



I CONGRESSO
INTERNACIONAL DE
**NEONATOLOGIA
DO DF**

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA : QUANDO INDICAR

Realização:



INSTITUTO DE PESQUISAS EM NEONATOLOGIA
PAULO ROBERTO MARGOTTO

www.paulomargotto.com.br

Brasília, 1 de dezembro de 2022

Renato S Procianoy

Prof. Titular de Pediatria, UFRGS

Membro Titular, cadeira 11, Academia Brasileira de Pediatria

Editor Chefe Jornal de Pediatria

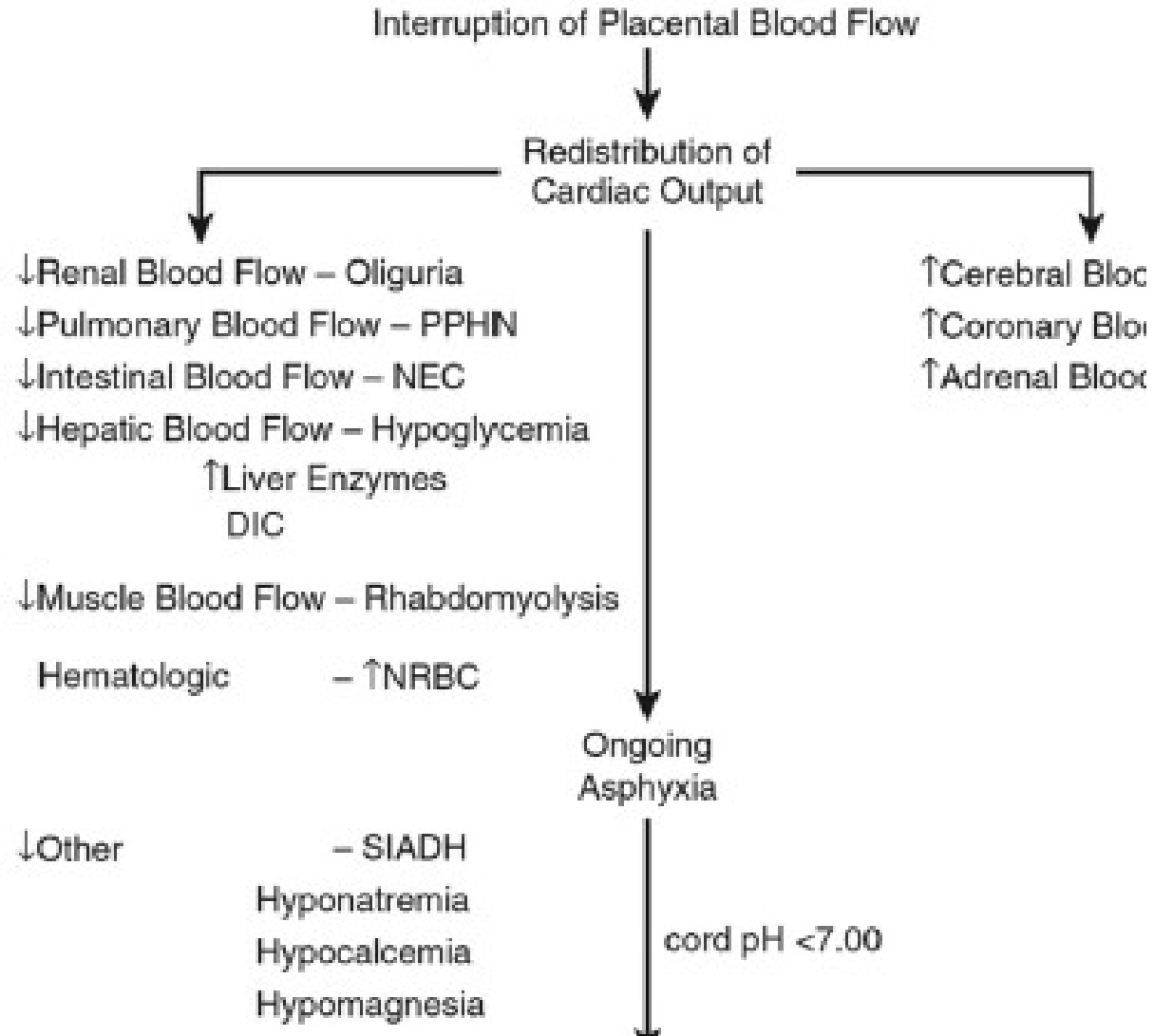
Membro do DC de Neonatologia, SBP

Preceptor Residência de Neonatologia, HCPA

rprocianoy@gmail.com

Declaração de conflito de interesse

Renato S Procianoy declara não apresentar conflitos de interesse que possam ser relacionados à sua apresentação



