÊNCIAS**

	HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO RE- CÉM-NASCIDO COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA	Nº:
		Revisão:
		Data:

1. OBJETIVO

Estabelecer o Protocolo Clínico para o uso de hipotermia terapêutica no tratamento de recém-nascidos com Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) na Unidade Neonatal do HUUFMA, visando minimizar ou evitar a lesão do sistema nervoso central e, por consequência, diminuir as taxas de mortalidade neonatal e de sequelas graves derivadas da asfixia perinatal e de seu quadro neurológico associado.

2. CONCEITOS E DEFINIÇÕES

A asfixia perinatal é definida como um agravo ao feto ou ao recém-nascido que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, caracterizado por privação de oxigênio (hipóxia) e distúrbio perfusional (isquemia), com repercussões sistêmicas múltiplas e de magnitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015; VOLPE, 2001). Dentre os órgãos e/ou sistemas afetados pela asfixia destaca-se o sistema nervoso central, cujo envolvimento configura a chamada Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica.

A Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica é uma importante causa de dano neurológico ao nascimento, responsável por muitos óbitos e deficiências. É uma síndrome neurológica caracterizada pela dificuldade em iniciar e manter a respiração, pela alteração do nível de consciência, pela depressão dos reflexos e do tônus muscular e pela presença, na maioria dos casos, de convulsões (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015).

A extensão da lesão cerebral após insulto hipóxico isquêmico depende basicamente de um balanço entre os mecanismos causadores de lesão irreversível, como necrose neuronal e inflamação persistente, e uma proteção endógena (resposta de fase aguda, recuperação e reparo neuronal). A estratégia neuroprotetora da hipotermia terapêutica envolve a modulação de alguns desses mecanismos de lesão, como a inibição da cascata inflamatória, redução da produção de espécies reativas de oxigênio, redução da taxa metabólica com redução do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico e algum efeito neuroprotetor endógeno (SILVEIRA;

PROCIANOY, 2015). De maneira simplificada, a terapêutica é desenvolvida a partir da indução de uma hipotermia moderada, em que a temperatura corporal medida por sonda esofágica ou retal é arrefecida até 33,0-35 °C durante 72 horas, seguida por um reaquecimento lento (0,2 - 0,5 °C/h) (ERGENEKON, 2016; MOSALLI, 2012).

Há diversos estudos empregando duas técnicas de resfriamento corporal com o objetivo de inibir, reduzir e melhorar a evolução da lesão cerebral e sequelas neurológicas decorrentes da encefalopatia hipóxico-isquêmica: hipotermia seletiva para a cabeça e a hipotermia corporal total ou sistêmica. Resultados de grandes ensaios clínicos randomizados indicam que a hipotermia terapêutica, tanto no resfriamento seletivo da cabeça quanto no resfriamento total do corpo, reduz a incidência de óbito e incapacidade grave após a encefalopatia neonatal, não sendo possível determinar um método preferível ao outro (JACOBS et al., 2013). Há de se notar, no entanto, que embora a hipotermia seletiva não seja inferior ao resfriamento total no seu benefício terapêutico, torna-se mais difícil realizar exames à beira do leito – como a ultrassonografia craniana e o eletroencefalograma – quando o resfriamento seletivo da cabeça é utilizado. Por causa disso, estudos recentes perceberam uma diminuição progressiva da utilização da hipotermia seletiva (TSUDA et al., 2017).

É válido destacar que, até recentemente, a Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica não era passível de intervenção terapêutica. Após instalada, seu tratamento resumia-se ao manejo das complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar danos (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015). Comparativamente, a Associação Americana do Coração, em sua mais recente diretriz para Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) e Atendimento Cardiovascular de Emergência (ACE), já aconselha o uso da hipotermia terapêutica em sua seção relativa à reanimação neonatal. Há a recomendação de que bebês nascidos com mais de 36 semanas de gestação com encefalopatia hipóxico-isquêmica de leve a moderada recebam hipotermia terapêutica (WYCKOFF et al., 2015).

De maneira semelhante, a hipotermia terapêutica é abordada no Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria, quando que se analisa a decisão de continuar ou interromper os procedimentos após 10 minutos de reanimação em RN \geq 34 semanas com assistolia. Considera-se que tal decisão precisa ser individualizada, levando-se em conta algumas variáveis, como a disponibilidade de cuidados intensivos neonatais, incluindo a hipotermia terapêutica e qual foi a causa e a duração da agressão hipóxico-isquêmica (ALMEIDA; GUINSBURG, 2016).

