

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

LUANA RODRIGUES DE SOUZA TINO

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

SÃO PAULO

2022

Luana Rodrigues de Souza Tino

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Fisioterapia da
Universidade Santo Amaro como requisito
à obtenção do título de graduação.

Orientador(a): Prof. Ma. Alessa Ribeiro.

SÃO PAULO

2022

T494h Tino, Luana Rodrigues de Souza.

Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica: revisão sistemática de literatura / Luana Rodrigues de Souza Tino. — São Paulo, 2022.

28 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia)
— Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me. Alessa Castro Ribeiro.

1. Hipotermia. 2. Hipóxia. 3. Hipóxia encefálica. I. Ribeiro, Alessa Castro, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

LUANA RODRIGUÊS DE SOUZA TINÔ

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Fisioterapia da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Data da Aprovação: 09/11/2022

Banca Examinadora



Profa. Ma. ALESSA CASTRO RIBEIRO

Conceito Final: 10,0

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Agradeço a minha família que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava a conclusão desse curso.

Aos meus colegas de curso que compartilharam comigo tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo companheirismo ao longo desse percurso.

Agradeço também a todos os professores que me acompanharam durante a graduação por todos conselhos e que de alguma forma contribuíram me passando todo o conhecimento e assim me guiaram ao meu aprendizado. Em especial a Professora Alessa Castro Ribeiro, pelas correções e ensinamento que me permitiram apresentar um melhor desempenho e pela paciência como orientadora me incentivando para a conclusão desse trabalho, principalmente por sua dedicação e auxílio em todas as partes do projeto.

RESUMO

Introdução: Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) é umas das principais consequências da anoxia perinatal. É definida como síndrome neurológica iniciada no primeiro dia de vida, e envolve como sintomas dificuldade em iniciar ou manter a respiração espontânea, diminuição do tônus e reflexos primitivos, alteração no estado de consciência e convulsões. Apresenta alta prevalência e com morbimortalidade elevada. **Objetivo:** Analisar os principais instrumentos de avaliação/triagem do desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. **Métodos:** esta pesquisa seguiu o Relatório de Itens para Revisões Sistemáticas PRISMA. Foram incluídos todos os artigos originais indexados, com delineamento experimental, ensaios clínicos, randomizados na base de dados LILACS – Bireme (Base de dados da literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (mantido pela National Library of Medicine), PEDro (Physiotherapy Evidence Database) e Cochrane Library de acordo com palavras-chaves cadastradas no Decs (Descritores em ciências da saúde) em português: Hipotermia, Anoxia, Encefalopatia hipóxico isquêmica, neurodesenvolvimento e neonato. **Resultados:** Um total de 12.117 citações foram identificadas através dos quatro bancos de dados eletrônicos. Removeu-se os artigos duplicados e 10.289 citações diferentes permaneceram. Vinte e um artigos foram selecionados para avaliação da elegibilidade. Foram incluídos 9 artigos nesta pesquisa. Todos os estudos incluídos foram advindos da busca eletrônica principal. Dos 9 estudos selecionados, os locais de estudo foram nos Estados Unidos (Seetha Shankaran et al 2005); Londres (Denis V. Azzopardi et al 2009); na Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos (Susan E. Jacobs, MD et al 2011); Estados Unidos (Abade R. Laptook et al 2017); Estados Unidos (Seetha Shankaran et al 2017); na Trondheim, Noruega (Karoline Aker et al 2019); China (Tingting Yang and Shan Li 2020); Índia (R Christina Catherine et al 2020) e na Índia, Sri Lanka e Bangladesh (Sudhim Thayyil et al 2021). O tamanho amostral variou de 50 a 408. Sete artigos utilizaram a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil II e III e três artigos utilizaram o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa. **Conclusão:** A Hipotermia Terapêutica possui redução na morte ou deficiência aos 2 anos de idade, reduzindo o estresse oxidativo e gerando menos anormalidades na ressonância magnética. **Palavras-chave:** Hipotermia, Anoxia, Encefalopatia hipóxico isquêmica, neurodesenvolvimento e neonato.

ABSTRACT

Introduction: Perinatal anoxia is an injury to the fetus or newborn (NB) that occurs more frequently in the pre and intrapartum periods, due to the lack of oxygen supply to maintain vital functions, causing cellular hypoxia. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) is one of the main consequences of perinatal anoxia. It is defined as a neurological syndrome that begins on the first day of life, and involves as symptoms difficulty in initiating or maintaining spontaneous breathing, decreased tone and primitive reflexes, altered state of consciousness and seizures. It has a high prevalence and high morbidity and mortality.

Objective: To analyze the main primary outcomes associated with therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. All original indexed articles, with experimental design, clinical trials, randomized in the database were included.

Methods: This research followed the Item Report for Systematic Reviews and checklist for PRISMA Meta-Analysis.

