

HIPOTERMIA TERAPEUTICA

(elaborado em 20/01/2012)

Renato S. Procianoy

Prof. Titular de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Presidente do Departamento de Neonatologia da SBP

INTRODUÇÃO

A técnica de hipotermia tem sido utilizada na última década como um tratamento adjuvante nos recém-nascidos com idade gestacional igual ou maior que 35 semanas de idade gestacional com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Há pelo menos 10 estudos clínicos randomizados descritos na literatura que sugerem uma diminuição na mortalidade e na ocorrência de sequelas neurológicas graves nos pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica tratados com a técnica de hipotermia (1-10). Em quatro destes estudos clínicos randomizados, o número de pacientes envolvidos foi superior a 200 (1,2,5,10).

Estudo de meta-análise dos resultados destes estudos mostrou que diminui em 19% o risco de morte e/ou acometimento neurológico aos dois anos de idade e aumenta a sobrevivência sem paralisia cerebral em 53% (11). Resultados semelhantes tem sido mostrado nos pacientes acompanhados até 5 e 7 anos de idade que foram submetidos à hipotermia terapêutica (12).

Desta forma, na recente atualização do programa de reanimação neonatal, há uma recomendação formal de uso de hipotermia terapêutica no tratamento precoce do recém-nascido com idade gestacional igual ou maior que 35 semanas com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

MECANISMO DE AÇÃO

A lesão cerebral secundária à hipóxia-isquemia se dá em duas fases separadas por um breve período de latência. Na primeira fase, quando há a fase aguda de hipóxia e isquemia, ocorre necrose neuronal por deprivação de oxigênio. Após a reanimação e a reperfusão do Sistema Nervoso Central há um breve período de latência que não dura mais que 6 horas, seguido pela fase tardia que se caracteriza pela apoptose neuronal. Essa fase tardia dura por

vários dias e a sua intensidade será a maior responsável pelo neurodesenvolvimento futuro deste recém-nascido.

Sugere-se que a hipotermia aplicada no período de latência, portanto, nas primeiras seis horas inibe os mecanismos de lesão do Sistema Nervoso Central decorrentes da fase tardia da encefalopatia hipóxico-isquêmica (13,14).

MODO DE FAZER

Existem duas formas de aplicar a hipotermia terapêutica: de corpo inteiro ou seletivo da cabeça. Ambas apresentam resultados satisfatórios.

Em nosso meio temos utilizado a hipotermia de corpo inteiro. A seguir descrevemos o protocolo utilizado:

Indicação:

Preencher ambos os critérios:

1. Evidência de asfixia perinatal:

gasometria arterial de sangue de cordão ou na primeira hora de vida com $\text{pH} < 7,0$
ou $\text{BE} < -16$

ou história de evento agudo perinatal (descolamento abrupto de placenta, prolapso de cordão)

ou escore de Apgar de 5 ou menos no 10º minuto de vida

ou necessidade de ventilação além do décimo minuto de vida

e

2. Evidência de encefalopatia moderada a severa antes de 6 horas de vida: convulsão, nível de consciência, atividade espontânea, postura, tônus, reflexos e sistema autonômico.

Contra-indicação:

Idade gestacional menor que 35 semanas e 0/7 dias

Peso de nascimento menor que 1800 gramas

Procedimento:**Esfriamento:**

Pré-esfriar o colchão a 4°C

Amaciar o termômetro em água morna

Colocar o recém-nascido num berço desligado

Colocar o termômetro no esôfago

Ajustar a temperatura do paciente em 33,5°C

Colocar um lençol entre o colchão e o paciente

Movimentar o paciente a cada 2 horas para evitar lesão cutânea

Tempo total de tratamento é 72 horas

Reaquecimento:

Após 72 horas o paciente é lentamente aquecido

Aumentar a temperatura corpórea 0,5°C por hora até chegar até 36,5°C temperatura corpórea

Sinais vitais a cada 30 minutos durante o reaquecimento

Após o paciente alcançar a temperatura de 36,5°C, retirar o colchão e reposicionar o paciente na incubadora.

Monitorização:

Temperatura do colchão, pele e esofagiana deve ser monitorizada a cada hora nas primeiras 12 hora e depois de 4 em 4 horas

Monitorização cardíaca, saturação e PAM invasiva

Sinais vitais a cada 15 minutos por 4 horas, a cada hora por 8 horas e cada 2 horas até o final do esfriamento.

Monitorização da diurese

Glicose, uréia, creatinina, cálcio, magnésio, TP, KTTP, TGO, TGP e eletrólitos no início, Glicose, uréia, creatinina, cálcio, magnésio, TP, KTTP e eletrólitos com 24, 48 e 72 horas após o início da hipotermia. Esses pacientes tem risco para hiponatremia. É recomendável manter o sódio sérico no limite superior

Gasometria arterial no início, 24, 48 e 72 horas

Hemograma e plaquetas no início, 24,48 e 72 horas. Manter as plaquetas acima de 50.000

Controlar a ingesta e a excreta

Prescrição básica

PICC, Cateter de artéria umbilical e veia umbilical.

NPO

Ingesta hídrica 50 ml/kg/dia TIG 5 mg/kg/min com 1 g/kg aminoácido no primeiro dia e aumentar 1 g/kg/dia se a criança estiver urinando e a acidose estiver melhor

Morfina EV contínua na dose 5 a 10 mcg/kg/hora

Ampicilina e gentamicina (se necessário) em doses habituais

Drogas vasoativas em caso de necessidade em doses habituais

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

1. Para o uso de hipotermia terapêutica não há necessidade do paciente estar em ventilação mecânica
2. Hipertensão pulmonar e uso de óxido nítrico inalatório não são contra-indicações para o uso de hipotermia terapêutica
3. Bradicardia com frequência cardíaca entre 80 e 100 bpm é comum e não necessita tratamento
4. Se o paciente apresentar hipotensão arterial deve se fazer uso de drogas inotrópicas
5. O uso de antibióticos é indicado no caso de haver diagnóstico de infecção neonatal
6. Se houver plaquetopenia ($<50.000/\text{mm}^3$) deve fazer transfusão de concentrado de plaquetas.
7. O reaquecimento tem que ser lento. Podem surgir crises convulsivas durante o procedimento de hipotermia e principalmente no processo de reaquecimento. Em caso de crises convulsivas, o paciente deve ser tratado com drogas anticonvulsivantes, inicialmente, com fenobarbital: dose de ataque de 20 mg/kg EV e manutenção de 5 mg/kg/dia em duas doses diárias.

BIBLIOGRAFIA

1. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
2. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
3. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
4. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110:377-85.
5. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
6. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:801-3.
7. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126:e771-e778.
8. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2006;26:180-4.
9. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 ; 69:45-50.

10. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:692-700.
11. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010; 340:c363.
12. Shankaran S. Do Neuroprotective Effects of Whole Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Persist to Childhood?apresentado no 2011 PAS meeting em Denver, USA
13. Pfister RH, Soll RF. Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2010;30 Suppl:S82-7.
14. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, Clark RH, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr.* 2011;159:851-858.e1.