A hipotermia terapêutica é primeira estratégia neuroprotetora testada em seres humanos por meio de estudos clínicos randomizados, controlados e com grande poder amostral (SHAH,

2010). Atualmente, pode-se afirmar que esse seja o tratamento de escolha para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave, desde que sejam obedecidos protocolos claramente definidos, similares aos utilizados nos ensaios clínicos e nas instituições com recursos para tratamento e acompanhamento multidisciplinar (GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012; TSUDA et al., 2017; WYCKOFF et al., 2015).

3. DESCRIÇÃO

3.1. Critérios de inclusão

- 1) Idade gestacional ≥ 36 semanas (**obrigatório**)
- 2) Peso ao nascimento ≥ 1.800 gramas (**obrigatório**)
- 3) Possibilidade de iniciar resfriamento com menos de 6 horas de vida (**obrigatório**)
- 4) Dados objetivos de que possa ter havido sofrimento fetal:
 - A. Critérios fisiológicos (obrigatório **ao menos um** dos dois seguintes):
 - a) Gasometria arterial de sangue de cordão (ou pH de sangue arterial, venoso ou capilar na primeira hora de vida) com $\text{pH} < 7,0$ ou $\text{BE} < -16$
 - b) Se pH de sangue de cordão entre 7,01 e 7,15 ou BE entre -10 e -15,9 **ou** se não se dispõe de gasometria, considerar **ambas** as condições seguintes:
 - Presença de eventos associados à asfixia perinatal no trabalho de parto e parto (descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, rotura uterina, prolapso de cordão, etc.)
 - Apgar ≤ 5 aos 10 minutos **ou** necessidade de suporte ventilatório ao nascer por mais de 10 minutos (como compressões torácicas, intubação ou ventilação com máscara);
 - B. Quadro neurológico (obrigatório **ao menos um** dos dois seguintes):
 - a) Presença de crises convulsivas;
 - b) Evidência de encefalopatia moderada ou grave, caracterizada por presença de 3 ou mais das 6 categorias avaliadas nos critérios de Sarnat & Sarnat (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios de Sarnat & Sarnat modificados

CATEGORIA	ENCEFALOPATIA MODE- RADA	ENCEFALOPATIA GRAVE
Nível de consciência	Letargia	Estupor / coma
Atividade espontânea	Diminuída	Ausente
Postura	Flexão distal ou extensão completa	Descerebração (braços estendidos e rodados internamente, pernas estendidas com pés em flexão plantar forçada)
Tônus	Hipotonia (focal ou generalizada)	Flacidez
Reflexos primitivos		
Moro	Incompleto	Ausente
Sucção	Fraca	Ausente
Sistema autonômico		
Pupilas	Miose	Midríase ou sem reação à luz
Frequência cardíaca	Bradycardia	Variável
Respiração	Periódica	Apneia

Fontes: BINKOWSKI, 2013; SARNAT; SARNAT, 1976

3.2. Critérios de exclusão

- 1) > 6 horas de vida;
- 2) Peso ao nascimento < 1.800g;
- 3) Malformações congênicas maiores.

3.3. Metodologia

3.3.1. Fase de resfriamento

- 1) Na sala de reanimação
 - A. Desligar o berço aquecido;
 - B. Transporte para UTI em incubadora desligada;
 - C. Monitorar atentamente a temperatura corporal, a fim de evitar a hipertermia durante o deslocamento.

2) Na UTI neonatal

- A. Instalar monitor de temperatura (idealmente, retal ou esofágico) e monitorar continuamente; ajustar os alarmes de temperatura para 33,0 °C (baixa) e 34,5 °C (alta) durante o resfriamento;
- B. Instalação de acesso venoso central e de cateter arterial umbilical para o acompanhamento da pressão arterial invasiva e para coleta de exames;
- C. Desligar todas as fontes de calor, mantendo o recém-nascido apenas com fralda em berço aquecido desligado;
- D. Atingir a temperatura central alvo de 33,5 °C, a ser mantida durante um período de 72 horas; atingir a temperatura-alvo em um período de 1 hora;
- E. Evitar oscilações importantes da temperatura central através de um trabalho contínuo das equipes de enfermagem e médica e com ajuste manual do berço aquecido;
- F. Havendo dificuldade em atingir a temperatura alvo, instalar pacotes de gelo reutilizável (Gelox) em peito, cabeça e ombros, acrescentando ou retirando os pacotes de acordo com o registro da temperatura; os pacotes devem ser embalados em algodão ou equivalente, nunca sendo aplicados diretamente na pele.