Results. LILACS – Bireme (Base de dados da literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (mantido pela National Library of Medicine), PEDro (Physiotherapy Evidence Database) e Cochrane Library according to keywords registered in Decs (Descriptors in Health Sciences) in portuguese: Hypohermia, Anoxia, Hypoxic ischemic encephalopathy, neurodevelopment and neonate.

Results: A total of 12,117 citations were identified through the four electronic databases. Duplicate articles were removed and 10,289 different citations remained. Twenty-one articles were included for eligibility assessment. Nine articles were selected in this research. All included studies were derived from the main electronic search. Of the 9 selected studies, the study sites were in the United States (Seetha Shankaran et al 2005); London (Denis V. Azzopardi et al 2009); in Australia, New Zealand, Canada and the States Unidos (Susan E. Jacobs, MD et al 2011); United States (Abade R. Laptook et al 2017); United States (Seetha Shankaran et al 2017); in Trondheim, Norway (Karoline Aker et al 2019); China (Tingting Yang and Shan Li 2020); Índia (R Christina Catherine et al 2020) and in India, Sri Lanka and Bangladesh (Sudhim Thayyil et al 2021). The sample size ranged from 50 to 408. Seven articles used the Bayley Scale of Child Development II and III and three articles used the Gross Motor Function Classification System. **Conclusion:** Therapeutic Hypothermia has a reduction in death or disability at 2 years of age, reducing oxidative stress and generating fewer MRI abnormalities.

Keywords: Hypohermia, Anoxia, Hypoxic ischemic encephalopathy, neurodevelopment and neonate.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS OU SECUNDÁRIOS	12
3. METODOLOGIA	13
3.1 PROTOCOLO E REGISTRO:	13
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	13
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	13
3.4 FONTES DE INFORMAÇÃO:.....	13
3.5 TABELA 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS.....	14
3.6 PESQUISA:	14
3.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS:.....	14
3.8 PROCESSO DE COLETA DE DADOS:	14
3.9 DADOS COLETADOS:	15
3.10 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS:	15
3.11 RESUMO DAS MEDIDAS:.....	15
3.12 SÍNTESE DOS RESULTADOS:.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.13 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS:.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4. RESULTADOS	16
4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS	16
FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE PESQUISA.....	18
4.2 CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS:	19
4.3 TABELA 2 - RESUMO DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS.....	19
4.4 RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS.....	19
5. DISCUSSÃO	23
5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS	23
5.2 LIMITAÇÕES	25
6. CONCLUSÃO	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

INTRODUÇÃO

A anoxia perinatal é um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN) que ocorre com maior frequência nos períodos pré e intraparto, devido à ausência de oferta de oxigênio para manter as funções vitais causando hipóxia celular^{1,2}.

Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) é umas das principais consequências da anoxia perinatal. É definida como síndrome neurológica iniciada no primeiro dia de vida, e envolve como sintomas dificuldade em iniciar ou manter a respiração espontânea, diminuição do tônus e reflexos primitivos, alteração no estado de consciência e convulsões. Apresenta alta prevalência e com morbimortalidade elevada¹⁻⁴.

As principais causas da EHI são prolapso de cordão umbilical, apresentação pélvica, parto fórceps, placenta previa, febre materna, doenças de tireoide maternas, pré-eclâmpsia grave, infecção viral presumida, sangramento vaginal moderado a grave durante a gestação e hipertensão arterial materna⁵.

A EHI é uma das causas mais comuns de mortalidade e morbidade neonatais, mais prevalente nos países em desenvolvimento. Aproximadamente de 25 a 60% dos pacientes sobreviventes evolui com alterações neurológicas. Apesar dos avanços na monitorização fetal e cuidados neonatais, a sua incidência tem-se mantido relativamente constante nas últimas décadas, estimando-se em 1 a 3/1000 nados vivos nos países desenvolvidos^{2,3}.

A EHI moderada a severa apresenta maior risco de óbito neonatal e nos pacientes sobreviventes as alterações neurológicas graves estão presentes em 60% dos pacientes como comprometimento motor, baixos índices cognitivos, baixo rendimento escolar e necessidade de apoio educativo especial, acarretando custos pessoais, sociais e financeiros consideráveis^{2,3}.

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) já foi uma doença que precisava de uma terapia efetiva. Ela tem se tornado uma emergência dependente do tempo, como resultado de ensaios clínicos que demonstram a eficácia do resfriamento iniciado em até seis horas após o nascimento para reduzir o risco

de morte ou deficiência e aumentar a taxa de sobrevivência livre de deficiência aos 18-24 meses de idade⁶.

A hipotermia é uma terapêutica neuroprotetora segura e eficaz no tratamento de recém-nascidos termo com (EHI). 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^{7,8}.

A estratégia neuroprotetora da hipotermia terapêutica envolve a modulação de alguns mecanismos de lesão irreversível como a inibição da cascata inflamatória, redução da produção de espécies reativas de oxigênio, redução da taxa metabólica com redução do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico e algum efeito neuroprotetor endógeno^{7,8}.

