



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

HELAINÉ NOGUEIRA HOLANDA VERAS
KALINE CRISTH RABELO

HIPOTERMIA NO TRATAMENTO DA LESÃO HIPÓXICO – ISQUÊMICA
CEREBRAL NEONATAL: REVISÃO INTEGRATIVA

CAJAZEIRAS - PB

2014

HELAINÉ NOGUEIRA HOLANDA VERAS

KALINE CRISTH RABELO

**HIPOTERMIA NO TRATAMENTO DA LESÃO HIPÓXICO – ISQUÊMICA
CEREBRAL NEONATAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, sob a orientação da Profa. Mestre *Emmanuelle Lira Cariry* (UACV/CFP/UFCG).

CAJAZEIRAS - PB

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)

Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096

Cajazeiras - Paraíba

V476h Holanda Veras, Helaine Nogueira

Hipotermia no tratamento da lesão hipóxico-isquêmica cerebral neonatal: revisão integrativa. / Helaine Nogueira Holanda Veras; Kaline Cristh Rabelo. Cajazeiras, 2014.

44f. : il.

Bibliografia.

Orientador (a): Emmanuelle Lira Cariry.

Monografia (Graduação) - UFCG/CFP

1. Hipotermia. 2. Hipóxia 3. Recém-nascido.

I. Rabelo, Kaline Cristh. II. Cariry, Emmanuelle Lira. III. Título.

UFCG/CFP/BS

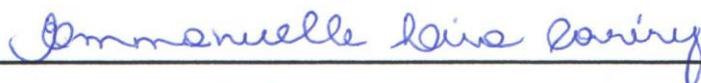
CDU -616.831-005-053.31

**HIPOTERMIA NO TRATAMENTO DA LESÃO HIPÓXICO – ISQUÊMICA
CEREBRAL NEONATAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, sob a orientação da Profa. Mestre *Emmanuelle Lira Cariry* (UACV/CFP/UFCG).

Aprovado em 24/11/2014

BANCA EXAMINADORA

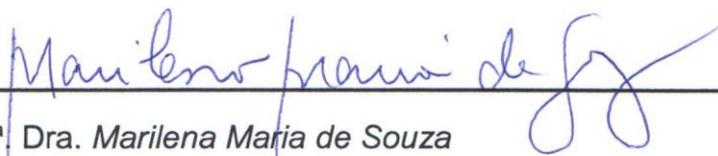


Prof^ª. Mestre *Emmanuelle Lira Cariry*
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (CFP/UFCG)
(Orientadora)



Prof^ª. Dra. *Betânia Maria Pereira dos Santos*

Escola Técnica de Saúde de Cajazeiras (ETSC/CFP/UFCG)



Prof^ª. Dra. *Marilena Maria de Souza*

Escola Técnica de Saúde de Cajazeiras (ETSC/CFP/ UFCG)

CAJAZEIRAS - PB

2014

Aos nossos pais por nos ensinar a caminhar e pelo apoio nessa jornada em busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Neste momento em que se aproxima o final de uma etapa tão importante em nossas vidas queremos agradecer a Deus por nos ter dado vida, saúde, discernimento, paciência e força para superar as adversidades e seguirmos firmes em busca dos nossos sonhos.

Agradecemos a Universidade Federal de Campina Grande Campus Cajazeiras e seu corpo docente que nos oportunizaram o conhecimento técnico e científico sem os quais não seria possível o exercício de nossa profissão.

À nossa orientadora *Emmanuelle Lira Cariry*, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas orientações e palavras de incentivos.

Ao povo paraibano que nos recebeu com carinho e respeito e que hoje já enche nossos corações de saudades.

Aos nossos pais Eliseu e Marilene; Odenicy e Pedro Veras pelo amor e apoio incondicional. Somos gratas por acreditarem no nosso potencial, por nos ensinarem que o caminho do conhecimento oferece trilhas infinitas onde podemos chegar onde quisermos e que nós somos nosso próprio limite.

Aos nossos irmãos Junior e Renna; Helenicy e Pedro Junior com quem na infância aprendemos a dividir as atenções, os brinquedos, as aventuras de crianças, a vida enfim, essas experiências foram essenciais para termos nos tronados o que somos hoje.

Aos nossos familiares, avós, tios, primos e sobrinhas que nos confortam durante as adversidades e fortalecem a convicção de que a família é o alicerce fundamental que nos sustenta.

Em especial nossa gratidão a Ranyere Nobre, Rogério Saraiva que nos ajudaram com estruturação deste trabalho.

Aos nossos amigos que com sua presença de longe ou de perto tornaram nossos dias mais leves e a vida mais amena.

À todas as pessoas que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, muito obrigada.

Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes.

Isaac Newton.

HOLANDA VERAS, Helaine Nogueira. RABELO, Kaline Cristh. **Hipotermia no tratamento da lesão hipóxico – isquêmica cerebral neonatal**: revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, 2014.

RESUMO

A asfixia perinatal constitui uma das principais causas de mortalidade em recém-nascidos, é ainda a causa mais importante de encefalopatia e lesão cerebral permanente em crianças. Sabendo-se as graves sequelas geradas a partir desta enfermidade, ao longo dos anos tem-se feito inúmeros estudos na tentativa de reverter ou minimizar os danos causados pela injúria hipóxico-isquêmica. Nesse cenário surge a hipotermia terapêutica como um tratamento promissor. Este estudo tem como objetivo identificar, através de publicações científicas do ano de 2004 ao ano de 2014, se a hipotermia é eficaz no tratamento de recém-nascido com lesão cerebral hipóxico-isquêmica. Optou-se pelo método de revisão integrativa de literatura, utilizando-se os descritores *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum*; as bases de dados consultadas foram PubMed, LILACS e SciELO, no período de 2004 a julho de 2014. Os resultados foram obtidos através da seleção de 6 artigos, por meio de leitura minuciosa e crítica dos textos, seguida da organização de quadros sinópticos dos dados obtidos. Os estudos mostraram que a hipotermia não altera significativamente a mortalidade, mas, se os bebês sobrevivem, tem consideravelmente menor chance de terem deficiência grave do desenvolvimento neurológico aos 18 meses, efeito que parece perdurar aos 6-7 anos de idade. Os achados devem ser cuidadosamente avaliados dentro da realidade local, por isso, necessita-se que sejam realizados protocolos e ensaios clínicos brasileiros abordando a hipotermia como forma de tratamento para a lesão hipóxico-isquêmica cerebral neonatal.

Palavras-chave: Hipotermia. Hipóxia. Recém-nascido.

HOLANDA VERAS, Helaine Nogueira; RABELO, Kaline Cristh. **Hypothermia in the treatment of hypoxic injury - brain ischemic neonatorum**: integrative review. Monography (Bachelor degree in medicine) - Federal University of Campina Grande, 2014.

ABSTRACT

Perinatal asphyxia is a major cause of mortality in newborns, is still the most important cause of encephalopathy and permanent brain damage in children. Knowing the serious sequelae generated from this disease, over the years there has been numerous studies done in an attempt to reverse or minimize the damage caused by hypoxic injury - ischemic. In this scenario arises therapeutic hypothermia as a promising treatment. This study aims to identify, through scientific publications from the year 2004 to the year 2014, if hypothermia is effective in treating newborns with hypoxic-ischemic brain injury. We opted for the method of integrative literature review, using the descriptors hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum; The databases consulted were PubMed, LILACS and SciELO, from 2004 to July 2014. The results were obtained through the selection of 6 items, through careful and critical reading of the texts, then the organization of summary tables of data obtained. Studies have shown that hypothermia did not significantly alter mortality, but if the babies survive, have significantly lower odds of having severe neurodevelopmental disability at 18 months, an effect that seems to linger at 6-7 years of age. The findings should be carefully evaluated within the local reality, therefore, are necessary protocols and Brazilian clinical trials addressing hypothermia as a treatment for hypoxic-ischemic brain injury neonatal.

Keywords: Hypothermia. Hypoxia. Neonatorum.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL	11
2.2 HIPOTERMIA	14
2.3 HIPOTERMIA E LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL.....	16
2.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS – MBE	18
3 MÉTODO	21
3.1 TIPO DE ESTUDO	21
3.1.1 Etapas para realizar a revisão integrativa	21
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	23
4.1 ESPECIFICAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS	25
4.2 EVIDÊNCIAS ACERCA DA HIPOTERMIA NO TRATAMENTO DA HIPÓXIA NEONATAL	28
4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO ACERCA DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO DE LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL.....	37
REFERÊNCIAS	41
APÊNDICE	45
ANEXO	46

1 INTRODUÇÃO

A hipóxia neonatal é um dano ao recém-nascido ocorrido durante o parto ou nos momentos que o antecedem. É uma das causas mais relevantes de morbimortalidade em recém-nascidos. Tem sua gênese na baixa oxigenação e ou reduzida perfusão de múltiplos órgãos e sistemas, podendo causar sequelas devastadoras e até mesmo a morte dependendo do tempo que o RN fica em exposição a essa injúria. Sua incidência está intimamente associada à idade gestacional e ao peso ao nascer (CRUZ; CECCON, 2010).

Vários fatores influenciam para que tal evento ocorra e esses fatores podem ser decorrentes de causas maternas como gestação em extremos de idades, hipertensão arterial, diabetes, hemorragia anteparto; causas intraparto dentre estas: drogas usadas durante a indução anestésica para a cesariana, apresentação pélvica, trabalho de parto prolongado e descolamento prematuro de placenta; causas fetais tais como malformações congênitas e gemelaridade; e causas neonatais como imaturidade pulmonar e outros distúrbios respiratórios (PROCIANOY; SILVEIRA, 2001).