3.3.2. Fase de manutenção

- 1) Registrar a temperatura e sinais vitais a cada 15 minutos nas primeiras 4 horas, a cada 1 hora nas 8 horas posteriores e a cada 4 horas até o final do período de 72 horas;
- 2) Manter em jejum durante a hipotermia;
- 3) Ventilação mecânica não é mandatória; caso necessária, a temperatura do gás umidificado dos circuitos deve ser a habitual, próxima dos 37 °C;
- 4) Aspiração frequente de secreções;
- 5) Movimentar o paciente a cada 2 horas para evitar lesões cutâneas;
- 6) Utilizar sedação durante todo o procedimento. Avaliar de acordo com NIPS (**TABELA 2**) e adequar a dose conforme o escore de dor:
 - Morfina 0,1 mg/Kg EV 4/4h ou 0,25 mg/Kg/h em infusão contínua ou Fentanil 1 mcg/Kg/h.
 - Levar em consideração que durante a hipotermia há menor metabolismo hepático, sendo recomendado o uso de doses menores que as habituais.

Quadro 2 – Escala NIPS para avaliação da dor em recém-nascido

Parâmetros	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Expressão facial	Músculos relaxados	Careta	-
Choro	Sem choro	Choro fraco	Choro vigoroso
Padrão respiratório	Relaxado	Alteração da respiração	-
Braços	Relaxados/contidos	Flexionados/estendidos	-
Pernas	Relaxadas/contidas	Flexionadas/estendidas	-
Estado de consciência	Dormindo/acordado	Agitado	-

NIPS – *Neonatal Infant Pain Scale*

Significados: 0 = ausência de dor; 1-2 = dor fraca; 3-5 = dor moderada; 6-7 = dor forte

Fonte: MOTTA, 2013

3.3.3. Fase de reaquecimento

- 1) Iniciar reaquecimento após 72 horas do início do resfriamento;
- 2) Reaquecer de forma lenta, elevando-se a temperatura retal em 0,5 °C por hora, até atingir a temperatura central entre 36,5 a 37 °C;
- 3) Registrar sinais vitais a cada 30 minutos durante o reaquecimento;
- 4) Após atingida a temperatura de reaquecimento, retirar monitor de temperatura (retal ou esofágico), porém continuar a monitorar a temperatura axilar, a fim de se evitar a hipertermia;
- 5) Considerar a possível ocorrência de convulsões durante a fase de reaquecimento, ou mesmo na fase de resfriamento:
 - Sempre verificar a presença de distúrbios metabólicos (hipoglicemia, hipocalcemia) e tratá-los quando presentes;
 - O manejo farmacológico das crises convulsivas é feito através do uso de drogas anticonvulsivantes (Quadro 3). Fenobarnital é o medicamento de primeira escolha. Fenitoína, lorazepam, midazolam e lidocaína são empregados quando o fenobarbital não é capaz de controlar o quadro convulsivo;

Quadro 3 – Fármacos e posologia para controle de convulsões

Fármaco	Ataque	Manutenção
Fenobarbital sódico	20 mg/kg, via endovenosa, em 10 minutos	3 a 4 mg/kg/dia, dividido em duas doses, via endovenosa (lento), intramuscular ou oral (iniciar 12 horas após ataque)
	Caso não haja interrupção do quadro convulsivo, pode-se aplicar mais duas alíquotas de 10 mg/kg, via endovenosa, até completar a dose total de 40 mg/kg	
Fenitoína	15 a 20 mg/kg, via endovenosa, em 30 minutos, na velocidade de 0,5 mg/kg/minuto ou dividida em duas alíquotas de 10 mg/kg, com intervalos de 20 minutos	4 a 8 mg/kg/dia, via endovenosa, dividido em duas doses – a cada 12 horas (iniciar 12 horas após ataque)
Midazolam	0,15 mg/kg, via endovenosa em, no mínimo, 5 minutos	60 a 100 mcg/kg/hora

Fonte: GUINSBURG; FIGUEIRA; SANTOS, 2012

3.4. Monitorização

1) Respiratório

- A. Aspiração frequente de secreções, que se tornam mais espessas durante o período de resfriamento.
- B. Oximetria de pulso contínua; manter SpO₂ entre 92% e 98%;
- C. Manter o nível de PaO₂ entre 55 e 90 mmHg e de PaCO₂ entre 35 e 50 mmHg; recomenda-se evitar níveis de PaO₂ > 200 mmHg e de PaCO₂ > 55 mmHg.