A hipotermia terapêutica (HT) é uma técnica que consiste em submeter o RN a termo ou pré-termo tardio (a partir de 36 semanas) a uma temperatura de 33,5°C dentro das 6 primeiras horas de vida e, durante 72 horas de resfriamento, reaquecer o mesmo de forma lenta e progressiva^{9,10}.

A HT durante por 72 horas é uma modalidade de tratamento efetivo nos recém-nascidos com encefalopatia hipóxica moderada a severa. Atualmente é um cuidado padrão para esses neonatos pois melhora a sobrevivência sem incapacidade motora, com menores taxas de paralisia cerebral e maiores índices de desenvolvimento cognitivo e psicomotor^{11,12}.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar os principais instrumentos de avaliação/triagem do desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os principais desfechos primários e secundários associados a hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

3. METODOLOGIA

3.1 Protocolo e registro:

Esta revisão seguiu o Relatório de Itens para Revisões Sistemáticas e lista de verificação para Meta-Análise PRISMA.²²

3.2 Critérios de elegibilidade e critérios de inclusão:

Foram considerados para inclusão os artigos que utilizaram como tratamento apenas a Hipotermia Terapêutica. Incluiu-se todos os artigos originais indexados, com delineamento experimental, ensaios clínicos, randomizados.

3.3 Critérios de exclusão:

Foram excluídos os estudos de acordo com os seguintes critérios: comentários, cartas, resumos de congressos e opiniões de especialistas; estudos em que os membros da amostra apresentavam nascimento abaixo de 35 semanas gestacionais; estudos com adultos e outras patologias e intervenções.

3.4 Fontes de informação:

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: LILACS – Bireme (Base de dados da literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed (mantido pela National Library of Medicine) e Cochrane Library de acordo com palavras-chaves cadastradas no Decs (Descritores em ciências da saúde) em português: Hipotermia, Anoxia, Encefalopatia hipóxico isquêmica, neurodesenvolvimento e neonato.

3.5 Tabela 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

BASE DE DADOS	PESQUISA
LILACS SciELO PubMed Cochrane	Hypothermia or Hypothermia, Induced and Hypoxemia or Hypoxia or Anoxic Encephalopathies or Hypoxic Ischemic Encephalopathy or Hypoxic-Ischemic Encephalopathies or Ischemia-Hypoxia or Hypoxic Encephalopathy or Recém-Nascido Pós-Maduro or Recém-Nascido Pós-Termo.

	Hipotermia or Hipotermia induzida and Anóxia or Deficiência de Oxigênio or Hipoxemia or Hipóxia or Encefalopatia Isquêmico-Anóxica or Encefalopatia Hipóxica-Isquêmica or Lactente Pré-Termo and Lactente Pós-Termo.
--	--

3.6 Pesquisa:

Gerenciaram-se as referências e removeram-se os artigos duplicados. Todas as pesquisas nos bancos de dados eletrônicos foram realizadas a partir de Fevereiro de 2022.

3.7 Seleção dos estudos:

Os artigos finais foram selecionados através de um processo de duas fases. Na fase 1, os títulos e resumos de todas as referências identificadas foram analisados de forma independente. Nesta fase, foram excluídos os artigos que não preencheram os critérios de inclusão. Na fase 2 foi aplicado os critérios de inclusão para o texto completo dos artigos. As seleções finais dos artigos foram baseadas exclusivamente na apreciação do texto completo dos estudos.

3.8 Processo de coleta de dados:

Em seguida, realizou-se a extração de dados dos artigos incluídos e verificou-se a elegibilidade deles para a introdução das informações na tabela de resultados.

3.9 Dados coletados:

Para cada um dos estudos incluídos, extraiu-se características-chave, tais como: autor, ano de publicação, origem e tamanho da amostra, características demográficas, resultados e conclusões relacionados com a Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquêmica.

3.10 Risco de viés nos estudos individuais:

Foi avaliada a qualidade metodológica dos estudos selecionados utilizando-se um instrumento validado que avalia especificamente a prevalência

de transtornos em estudos com exames e protocolos de diagnósticos não padronizados. Esse método, que é realizado com base em critérios epidemiológicos rigorosos, permite aos usuários extrair dados de estudos de acordo com vários itens, tais como número e características dos participantes, acordo entre avaliadores, taxa de resposta e métodos de aferição. As avaliações da qualidade foram divididas em 3 categorias: amostragem, aferição e análise. A pontuação final atribuída a qualidade dos estudos incluídos foi obtida através da soma de pontos designados (máximo de 20) e a qualidade dos artigos foi categorizada como pobre, moderada, boa e excelente.

3.11 Resumo das medidas:

Considerou-se qualquer tipo de medida de resultado de prevalência que apresentou a incidência de sinais de anoxia em recém-nascidos.

3.12 Síntese dos resultados:

Para diminuir a heterogeneidade entre os estudos separaram-se os resultados de acordo com os métodos de avaliação para a identificação dos sinais neuromotores em prematuros: Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil II e/ou III e Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (Gross Motor Function Classification System - GMFCS).