As repercussões orgânicas para esses recém-nascidos podem ser devastadoras e são diretamente proporcionais ao tempo de exposição à hipóxia, variando entre acidemia metabólica, isquemia miocárdica, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada, coma e morte. Diante de uma situação tão grave e que, em boa parte das vezes, é possível diminuir ou controlar os danos, é essencial o conhecimento sobre o assunto e o incentivo a novas pesquisas tanto em prevenção quanto em tratamento (ZACONETA; GONÇALVES; MAGOTTO, 2013).

Neste cenário surge o uso da hipotermia induzida como terapêutica alternativa, tentando interromper essa cascata de eventos e minimizar seus efeitos colaterais. A técnica tem como propósito a redução da temperatura corporal ou seletivamente da cabeça em cerca de 3°C abaixo da temperatura normal (36,5° C), por aproximadamente 72 horas. Há estudos que apontam uma redução entre 40 e 50% de mortes e incapacidade neurológica em longo prazo (SAMPAIO et al., 2010).

Os primeiros estudos sobre o uso de hipotermia induzida visando amenizar as sequelas de hipóxia em recém-nascidos são datados do início da

década de 1970. Ao longo dos últimos 40 anos a medicina evoluiu em muitos aspectos desde a prevenção para evitar a hipoxemia pós-parto até melhores formas de aplicação da técnica de hipotermia buscando melhorar sua eficácia e reduzir seus possíveis efeitos adversos (VINICIUS; COSTA, 2006).

Nesse intuito diversos estudos científicos foram realizados e tiveram seus resultados publicados de forma esclarecedora objetivando difundir a técnica correta e a melhor forma de obter resultados satisfatórios com esta terapia que, se bem aplicada, pode melhorar a qualidade de vida ou até evitar enfermidades graves e garantir um futuro saudável a uma criança (ANJOS; CERQUEIRA; SANTIAGO, 2008).

Este trabalho é uma revisão integrativa baseada em artigos publicados nos últimos 10 anos sobre o uso da hipotermia induzida em recém-nascidos com lesão cerebral hipóxico-isquêmica, buscando resposta para a seguinte questão: a hipotermia é eficaz como tratamento de hipóxia neonatal?

Desta forma, nosso objetivo é avaliar sua eficácia como terapia única a partir dos resultados de publicações científicas recentes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL

A asfixia perinatal é a causa principal de mortalidade em recém-nascidos (RN). É ainda a causa mais importante de encefalopatia e lesão cerebral permanente em crianças. A incidência de asfixia varia na literatura de três a seis por 1000 nascidos vivos e a de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) de 0,3 a dois por 1000 nascidos vivos de termo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1995 de 130 milhões de nascimentos mundiais no ano, quatro milhões apresentavam asfixia perinatal, e um milhão destes evoluíam com sequelas graves (CRUZ; CECCON, 2010).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma lesão neurológica que se desenvolve quando há hipoperfusão tecidual significativa e redução da oferta de oxigênio decorrentes das mais diversas etiologias. Dentre elas a mais comum é a asfixia perinatal que pode ter como gênese a interrupção do fluxo sanguíneo umbilical, a insuficiência de trocas gasosas pela placenta, entre outros. A oxigenação apropriada dos tecidos é essencial para que as células mantenham o metabolismo aeróbico e as funções vitais (PROCIANOY; SILVEIRA, 2001).

No decorrer do trabalho de parto normal, as contrações uterinas causam redução do fluxo sanguíneo para a placenta num momento em que o consumo de oxigênio da mãe e do feto está aumentado. Concomitante a isso a desidratação e a alcalose respiratória por hiperventilação, comuns neste estágio, tendem a contribuir ainda mais para a limitação do fluxo sanguíneo placentário. A junção destes fatores considerados normais promove uma diminuição da saturação fetal de oxigênio. Fetos saudáveis resistem a este fenômeno sem maiores repercussões hemodinâmicas (ZACONETA; GONÇALVES; MAGOTTO, 2013).

Persistindo o baixo aporte de oxigênio ao cérebro a princípio ocorre uma redistribuição do débito cardíaco promovendo redução da frequência cardíaca e da utilização de oxigênio, bem como diminuição dos movimentos corporais e aumento da pressão arterial objetivando preservar a oxigenação do Sistema Nervoso Central, do coração e das glândulas adrenais. Em contrapartida, para

preservação destes órgãos nobres, tecidos periféricos, vísceras abdominais e pulmões se tornam hipoperfundidos (CRUZ; CECCON, 2010).

Se a injúria hipóxico-isquêmica continua esse quadro torna-se acentuado e demasiadamente grave. Haverá mudança do metabolismo de aeróbico para anaeróbico o que promove acidose metabólica e descompensação cardiovascular, causando vasodilatação periférica e redução do débito cardíaco. Tendo como desfecho hipotensão importante e diminuição da perfusão encefálica, que resultam em dano neuronal, além de outras disfunções orgânicas (PROCIANOY; SILVEIRA, 2001).

Inicialmente haverá morte celular por falha energética secundária a uma queda de adenosina trifosfato (ATP) causada pela hipóxia, por conseguinte ocorre lesão da membrana, acúmulo intracelular de cálcio, sódio e água, edema citotóxico e morte celular necrótica. Se a reanimação for realizada em tempo hábil, ocorrerá a reperfusão e a reoxigenação dos tecidos comprometidos. A partir daí inicia-se uma complexa cascata de reações bioquímicas interligadas que culminam com morte celular secundária (ZACONETA; GONÇALVES; MAGOTTO, 2013).

Tais processos englobam a formação de radicais livres e o acúmulo de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e citocinas pró-inflamatórias, acarretando dano na microcirculação cerebral, lesão celular direta e estímulo à apoptose. A evolução de lesão celular secundária se mantém por horas a dias depois da agressão inicial e constitui uma importante oportunidade de intervenção terapêutica (SAMPAIO, 2010).

Baseando-se em critérios da Academia Americana de Pediatria, o diagnóstico é feito a partir dos seguintes achados: acidemia metabólica ou mista, profunda ($\text{pH} < 7,0$), em sangue arterial de cordão umbilical; escore de Apgar entre 0 e 3 por mais de 5 minutos; manifestações neurológicas neonatais (convulsões, coma ou hipotonia) e disfunção orgânica multissistêmicas (TACAZONO; GOLIN, 2013).

Como instrumento facilitador para avaliação dos sintomas e classificação da gravidade da lesão hipóxico-isquêmica, em 1976, Sarnat e Sarnat simplificaram a forma de definir estágios de EHI (CRUZ; CECCON, 2010), de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1 - Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica

	Estágio1 (Branda)	Estágio2 (Moderada)	Estágio 3 (Grave)
Nível de consciência	Hiperalerta	Letargia	Torpor ou coma
Controle neuromuscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Tônus muscular	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração
Reflexos tendinosos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos/ausentes
Mioclonias	Presentes	Presentes	Ausentes
Funções autonômicas	Simpáticas generalizadas	Parassimpáticas generalizadas	Ambos os sistemas geprimidos
Pupilas	Dilatadas, reativas	Miose, reativas	Médias, pouco reativas, anisocóricas
Respirações	Espontâneas, regulares	Periódicas	Periódicas, apneias
Ritmo cardíaco	Normal ou taquicardia	Bradycardia	Variável, bradicardia
Secreções de vias aéreas	Escassa	Aumentada	Variável
Motilidade gastrintestinal	Normal ou diminuída	Profusa	Variável
Eletroencefalograma	Normal	Aumentada	Periódicos ou isoeletricos
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas ou semanas
Seguimento	100% normal	80% normal, anormal se sintomas por mais de 5 a 7 dias.	50% óbito, os demais com sequelas graves.

Fonte: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33:696.

O tratamento varia de acordo com os protocolos adotados pelas instituições de atendimento neonatal, porém de um modo geral seguem um algoritmo, por exemplo: medidas gerais como reanimação neonatal em sala de parto, assistência ventilatória, suporte hemodinâmico, controle metabólico/nutricional e equilíbrio hidroeletrólítico (ZACONETA; GONÇALVES;

MAGOTTO, 2013).

Essas medidas são inicialmente adotadas visando à estabilização do quadro grave apresentado pelo paciente. Concomitante a elas são realizadas as medidas específicas como o controle farmacológico das convulsões (ex.: fenobarbital), controle do edema cerebral através da restrição hídrica e prevenção da lesão neuronal tardia utilizando métodos como a hipotermia (PROCIANOY; SILVEIRA, 2001).

2.2 HIPOTERMIA

A hipotermia induzida é um tratamento onde o paciente é exposto, de forma controlada, ao frio intenso, e isso promove a queda da temperatura corporal para valores abaixo dos níveis fisiológicos. Em decorrência disto, a geração de calor é interrompida devido à exaustão dos mecanismos reguladores e, por fim, o controle hipotalâmico é cessado quando este resfriamento atinge o sistema nervoso central (FEITOSA-FILHO, 2009).

O uso terapêutico da hipotermia é conhecido desde o século XVIII e fez parte de inúmeros relatos científicos, sendo a técnica periodicamente redescoberta e abandonada. Na década de 50, surge o conceito de seu uso para neuroproteção, durante procedimentos de cirurgia cardíaca. Mas foi em 1959 que se ampliaram as indicações de utilização de hipotermia, especificamente, para pacientes neurológicos (SIQUEIRA; TAHA; FAGUNDES, 2005).