2) Cardiovascular

- A. Monitorização contínua da frequência cardíaca:
 - a) Espera-se observar frequência cardíaca entre 80 e 100 bpm enquanto a temperatura central estiver < 34°C. Valores ao redor de 110 a 120 bpm, aliados à irritabilidade e tremores sugerem a presença de desconforto e/ou dor;
 - b) Se bradicardia (<60 bpm) e sem hipotensão, aquecer levemente (ajustar temperatura alvo para 34 °C);
 - c) Se bradicardia (<60 bpm) persistir, considerar atropina na dose 0,01 a 0,03 mg/kg/dose a cada 10 a 15 minutos;
- B. A diminuição da perfusão periférica é esperada durante a hipotermia, devendo ser avaliada regularmente. Medidas indiretas da perfusão dos órgãos incluem:
 - a) Tempo de enchimento capilar, devendo ser inferior a 3 segundos;

- b) Medida do lactato sérico, com um alvo inferior a 2,5 mmol/L;
- c) Redução do débito urinário, devendo haver registro atento da diurese e balanço hídrico;

C. Monitorização contínua da pressão arterial média (PAM):

- a) A manutenção da pressão de perfusão cerebral requer PAM sistêmica no mínimo entre 45 a 50 mmHg;
- b) Se hipotensão, expandir com SF 0,9% 10 ml/kg em 20 min. Avaliar necessidade de uso de drogas inotrópicas;

3) Controle de infecções

- A.** A introdução de antibióticos deve ser feita de acordo com os fatores de risco para sepse precoce, identificados individualmente em cada recém-nascido. Se a escolha antibiótica empírica for Gentamicina, estender o intervalo entre as doses para 36 horas. Outra possibilidade é a associação de Cefotaxima associada a Ampicilina.
- B.** Recomenda-se iniciar antibioticoterapia após coleta para hemocultura e avaliar sua suspensão após 72 horas, de acordo com a evolução dos parâmetros de infecção e resultados provisórios da hemocultura.

4) Controle hidroeletrolítico e metabólico

- A.** O aporte hídrico deve levar em conta a possibilidade de edema cerebral, de secreção inapropriada de hormônio antidiurético e de insuficiência renal
 - a) Sugere-se iniciar aporte com 40 a 60 mL/kg/dia, podendo ser ajustada com base na apresentação clínica do neonato, guiando-se pelo peso, creatinina, eletrólitos e diurese;
- B.** Monitorizar glicemia capilar pelo menos a cada hora durante as primeiras 4 horas e, em seguida, a cada 4 horas durante as fases de resfriamento, manutenção e reaquecimento
 - a) A faixa-alvo de glicemia deve ser pelo menos acima de 40 mg/dL e, idealmente, entre 60 e 70mg/dl ou superior;
 - b) Deve-se evitar a hiperglicemia (≥ 150 mg/dL).
- C.** Coletar gasometria e dosar eletrólitos a cada 6-8 horas durante a hipotermia e o aquecimento.

5) Renal

- A. Realizar sondagem vesical de demora, com monitorização da diurese e realização de balanço hídrico fidedigno;
- B. Manter diurese superior a 1 mL/Kg/hora.

6) Alimentação

- A. Devido a um risco aumentado de enterocolite necrotizante, a nutrição enteral é geralmente adiada e introduzida com cautela na fase de reaquecimento;
- B. Nutrição parenteral total deve ser estabelecida até que haja estabilidade hidroeletrólítica e nutrição enteral completa possa ser instituída;
- C. Quando apropriada, a alimentação entérica mínima poderá ser iniciada com leite materno ou fórmula, exceto se clinicamente instável ou sinais clínicos ou radiológicos de enterocolite.