3.13 Risco de viés entre os estudos:

A heterogeneidade clínica foi avaliada por meio da comparação entre as características de variabilidade do número dos participantes e os resultados estudados.

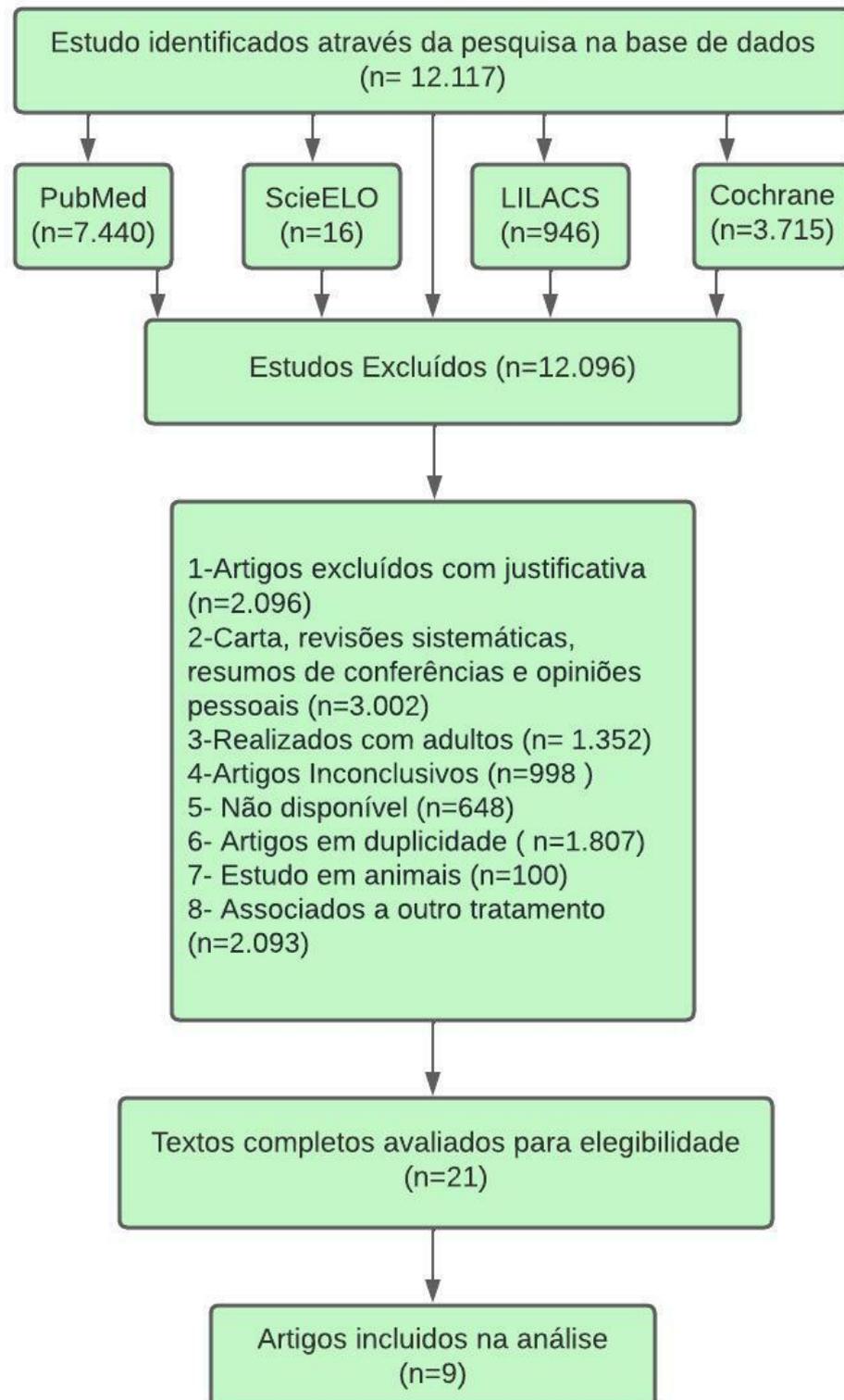
4. RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Um total de 12.117 citações foram identificadas através dos quatro bancos de dados eletrônicos. Removeu-se os artigos duplicados e 10.289 citações diferentes permaneceram.

Foi feita uma avaliação abrangente dos resumos foi realizada e 10.268 artigos foram excluídos, sendo eles 4.310 estudos excluídos devido à falta de informação, risco de viés muito alto e por não se encaixar nos padrões de inclusão, 3.002 artigos excluídos por serem carta, revisões sistemáticas, resumos de conferência, tese e opiniões pessoais, 1.352 artigos realizados com adultos e outras patologias associadas, 998 artigos foram inconclusivos e 648 artigos não estavam disponíveis.

Vinte e um artigos foram incluídos para avaliação da elegibilidade. Foram selecionados 9 artigos nesta pesquisa. Todos os estudos incluídos foram advindos da busca eletrônica principal. O fluxograma descrevendo o processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está demonstrado na **Figura 1**.