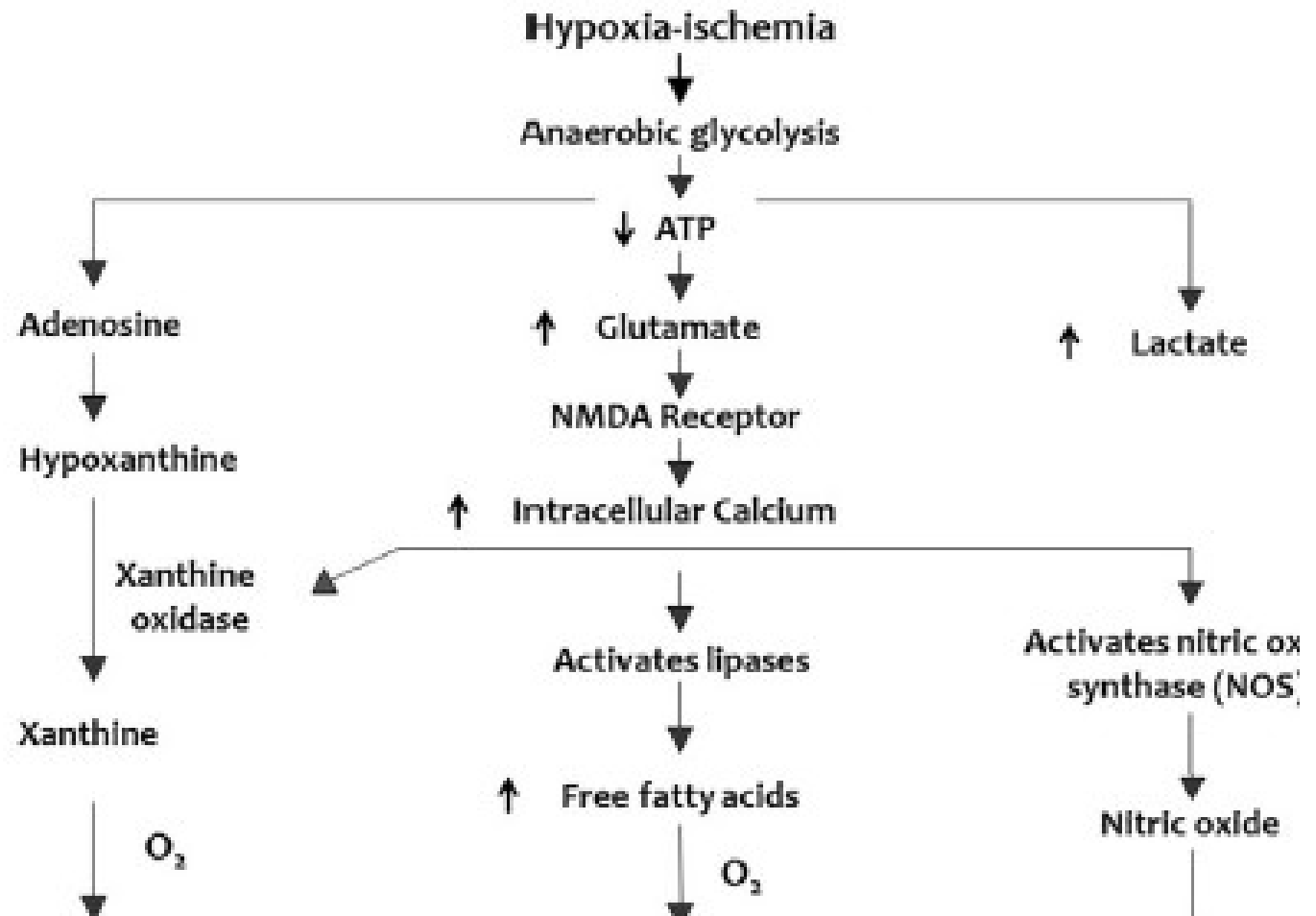