Em 1998, Lichtenstein classificou a hipotermia terapêutica (HT) em três modalidades: hipotermia leve, 34 a 32°C; hipotermia moderada, 32 a 28°C; hipotermia profunda, abaixo de 28°C. Tal feito foi de grande importância, pois define a partir de que temperatura começam os efeitos benéficos e até onde se pode ir sem causar malefícios (ANJOS; CERQUEIRA; SANTIAGO, 2008).

A ação da hipotermia ocorre por meio de diversos mecanismos fisiopatológicos, como a redução do metabolismo e do edema cerebral citotóxico, a diminuição da pressão intracraniana e a inibição da apoptose. A queda de um grau Celsius na temperatura corporal reduz, em média, sete por cento o metabolismo cerebral, e uma redução de três a quatro graus Celsius associa-se a um declínio dos níveis de glutamato e de radicais livres. Há

evidências ainda de que a hipotermia moderada atua também sobre a modulação da apoptose, possivelmente inibindo a ativação da enzima caspase-3 e aumentando a expressão do gene bcl-2 (SAMPAIO et al., 2010).

As diretrizes para aplicação de hipotermia induzida variam de acordo com a unidade hospitalar que o oferta, porém no geral seguem alguns parâmetros em comum. A técnica de resfriamento pode ser realizada através de meios externos como a utilização de bolsas de gelo no pescoço, axilas, virilha, tórax, abdome e membros inferiores; cobertores com circulação de ar gelado; capacetes de resfriamento; colchão de resfriamento entre outros e meios internos tais como administração intravenosa de fluidos gelados a 4°C podendo-se optar por Ringer lactato ou soro fisiológico. Outras opções são as lavagens nasal, vesical, pleural, gástrica, entre outras (VINÍCIUS; COSTA, 2006).

Os meios internos oferecem um resfriamento mais rápido, no entanto exigem um maior aparato tecnológico para monitorização do paciente, além de pessoal habilitado para montagem e manutenção. A melhor técnica é sempre aquela que o profissional habilitado domine, onde o resfriamento seja o mais rápido possível e sem causar danos (FEITOSA-FILHO, 2009).

Ainda não há consenso sobre qual a melhor técnica a ser utilizada, enquanto as externas são de mais fácil acesso e menos complexas as internas, apesar de proporcionar um arrefecimento mais rápido, são geralmente invasivas e mais onerosas. O que é unanimidade é a necessidade constante de cuidados intensivos e monitorização para evitar possíveis complicações como arritmias, infecção, coagulopatia, convulsões e hipertermia rebote. Desta forma a hipotermia está contra indicada em pacientes gestantes, hipotensos, portadores de coagulopatias, sangramento prévio e ou com temperaturas menores que 34°C (VINÍCIUS; COSTA, 2006).

Há diversos trabalhos científicos publicados sobre a melhor técnica de aplicação da hipotermia terapêutica, a maioria orienta como alvo o resfriamento progressivo entre 32°C a 34°C (hipotermia leve), com duração entre 12 e 24 horas. O paciente deverá ter sua temperatura monitorizada através do uso de sonda (timpânica ou esofágica) ou por meio de cateter pulmonar central. O tempo necessário até atingir a temperatura desejada dependerá da técnica a ser aplicada e da experiência do profissional na execução. Em injúrias

nerológicas, o ideal é que a terapêutica seja iniciada em até 6 horas após o início lesão (VINÍCIUS; COSTA, 2006).

O reaquecimento, geralmente até 36,5°C, é feito lento e gradualmente durante cerca de 12 horas através da infusão intravenosa de líquidos aquecidos ou do fornecimento direto de calor por meio de mantas ou colchões aquecidos, atentando-se sempre para que a temperatura não se eleve mais que 1°C a cada 4 horas. Sedação e analgesia adequadas são aspectos fundamentais durante a indução da HT. O tremor é uma resposta fisiológica normal na tentativa de manter a temperatura corporal. O aparecimento de tremores é contraproducente, pois gera calor e retarda o processo de resfriamento (RECH; VIEIRA, 2010).

2.3 HIPOTERMIA E LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL

Ao longo dos anos a hipotermia terapêutica apresentou-se uma terapia muito promissora, principalmente no que diz respeito à neuroproteção. A partir disto, foram realizados ensaios clínicos randomizados sobre o uso do arrefecimento controlado na profilaxia da lesão secundária a encefalopatia hipóxico-isquêmica. Evidências alicerçadas nestes estudos e em revisões sistemáticas acessíveis na literatura sugerem ser uma técnica confiável e eficiente na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave em recém-nascidos (RN) a termo com asfixia perinatal aguda (SAMPAIO et al., 2010).

Pesquisas experimentais demonstram que a hipotermia tem ação protetora em nível celular e vascular, com igual eficácia em modelo neonatal e fetal. A hipotermia reduz o metabolismo cerebral, diminui o edema citotóxico, minimiza a utilização de energia documentada pela espectroscopia, diminui o acúmulo de aminoácidos citotóxicos e também do óxido nítrico, inibe as caspases inflamatórias, suprime a atividade de radicais livres, atenua a segunda falha energética, suprime a morte celular e atenua a extensão da injúria cerebral (SHANKARAN, 2010).

Alguns estudos que analisaram a eficácia e segurança da terapêutica com hipotermia induzida utilizaram o resfriamento corporal em três a quatro

graus Celsius, sendo o tratamento iniciado nas seis primeiras horas de vida e mantido por um período de até 72 horas. A eficácia deste procedimento foi constatada em estudos piloto, sendo necessário para bom resultado que fosse mantido um controle rígido da temperatura (SAMPAIO et al., 2010).

Existem duas formas de aplicar a hipotermia terapêutica: de corpo inteiro ou seletivo, no qual é usado um capacete que resfria exclusivamente a cabeça. Segundo o estudo TOBY ambas apresentam resultados satisfatórios (AZZOPARDI et al., 2008).

A Academia Americana de Pediatria indica como critérios de inclusão para o tratamento com hipotermia: recém-nascido menor que 6 horas de vida, com idade gestacional maior ou igual a 36 semanas ao nascimento, moderada a grave encefalopatia hipóxico-isquêmica com ou sem convulsões, além de Apgar menor que 5 aos 10 minutos; ressuscitação prolongada no momento do nascimento (por exemplo, compressões torácicas e/ou intubação ou ventilação com máscara por 10 minutos), acidose grave ($\text{pH} < 7,1$) em sangue de cordão ou gasometria dentro de 1 hora de nascido ou déficit de base ($> -12 \text{ mmol / L}$) no cordão ou sangue do RN na 1ª hora de vida (BLANCO D et al., 2011).

Após os cuidados iniciais pós-parto (reanimação neonatal, se necessário), havendo a comprovação da necessidade da terapia (presença dos critérios acima mencionados) e excluindo os RN que não se beneficiariam desta terapia (menores de 36 semanas, com tempo de hipóxia maior que 6 horas, entre outros), a hipotermia poderia ser realizada obedecendo a seguinte sequência:

- 1- Pré-esfriar o colchão a 4°C .
- 2- Amaciar o termômetro (sonda esofagiana) em água morna.
- 3- Acomodar o recém-nascido num berço desligado.
- 4- Colocar o termômetro no esôfago, ajustar a temperatura do paciente em $33,5^{\circ}\text{C}$.
- 5- Colocar um lençol entre o colchão e o paciente e fazer mudança de decúbito a cada duas horas (ZACONETA; GONCALVES; MAGOTTO, 2013).

Durante todo esse período o paciente está monitorizado, tendo um

acompanhamento rigoroso de parâmetros pressóricos e hidroeletrólíticos (diurese e eletrólitos), além de suporte respiratório e nutricional. É importante seguir rigorosamente esse protocolo para minimizar os riscos de efeitos adversos como lesão cutânea, distúrbios eletrólíticos e arritmias cardíacas (ZACONETA; GONCALVES; MAGOTTO, 2013).

Após 72 horas o RN é lentamente aquecido aumentando a temperatura corporal em aproximadamente 0,5°C por hora até chegar até 36,5°C. Os sinais vitais devem ser checados a cada 30 minutos durante o reaquecimento. Após o paciente alcançar a temperatura de 36,5°C deve-se retirar o colchão e reposicionar o paciente na incubadora (SAMPAIO et al., 2010).

Por não existirem dados que evidenciem benefícios com o uso de hipotermia terapêutica, para os pacientes com idade gestacional menor que 35 semanas, malformações congênitas graves, cromossomopatias, ecografia cerebral apresentando lesão estrutural, tempo de vida superior a 6 horas, peso menor que 1800 gramas e necessidade de cirurgia nos primeiros três dias de nascimento, não é realizada hipotermia terapêutica. Tais critérios não são absolutos, cabe o neonatologista avaliar cada situação e pesar os riscos e os benéficos para cada paciente naquele momento (BLANCO et al., 2011).

2.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS – MBE

A Medicina, ao longo de sua evolução, alicerçou-se em experiências pessoais, na autoridade dos indivíduos com maiores títulos acadêmicos e em teorias fisiopatológicas. Fato este que vem se modificando nas últimas décadas (ATALLAH; CASTRO, 1998).

Movimento iniciado no Canadá, no final da década de 1970, na McMaster University pelos epidemiologistas clínicos David Sackett, Brian Haynes, Peter Tugwell e Victor Neufeld, a Medicina baseada em evidência (MBE) compreende-se como a prática da medicina em um contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e exercer racionalmente o conhecimento científico de forma a melhorar a qualidade da assistência médica. Na década de 1990 o Dr. Gordon Guyatt dando continuidade a este trabalho instituiu o conceito da prática clínica baseada em evidência como um aspecto essencial da formação dos

profissionais de saúde (FIOCRUZ, 2009).