FIGURA 1: Fluxograma de Pesquisa

4.2 Característica dos estudos:

Dos 9 estudos selecionados, os locais de estudo foram nos Estados Unidos (Seetha Shankaran et al 2005); Londres (Denis V. Azzopardi et al 2009); Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos (Susan E. Jacobs, MD et al 2011); Estados Unidos (Abade R. Laptook et al 2017); Estados Unidos (Seetha Shankaran et al 2017); na Trondheim, Noruega (Karoline Aker et al 2019); China (Tingting Yang and Shan Li 2020); Índia (R Christina Catherine et al 2020) e na Austrália, na Índia, Sri Lanka e Bangladesh (Sudhim Thayyil et al 2021).

O tamanho amostral variou de 50 (Karoline Aker et al 2019) a 408 (Sudhim Thayyil et al 2021) recém-nascidos participantes.

Sete artigos (Seetha Shankaran et al 2005; Denis V. Azzopardi et al 2009; Susan E. Jacobs et al 2011; Seetha Shankaran et al 2017; Abade R. Laptook et al 2017; Tingting Yang and Shan Li 2020 e Sudhim Thayyil et al 2021) utilizaram a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil II e III.

Três artigos (Seetha Shankaran et al 2005; Denis V. Azzopardi et al 2009 e Seetha Shankaran et al 2017) utilizaram o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (Gross Motor Function Classification System - GMFCS). Todos os estudos avaliaram individualmente os possíveis atrasos no desenvolvimento neuromotor de RNs anoxiados. O resumo descritivo das características dos estudos incluídos encontra-se na Tabela 1.

4.3 Tabela 1. Resumo descritivo das características dos estudos incluídos (N= 9)

ANO	AUTOR	PAÍS	AMOSTRA	INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE
2005	Seetha et al. ¹³	EUA	239	Bayley-II e GMFCS	Morte /incapacidade moderada ou grave ocorreu em 44% do grupo hipotermia e 62% no grupo controle.	8

2009	Denis et al. ¹⁴	UK	325	Bayley-II	No grupo resfriado, 42 bebês morreram e 32 sobreviveram com deficiência neurológica grave. No grupo não resfriado, 44 bebês morreram e 42 tiveram incapacidade grave.	7
2011	Susan et al. ¹⁵	EUA	150	Bayley-II	Reduziu o risco de morte ou deficiência neurossensorial maior aos 2 anos de idade em 51,4%.	8
2017	Abade et al. ¹⁶	EUA	168	Bayley-III e GMFCS	76% de redução de morte ou incapacidade	7
2017	Seetha et al. ¹⁷	EUA	364	Bayley-III e GMFCS	Morte ou incapacidade ocorreu em 31,8% resfriados por 72 horas e 31,6% resfriados por 120 horas.	6
2019	Karoline et al. ¹⁸	NO	50	Ressonância Magnética	Demonstrou anormalidades significativamente menos moderadas/graves nos bebês resfriados (9%) do que nos não resfriados (43%).	9

2020	Tingting Yang et al. ¹⁹	CN	92	Bayley-III e NBNA	O tratamento de 72 horas de hipotermia tem melhor eficácia nos desfechos neurológicos.	6
2020	Christina et al. ²⁰	IN	162	Não informado	Os 78 bebês no grupo hipotermia tiveram mais sobreviventes típicos na alta (38%) do que os 84 bebês no grupo normotermia (30%)	7
2021	Sudhim et al. ²¹	IN	408	Bayley-III	Morte ou incapacidade moderada ou grave ocorreu em 98 (50%) bebês no grupo hipotermia e 94 (47%) bebês no grupo controle.	9

LEGENDA: Bayley-II- Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil II [BSID-II]; Bayley-III- Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil III [BSID-III]; GMFCS- Gross Motor Function Classification System; NBNA- Avaliação Neurológica Comportamental Neonatal; EUA- Estados Unidos; UK- Inglaterra IN- Índia; CN- China; NO- Noruega

4.4 Resultados de estudos individuais

Seetha Shankaran et al, relataram que ocorreram 24 mortes no grupo hipotermia e 38 mortes no grupo controle. Nos grupos hipotermia e controle, as taxas de paralisia cerebral ou incapacitante foram de 19% e 30%, as taxas de deficiência visual total foram de 7% e 14%, e as taxas de deficiência auditiva com necessidade de próteses foram de 4% e 6%. A proporção de bebês com pontuação de 85 ou mais, 70 a 84 ou abaixo de 70 no Índice de Desenvolvimento Mental ou no Índice de Desenvolvimento Psicomotor também não diferiu

significativamente entre os grupos. O risco relativo de morte no grupo hipotermia comparado com o controle foi de 0,68. No grupo hipotermia morreram 19 lactentes sendo 14 durante a internação inicial e 5 após a alta hospitalar, e no grupo controle 29 pacientes sendo 20 durante a internação inicial e 9 após a alta hospitalar. Sendo uma das principais causas de morte durante a internação lesão cerebral por asfixia e na alta hospitalar a insuficiência respiratória ou pneumonia aspirativa. Foi realizado o acompanhamento de 19,8 meses no grupo hipotermia e 20,2 meses no grupo controle, após a alta hospitalar, essas visitas foram realizadas até o ano de 2004¹³.