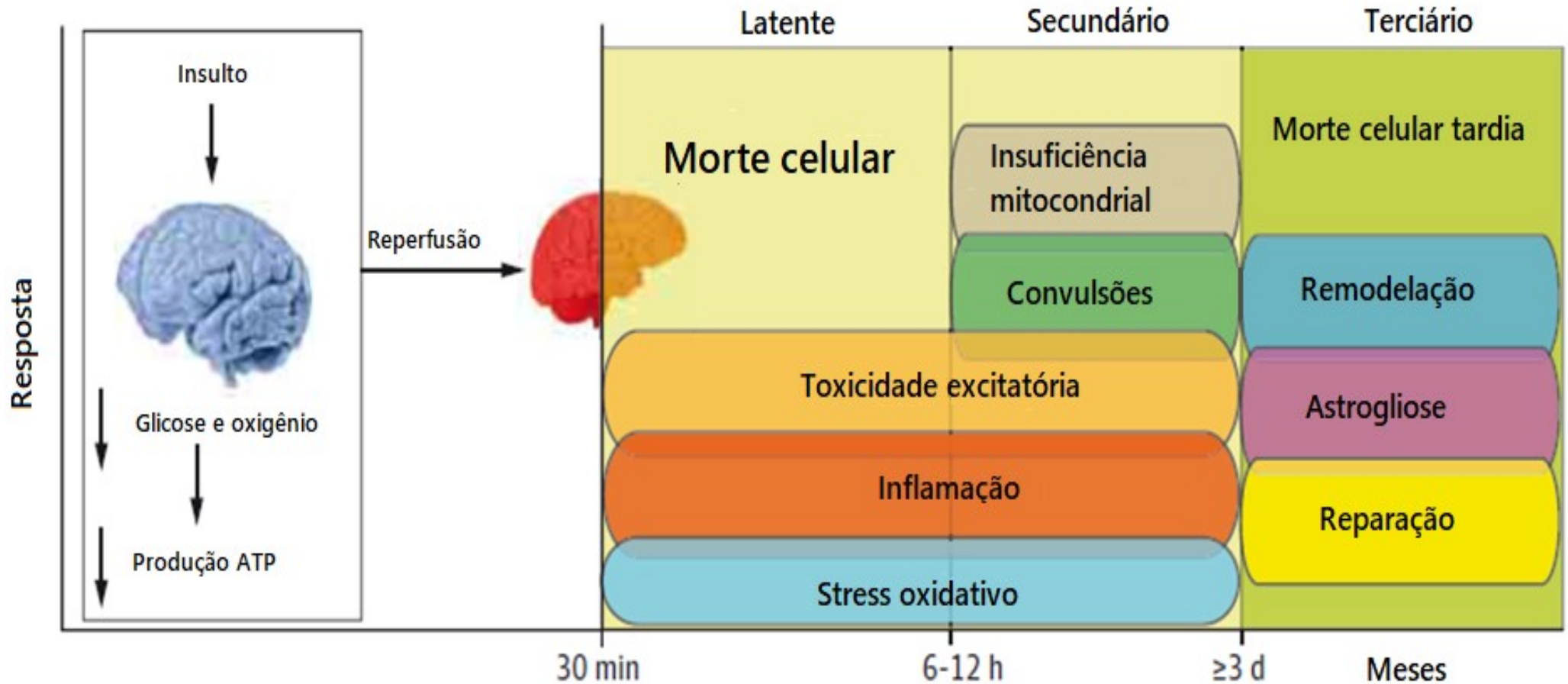