Na MBE, as dúvidas que surgem durante a resolução dos problemas dos pacientes são os principais estímulos para que se busque a atualização e aquisição de novos conhecimentos. Seu objetivo principal é subsidiar a realização de condutas validadas pela análise criteriosa dos estudos científicos (MEDEIROS et al., 2001).

Para que haja uma normatização dos estudos científicos, existem classificações hierárquicas que descrevem a força das evidências encontradas nas pesquisas. Essas evidências são consideradas de maior ou menor relevância conforme o delineamento utilizado durante a pesquisa. Desta forma, a evidência será mais relevante quanto maior for o rigor metodológico durante o estudo (LOPES, 2000).

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011) organizou e definiu os níveis de evidências no documento *Levels of Evidence Working Group*. De acordo com as questões que podem ser abordadas em uma pesquisa científica, como incidência do evento, diagnóstico, prognóstico, benefícios do tratamento, malefícios comuns do tratamento, malefícios raros do tratamento e se um teste de detecção precoce (rastreamento) é válido, foram agrupados os níveis de evidência de I a V (OCEBM, 2011).

De acordo com essa classificação, em relação aos benefícios de um tratamento, questão principal dessa revisão integrativa, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são nível I de evidência, estudos randomizados ou estudos observacionais com efeito dramático são nível II, estudos não randomizados coorte controlados são nível III, série de casos, estudos de caso-controle são nível IV e mecanismos baseados em raciocínio clínico são nível V (OCEBM, 2011).

Para que se possa praticar cotidianamente e com eficiência a MBE são necessárias algumas competências tais como:

- 1- Identificar os problemas relevantes do paciente.
- 2- Converter os problemas em questões que conduzam às respostas necessárias.
- 3- Pesquisar eficientemente as fontes de informação.
- 4- Avaliar a qualidade da informação e a força da evidência, favorecendo ou negando o valor de uma determinada conduta.

- 5- Chegar a uma conclusão correta quanto ao significado da informação.
- 6- Aplicar as conclusões dessa avaliação na melhoria dos cuidados prestados aos pacientes (LOPES, 2000).

É importante salientar que evidências que vem de estudos realizados com grupos de pacientes ajudam a tomar as decisões mais acertadas, mas não podem ser desvinculadas da experiência clínica individual. Cada paciente, embora tenha características similares a vários outros, é um ser único e merece um olhar atento e individualizado naquele momento de enfermidade (LOPES, 2000).

3 MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Para elaborar esse estudo, optou-se pela revisão integrativa de literatura, pois essa metodologia permite que o leitor obtenha conhecimento aprofundado de um fenômeno, baseando-se em estudos previamente publicados. É um método eficaz utilizado na Prática Baseada em Evidências para incorporar evidências à prática clínica, sintetizando de forma ordenada resultados de pesquisas sobre um tema e apontando lacunas de conhecimento (FERNANDES; GALVÃO, 2013). Definição de conceitos, revisão de evidências científicas, análise de assuntos metodológicos sobre um determinado tema podem ser os propósitos de uma revisão integrativa. A revisão integrativa é realizada seguindo seis etapas: definir tema e elaborar pergunta norteadora, realizar busca ou amostragem na literatura, identificar os estudos pré-selecionados e selecionados, categorizar os estudos, analisar criticamente os estudos incluídos, apresentar a síntese do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2014).

3.1.1 Etapas para realizar a revisão integrativa

1ª Etapa: definição do tema e elaboração da pergunta norteadora

O objetivo desse trabalho foi selecionar um tema ainda pouco abordado pela literatura, mas de considerável relevância científica. Nas primeiras buscas em bases de dados foi notável a escassez de estudos brasileiros sobre a hipotermia no tratamento da lesão hipóxico-isquêmica neonatal. Também percebemos a falta de protocolos para essa prática terapêutica. Perante essa temática, a questão central desse estudo é: a hipotermia é eficaz como tratamento de hipóxia neonatal?

2ª Etapa: busca ou amostragem na literatura

Foi realizada pesquisa na base de dados internacional PUBMED (Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine) e nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS (Literatura

Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Os descritores utilizados foram pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde; são estes: *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum*.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos com resumo e texto completo disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 2004 e 2014, cujo tema abordasse hipotermia como tratamento para neonatos com lesão hipóxico-isquêmica, sem uso de outras drogas para o tratamento. Além disso, os artigos deveriam ter nível de evidência 1, 2 ou 3, respectivamente revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; estudos randomizados ou estudos observacionais com efeito dramático; estudos não randomizados coorte controlados (OCEBM, 2011).

Devido às diferenças entre as características de busca das bases de dados utilizadas, as estratégias foram adaptadas, porém mantendo a pergunta norteadora, os mesmos filtros, critérios de inclusão e exclusão, para evitar vieses.

Para a busca dessa pesquisa foram utilizadas as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, sendo filtrados textos livres completos, publicados nos anos 2004 a julho de 2014, cujos descritores fossem *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum*. A base de dados onde mais se obteve referências foi o PubMed e a de menor, o SciELO, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das referências obtidas nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO de acordo com os descritores e ano de publicação de 2004 a 2014 (31/07/14).

PROCEDÊNCIA	DESCRITORES	REFERÊNCIAS OBTIDAS (n)
PubMed	<i>hypothermia, Induced/ hypoxia, Brain/ asphyxia neonatorum</i>	152
SciELO	<i>Hypothermia/ hypoxia</i>	17
Lilacs	<i>Hypothermia/ hypoxia</i>	5

Fonte: pesquisa direta (2004 - 2014).

A Tabela 1 mostra as bases de dados, os descritores usados e o número de referências obtidas. A busca nas bases de dados citadas anteriormente foi realizada em 31 de julho de 2014.

Foi feita a busca no PUBMED usando os descritores: *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum*. Foram encontrados 152 artigos. Para refinar a pesquisa, foram adicionados os filtros *free full text, 10 years, humans*, totalizando 30 artigos.

No LILACS foram encontrados apenas 2 artigos usando os descritores *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum*. Para melhorar o acesso aos artigos, foram usadas as palavras *hypothermia* e *hypoxia*, resultando em 17 artigos.

Dos 17 artigos encontrados no LILACS, 6 foram excluídos por se tratarem de outros assuntos que não a hipotermia terapêutica para recém-nascidos com hipóxia neonatal, 9 excluídos por abordarem temas como enterocolite necrotizante (1), doença cardíaca (5), anemia (1), estudos em animais (2). Dois artigos foram excluídos por terem baixo nível de evidência. Nenhum artigo foi selecionado.

No SciELO, a busca usando os descritores *hypothermia, Induced; hypoxia, Brain; asphyxia neonatorum* não resultou em nenhum artigo. Para melhorar o acesso aos artigos foram utilizadas apenas as palavras *hypothermia, hypoxia*, resultando em 5 artigos.

Dos 5 artigos do SciELO nenhum foi selecionado, pois 3 fugiram do tema hipotermia terapêutica para recém-nascidos com hipóxia neonatal, abordando temas como enterocolite necrotizante (2) e anemia falciforme (1), e 2 eram artigos de baixo nível de evidência.

Foram encontrados 152 artigos no PubMed, após os filtros restaram 30. Desses 30 artigos, 15 foram excluídos por fuga de tema. Após análise de critérios de inclusão, foram selecionados 6 artigos. Dessa forma, essa pesquisa utiliza 6 artigos, todos obtidos através do PubMed.

3ª Etapa: identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Após leitura dos resumos, foram pré-selecionados 15 artigos no PUBMED, 1 artigo do LILACS e 2 artigos no SciELO. Foi realizada leitura desses artigos, verificando a adequação aos critérios de inclusão do estudo.

Assim foi obtido o material bibliográfico composto de 6 artigos do PubMed.

4ª Etapa: categorização dos estudos

Para assegurar que os dados relevantes foram extraídos, foi utilizado o instrumento de URSI (2005) que inclui nos dados informações como o tamanho da amostra, o método de análise, os resultados encontrados. Isso possibilitou avaliação individual dos estudos incluídos.

De acordo com a pergunta norteadora e os critérios de inclusão, os achados foram especificados nesse trabalho.

5ª Etapa: análise crítica dos estudos incluídos

Para realizar a análise de artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foi desenvolvido um quadro sinóptico (APÊNDICE) que englobou os seguintes aspectos: nome da pesquisa, detalhamento metodológico e resultados. Através desse instrumento foi possível uma avaliação individual dos estudos incluídos, tanto metodologicamente quanto em relação à síntese dos resultados.

6ª Etapa: apresentação da síntese do conhecimento

Nessa fase foi feita a síntese do conhecimento explorado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ESPECIFICAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS

O Quadro 2 mostra os autores, títulos, periódicos e anos relativos a cada artigo analisado. A respeito dos artigos publicados por ano de publicação, destaca-se: 2005, 2006, 2007, 2009, 2013, 2014 com um artigo por ano. Em dois artigos (artigos 4 e 5) foi feita revisão sistemática de literatura com ensaios clínicos controlados e randomizados que abordam recém-nascidos termo, com idade gestacional mínima de 36 semanas, nascidos a menos de 6 horas e com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica, tendo como intervenção o uso de hipotermia. Revisões sistemáticas são consideradas nível I de evidência porque utilizam metodologia reprodutível, auxiliam decisões clínicas e explicam informações de forma crítica, além de serem capazes de apontar diferenças e contradições entre estudos primários como estudos transversais, ensaios clínicos, estudos de coorte (EL DIB, 2007).