7) Hematologia

- A. Hemograma completo e plaquetas no início, com 24 horas, 48 horas e com 72 horas.
- B. Manter plaquetas acima de 50.000/mm³;
- C. Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial com 24 e 72 horas ou até normalizar.

8) Pele

- A. Exame de pele de hora em hora;
- B. Mudar frequentemente de posição;
- C. Manter em decúbito dorsal ou ventral durante a hipotermia.

9) Monitorização neurológica

- A. Exame clínico diário
 - a) Avaliação diária do estado neurológico (resposta a estímulos, esforço respiratório, movimentos espontâneos) utilizando a escala de Thompson (quadro 4);
 - b) Registrar evolução do perímetro cefálico através de medição diária;
 - c) Avaliar a presença de convulsões clínicas. Em neonatos sedados, a avaliação clínica de convulsões não é fidedigna, sendo necessário monitorar com aEEG
- B. Eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG)

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

C. Ecografia cerebral e Doppler

- a) Realizar na admissão, com 24 horas, no 3º e no 4º dia, com registro do índice de resistência (IR). Um IR alterado no dia 1 sugere lesão pré-natal e um mau prognóstico. Um IR < 0,55 no dia 2 e 3 associa-se a um risco aumentado de sequelas.

D. Ressonância magnética

- a) Programar para a segunda semana de vida uma ressonância magnética, elemento essencial para confirmar o diagnóstico e estabelecer o prognóstico. Sugere-se realizar o exame no 4º ou 5º dia de vida e repeti-lo entre o 7º e 12º; se apenas um exame puder ser feito, recomenda-se que seja entre o 7º e 12º dia.

Quadro 4 – Escala de Thompson para avaliação de encefalopatia hipóxico-isquêmica

Critério	Pontuação			
	0	1	2	3
Tônus	Normal	Aumentado	Diminuído	Flácido
Consciência	Normal	Hiperalerta	Letárgico	Coma
Convulsões	Ausentes	< 3 /dia	≥ 3 /dia	
Postura	Normal	Socos/pedaladas	Descorticação	Descerebração
Moro	Normal	Parcial	Ausente	
Preensão	Normal	Fraco	Ausente	
Sucção	Normal	Fraco	Ausente	
Respiração	Normal	Hiperventilação	Episódios de apneia	Apneia/Ventilado
Fontanela	Normal	Abaulada	Tensa	

Fonte: THOMPSON et al., 1997

4. ANEXOS

ANEXO A: Check-list

NOME DO PACIENTE:			PRONTUÁRIO:		
Hora do nascimento: h min		Idade atual: h min			

INSTRUÇÕES PARA O USO DA CHECK-LIST: inicie no topo e siga os componentes numerados. Quando solicitado prosseguir para EXAME, consulte o quadro na página seguinte.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS	CRITÉRIOS		INSTRUÇÕES	
Gestação	1	≥ 36 semanas de gestação <input type="checkbox"/>	Ir para 2 Peso	
		≤ 35 semanas de gestação <input type="checkbox"/>	Não elegível	
Peso	2	≥ 1.800 gramas <input type="checkbox"/>	Ir para 3 Gasometria	
		< 1.800 gramas <input type="checkbox"/>	Não elegível	
Gasometria pH: ____ Base excess: ____ fonte: cordão <input type="checkbox"/> ou Sangue da primeira hora de vida <input type="checkbox"/> Arterial <input type="checkbox"/> Capilar <input type="checkbox"/> Venoso Hora obtida: ____ h ____ min	3	pH < 7,0 ou Base Excess ≥ -16 <input type="checkbox"/>	Critérios atingidos até o momento Ir para EXAME	
		Não se dispõe de gasometria <input type="checkbox"/>	Ir para 4 História de evento perinatal agudo	
		ou pH entre 7,01 e 7,15 <input type="checkbox"/>		
		ou Base excess entre -10 e -15,9 <input type="checkbox"/>		
		pH > 7,15 ou base excess < 10 <input type="checkbox"/>		Talvez não seja elegível. Ir para 4 História de evento perinatal agudo
		Evento perinatal agudo	4	Descolamento prematuro de placenta <input type="checkbox"/>
Placenta prévia <input type="checkbox"/>				
Rotura uterina <input type="checkbox"/>				
Prolapso de cordão <input type="checkbox"/>				
Sem evento perinatal agudo ou Impossibilidade de determinar qual foi o evento por falta de informações <input type="checkbox"/>	Talvez não seja elegível. Ir para 5 Escore de Apgar			
Escore de Apgar 1º minuto ____ 5º minuto ____ 10º minuto ____	5	Apgar ≤ 5 no 10º minuto	Sim <input type="checkbox"/>	Critérios atingidos até o momento Ir para EXAME
			Não <input type="checkbox"/>	Ir para 6 Ressuscitação após o parto
Ressuscitação após o parto (marcar os que se aplicam) <input type="checkbox"/> VPP/intubação em 10 minutos <input type="checkbox"/> RCP <input type="checkbox"/> Adrenalina	6	Necessidade de suporte ventilatório ao nascer por mais de 10 minutos (compressões torácicas, intubação ou ventilação com máscara)	Sim <input type="checkbox"/>	Critérios atingidos até o momento Ir para EXAME
			Não <input type="checkbox"/>	Talvez não seja elegível. Ir para EXAME