Denis V. Azzopardi et al, observou como resultado primário no grupo resfriado óbito de 42 bebês e 32 sobreviveram com deficiência neurológica grave. No grupo não resfriado, 44 bebês morreram e 42 tiveram deficiência grave. Os resultados no grupo resfriado foram mais promissores. A taxa de sobrevivência sem anormalidade neurológica foi melhor no grupo resfriado (44%) do que no grupo não resfriado (28%). O resfriamento resultou em riscos reduzidos de paralisia cerebral e pontuação atípica do GMFCS e conseqüentemente melhores pontuações do Índice de Desenvolvimento Mental, Índice de Desenvolvimento Psicomotor e na pontuação GMFCS. A taxa de múltiplas anormalidades do neurodesenvolvimento foi de 21 de 112 no grupo resfriado, em comparação com 33 de 110 no grupo não resfriado¹⁴.

Susan E. Jacobs et al, observaram óbito como desfecho primário. A deficiência neurossensorial maior foi relatada para 208 de 221 bebês designados aleatoriamente e 139 de 152 sobreviventes. Os pacientes incluídos tiveram idade mediana de 24,6 meses. A mortalidade aos 2 anos de idade foi significativamente reduzida em crianças que foram resfriados em comparação grupo controle. Os bebês que foram resfriados sobreviveram mais sem qualquer deficiência neurossensorial ¹⁵.

Abade R. Laptook et al observaram morte ou incapacidade moderada ou grave como desfecho primário. Foi observado em 31,8% dos bebês resfriados durante 72 horas e 31,6% no grupo resfriados por 120 horas. As probabilidades de morte posterior com resfriamento mais profundo, resfriamento mais longo ou ambos em comparação com resfriamento padrão foram de 66%, 93% e 89%, respectivamente¹⁶.

Seetha Shankaran et al, definiram a morte ou incapacidade moderada ou grave como desfecho primário em crianças com idade de 18 e 22 meses. Morte ou incapacidade (moderada ou grave) foi observada em 157 lactentes, sendo 19 pacientes de 78 do grupo hipotermia e 22 pacientes de 79 do grupo não resfriado. Os escores de Bayley não apresentaram diferenças entre os grupos, porém indicaram uma probabilidade de 97% de pontuações mais altas entre os bebês com hipotermia¹⁷.

Karoline Aker et al, avaliaram 50 bebês que foram alocados aleatoriamente em dois grupos. Observaram anormalidades moderadas/graves em 9% do grupo hipotermia e 43% no grupo controle através de análise de exame de imagem (ressonância magnética)¹⁸.

Tingting Yang and Shan Li, estudaram 92 neonatos com diagnóstico de EHI leve/moderada, separados em 3 grupos: tratamento de suporte, bebês submetidos a hipotermia por 48 horas e bebês submetidos a hipotermia por 72 horas. Foram avaliados no terceiro, sétimo e decimo dia após o tratamento através da Avaliação Neurológica Comportamental Neonatal (NBNA). Os escores da NBNA e Bayley foram significativamente melhores no grupo de hipotermia leve de 72 horas. Desta forma o tratamento com hipotermia de 72 horas apresentou melhores desfechos neurológicos¹⁹.

Christina Catherine et al, realizaram estudo com 162 neonatos que foram randomizados em dois grupos: normotermia com 84 pacientes e hipotermia com 78 pacientes. Os pacientes foram avaliados na alta hospitalar ou 28 dias de idade e aos 18 meses de idade. No grupo normotermia 34,5% evoluíram com o óbito e 28,2% no grupo hipotermia. As anormalidades neurológicas no grupo normotermia foram de 35,7% e hipotermia de 33,3%²⁰.

Sudhim Thayyil et al, incluíram 408 bebês aleatoriamente em grupos em 7 hospitais da Índia (n=347), Bangladesh (n=33) e Sri Lanka (n=28). 202 bebês foram alocados no grupo hipotermia e 206 bebês foram alocados no grupo controle. Os bebês foram avaliados com idade entre 18 e 22 meses. Morte ou incapacidade moderada ou grave ocorreu em 98 (50%) bebês do grupo hipotermia e 94 (47%) bebês do grupo controle. Após a alta hospitalar, mais 12

bebês do grupo hipotermia morreram aos 18 meses de idade e no grupo controle foram 14 bebês²¹.

5. DISCUSSÃO

5.1 Sumário de Evidências

Este trabalho teve como objetivo principal analisar os principais instrumentos de avaliação/triagem do desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica através de revisão de literatura de estudos de ensaio clínico randomizado.