Table 1. Sarnat and Sarnat^[4] classification of HIE

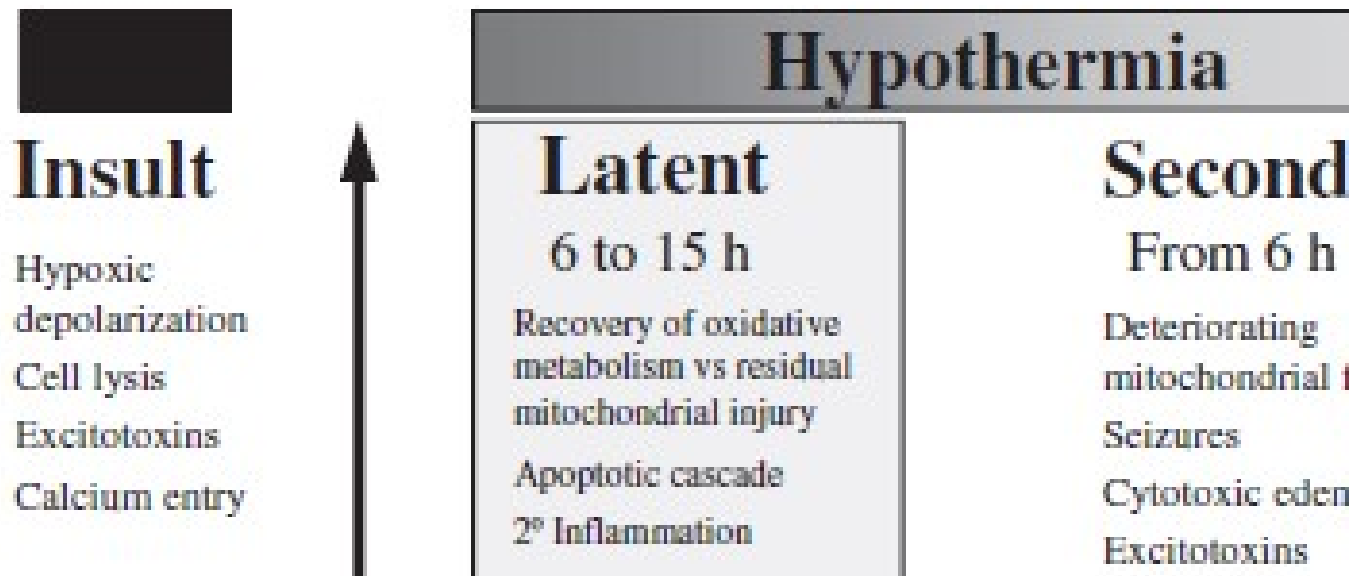
	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Neuromuscular control			
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent
Stretch reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or
Segmental myoclonus	Present	Present	Absent
Complex reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong; low threshold	Weak; incomplete; high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or abs
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalised sympathetic	Generalised parasympathetic	Both system
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable; oft
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable

Hipotermia terapêutica

FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA



Phases of Cerebral Injury

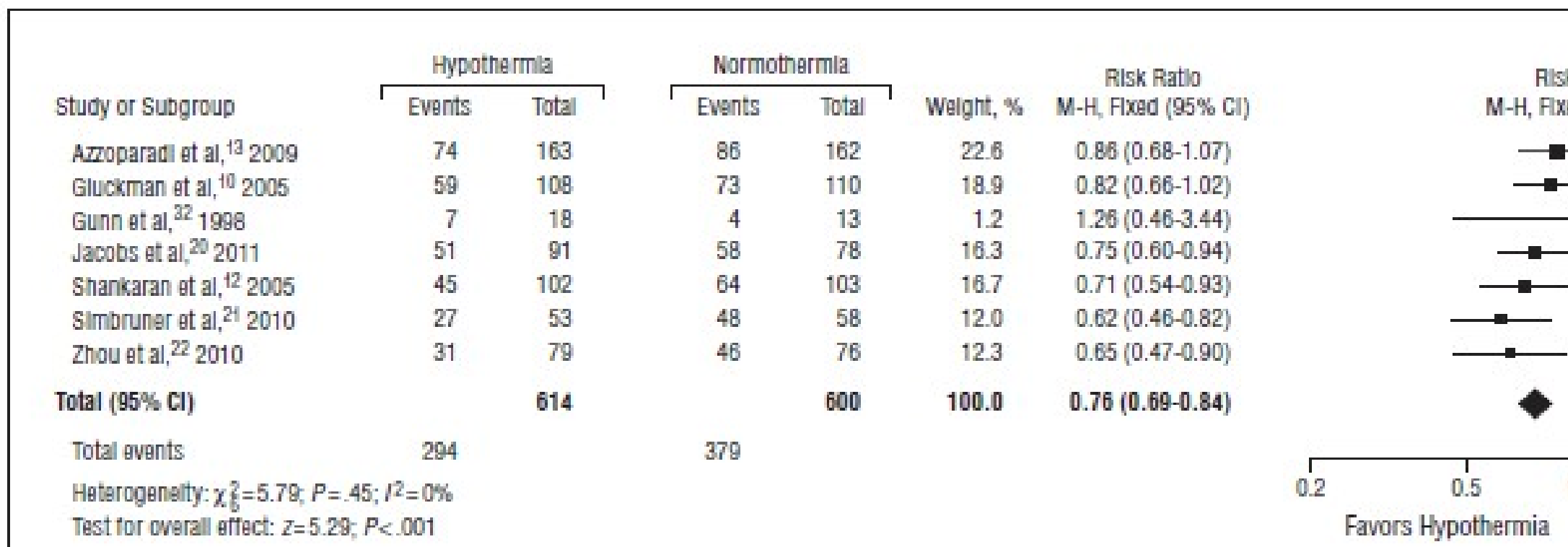


Mecanismo de ação

- Reduz o edema vasogênico, hemorragia e infiltração de neutrófilos
- Limita a liberação de neurotransmissores excitatórios e a acumulação intracelular de cálcio
- Restringe a formação de radicais livres
- Reduz a ativação de citocinas e a cascata da coagulação
- Mantem o metabolismo cerebral diminuindo o consumo metabólico de glicose e oxigênio
- Reduz a atividade da caspase-3 limitando a apoptose neuronal



Morte ou desabilidades maiores em sobreviventes



Morte e desabilidades em Hipotermia Terapêutica

Study or Subgroup	Hypothermia		Normothermia		Risk Ratio M-H, Fixed (95% CI)	M-H, I ²
	Events	Total	Events	Total		
Death	171	652	229	652	0.75 (0.63-0.88)	+
Major disability	126	478	159	411	0.68 (0.56-0.83)	+
Cerebral palsy	92	475	127	406	0.62 (0.49-0.78)	+
Developmental delay	99	435	126	363	0.66 (0.52-0.82)	+
Blindness	22	391	33	329	0.56 (0.33-0.94)	+
Deafness	14	379	18	312	0.64 (0.32-1.27)	+

0.2 0.5
Favors Hypothermia

Seguimento até idade escolar

- Avaliação aos 7 – 8 anos de idade nos que fizeram hipotermia seletiva de cabeça confirmou os resultados dos 18 meses, não havendo nenhuma ação do tratamento após os 18 meses e mantendo os bons resultados da hipotermia
 - Guillet R et al. *Pediatr Res* 2012;71:205-209
- Avaliação aos 6 – 7 anos de idade nos que fizeram hipotermia de corpo inteiro mostrou que a taxa de incapacidade não aumentou em relação aos controles e houve diminuição da mortalidade
 - Shankaran S et al. *N Engl J Med* 2012;366:2085-2092
- Avaliação aos 6-7 anos de idade nos que fizeram hipotermia de corpo inteiro: sobrevivência com funções neurológicas normais e ausência de paralisia cerebral foi significativamente maior
 - Azzopardi D et al. *N Engl J Med* 2014;371:140-149

Identificação dos elegíveis e não elegíveis

Elegíveis

Idade gestacional maior que 35 semanas e 0/7 dias

Peso de nascimento maior que 1800 gramas

Menos de 6 horas de vida

Não elegíveis

Malformações maiores

Síndromes genéticas e cromossômicas

Elegíveis

Preencher ambos os critérios:

1. Evidência de asfixia perinatal:

gasometria arterial de sangue de cordão ou na primeira hora de vida com pH <7.0
ou BE < -12

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

ou score 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.