EXAME: AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA (Circule os achados em cada categoria)		O PACIENTE É ELEGÍVEL PARA A HIPOTERMIA TERAPÊUTICA QUANDO 3 OU MAIS CATEGORIAS POSSUEM ACHADOS NAS COLUNAS 2 OU 3	
CATEGORIA	1	2	3
Convulsões	Ausentes	Comuns: (focal ou multifocal) (Multifocal: atividade clínica envolvendo mais de um local, assíncrona e geralmente migratória)	Incomuns (excluindo descerebração) ou Convulsões frequentes
Nível de consciência	Normal ou Hiperalerta	Letargia Atividade reduzida em neonato que está desperto e responsivo Definição de letargia: <ul style="list-style-type: none"> • Dorme excessivamente com ocasional abertura ocular espontânea • Respostas são atrasadas, mas completas • Limiar para provocar tais respostas aumentado • Pode estar irritável quando perturbado 	Torpor / coma Não apresenta abertura ocular espontânea e dificilmente desperta com estímulo externo Definição de torpor: <ul style="list-style-type: none"> • Desperta somente com estimulação vigorosa e contínua Definição de coma: <ul style="list-style-type: none"> • Sem abertura ocular ou resposta a estimulação vigorosa Tanto no torpor quanto no coma, o neonato pode responder à estimulação com caretas, movimento estereotipado de retirada ou postura de descerebração
Atividade espontânea quando acordado ou despertado	Ativo Enérgico, não permanece em uma única posição	Atividade espontânea diminuída	Sem atividade alguma
Postura	Movimenta-se e não mantém uma mesma posição	Flexão distal ou extensão completa	Descerebração com ou sem estimulação (todas as extremidades estendidas)
Tônus	Normal <ul style="list-style-type: none"> • Resistência a movimentação passiva Hipertônico, trêmulo <ul style="list-style-type: none"> • Limiar reduzido para mínimos estímulos, como toque leve e ruídos súbitos • Neonato pode até mesmo responder a seus próprios movimentos 	Hipotônico <ul style="list-style-type: none"> • Hipotonia axial e/ou hipotonia de membros 	Flácido
Reflexos primitivos	Sucção: Suga vigorosamente dedos Moro: Normal: extensão dos membros seguida de flexão após estímulo	Sucção: Débil Moro: Incompleto	Sucção: Ausente Moro: Ausente
Sistema autonômico	Ativação geral do sistema nervoso simpático Pupilas: <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho normal • Reativa a luz Frequência cardíaca: <ul style="list-style-type: none"> • Normal, > 100 bpm Respiração: <ul style="list-style-type: none"> • Regular e espontânea 	Ativação geral do sistema nervoso parassimpático Pupilas: <ul style="list-style-type: none"> • Constrictas • Porém, reativas à luz Frequência cardíaca: <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia, < 100 bpm Respiração: <ul style="list-style-type: none"> • Periódica, esforço respiratório irregular • Geralmente secreções mais abundantes e requer sucção frequente 	Pupilas: <ul style="list-style-type: none"> • Olhar assimétrico, fixo, dilatado, • Não reativo à luz Frequência cardíaca: <ul style="list-style-type: none"> • Variável, irregular, pode haver bradicardia Respiração: <ul style="list-style-type: none"> • Completamente apneico, exigindo VPP e/ou intubação endotraqueal e ventilação