Dois artigos (artigos 1 e 2) são estudos prospectivos ou estudos de coorte, realizados após 6-7 anos com crianças que foram tratadas com hipotermia nas condições já citadas. São considerados nível de evidência III quando estão relacionados aos benefícios de um tratamento (OCEMB, 2011). Estudos de coorte são estudos observacionais usados para analisar os riscos e benefícios de determinado tratamento ou medicação ou para avaliar a incidência de um evento num determinado período de tempo. Nele os participantes são selecionados de acordo com a exposição (expostos ou não) e seguidos (OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

Dois dos seis artigos (artigos 3 e 6) utilizaram delineamento experimental, como método ensaio clínico longitudinal, randomizado, controlado, abertos para curto prazo e cegos para longo prazo. Esses dois artigos também tem em comum o desfecho primário composto, sendo em um artigo (artigo 6) o desfecho de morte ou incapacidade neurológica moderado ou grave aos 18 meses e ou outro (artigo 3) morte ou incapacidade neurológica grave aos 18 meses. Esse desfecho composto se deu pela preocupação de que a hipotermia poderia aumentar a sobrevivência com deficiência adicional. Esses estudos são considerados nível de evidência II (OCEMB, 2011).

O ensaio clínico randomizado é um estudo experimental, realizado em seres humanos que objetiva avaliar o efeito de algumas intervenções em saúde. Baseia-se na comparação entre duas ou mais intervenções, controladas pelos pesquisadores e aplicadas aleatoriamente em um grupo de participantes, além disso, está entre os estudos de maior relevância para a clínica (SOUZA, 2009).

No que tange ao idioma encontrado, predominou o inglês.

Dois artigos foram desenvolvidos nos Estados Unidos (artigos 2, 6), três na Inglaterra (artigos 1, 3 e 5) e um na Austrália (artigo 4). Nenhum artigo é de origem brasileira.

Os artigos foram publicados nos seguintes periódicos: *The New England Journal of Medicine* (3 artigos), *Cochrane Databases Syst Review* (1 artigo), *Arch Dis Child Fetal Neonatal* (2 artigos). Ao analisar o objeto de publicações das revistas, destacam-se periódicos da área de pediatria, neonatologia e demais áreas de interesse médico.

Todos os artigos tiveram em comum o tema principal – a hipotermia no tratamento de recém-nascidos com lesão hipóxico-isquêmica cerebral. Além disso, essa pesquisa mostra dois ensaios clínicos com seus respectivos estudos prospectivos. Esses estudos analíticos foram realizados por pesquisadores de dois grandes grupos de pesquisa, o *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), autores dos artigos “*The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy*” e “*Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy*”; e o *Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial* (TOBY), autores dos artigos “*Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy*” e “*Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes*”.

Quadro 2 - Caracterização das publicações na base de dados PubMed, de acordo com autor (es), título, periódico, volume, ano.

Autores	Título	Periódico, v., n., p., mês. Ano
AZZOPARDI, D.; STROHM, B.; MARLOW, N. I. et al. Grupo de estudos TOBY (Artigo 1)	<i>Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i> , v. 371, n. 2, p. 140-149, jul. 2014
NATARAJAN, G.; SHANKARAN, S.; LAPTOOK, A. R. et al. Grupo de estudos NCIHD (Artigo 2)	<i>Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy</i>	<i>Arch Dis Child Fetal Neonatal</i> , v. 98, n. 6, p. 473-479, nov. 2013.
AZZOPARDI, D.; STROHM, B.; EDWARDS; A. D. et al. Grupo de estudos TOBY (Artigo 3)	<i>Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i> , v. 361, n. 14, p. 1349-1358., out. 2009.
JACOBS, S. E.; HUNT, R. et al. (Artigo 4)	<i>Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy</i>	<i>A Cochrane Review Journal</i> , vol. 4, n. 3, p. 1049–1115 out. 2007.
EDWARDS, A. D; AZZOPARDI, D. V. (Artigo 5)	<i>Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia</i>	<i>Arch Dis Child Fetal Neonatal</i> , v. 91, n. 2, p. 127-131, mar. 2006.
SHANKARAN, S. et al. Grupo de estudos NCIHD (Artigo 6)	<i>The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encefalopathy</i>	<i>New England Journal of Medicine</i> v. 353, n. 15, p. 1574-84, out 2005

Fonte: dados da pesquisa. Base de dados PubMed (2004-2014).

4.2 EVIDÊNCIAS ACERCA DA HIPOTERMIA NO TRATAMENTO DA HIPÓXIA NEONATAL

Vários estudos realizados em animais com uso de hipotermia após a hipóxia-isquemia confirmaram que a hipotermia reduzia a lesão neurológica (EDWARDS; AZZOPARDI, 2006).

Shankaran et al. (2005), pesquisadores do *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) desenvolveram um ensaio clínico denominado “*The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy*” (artigo 6).

Trata-se de um ensaio longitudinal, controlado, randomizado, aberto para curto prazo e cego para longo prazo. Foram incluídas crianças com pH de 7,0 ou menos, ou um excesso de base de 16 mmol por litro ou mais em uma amostra de sangue de cordão umbilical ou qualquer sangue colhido durante a primeira hora após o parto; ou um evento perinatal agudo (por exemplo, desacelerações tardias ou variáveis, prolapso de cordão, ruptura do cordão umbilical, ruptura uterina, trauma materna, hemorragia ou parada cardiorrespiratória). Ou ainda Apgar de 5 ou menos em 10 minutos ou necessidade de ventilação assistida iniciada no nascimento que continuou por pelo menos 10 minutos. Foram obtidos 208 recém-nascidos.

Os pesquisadores randomizaram os recém-nascidos e separaram em dois grupos, um grupo que iria receber hipotermia como tratamento e um grupo que receberia tratamento convencional. No grupo hipotermia, composto por 102 recém-nascidos, a hipotermia de todo o corpo foi iniciada em no máximo 6 horas do nascimento, com meta de manter a temperatura esofágica em 33,5°C durante 72 horas. As 208 crianças foram avaliadas durante as primeiras 72 horas de vida e por 19,8 a 20,2 meses, a fim de avaliar suas condições neurológicas. O desfecho primário desse estudo foi morte ou incapacidade neurológica moderada ou grave aos 18 meses.

A frequência cardíaca do grupo hipotermia foi menor que a do grupo controle, mas a pressão sanguínea se manteve constante nos dois grupos, além disso, não houve caso de arritmia. A temperatura esofágica média foi mantida em 33,5 ± 0,9°C no grupo hipotermia, e 37,2°C no grupo controle. Porém, no grupo controle, a temperatura chegou a 38°C pelo menos uma vez

em 41 participantes. Os autores sugerem que a elevação de temperatura esofágica em mais de um terço dos RN do grupo controle possa estar relacionada à elevação da temperatura cerebral, mas não é possível comprovar por esse estudo.

Ainda comparando o grupo hipotermia com o grupo controle, as taxas de cegueira foram 7% e 14%, taxas de deficiência auditiva de 4% e 6% e as de paralisia cerebral foram de 19% e 30%. Em relação ao desfecho primário, ocorreu em 44% do grupo hipotermia e em 62% do grupo controle (RR, 0,72; IR 95%, 0,54-0,95, P = 0,01). Não houve aumento na deficiência grave entre os sobreviventes.

Esse estudo mostrou que a hipotermia foi capaz de reduzir o risco de morte ou incapacidade moderada ou grave sem aumento de deficiência grave entre os sobreviventes. Porém o aumento da temperatura acima de 38°C por mais de uma ocasião em vários participantes do grupo controle poderiam estar relacionados a um prognóstico pior nesse grupo, o que alteraria os resultados do estudo. Ainda assim foi importante a constatação de que a hipotermia não aumenta os riscos de deficiência grave entre aqueles que sobrevivem.

Na tentativa de responder à questão: “a hipotermia é uma terapia comprovada e deve se tornar terapia padrão para RN asfixiados?”, Edwards e Azopardi (2006), analisaram principais estudos desenvolvidos até a data, com ênfase no estudo CoolCap e o estudo NICHD, supracitado e também objeto dessa pesquisa (“*The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy*”). Assim publicaram o estudo “*Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia*” (artigo 5).

Os autores acima referenciados indicam que os ensaios clínicos foram bem construídos, abertos, com desfecho composto – morte ou grave incapacidade, porém com evolução 18 meses, o que pode mascarar casos de paralisia cerebral que ocorram após esse período. Por isso seria necessária a avaliação posterior das crianças para demonstrar que não desenvolveram problemas cognitivos incapacitantes. Os dados encontrados nesse artigo sugerem que tanto a hipotermia cabeça-seletiva quanto a hipotermia de todo o corpo reduzem a probabilidade combinada de morte ou incapacidade após asfixia perinatal.

É preciso ressaltar que até aquele ano, 2006, ainda não havia

quantidade suficiente de estudos com hipotermia para que essa terapia pudesse ser indicada ou não de forma padrão na EHI neonatal. Os autores incentivam, então, o uso da hipotermia terapêutica em centros de referência e com suporte, dentro de protocolos de pesquisa.

Jacobs et al. (2007), publicaram uma revisão sistemática com metanálise sobre o tema hipotermia em recém-nascidos (RN) com EIH, denominada "*Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy*" (artigo 4).

A busca por ensaios clínicos randomizados foi realizada através das bases de dados *Oxford Database of Perinatal Trials*, o *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, The Cochrane Library, 2007), MEDLINE (1966 a junho de 2007), revisões prévias incluindo referências cruzadas, conferências, simpósios.