Table 1. Criteria for Defining Moderate and Severe Encephalopathy

Category	Moderate Encephalopathy	Severe Encephalopathy
Level of consciousness	Lethargic	Stupor or coma
Spontaneous activity	Decreased activity	No activity
Posture	Distal flexion, complete extension	Decerebrate
Tone	Hypotonia (focal or general)	Flaccid
Primitive reflexes		
Suck	Weak	Absent
Moro	Incomplete	Absent
Autonomic system		
Pupils	Constricted	Deviated, dilated

Encefalopatia leve

•Associação entre encefalopatia leve e sequelas futuras

Murray et al. Pediatrics 2016;138:e20160659

Chalak et al. Pediatr Res 2018;84:861-868

Chalak et al. J Perinatol 2018;38:80-85

Prempunpong et al. J Perinatol 2018;38:80-85

Conway et al. Early Hum Dev 2018;120:80-87

Chalak et al J Pediatr 2019;214:217-221

El-Dib et al Pediatr Res 2019;85:442-448

Finder et al. JAMA Pediatr 2020, 174:48-55

Thiim KR et al. J Pediatr 2022, Sep 27:S0022-3476(22)00849-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.09.027

•Fazer hipotermia terapêutica?

Rao et al. Am J Perinatol 2019;36:1337-1343

Montaldo et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;104:F515-F520

Kariholu et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;105:F225-F228

Hipotermia após 6 horas

- Iniciado entre 6 e 24 horas
- Randomizado hipotermia (n=83) ou controle (n=85)
- Existe incerteza com relação a sua efetividade

Tempo e Temperatura

72 horas de duração
33,5° C temperatura central

- RN foram alocados a 4 grupos de hipotermia: 33.5°C por 72 horas, 32.0°C por 72 horas, 33.5°C por 120 horas e 32.0°C por 120 horas.
- Taxa de mortalidade na UTI foi: 7 de 95 RN (7%) para grupo de 33.5°C por 72 horas, 13 de 90 RN (14%) para o grupo de 32.0°C por 72 horas , 15 de 96 RN (16%) para o grupo de 33.5°C por 120 horas e 14 de 83 RN (17%) para o grupo de 32.0°C por 120 horas.
- RN de termo com HIE moderada ou grave , hipotermia mais prolongada, mais profunda ou ambas comparadas com hipotermia a 33.5°C por 72 horas não reduz a mortalidade na UTI neonatal.

Efeito da Hipertermia

- Pacientes do estudo de Shankaran et al (2005)
 - No grupo controle a ocorrência de mortalidade e de desabilidades aumentou a cada grau de temperatura acima de 37°C (**3,6 a 4 vezes para cada grau de acima de 37°C**).
 - » Labtook et al. Pediatrics 2008;122:491-499
- Com 6 a 7 anos de idade morte, QI < 70 e paralisia cerebral ocorreram em maior número no grupo que teve temperatura mais alta
 - » Labtook et al. Ann Neurol 2013;73:520-528
- Metanálise mostrou que HT diminui a mortalidade e as desabilidades: **RR 0,81 (0,71-0,93)**
 - » Edwards et al. BMJ 2010;340:c363

Conclusão: a hipertermia é mais deletéria do que a proteção dada pela HT

HT em Países de Média e Baixa Renda

- Hypothermia for Encephalopathy in Low and Middle-Income Countries trial (HELIX trial)

Ensaio clínico randomizado com 408 RN na Índia, Sri Lanka e Bangladesh (202 hipotermia e 206 controles)

HT: não reduziu a lesão cerebral medida por ressonância magnética

não houve diferença na proporção de RN com retardo de neurodesenvolvimento

aumentou a mortalidade

Thayyil S et al. Lancet Glob Health 2021; 9:e1273-85

Somente 8% no grupo estudo e 13% no grupo controle tinham evento sentinela, sugerindo uma lesão hipóxica crônica intraútero

O número de pacientes com crises convulsivas foi muito alto em ambos os grupos, acima de 70%

Um número significativo de pacientes com peso de nascimento abaixo de 2DP diferente de outros estudos

Ressonância Magnética analisada só em 267 RN

Alta incidência de suspeita de sepse neonatal precoce (leucocitose) em ambos os grupos

O background genético da população destes países deve diferir do de outros países

Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil

Renato S. Procianoy, MD, PhD¹ Andrea L. Corso, MD, PhD¹ Bruna O. Schoenardie, MS¹
Georgia P.F. de Oliveira, MS¹ Maria G. Longo, MD¹ Rita C. Silveira, MD, PhD¹

¹Newborn Section, Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Am J Perinatol 2020;37:955–961.

[Address for correspondence](#) Renato S. Procianoy, MD, PhD, Newborn Section, Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rua Silva Jardim 1155, Porto Alegre, RS 90450-071, Brazil (e-mail: rprocianoy@gmail.com).