Check-list adaptada do Programa Nacional de Transporte Neonatal (NNTP) da Irlanda (TWOMEY; BOWDEN, 2014)

5. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. F. B. DE; GUINSBURG, R. Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Programa de Reanimação neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria.**, n. 1, p. 1–5, 2016.
- BELFORT, E. C. C.; RODRIGUES, F. P. M.; MAGALHÃES, M. Hipotermia neuroprotetora. In: **Guia de Bolso de Neonatologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 58–60.
- BINKOWSKI, R. T. K.; WEINMANN, A. R. M. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico isquêmica: Revisão de Literatura. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 37–48, 30 jun. 2015.
- ERGENEKON, E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. **Journal of Clinical Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 8, 2016.
- FLORES, G.; DONOSO, R. **Protocolo de hipotermia terapêutica neonatal en encefalopatia hipóxico isquêmica moderada a severa** Puerto Montt, 2015. Disponível em: <http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/protocolo_hipotermia_neonatal.pdf>
- GOVERNMENT OF WESTERN AUSTRALIA. **Cooling Guideline: Systemic Cooling for Neuroprotection in Neonates > 35 Weeks Gestational Age with HIE** Neonatal Directorate, , 2014. Disponível em: <<http://www.kemh.health.wa.gov.au/services/nccu/guidelines/documents/15/SystemicCoolingForHIE.pdf>>
- GRAÇA, A. et al. **Hipotermia Induzida No Tratamento Da Encefalopatia Hipoxico-Isquêmica Neonatal - Consenso Nacional**, 2012. Disponível em: <<http://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2012-Hipotermia.pdf>>
- GUINSBURG, R.; FIGUEIRA, S. DE A. N.; SANTOS, A. M. N. DOS. Asfixia perinatal grave no recém-nascido e o uso de hipotermia terapêutica: uma análise crítica. In: **PRORN - Programa de Atualização em Neonatologia**. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda., 2012. p. 57–100.
- JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. In: JACOBS, S. E. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. p. 3–5.
- MARGOTTO, P. R.; ZACONETA, C. A. **Protocolo para Hipotermia Terapêutica** Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Hipotermia_Protocolo_2015.doc>
- MOSALLI, R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Journal of clinical neonatology**, v. 1, n. 2, p. 101–6, abr. 2012.
- MOTTA, G. D. C. P. DA. **Adaptação Transcultural E Validação Clínica Da Neonatal Infant Pain Scale Para Uso No Brasil**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

PROCIANOY, R. S. **Protocolo de Hipotermia Terapêutica** Departamento de Neonatologia da SBP, , 2012. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/hipotermia-terapeutica.pdf>>

QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES. **Queensland Clinical Guideline: Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE)** Queensland Queensland Health Maternity, , 2017. Disponível em: <www.health.qld.gov.au/qcg>

REYNOLDS, P. **Neonatal Encephalopathy Guideline** Chertsey, 2013. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/4eda/82066ee640e177f3dcefcdbd68176406ac04.pdf>>

SACRAMENTO, E. M. F. **Protocolo de hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)**. [s.l.] Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, 2011.

SARNAT, H. B.; SARNAT, M. S. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. **Archives of Neurology**, v. 33, n. 10, p. 696, 1 out. 1976.

SHAH, P. S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 15, n. 5, p. 238–246, out. 2010.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 91, n. 6, p. S78–S83, 1 nov. 2015.

THOMPSON, C. M. et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 86, n. 7, p. 757–61, jul. 1997.

TSUDA, K. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. **Scientific Reports**, v. 7, n. January, p. 39508, 4 jan. 2017.

TWOMEY, A.; BOWDEN, A. **NNTP Guideline for Cooling on Transport** Ireland National Neonatal Transport Programme, , 2014. Disponível em: <<https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/transport>>

VOLPE, J. J. Perinatal brain injury: From pathogenesis to neuroprotection. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 7, n. 1, p. 56–64, 2001.

WINNIPEG REGIONAL HEALTH AUTHORITY. **Hypothermia for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy** Winnipeg Winnipeg Regional Health Authority, , 2015. Disponível em: <<http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-035-013.pdf>>

WYCKOFF, M. H. et al. Part 13: Neonatal Resuscitation (2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care). **Circulation**, v. 132, n. 18 suppl 2, p. S543–S560, 3 nov. 2015.