Foram incluídos e avaliados oito ensaios clínicos (GUNN, 1998; SHANKARAN, 2002; ICE, 2002; AKISU, 2003; EICHER, 2005; GLUCKMAN, 2005; SHANKARAN, 2005; LIN, 2006) com RN termo com moderada ou grave encefalopatia hipóxico-isquêmica e evidência de hipóxia durante o parto, sem anormalidades congênitas. Todos os estudos foram randomizados e controlados, com hipotermia iniciada antes de 6 horas de vida e duração de 72 horas, com exceção de um estudo que durou apenas 48 horas.

Quatro estudos avaliaram arrefecimento seletivo de cabeça e hipotermia leve em corpo (GUNN, 1998; AKISU, 2003; GLUCKMAN, 2005; LIN, 2006), outros quatro usaram arrefecimento de corpo inteiro (SHANKARAN, 2002; ICE, 2002; EICHER, 2005; SHANKARAN, 2005). A comparação entre tratamento padrão e tratamento com hipotermia de corpo inteiro foi feita em todos os estudos.

A metanálise demonstra que a hipotermia terapêutica para recém-nascidos a termo com hipóxia moderada ou grave tem uma redução no desfecho composto de mortalidade e deficiência grave de neurodesenvolvimento aos 18 meses. Também foi constatado que o resfriamento reduz a mortalidade e se a criança sobrevive também reduz a chance de ter deficiência grave de neurodesenvolvimento.

Quanto à paralisia cerebral, três estudos relataram efeitos sobre esse resultado (GUNN, 1998; GLUCKMAN, 2005; SHANKARAN, 2005), mas a

metanálise mostra que não há efeito significativo de hipotermia sobre a paralisia cerebral. Também foi avaliada a deficiência intelectual em quatro ensaios (GUNN, 1998; EICHER, 2005; GLUCKMAN, 2005; SHANKARAN, 2005) e a metanálise mostra que não há diferença estatística significativa nos grupo hipotermia. Também não há efeito sobre a cegueira e sobre perda auditiva neurossensorial.

Sobre o melhor método de obter a hipotermia, o resfriamento cabeça-seletivo e o resfriamento de todo o corpo ainda não tinham sido diretamente comparados em ensaios clínicos e a metanálise não pode comprovar qual o melhor.

Essa revisão sistemática com metanálise mostra que, apesar não de afetar os riscos de paralisia cerebral, cegueira, perda auditiva e deficiência intelectual, a hipotermia reduz significativamente a mortalidade e se a criança sobrevive também reduz a chance de ter deficiência grave de neurodesenvolvimento. Porém essa revisão analisa menos da metade das crianças que estavam em processo de randomização naquele ano, por isso dados adicionais podem alterar e modificar os resultados e as conclusões sobre o tema.

Azzopardi et al. (2009), membros do grupo de estudos *Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial* (TOBY), realizaram um grande estudo denominado "*Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy*" (artigo 3).

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, longitudinal, randômico, aberto para curto prazo e cego para longo prazo, com grupo controle, com 325 crianças, sendo 163 do grupo hipotermia e 162 do grupo controle.

Todas as crianças tinham menos de 6 horas de idade e idade gestacional de pelo menos 36 semanas, um índice de Apgar de 5 ou menos, em 10 minutos após o nascimento, ou uma necessidade contínua de reanimação ou, no prazo de 60 minutos após o nascimento, a acidose (definido como qualquer ocorrência de cordão umbilical, arterial ou pH capilar de <7.00 ou déficit de base de ≥ 16 mmol por litro). Os recém-nascidos também deveriam ter moderada a grave encefalopatia (indicada por letargia, estupor ou coma) e ou hipotonia, reflexos anormais (incluindo oculomotor ou anisocoria), uma sucção ausente ou fraca ou convulsões clínicas. Por fim, deveriam ter atividade

anormal de pelo menos 30 minutos de duração de eletroencefalograma de amplitude integrado ou convulsões.

O arrefecimento começou interrompendo o aquecimento e com aplicação de compressas de gel resfriado, se necessário, até que a criança foi internada em um centro participante. A temperatura da pele e temperatura retal (medido pelo menos 2 cm, dentro do reto) foram monitorados continuamente e registradas por hora em todas as crianças durante todo o período de intervenção.

Após randomização, as temperaturas retais médias de 6 a 72 horas no grupo hipotermia foram de $33,5 \pm 0,5$ ° C e no grupo controle de $36,9 \pm 0,6$ ° C. Entre os 162 bebês que não foram arrefecidos, durante o período de tratamento, a temperatura atingiu mais de 38 ° C, uma vez em 14 (9%) e em mais de uma ocasião, em 23 (14%). No grupo de refrigeração, 42 crianças morreram e 32 sobreviveram com deficiência grave do desenvolvimento neurológico, enquanto que no grupo controle, 44 crianças morreram e 42 tinham deficiência grave.

A incidência de eventos adversos como hipotensão, trombocitopenia, tempo de coagulação prolongado e hemorragia intracraniana foi frequente e semelhante nos dois grupos, mas os eventos adversos graves foram raros e não associados com refrigeração. O desfecho primário foi morte ou incapacidade grave aos 18 meses de idade, trata-se de um desfecho composto, escolhido por causa de preocupações de que o resfriamento pode aumentar a sobrevida com deficiência adicional.

Aos 18 meses, 42 crianças do grupo de refrigeração morreram, assim como 44 crianças do grupo controle. Porém, no grupo hipotermia, a taxa de sobrevivência sem uma anormalidade neurológica foi significativamente maior que a do grupo controle, 44%, contra 28% respectivamente.

Desfechos secundários incluem resultados neurológicos e outros resultados adversos. Foi feita avaliação neurológica das crianças por volta de 18 meses de idade, através de um exame estruturado por um dos cinco avaliadores treinados que desconheciam as atribuições de tratamento. Sinais e função neurológica foram avaliados e a presença e o tipo de paralisia cerebral foram determinados.

Entre os sobreviventes, refrigeração resultou na redução dos riscos de

paralisia cerebral e resultou em melhorias no Índice de Desenvolvimento Mental e Índice de Desenvolvimento Psicomotor. A taxa de múltiplas anomalias do desenvolvimento neurológico era 21 de 112 no grupo de refrigeração, em comparação com 33 de 110 no grupo controle.

A avaliação do desenvolvimento neurológico aos 18 meses não pode prever com segurança resultados posteriores. Embora seja provável que a grave deficiência neuromotora terá sido corretamente identificado em 18 meses, deficiências menos graves não são seguramente avaliáveis nesta idade. É necessária nova avaliação na infância, entre 6 e 7 anos de idade, para caracterizar precisamente a função cognitiva, o comportamento e a aprendizagem, o desenvolvimento motor fino, a atenção e a interação psicossocial.

Mais crianças com resultados severamente anormais em eletroencefalografia de amplitude integrada no momento da randomização morreram ou tiveram uma deficiência grave do que aqueles com resultados moderadamente anormais, 56% versus 38%; no entanto, o efeito de resfriamento não variou significativamente de acordo com a gravidade da anomalia em eletroencefalografia de amplitude integrada.

À curto prazo, não houve diferença significativa no risco de resultado primário, taxas combinadas de morte ou grave incapacidade, entre o grupo resfriado grupo e o grupo não resfriado. No entanto, a refrigeração resultou em melhora consistente nos desfechos secundários, incluindo um aumento significativo na taxa de sobrevivência sem anormalidades neurológicas e melhorou os resultados do desenvolvimento neurológico entre os sobreviventes.

A temperatura retal de mais de 38 ° C, observada em algumas crianças não tratadas com hipotermia, pode significar que a pirexia afeta adversamente o neurodesenvolvimento, assim, seria possível que o aumento de temperatura contribua para piores resultados observados no grupo controle. No entanto, também é possível que a relação entre a maior elevação da temperatura do corpo e mau resultado ocorra pelo fato de a asfixia resultar na diminuição da regulação da temperatura.

Com o objetivo de determinar associação entre o escore Apgar em 10 minutos e os resultados de desenvolvimento aos 6-7 anos nas crianças

tratadas com hipotermia, Natarajan, Shankaran, Abbot (2013) selecionaram 208 crianças do estudo “*The whole-body hypothermia following perinatal asphyxia*” (artigo 6) para realizar o estudo prospectivo denominado “*Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy*” (artigo 2).

Para esse estudo era necessário que os participantes tivessem tanto o resultado do desfecho primário quanto o Apgar ao nascer. Das 208 crianças selecionadas, só 191 tinham os dados de Apgar e dessas apenas 174 tinham os dados sobre desfecho primário. Das 174 crianças, 90 eram grupo hipotermia e 84 eram grupo controle.

Foi realizado exame neurológico detalhado por examinadores experientes, de forma cega, incluindo avaliação de nervos de pares cranianos, funções motoras grossas e finas. Além disso, utilizaram protocolos internacionais para classificar a paralisia cerebral e sua gravidade. O desempenho verbal e o QI também foram avaliados, bem como a atenção, a função executiva e o processamento visuo-espacial.

Os autores acima citados encontraram uma associação independente entre a pontuação mínima do Apgar e os resultados de desenvolvimento aos 6-7 anos. Cada aumento de 1 ponto no Apgar foi relacionado a um risco significativamente menor de morte/ invalidez, QI < 70 e morte, paralisia cerebral e morte. Entre sobreviventes, risco significativamente menor de deficiência moderada ou grave, QI <70 e paralisia cerebral. Isso confirma que escores mais baixos de Apgar em 10 minutos aumentam o risco de mau resultado na idade escolar. A interação entre refrigeração e escores de Apgar não foi estatisticamente significativa.

Essa foi a primeira avaliação entre desenvolvimento de crianças de idade escolar tratadas com hipotermia terapêutica por encefalopatia hipóxico isquêmica ao nascimento e Apgar score aos 10 minutos. Entre crianças com perinatal EIH, score de Apgar aos 10 minutos é correlacionado com desenvolvimento aos 6-7 anos.