Com relação ao local de resfriamento do corpo com objetivo de hipotermia terapêutica Seetha Shankaran et al¹³, Abade R. Laptook et al¹⁶, utilizaram a hipotermia com resfriamento de corpo inteiro. Já Susan E. Jacobs et al¹⁵, utilizou dois pacotes de gel refrigerado no peito e/ou sob a cabeça e ombros por 72 horas para resfriar os pacientes. O resfriamento de corpo inteiro proporciona resfriamento homogêneo para todas as estruturas cerebrais, incluindo regiões cerebrais periféricas e centrais. O resfriamento seletivo da cabeça proporciona maior resfriamento à periferia do cérebro do que às estruturas cerebrais centrais. O resfriamento da cabeça combinado com algum resfriamento do corpo minimiza os gradientes de temperatura no cérebro e facilita o resfriamento das regiões centrais^{13,15, 16}.

Os trabalhos incluídos observaram diferentes tempo de manutenção de hipotermia terapêutica. Abade R. Laptook et al¹⁶, realizou a hipotermia durante 96 horas enquanto Karoline Aker et al¹⁸, Susan E. Jacobs et al¹⁵, Seetha Shankaran et al¹³, iniciaram a terapêutica nas primeiras 6 horas após o nascimento com duração de 72 horas. Tingting Yang and Shan Li¹⁹, realizaram estratégias de tratamento diferentes com relação ao tempo de hipotermia leve. Observaram que 72 horas apresentou melhores resultados que 48 horas de com relação condição oxidativa e lesão neural e melhorares desfechos do desenvolvimento neurológico em neonatos com EHI moderada/grave. Seetha Shankaran et al¹⁷, realizou a terapêutica em dois grupos: um grupo de 72 horas e o outro grupo de 120 horas. O desfecho primário foi semelhante entre os lactentes com encefalopatia moderada ou grave na comparação entre os grupos. Observou que o resfriamento mais longo nem o mais profundo não reduziram a mortalidade ou sugerem neuroproteção em recém-nascidos a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave^{13,15,16,18,17}.

As Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil III foram usadas para obter pontuações cognitivas, de linguagem e motoras. O Gross Motor Function Classification Score (GMFCS) foi usado para classificar os achados motores, a incapacidade neuromotora em pacientes com diagnóstico de paralisia cerebral. Os pacientes incluídos foram avaliados de com idade de 6 a 18 meses no estudo de Christina Catherine et al²⁰, com aproximadamente 18 meses no estudo de Denis V. Azzopardi et al¹⁴, e entre 18 e 22 meses de idade nos demais estudos. Seetha Shankaran et al¹³, avaliou aos 19,8 meses o grupo hipotermia e 20,2 meses o grupo controle. Karoline Aker et al¹⁸, fez avaliação de exame de imagem encefálica através de Ressonância Magnética. O grupo HT apresentou menos alterações no exame e observou redução na lesão cerebral através da medição de biomarcadores ^{13,14,18,20}.

Denis V. Azzopardi et al¹⁴, Abade R. Laptok et al¹⁶ e Sudhim Thayyil et al²¹, definiram como incapacidade grave através da Bayley III a pontuação cognitiva inferior a 70 e GMFCS de 3 a 5. Incapacidade moderada pontuação cognitiva entre 70 e 84 na Bayley III e GMFCS de 2. Incapacidade leve ou típico é classificado com escore cognitivo de 70 a 84 na Bayley III ou um escore cognitivo maior ou igual a 85 e GMFCS 1 ou 2. Seetha Shankaran et al¹³, observaram como incapacidade neuromotora na presença de diagnóstico de paralisia cerebral sendo a função motora grossa e funcional avaliada através da GMFCS^{13,14,16,21}.

Tingting Yang and Shan Li¹⁹, observou que os pacientes que foram submetidos a hipotermia terapêutica durante 72 horas de corpo inteiro apresentaram melhores escores Avaliação Neurológica Comportamental Neonatal (NBNA) quando comparados ao grupo de pacientes submetidos a hipotermia terapêutica durante 48 horas. O grupo de tratamento de suporte, que recebeu apenas tratamento de rotina, teve escores NBNA significativamente mais baixos do que os dos grupos de hipotermia. Os escores de Índices de Desenvolvimento Mental (MDI) e Psicomotor (PDI) das escalas Bayley foram maiores no grupo de hipotermia leve de 72 horas do que nos outros grupos de 48 horas e de suporte.

Os estudos incluídos nesta revisão tiveram em sua maioria como desfecho primário taxas combinadas de óbito e/ou incapacidade de moderada a

grave. Não foram observadas diferenças significativas neste desfecho entre o grupo resfriado e o grupo não resfriado. No entanto, o resfriamento resultou em melhora consistente nos desfechos secundários. Aumento significativo na taxa de sobrevivência sem alterações neurológicas e melhor desempenho do desenvolvimento neurológico entre os sobreviventes¹⁸. Sudhim Thayyil et al²¹, apresentou resultados sugestivos de que a hipotermia terapêutica associada à aos cuidados intensivos neonatais ideais não reduzem lesão cerebral avaliado através de exame de imagem (ressonância magnética). Além disso observou que não apresenta diferença significativa entre os grupos tratamento e controle com relação a morte e/ou incapacidade grave^{18,21}.