Total 72: 56 (77.8%) nascidos no HCPA e 16 (22.2%) nascidos fora foram elegíveis para hipotermia terapêutica de março 2011 a novembro 2017.

Idade gestacional média (semanas) 39.21 ± 1.57

Peso de Nascimento (gramas) 3.335 ± 626.38

Resultados quanto à mortalidade e seguimento pós-natal semelhante aos descritos na literatura internacional

ORIGINAL ARTICLE



Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort

Renato S. Procianoy^a, Andrea Lucia Corso^a, Maria Gabriela Longo^{b,c}, Leonardo Vedolin^c and Rita C. Silveira^a

^aNewborn Section, Department of Pediatrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ^bRadiology Section, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ^cHospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

Table 3. The association between encephalopathy classification and MRI findings

MRI findings	Moderate encephalopathy	Severe encephalopathy	<i>p</i> value ^a
PLIC sign	2 (10.0%)	9 (64.3%)	.002
TBG lesion	4 (20.0%)	10 (71.4%)	.008
WM lesion	4 (20.0%)	9 (64.3%)	.024
Cortical lesion	1 (5.0%)	7 (50.0%)	.008

Data presented as frequencies and percentages.

^aChi-Square tests.

Table 4. Association between neonatal evaluation (clinical and MRI findings) and Bayley III.

Characteristics	Bayley III at 12–18 months of age	<i>p</i> value ^a
Encephalopathy degree		
Moderate	Cognitive 91.8 (± 11.0)	.136
Severe	84.5 (± 13.6)	
Moderate	Language 91.2 (± 10.5)	.152
Severe	84.8 (± 14.8)	
Moderate	Motor 92.8 (± 11.4)	.039
Severe	76.9 (± 14.8)	
PLIC sign		
Absent	Cognitive 95.0 (85–100)	.007
Present	80.0 (70–90)	
Absent	Language 95.5 (83–103)	.003
Present	77.0 (71–89)	
Absent	Motor 92.5 (82–100)	.038
Present	76.0 (73–85)	
TBG lesion		
Absent	Cognitive 92.7 (± 9.8)	.094
Present	83.5 (± 14.0)	
Absent	Language 93.3 (± 8.0)	.051
Present	82.5 (± 15.0)	
Absent	Motor 91.6 (± 11.6)	.039
Present	78.2 (± 16.0)	
WM lesion		
Absent	Cognitive 92.3 (± 9.8)	.136
Present	84.0 (± 14.3)	
Absent	Language 92.0 (± 8.4)	.152
Present	83.9 (± 15.7)	
Absent	Motor 91.6 (± 11.6)	.039
Present	78.2 (± 16.0)	
Cortical lesion		
Absent	Cognitive 92.5 (81.2–100)	.091
Present	85 (62.5–90)	
Absent	Language 92.5 (83–102.25)	.032
Present	77 (62–89)	
Absent	Motor 91 (77.5–98.5)	.179
Present	76 (59.5–89.5)	

PLIC: posterior limb internal capsule; TBG: thalamus and basal ganglia; WM: white matter

Data presented as mean ± (SD) and median (IQR).

^at test or Mann–Whitney test.

Conclusões

- Hipotermia terapêutica é a forma comprovada de neuroproteção para recém-nascidos com asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica recomendada atualmente
- É uma técnica que necessita estrutura de UTI neonatal e uma equipe multidisciplinar capacitada
- Programa continuado de educação do staff
- Qualquer avaliação de programa de hipotermia terapêutica necessita incluir um acompanhamento pós-alta (seguimento) para avaliar morbimortalidade (mortalidade e deficiências neuropsicomotoras)

Agende-se

VIII Encontro Internacional de
Neonatologia e
VI Simpósio Interdisciplinar de
Atenção ao Prematuro

13 a 15 • abril • 2023

Hotel Wish Serrano (Gramado/RS)



Promoção



SERVIÇO DE
NEONATOLOGIA



Organização



Obrigado



I CONGRESSO INTERNACIONAL DE
NEONATOLOGIA DO DF



INSTITUTO DE PESQUISAS EM NEONATOLOGIA
PAULO ROBERTO MARGOTTO