Há algumas limitações no estudo, entre elas a subjetividade da escala Apgar e a “qualidade” da reanimação que não foi mensurada, no entanto o estudo é pioneiro e inclui um grande coorte de crianças com avaliações em idade escolar padronizadas. Os resultados ressaltam a utilidade prognóstica de

Apgar e que cerca de um quinto das crianças com Apgar 0 em 10 minutos pode sobreviver intacta até a idade escolar.

Com o objetivo de determinar se o uso da hipotermia moderada pós asfixia perinatal está associada a benefícios a longo prazo, Azzopardi et al. (2014), membros do grupo de estudos *Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial* (TOBY), realizaram um novo estudo denominado “*Effects of hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes*” (artigo 1). Trata-se de um estudo prospectivo multicêntrico, cego, com 325 crianças, sendo 163 do grupo hipotermia e 162 do grupo controle.

Um psicólogo e um pediatra, que desconheciam os objetivos do estudo, realizaram as avaliações, geralmente na escola da criança. A avaliação foi composta por exame neurológico e avaliação neuropsicológica. Esses testes avaliaram função sensorial, cognição, memória, atenção e funções executivas, todas as áreas que podem ser afetadas por asfixia perinatal.

Também foi solicitado aos pais e professores que respondessem a um questionário que avaliava o comportamento, a memória cotidiana, o uso do serviço de saúde, informações sobre o estado de saúde da criança, bem como seu nível de escolaridade e se havia necessidade educativa especial. Foram testadas a atenção e a função executiva, o processamento visuo-espacial, a função sensorial e motora, a memória e o aprendizado. O desfecho primário foi a frequência de sobrevivência com um QI de 85 ou superior.

Outros desfechos foram a frequência de sobrevivência sem anormalidades neurológicas, que foi definido como um QI de 85 ou superior, um exame neurológico normal, visão normal, e audição normal; o grau de incapacidade, que foi categorizado como incapacidade leve (um QI de 70 e 84, o nível 1 da função motora grossa [é capaz de andar de forma independente, mas pode ter algumas alterações da marcha], ou anormalidade em um ou ambos os olhos, com o normal ou quase visão normal), deficiência moderada (um QI de 55 e 69, 3 função motora grossa nível 2 ou [tem capacidade mínima para realizar habilidades motoras ou requer assistência com uma curta], ou visão moderadamente reduzida), ou deficiência grave (uma pontuação de QI de <55, nível 4 ou 5 função motora grossa [precisa estar adaptativa ou tem mobilidade severamente limitada], ou nenhuma visão útil);

Os dados dos resultados estavam disponíveis para 280 crianças (184

sobreviventes e 96 crianças que morreram antes da avaliação em 6-7 anos de idade). Destas crianças, 245 (88%) eram do Reino Unido, e os restantes eram de outros países. Escolaridade dos pais e situação socioeconômica foram semelhantes nos dois grupos de estudo, e as características clínicas das crianças eram semelhantes no início do estudo

Das 184 crianças sobreviventes, 140 foram submetidas aos testes de QI, 41 crianças foram perdidas para *follow up* e foram excluídos da análise primária.

A frequência de sobrevivência com um QI de 85 ou mais foi de 52% (75 de 145 crianças) no grupo hipotermia, em comparação com 39% (52 de 132 crianças) no grupo controle. O número de crianças que precisam ser tratados com hipotermia, a fim de evitar que uma criança de morrer ou de ter um QI com pontuação inferior a 85 foi de 8.

Não houve interação significativa entre tratamento e grau de anormalidade no EEG de amplitude integrada.

As taxas de morte não diferiram significativamente entre o grupo de hipotermia (em que 47 de 163 crianças [29%] morreram) e o grupo controle (em que 49 de 162 crianças [30%] morreram).

Um total de 86 dos 96 óbitos (90%) ocorreu antes da avaliação de 18 meses.

Significativamente mais crianças no grupo hipotermia do que no grupo controle sobreviveram sem anormalidades neurológicas (65 de 145 [45%] versus 37 de 132 [28%]; risco relativo, 1,60, 95% CI, 1,15-2,22). Entre os sobreviventes, as crianças do grupo de hipotermia tiveram redução significativa de taxas de paralisia cerebral (21% vs 36%, $P = 0,03$) e deficiência moderada ou grave (22% versus 37%, $P = 0,03$) e melhores escores para função motora grossa e habilidade manual. As taxas de deficiência visual e auditiva não diferiram significativamente entre os dois grupos, e o perímetro cefálico e o crescimento também foram semelhantes.

A proporção de crianças que necessitam de utilização de recursos educacionais especiais foi menor no grupo hipotermia do que no grupo controle (8,2% versus 26,9%; risco relativo, 0,30, 95% CI, 0,12-0,79, $P = 0,01$).

Aos 6-7 anos de idade, as crianças com encefalopatia por asfíxia, que foram tratados com hipotermia logo após o nascimento foram

significativamente mais propensas a sobreviver com um QI de 85 ou superior do que aquelas que não receberam esse tratamento. Proporções semelhantes de crianças dos dois grupos morreram, mas uma proporção maior de sobreviventes no grupo hipotermia teve uma pontuação de QI de 85 ou superior, bem como a frequência de incapacidade moderada a grave foi menor neste grupo do que no grupo controle.

Entretanto o estudo foi limitado pela falta de disponibilidade de dados de resultado primário para 15% da população do ensaio TOBY original (11% do grupo de hipotermia e 18% do grupo controle), mas fornece evidências de que os benefícios da hipotermia moderada após asfixia perinatal continuam até a meia infância.

4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO ACERCA DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO DE LESÃO HIPÓXICO-ISQUÊMICA CEREBRAL NEONATAL

Com relação à pergunta norteadora dessa pesquisa: “A hipotermia é eficaz como tratamento da hipóxia neonatal?”, o quadro 3 sintetiza o que foi obtido dos artigos.

Os estudos mostraram que a hipotermia não altera significativamente a mortalidade em recém-nascidos, mas, se os bebês sobrevivem, tem consideravelmente menor chance de terem deficiência grave do desenvolvimento neurológico aos 18 meses, efeito que perdura aos 6-7 anos de idade. Se a criança foi tratada com hipotermia e sobrevive, tem maiores chances de sobreviver sem anormalidades neurológicas, menor incidência de paralisia cerebral, menor risco de deficiência moderada ou grave, chances significativas de apresentar QI normal.

Embora a hipotermia não tenha interação com escores de Apgar, essa escala se mostra fidedigna em predizer o grau de lesão neurológica de recém-nascidos hipoxemiados, visto que cada aumento de 1 ponto de escore foi associado ao risco menor de morte e invalidez, assim, a escala Apgar pode ser utilizada como critério de inclusão para uso de hipotermia em recém-nascidos.

Apesar de os delineamentos metodológicos dos estudos analisados serem de evidência forte para a medicina baseada em evidências, os achados

devem ser cuidadosamente avaliados dentro da realidade local. Por isso, necessita-se que sejam realizados protocolos e ensaios clínicos brasileiros abordando a hipotermia como forma de tratamento para a lesão hipóxico-isquêmica cerebral neonatal.

Quadro 3 - Caracterização das publicações conforme a eficácia da hipotermia. PubMed (2004 a 2014).

ARTIGO/ ANO	RESULTADO
<p><i>The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy.</i> 2005 (ARTIGO 6)</p>	<p>Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos. Morte ou incapacidade moderada ou grave ocorreu em 44% no grupo hipotermia e 62% no grupo controle (RR, 0,72; IR 95%, 0,54-0,95, P = 0,01). Não houve aumento na deficiência grave entre os sobreviventes.</p>
<p><i>Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia.</i> 2006 (ARTIGO 5)</p>	<p>Sugere que tanto a hipotermia cabeça-seletiva quanto a hipotermia de todo o corpo reduzem a probabilidade combinada de morte ou incapacidade após asfixia perinatal. É necessária a avaliação posterior aos 18 meses das crianças para demonstrar que não desenvolveram problemas cognitivos incapacitantes. Os autores incentivam, então, o uso da hipotermia terapêutica em centros de referência e com suporte, dentro de protocolos de pesquisa.</p>
<p><i>Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy.</i> 2007 (ARTIGO 4)</p>	<p>Hipotermia terapêutica teve uma redução clinicamente significativa da combinação de mortalidade e deficiência grave de neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade. Se a criança sobrevive, o resfriamento reduz a chance de ter</p>

	deficiência grave de desenvolvimento neurológico. Não há efeito significativo de hipotermia sobre a paralisia cerebral, cegueira e perda auditiva neurossensorial.
<p><i>Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy.</i> 2009 (ARTIGO 3)</p>	<p>O grupo hipotermia teve taxa de sobrevivência aumentada sem anormalidade neurológica (RR, 1,57, 95% CI, 1,16-2,12; P = 0,003), redução dos riscos de paralisia cerebral (RR, 0,67, 95% CI, 0,47-,96, P = 0,03).</p>
<p><i>Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy.</i> 2013 (ARTIGO 2)</p>	<p>A interação entre refrigeração e escores de Apgar não foi estatisticamente significativa. Mas 75% das crianças com Apgar de 0-3 em 10 min teve morte/ incapacidade em comparação com 45% dos pacientes com escore maior que 3. Cada aumento de um ponto de escore de Apgar em 10 min foi associado com um risco significativamente menor de morte, invalidez, QI < 70, paralisia cerebral (PC) entre os sobreviventes (todos p < 0,05).</p>
<p><i>Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes.</i> 2014 (ARTIGO 1)</p>	<p>Do grupo hipotermia, 52% versus 39% do grupo de controle sobreviveu com um QI de 85 ou mais (RR, 1,31, P = 0,04). A morte ocorreu em proporções similares nos dois grupos (29% e 30%). 45% do grupo hipotermia do contra 28% do grupo controle sobreviveu sem anormalidades neurológicas (RR, 1,60, IR 95%, 1,15-2,22). A incidência de paralisia cerebral também foi menor no grupo hipotermia (21% vs 36%, P = 0,03), bem como o risco de deficiência moderada ou grave (22% versus 37%, P = 0,03);</p>

É motivo de angústia para os profissionais da saúde o nascimento de um recém-nascido asfixiado. As poucas opções terapêuticas e o prognóstico no geral ruim são causa de desânimo para pais e equipe. Nesse contexto, novas terapias e cuidados são motivo de esperança e não devem ser negligenciados.