5.2 Limitações

Neste trabalho algumas limitações devem ser apontadas. O presente estudo teve como fator limitante o escasso número de artigos específicos sobre o tema. Os artigos incluídos concluem sobre a necessidade de realização de mais pesquisa sobre o assunto.

6. CONCLUSÃO

Este trabalho observou que os desfechos primários analisados de pacientes recém-nascidos resfriados de forma terapêutico são mortalidade e deficiência neurológica grave a longo prazo. A avaliação do desenvolvimento neurológico dos trabalhos incluídos foi realizada através Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil III para avaliação cognitivas, de linguagem e motoras, o Gross Motor Function Classification Score (GMFCS) para avaliar desempenho da função motora grossa e Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Binkowski, R. T. K., & Weinmann, A. R. M. (2015). Hipotermia Terapêutica em Recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico isquêmica: Revisão de Literatura. *Saúde (Santa Maria)*, 41(1), 37–48.
- 2- ARAUJO, Adriana Silva de et al. A hipotermia como estratégia protetora de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos com asfixia perinatal. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.* 2008, vol.18, n.3, pp. 346-357
- 3- Sousa S, Vilan A. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxicoisquêmica. *Nascer e Crescer.* 2011;20(4):248-54.
- 4- Juvenal, Eliane Alves de Oliveira; Santos, Arthur dos. Therapeutic hypothermia influence on the motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd ; 14(3): 145-150*
- 5- UTI pediátrica / coordenadores Fabíola Peixoto Ferreira La Torre. [et al.]-- Barueri, SP: Manole, 2015. Outros coordenadores: Regina Grigolli Cesar, Juliana Gamo Storni, Luciana Andréa Digieri Chicuto, Rogério Pecchini.
- 6- Carreras Nuria, Alsina Miguel, Alarcon Ana, Arca-Díaz Gemma, Agut Thais, García-Alix Alfredo. Eficácia da hipotermia passiva e eventos adversos durante o transporte de recém-nascidos asfixiados de acordo com a gravidade da hipotermia xico-isquêmica. *J. Pediatra. (Rio J.)* 94(3): 251-257.
- 7- Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:S78–83.
- 8- Sampaio, Isabel & Graca, Andre & Moniz, Carlos. (2010). Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. *Revista portuguesa de pediatria.* 41. 184-90. 10.25754/pjp.2010.4344.
- 9- Leite, Patrícia Natália Monteiro; Teixeira, Rosângela Barbosa; Silva, Gustavo Dias da; Reis, Adriana Teixeira; Araujo, Marcelle. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: integrative review *Rev. enferm. UERJ ; 28: 42281*
- 10- Soares Tamara, Pedroza Géssica Almeida, Breigeiron Márcia Koja, Cunha Maria Luzia Chollopetz da. Prevalência da hipotermia na primeira hora

de vida de atrasos com peso \leq 1500g. *Rev. Gaúcha Enferm*; 41(espec): e20190094.

11- Cunha CRSS, Viana LMAT, Souza CVB, Mangueira MAMM, Lima FPL. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica: Revisão Integrativa. *Ver. Soc. Bras. Enferm. Ped.* 2018;18(1):37-42.

12- COSTA, Agatha Ayres da; ÁVALOS, Beatriz Maria Lima; DENNER, Michael; ZONTA, Thais Arruda Brasil; ALMEIDA, Carlos Gustavo. Relato de caso: Hipotermia terapêutica; *Revista Higei@*. Vol.2-Nº3- UNIMES

13- Shankaran, S. *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 353(15), 1574–1584 (2005).

14- Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008; 8:17

15- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692–700. doi:10.1001/archpediatrics.2011.43

16- Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(16):1550–1560. doi:10.1001/jama.2017.14972

17- Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):57–67. doi:10.1001/jama.2017.7218

18- Aker K, Støen R, Eikenes L, *et al* Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2020;105:405-411.

19- Yang T, Li S. Eficácia de diferentes tempos de tratamento de hipotermia cerebral leve em fatores oxidativos e efeitos neuroprotetores em pacientes neonatais com encefalopatia hipóxico-isquêmica

moderada/grave. *Jornal de Pesquisa Médica Internacional*. 2020;48(9). doi: 10.1177/0300060520943770

20- R Christina Catherine, Vishnu Bhat Ballambattu, Bethou Adhisivam, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Randomized Controlled Trial, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 67, Edição 1, fevereiro de 2021, fmaa073, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa073>

21- Thayyil S, Pant S, Montaldo P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh, *The Lancet Global Health*, Volume 9, Edição 9, setembro de 2021, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00264-3)

22- David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, and the PRISMA Group, Reprint—Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *Physical Therapy*, Volume 89, Issue 9, 1 September 2009, Pages 873–880, <https://doi.org/10.1093/ptj/89.9.873>

23- Finder M, Boylan GB, Twomey D, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr* 2019; 174: 48–55.