No Brasil, são poucas as experiências com hipotermia terapêutica para tratamento de bebês com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Porém essa terapia pode ser capaz de gerar benefícios reais para crianças e pais, além disso, pode reduzir a incidência de paralisia cerebral, fator de grande morbidade entre as crianças e que gera custos tanto ao Sistema Único de Saúde quanto à família.

Esses foram os motivos para a busca de evidências acerca dos benefícios da hipotermia, pois, tendo maior conhecimento sobre o assunto, o profissional poderá tomar de decisões cientificamente embasadas, resultando na melhoria do atendimento.

Essa revisão integrativa obteve durante a primeira busca um total de 174 artigos, nenhum de origem brasileira, o que comprova a maior necessidade de incentivo às pesquisas no âmbito nacional. Na análise dos artigos, observa-se que a produção científica sobre a hipotermia como tratamento da lesão hipóxico-isquêmica neonatal está praticamente concentrada entre Reino Unido e Estados Unidos da América, porém essa produção científica é ainda escassa e, no cenário nacional, praticamente incipiente. É necessário que haja estímulo para a produção científica nessa temática. As pesquisas devem se iniciar em grandes centros de saúde, capazes de oferecer monitorização e recursos humanos qualificados. A seguir, deve-se criar protocolos simplificados para que a hipotermia seja usada como tratamento para hipóxia neonatal em centros de saúde menos equipados.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, C. N.; CERQUEIRA, L. A.; SANTIAGO, G. P., et al. O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítico. **Mundo Saúde**. São Paulo, v. 32, n. 1, p. 74-78. 2008.
- ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Medicina Baseada em Evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da Imagem**, v. 20, n. 1, p. 5-9. jan./mar. 1998.
- AZZOPARDI, D., et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. **N Engl J Med**. Londres, v. 371, n. 2, p. 140-149. 2014.
- AZZOPARDI, D., et al. Whole-body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. **BMC Pediatr**. Londres, v. 8, n. 17, p. 1-12. 2008. Disponível em <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2431-8-17.pdf>>. Acesso em 18 ago. 2014.
- AZZOPARDI, D.V.; STROHM B.; EDWARDS, A.D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. **The New England Journal of Medicine**. Detroit, v. 3, n. 61, p. 1349-58. 2009.
- BIAZZOTTO, C.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A. P., et al. Hipotermia no período peri-operatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 56, n. 1, p. 89-106. 2006.
- BLANCO, D., et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido com encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. **An Pediatr (Barc)**. v. 75, n. 5, p. 341-361. 2011.
- CRUZ, A. C. S.; CECCON, M. E. J. Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. **Rev. Bras. Cresc. Desenvol. Hum**. v. 20. p 302-316. 2010.
- EDWARDS, A. D.; AZZOPARDI, D. V. Therapeutic hypothermia following

perinatal asphyxia. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. v. 31, n. 2, p. 127–131. 2006

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências How to practice evidence-based medicine. **Jornal Vascular Brasileiro**. Porto Alegre, v.6, n.1, p.1-4. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em 02 jul. 2014.

FEITOSA-FILHO, G. S.; SENA, J. P.; GUIMARÃES, H. P., et al. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. **Rev. Bras. Terap. Intensiva**. v. 21, n. 2, p. 65-71. 2009.

FERNANDES, A. F. C.; GALVÃO, C. M. Métodos de revisão: não podemos banalizar. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**. v. 14, n. 1, p. 1-2. 2013.

FIOCRUZ. Medicina Baseada em Evidências Base de Dados Cochrane. In: **Curso de Acesso à Informação Científica e Tecnológica em Saúde.Biblioteca Virtual Saúde**. 2009. Disponível em: http://bvsvfiocruz.fiocruz.br/local/temp/Treinamento2009_1/Treinamento2009-1AprCochrane.pdf. Acesso em 07 ago. 2014.

JACOBS, S. E.; HUNT, R.; TARNOW-MORDI, W. O., et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 4. 2007.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev. Ass. Med. Brasil**. v. 46, n. 3, p. 285-288. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3089.pdf>. Acesso em 7 ago. 2014.

MEDEIROS, L. R., et al. Medicina baseada em evidências e análise de decisão na clínica cirúrgica. **Revista AMRIGS**. Porto Alegre, v. 45, n. 1,2, p. 45-50. jan./jun. 2001.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C.; GALVÃO, C. M.; Revisão integrativa:

método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**. Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em 02 jul. 2014.

NATARAJAN, G.; SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. v. 98, n. 6, p. 473-479. nov. 2013.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de coorte e de caso-Controle na Era da Medicina Baseada em Evidência. **Brasilian Journal of Videoendoscopic Surgery**. Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p 115-125. 2010.

OCEBM. The Oxford 2011 Levels of Evidence. **In: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine**. Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acesso em 01 ago. 2014.

PROCIANOY R. S.; SILVEIRA R. C.; Síndrome Hipóxico-isquêmica. **Jornal de Pediatria**. v. 77, n. 1, p. 563-570. 2001.

RECH T. H.; VIEIRA S. R. R.; Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial. **Rev. Bras. Ter.Intensiva**. São Paulo, v. 22, n. 2, p. 196-205. Abr./Jun. 2010.

SAMPAIO I.; GRAÇA, A. M.; MONIZ, C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. **Acta Pediátrica Portuguesa**. v. 41 n. 4, pp. 184-190. 2010.

SHANKARAN S. Hipotermia terapêutica - evidências recentes. **In: 7º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro**, 2010. Disponível em www.paulomargotto.com.br em Asfixia perinatal. Acesso em 17 ago. 2014.

SIQUEIRA, V. J.; TAHA, M. O.; FAGUNDES, D. J. Estudo funcional e morfológico da hipotermia sistêmica ou tópica no fígado de cães. **Acta**

Cirúrgica Bras. v. 20, n. 3, p. 187-193. 2005.

SHANKARAN, S. et al. The whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. **New England Journal of Medicine.** Detroit, v. 353, n. 15, p. 1574-84. 2005

SOUZA, R. F. O que é um estudo clínico randomizado? **Medicina (Ribeirão Preto).** São Paulo, v. 42, n. 1, p. 3-8. 2009.

TAKAZONO, P. S.; GOLIN, M. O. Asfixia perinatal: repercussões neurológicas e detecção precoce. **Rev. Neurocienc.** São Paulo, v. 21, n. 1, p 108-117. 2013.

VINICIUS, V. P.; COSTA, J. R. R. Anestesia e neurologia: Hipotermia: Evidências Científicas. In: CAVALCANTI, I. L. et al. **Medicina perioperatória.** 1ª ed. Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro. V. 1, cap. 62, p. 120-138. 2006.

ZACONETA A. M.; GONÇALVES, F. C.; MARGOTTO, P. R. Asfixia Perinatal. In: MARGOTTO P. R. **Assistência ao Recém-Nascido de Risco,** ESCS, Brasília, 3ª Edição, 2013, p. 393-398. Disponível em www.paulomargotto.com.br em Asfixia Perinatal. Acesso em 17/08/2014.

APÊNDICE

SÍNTESE DO ARTIGO SELECIONADO PARA A REVISÃO

Nome da pesquisa	Autores	Periódico, v., n., p., mês. Ano.	Detalhamento metodológico	Resultados

ANEXO

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (URSI, 2005)

IDENTIFICAÇÃO

Título do artigo

Título do periódico

Autores

Nome

Local de trabalho

Graduação

País:

Idioma:

Ano de publicação:

INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO

Hospital Universidade Centro de pesquisa Instituição única Pesquisa multicêntrica Outras instituições Não identifica o local

TIPO DE PUBLICAÇÃO

Publicação de enfermagem Publicação médica Publicação de outra área de saúde. Qual?

CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO

1. Tipo de publicação:

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa Delineamento experimental Delineamento quase-experimental Delineamento não-experimental Abordagem qualitativa

1.2 Não pesquisa

Revisão de literatura Relato de experiência Outras

2. Objetivo ou questão de investigação _____

3. Amostra

3.2 Tamanho (n)

3.1 Seleção

(_____)

Randômica

Inicial _____

Conveniência

Final _____

Outra _____

3.3 Características

Idade _____

Sexo: M F

Raça _____

Diagnóstico _____

Tipo de cirurgia _____

3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos

4. Tratamento dos dados

5.1 Variável independente

5.2 Variável dependente

5.3 Grupo controle: sim () não ()

5.4 Instrumento de medida: sim () não ()

5.5 Duração do estudo

5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção

6. Resultados

7.1 Tratamento estatístico

7.2 Nível de significância

8. Implicações:

8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados

8.2 Quais são as recomendações dos autores

9. Nível de evidência

AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados):

Identificação de limitações ou vieses: