

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO AFYA
FACULDADE DE MEDICINA

Julia Carvalho Bebber
Renata Muniz da Cunha
Taísa de Mello Guimarães

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM CASOS
DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS**

Duque de Caxias
2024

Julia Carvalho Bebber
Renata Muniz da Cunha
Taísa de Mello Guimarães

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM CASOS
DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Unigranrio Afya para obtenção do
título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Dra. Verônica Medeiros Silva Araujo

Duque de Caxias
2024

Julia Carvalho Bebber
Renata Muniz da Cunha
Taísa de Mello Guimarães

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM CASOS
DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Unigranrio Afya para obtenção do
título de Bacharel em Medicina.

Aprovada em ____ de _____ de 2024.

Banca Examinadora

Prof.

Universidade do Grande Rio

Assinatura: _____

Prof.

Universidade do Grande Rio

Assinatura: _____

Prof.

Universidade do Grande Rio

Assinatura: _____

*Às pessoas que nos ajudaram com paciência,
carinho e compreensão, em especial a nossa família,
demonstrando que a superação nos momentos
difíceis vale a pena, por estarmos ao lado de
quem realmente se importa com nosso sucesso.*

*“As crianças, quando estão bem cuidadas, são
sementes de paz e esperança.”*

Zilda Arns Neumann

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar nosso caminho e nos dar forças para concluir cada obstáculo encontrado na nossa trajetória pelo curso de Medicina. Nossa gratidão é eterna, pois seus planos são infinitamente melhores que os nossos.

A nossos familiares, que com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que nós chegássemos até esta etapa de nossas vidas. Somos profundamente gratas por toda dedicação, força e amor que nos deram todos esses anos. Estiveram sempre ao nosso lado, apoiando, incentivando e aconselhando em todas as nossas decisões, para que conseguíssemos finalizar este longo e árduo percurso.

A nossa orientadora, Prof^a Dr^a Verônica Medeiros Silva Araújo, por compartilhar sua sabedoria e nos ensinar tanto sobre a Pediatria e Neonatologia. Somos muito gratas pela dedicação, solicitude, atenção, conselhos e, principalmente, pelo apoio na realização deste trabalho.

A todos os nossos professores da graduação, pelo conhecimento cedido ao longo dos seis anos. Agradecemos pela oportunidade de ter tantos bons educadores que, além de nos ensinarem sobre a Medicina, mostraram-nos como viver e cuidar do próximo de forma humana.

Aos pacientes, que nos acolheram desde o início da nossa caminhada, diante da nossa inexperiência. Que confiaram em nós e nos ensinaram, dia após dia, a ser as profissionais que estamos nos tornando, com carinho, empatia e respeito.

A nossos amigos e colegas, que sempre torceram por nós e estiveram ao nosso lado. Agradecemos pelas comemorações das nossas conquistas, pelos momentos de descontração, felicidade e alegria. Obrigada por fazerem parte disso e acreditarem que podemos ser muito mais do que sonhamos.

RESUMO

BEBBER, Julia Carvalho; da CUNHA, Renata Muniz; GUIMARÃES, Taísa de Mello. **HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM CASOS DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Unigranrio Afya, Duque de Caxias, 2024.

A hipotermia terapêutica é implementada visando neuroproteção em pacientes que receberam diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Em grande parte das unidades hospitalares, é realizada em maiores de 36 semanas de idade gestacional e dentro das 6 horas após a ocorrência do insulto perinatal. O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão de literatura a respeito da hipotermia induzida como forma de tratamento adjuvante em casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Foi feito um levantamento bibliográfico por meio das plataformas PubMed, Cochrane, Scielo e CAPES e realizada uma revisão narrativa da literatura com abordagem descritiva e exploratória. Observaram-se pequenas diferenças nos estudos, como o período de início da terapia, preservando-se a intenção de atuar na janela terapêutica; tipos de técnica de resfriamento utilizadas; e possíveis riscos do procedimento. A idade gestacional a partir de 36 semanas foi um dos critérios de elegibilidade da população para o procedimento. Conclui-se que a hipotermia terapêutica permanece sendo adotada por mostrar-se eficaz como forma de diminuir tanto a mortalidade como a morbidade neurológica e sequelas a longo prazo, como paralisia cerebral, atraso global do desenvolvimento e epilepsia.

Palavras-chave: Asfixia perinatal. Resfriamento. Lesão hipóxico-isquêmica. Neuroproteção. Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

BEBBER, Julia Carvalho; da CUNHA, Renata Muniz; GUIMARÃES, Taísa de Mello. **THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AS AN ADJUVANT TREATMENT IN CASES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS.** Monograph (Graduation in Medicine) - Universidade Unigranrio Afya, Duque de Caxias, 2024.

Therapeutic hypothermia is implemented aiming to provide neuroprotection in patients diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy. In most centers, it is performed in infants over 36 weeks of gestational age and within 6 hours after the occurrence of the perinatal insult. The aim of this study is to conduct a literature review on induced hypothermia as an adjunctive treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy cases. A bibliographic search was conducted using PubMed, Cochrane, Scielo, and CAPES platforms. A narrative review of the literature with a descriptive and exploratory approach was performed. Small differences were observed in the studies, such as the initiation period of the therapy while preserving the intention to act within the therapeutic window, types of cooling techniques used, and potential risks of the procedure. The gestational age equal to or more than 36 weeks was one of the eligibility criteria for the population undergoing the procedure. It is concluded that therapeutic hypothermia continues to be adopted because it has proven to be effective in reducing both mortality and neurological morbidity, as well as long-term sequelae in survivors which include cerebral palsy, global developmental delay, and epilepsy.

Keywords: Perinatal asphyxia. Cooling. Hypoxic-ischemic injury. Neuroprotection. Neurodevelopment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3 OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo Geral.....	17
3.2 Objetivos Específicos.....	17
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4.1 Tipo de estudo.....	18
4.2 Estratégia de pesquisa bibliográfica.....	18
4.3 Critérios de inclusão e exclusão de artigos.....	18
5 RESULTADOS	19
5.1 Seleção dos estudos.....	19
5.2 Elegibilidade para aplicação da Hipotermia Terapêutica.....	19
5.3 Técnica utilizada.....	20
5.4 Perfil de segurança e efeitos adversos.....	21
5.5 Desfechos na encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	23
6 DISCUSSÃO.....	26
7 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Evolução da lesão cerebral pela Encefalopatia Hipóxico-isquêmica. Fonte: Adaptado de Martínez-Hernández et al. (2020); Leite et al. (2020); Moral et al. (2019).....	11
Figura 2.	Indicação de Hipotermia Terapêutica. Fonte: Adaptado de Clinical Protocol: Therapeutic Hypothermia in the NICU. Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, 2024.....	13
Quadro 1.	Demonstrativo das publicações incluídas no estudo em ordem cronológica de publicação.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BE	<i>Base Excess</i>
EEG	Eletroencefalograma
EHI	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica
g	Gramas
°C	Graus Celsius
HT	Hipotermia Terapêutica
pH	Potencial hidrogeniônico
RN	Recém-nascido

1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome clínica de disfunção neurológica secundária à falta de oxigenação cerebral no período perinatal. É uma das principais causas de morte, de morbidade neurológica grave e de convulsões em neonatos a termo no mundo, com estimativa de afetar de 1 a 8 em cada 1.000 nascidos vivos, sendo a incidência maior em países subdesenvolvidos. No Brasil, é a segunda maior causa de mortalidade neonatal (1, 2, 3). A lesão cerebral pela EHI ocorre em fases (Figura 1). A primeira é caracterizada por falha energética primária, com despolarização celular, acúmulo de lactato, fosfato inorgânico e morte neuronal. Posteriormente, ocorre a fase latente, na qual há reperfusão com recuperação parcial do metabolismo oxidativo cerebral. Após esse intervalo, ocorre a deterioração secundária, que se caracteriza por convulsões, falência mitocondrial, edema cerebral citotóxico e morte celular. A magnitude dessa falha energética está intimamente relacionada à gravidade das sequelas neurológicas subsequentes ao recém-nascido (RN) (2, 4, 5).

Figura 1. Evolução da lesão cerebral pela Encefalopatia Hipóxico-isquêmica .

EVENTO HIPÓXICO-ISQUÊMICO	FASE AGUDA OU FASE PRIMÁRIA (DENTRO DE MINUTOS)	JANELA DE OPORTUNIDADE TERAPÊUTICA (DENTRO DE 6H DO EVENTO)	FASE SECUNDÁRIA OU LATENTE (HORAS A DIAS APÓS O EVENTO)
	Depleção de metabólitos de energia = metabolismo anaeróbico Despolarização rápida e progressiva das células Edema citotóxico Aumento do Ca ⁺ intracelular Aumento do glutamato extracelular Acidose progressiva ↓ Lesão celular +/- necrose	Período ideal para hipotermia ou outras estratégias Objetivo: reduzir lesão neurológica por meio da desaceleração do processo Fluxo sanguíneo cerebral = reperfusão Recuperação lenta do metabolismo oxidativo cerebral/acidose →	Edema citotóxico secundário = aumento da morte celular Aumento da resposta inflamatória Edema cerebral/convulsões Aumento da liberação de radicais livres Acúmulo de aminoácidos excitatórios com aumento da captação dos aminoácidos excitatórios ↓ Morte celular neuronal + apoptose

Fonte: Adaptado de Martínez-Hernández et al. (2020); Leite et al. (2020); Moral et al. (2019).

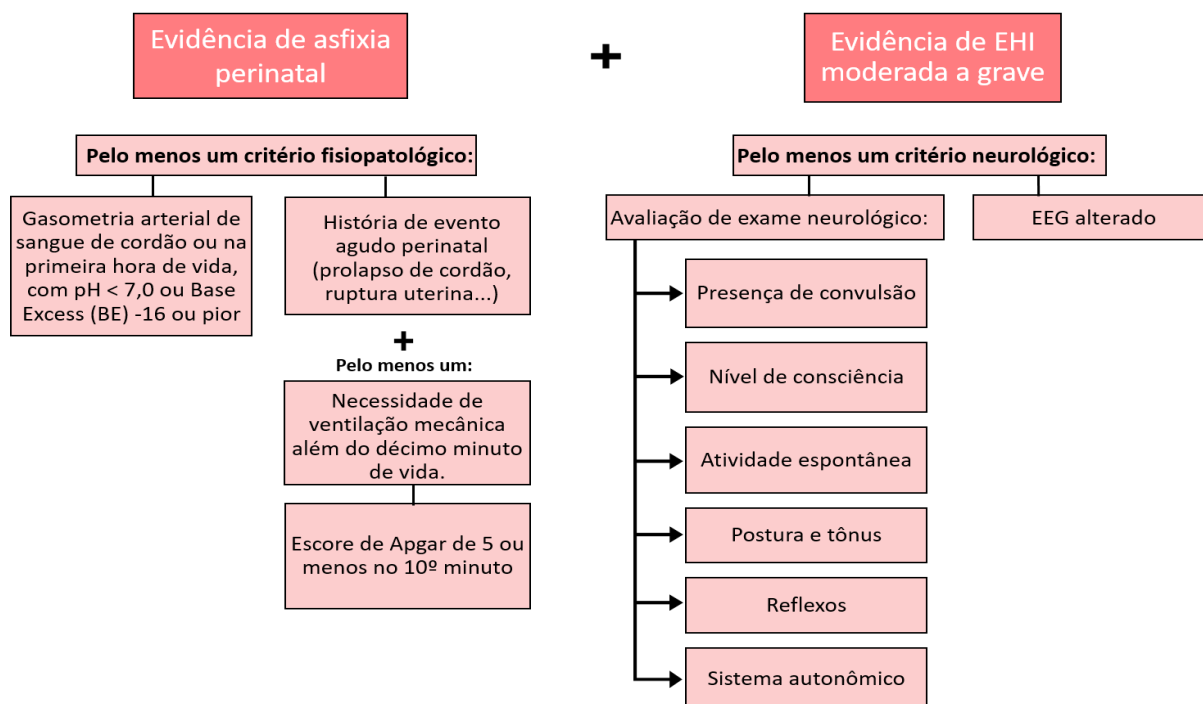
A fase de latência, também denominada de janela terapêutica, pode ocorrer desde a primeira hora até 6 a 24 horas após a isquemia e sua duração é inversamente proporcional ao dano ao cérebro. Diversos estudos evidenciam redução da lesão cerebral quando as intervenções ocorrem nesse período, uma vez que pode haver recuperação neuronal. Por isso, nesse intervalo, pode-se aplicar a hipotermia terapêutica (HT) a fim de prevenir ou atenuar a progressão da lesão cerebral definitiva (5, 6).

A hipotermia terapêutica consiste em reduzir a temperatura corporal do RN de forma controlada, mantendo-a entre 33 e 34°C. Deve ser instituída idealmente nas primeiras 6 horas de vida e o resfriamento mantido por 72 horas. O reaquecimento deve ocorrer de forma lenta e progressiva, na velocidade de 0,2 a 0,5°C por hora (2, 7). Existem duas técnicas de resfriamento utilizadas: seletiva da cabeça, com o uso de capacete, ou sistêmica, envolvendo o corpo inteiro com manta ou colchão (6).

Esse método visa à proteção neurológica, por meio da redução do metabolismo cerebral em cerca de 5% a cada diminuição de temperatura em 1°C. Com isso, diminui-se o consumo de oxigênio e a produção de aminoácidos excitatórios, melhorando o dano isquêmico por meio da captação de glutamato e da redução da produção de óxido nítrico e radicais livres. Assim, é possível reduzir o edema citotóxico, a pressão intracraniana e a apoptose celular (3, 4).

A HT é indicada quando o paciente é nascido de idade gestacional maior ou igual a 36 semanas, com evidência de asfixia perinatal e de EHI antes das 6 primeiras horas de vida pós-natal. Para classificar como asfixia perinatal, o RN deve apresentar pelo menos um dos critérios fisiopatológicos: gasometria arterial de sangue de cordão ou na primeira hora de vida, com pH < 7,0 ou *Base Excess* (BE) de -16 ou pior, ou um evento agudo perinatal - como descolamento prematuro de placenta, prolapso de cordão ou ruptura uterina -, somado a escore de Apgar de 5 ou menos no 10º minuto, ou necessidade de ventilação além do 10º minuto de vida; e um critério neurológico de evidência de encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave (Escore de Sarnat Modificado) ou eletroencefalograma alterado (EEG). Para definir EHI moderada ou grave, deve-se avaliar o RN a cada hora, nas 6 primeiras horas de vida, levando-se em consideração a presença de convulsão, o nível de consciência, se há atividade espontânea, a postura, o tônus, os reflexos e avaliação do sistema autonômico (8) (Figura 2).

Figura 2. Indicação da Hipotermia terapêutica.



Legenda: EHI: Encefalopatia Hipóxico-isquêmica. EEG - eletroencefalograma.

Fonte: Adaptado de Clinical Protocol: Therapeutic Hypothermia in the NICU. Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, 2024.

Os critérios de exclusão ao tratamento ainda não estão bem estabelecidos e encontram-se controversos na literatura. Alguns autores englobam a idade gestacional menor que 36 semanas, peso ao nascer menor que 1.800 gramas, RN com mais de 6 horas de vida, malformações congênitas maiores, disfunção múltipla de órgãos refratária ao tratamento e parada cardiorrespiratória pós-natal (6).

Na Europa, a EHI afeta aproximadamente 1 em cada 1000 nascimentos a termo, mas as taxas são mais elevadas na América Latina (9). É uma condição de alta incidência e gravidade em recém-nascidos, podendo causar sequelas e morte. A hipotermia terapêutica é um tratamento que demonstra reduzir a morte ou sequelas em crianças com EHI moderada a grave (10), além de melhorar a sobrevida e o prognóstico dos pacientes a longo prazo.

Dessa forma, trata-se do manejo de um recém-nascido crítico que merece extrema atenção desde o diagnóstico inicial (7). Nesse contexto, é relevante elaborar uma revisão de literatura sobre a eficácia da hipotermia terapêutica como tratamento adjuvante da encefalopatia hipóxico-isquêmica, vislumbrando atendimento e monitoramento multidisciplinares protocolizados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A hipotermia terapêutica é a escolha de tratamento para pacientes com idade gestacional ≥ 36 semanas com EHI moderada ou grave. As melhores evidências sugerem que a temperatura corporal mantenha-se entre 33 e 34°C durante 72 horas, seguida por um período de reaquecimento de 6 a 12 horas (11). Quanto mais precocemente iniciada a indução do resfriamento em RNs asfíxicos, melhor o índice de desenvolvimento psicomotor e neurológico avaliados pela Escala Bayley de desenvolvimento infantil II (12). Como consequência, o risco de lesão cerebral e subsequente incapacidade correlaciona-se com a gravidade da EHI.

É importante ressaltar que a incidência de encefalopatia hipóxico-isquêmica nos países desenvolvidos é aproximadamente 1,5 por 1.000 recém-nascidos, enquanto esse número transpassa para 26 ocorrências por 1.000 recém-nascidos nos países em desenvolvimento. Cerca de 15% a 20% das crianças afetadas pela EHI vão a óbito durante o período pós-natal, estabelecendo essa patologia como um contribuinte significativo para a mortalidade infantil. Além disso, 25% dos sobreviventes apresentam déficits neurológicos e neuromotores duradouros (13).

Devido a diferenças no desenvolvimento neurológico, não é bem estabelecido se os critérios de seleção de EHI em RN a termo são adequados para o uso em pré-termos ou se os mecanismos de lesão cerebral são os mesmos em ambos os cenários. Assim, torna-se incerto o diagnóstico de EHI em prematuros, uma vez que, comparados com a termos, possuem menos reflexos primitivos desenvolvidos e diferenças na maturação de tônus e postura (14).

Na literatura, a melhor indicação estabelecida é para os neonatos com EHI moderada. Essa questão é bem abordada em um estudo coorte (15) onde foram selecionados RN com EHI leve e instituída a HT. O estudo demonstrou que apesar de terem sido mais afetados clinicamente pelo evento da asfixia, não foi possível descartar o viés de seleção, visto que tinham diversas características diferentes daqueles que não receberam, o que pode justificar a presença de menos evidências de lesão cerebral na ressonância magnética. Dessa forma, apesar do aparente benefício da TH, sugere-se fortemente que a HT seja avaliada em um estudo randomizado para neonatos com EHI leve antes da adoção como terapia de rotina (15).

A revisão de Garcia-Alix et al. (1) foi enfática na descrição da importância do

tempo de 6 horas desde o nascimento e estabelecimento da EHI até o início da instituição da terapia hipotérmica. Apesar de concluírem que ainda não estão claros os benefícios dessa terapia em neonatos com EHI leve, também consideram a dificuldade em diferenciar o estágio clínico em leve e moderado, uma vez que a descrição funcional de EHI leve não é homogênea em estudos clínicos randomizados usados como base para essa revisão. Por isso, afirmam que a terapia deve ser administrada mesmo quando não houver clareza na diferenciação entre leve e moderada.

De acordo com Leite et al. (4), a importância da instituição da terapia hipotérmica nas primeiras 6 horas é crucial, mas existem estudos ainda iniciais que têm demonstrado benefício, apesar da incerteza na eficácia, da administração da terapia entre 6 e 24 horas após o nascimento. Os autores concordam que a importância desse estudo também se estabelece na dificuldade de compreensão do comprometimento multissistêmico da asfixia perinatal e, por isso, o manejo com segurança exige um treinamento multidisciplinar extenso.

Ademais, Jia et al. (16) produziram um estudo com a finalidade de determinar se o tratamento da hipotermia poderia permanecer eficaz dentro de 12 horas após o nascimento, uma vez que muitos neonatos não são internados no hospital dentro das primeiras horas após EHI. O limite estabelecido de 6 horas para o início da hipotermia vem de dados que sugerem que a eficácia da hipotermia diminui à medida que o tempo aumenta a partir do evento hipóxico-isquêmico, com o fechamento da janela terapêutica em 5 a 8 horas após ocorrer o evento. Todavia, o momento exato da janela terapêutica após a EHI é desconhecido em recém-nascidos humanos e precisa ser mais investigado. Dessa forma, os resultados mostraram que em recém-nascidos com EHI moderada, tanto a terapia de hipotermia < 6 horas quanto de 6 a 12 horas apresentaram efeitos curativos clínicos. Já naqueles com EHI grave, apenas o início da terapia de hipotermia em 6 horas mostrou resultados favoráveis. Ficou nítido que os efeitos do tratamento foram melhores quando o tratamento foi iniciado de maneira precoce.

O mecanismo de neuroproteção da HT é multifatorial e pode ser atribuído à inibição da atividade de processos de lesão celular. A delimitação do tempo de lesão é imprescindível, uma vez que o benefício da HT ocorre em injúrias perinatais agudas, como descolamento prematuro de placenta e prolapso de cordão, e não é recomendada em injúrias antenatais ou crônicas (11), assim como em recém-

nascidos moribundos, com anomalias congênitas ou genéticas graves para os quais nenhum tratamento agressivo adicional está planejado; restrição de crescimento intrauterino grave; coagulopatia clinicamente significativa; evidência de traumatismo craniano grave ou hemorragia intracraniana (11).

Há dois métodos de resfriamento usados em ensaios clínicos: seletivo da cabeça ou corpo inteiro. Ambas as abordagens demonstram resultados positivos e são realizadas com dispositivos adequados, como colchões ou capacetes, que permitem um controle preciso da temperatura tanto do dispositivo quanto do recém-nascido (17). O resfriamento do corpo inteiro é recomendado, geralmente, por sua maior facilidade de uso e por menor custo, além de permitir melhor acesso ao EEG (11).

No entanto, muitos recém-nascidos com EHI que se enquadram nos critérios para a terapia com hipotermia nascem em hospitais que não oferecem tal técnica, necessitando, assim, de transporte imediato para um hospital de referência. Esse manejo precoce auxilia o objetivo de atingir o resfriamento no prazo de 6 horas, mitigando potenciais riscos para os pacientes (18). Durante o transporte desses neonatos, a hipotermia pode ser iniciada tanto de maneira passiva quanto ativa (bolsas de gelo ou dispositivos de resfriamento servo-controlados), dependendo dos recursos oferecidos pela instituição de saúde (15).

Durante o procedimento, o RN deve ser monitorizado continuamente ao longo das 72 horas através da temperatura do colchão, e da pele, do esôfago ou retal do RN, monitorização cardíaca, saturação de oxigênio e pressão arterial média. Outros sinais vitais devem ser acompanhados, idealmente, de forma contínua, como o controle da diurese, gasometria arterial e dosagens laboratoriais de bioquímica, hemograma completo e função renal, no início, 24, 48 e 72 horas; por fim, deve-se controlar os balanços hídrico, energético, eletrolítico e ácido-básico durante todo procedimento (17).

Os danos motores podem ser identificados de maneira mais precoce, diferentemente dos déficits cognitivos, por vezes, só verificados quando a criança é introduzida na educação escolar. Sendo assim, os estudos indicam que deve-se considerar um acompanhamento a longo prazo dos pacientes afetados pela EHI mesmo após a terapia preconizada (13).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Elaborar uma revisão de literatura acerca da eficácia da hipotermia induzida como tratamento adjuvante em casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar os critérios de elegibilidade para que o recém-nascido com encefalopatia hipóxico-isquêmica seja candidato à hipotermia terapêutica.
- Explorar as técnicas de aplicação da hipotermia induzida em recém-nascidos.
- Identificar o perfil de segurança e efeitos adversos do uso da hipotermia terapêutica em recém-nascidos.
- Analisar os desfechos da hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos.
- Elucidar a importância da hipotermia terapêutica considerada tratamento de escolha em pacientes com asfixia perinatal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Esse trabalho compreende uma revisão narrativa da literatura com abordagem descritiva e exploratória sobre a hipotermia como terapia adjuvante em casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos.

4.2 Estratégia de pesquisa bibliográfica

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada em dois períodos, entre os meses de Agosto e Novembro de 2023 e Maio e Junho de 2024, por meio das plataformas PubMed, Cochrane, Scielo e CAPES. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "Neonatal"; "Newborns"; "Neonates"; "Infant, Newborn"; "Recém-nascidos"; "Hypothermia, Induced"; "Hipotermia terapêutica"; "Therapeutic Hypothermia"; "Targeted Temperature Management"; "Hypoxia-Ischemia, Brain"; "Hypoxic-Ischemic Encephalopathy"; "Cerebral Hypoxia Ischemia"; "Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica".

4.3 Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordam a eficácia da hipotermia terapêutica em recém-nascidos com idade gestacional > 34 semanas com EHI leve, moderada ou grave manejados com a técnica de resfriamento com duração de 72 horas e reaquecimento lento e progressivo.

Foram excluídos trabalhos publicados além do período limitado, em outros idiomas, artigos que não incluíram o grupo de interesse supracitado, que abordaram a aplicação da hipotermia terapêutica em outros cenários e textos que se limitaram aos equipamentos e marcadores específicos para aplicação da HT.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Um total de 812 trabalhos foram obtidos por meio da busca nas bases de dados PubMed, Cochrane, Scielo e CAPES. Após a remoção de artigos duplicados e análise de título e resumo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados 774 artigos. Dos 38 restantes, foram selecionados 10 artigos para essa revisão.

5.2 Elegibilidade para aplicação da Hipotermia Terapêutica

Dentre as 10 pesquisas selecionadas, a maioria dos autores abordaram como critério de elegibilidade para o recém-nascido aquele com idade gestacional (IG) maior que 36 semanas - exceto Martínez-Hernández et al. (2), que optou por IG acima de 34 semanas - nascido com peso acima de 1800g, com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave e abordagem terapêutica até 6 horas de vida, salvo este último critério nos estudos por Jia et al. (16).

Jia et al. (16) consideraram que em áreas menos desenvolvidas, com acesso ao serviço de saúde dificultado por condições socioeconômicas, existe um percentual considerável de recém-nascidos que são admitidos nas unidades hospitalares apresentando EHI leve, moderada ou grave com mais de 6 horas de vida. Portanto, o estudo se baseou em uma análise comparativa de início da hipotermia terapêutica e concluiu que apenas os RN com EHI moderada se beneficiaram de forma curativa da HT realizada tanto abaixo de 6 horas quanto entre 6 e 12 horas de vida. Em casos severos, os resultados positivos se apresentaram apenas com a terapia iniciada de forma precoce, idealmente até 3 horas após o nascimento.

Outro importante critério de elegibilidade é o estabelecimento da EHI moderada ou grave. Catherine et al. (19) destacam que os recém-nascidos que foram incluídos no estudo apresentavam: $pH \leq 7,0$, ou $BE \geq -12$ meq no sangue do cordão umbilical dentro de 60 minutos após o nascimento, e dois dos quaisquer seguintes critérios: índice de Apgar ≤ 6 no 10º minuto, necessidade de reanimação até os 10 minutos de vida e/ou qualquer evidência clínica de sofrimento fetal, desde

que não tenham malformações incompatíveis com a vida.

5.3 Técnica utilizada

Dentre os 10 artigos selecionados, apenas Vargas-Vaca et al. (20) utilizaram a técnica seletiva da cabeça, porém, concluíram que, dada a diferença de mortalidade encontrada no estudo em comparação com a hipotermia corporal, são necessárias maiores análises comparativas exclusivamente entre as duas técnicas para determinar se são igualmente eficazes no meio do campo de estudo trabalhado.

Os artigos de Leite et al. (4), Vega-del-Val et al. (21), Procianoy et al. (22), Mathew et al. (23), Catherine et al. (19) utilizaram a hipotermia de corpo inteiro. Segundo Leite et al. (4), a eficácia independe da técnica usada.

Os autores do estudo de Martínez-Hernández et al. (2), dentre todos os selecionados, foram os únicos a utilizar ambas as técnicas. Após análise comparativa, concluíram que as modalidades de TH não influenciam na sobrevida dos pacientes, e a eficácia da técnica gira em torno da elegibilidade e aplicabilidade precoces.

Os autores Garcia-Alix et al. (1), Jia et al. (16), Fasce et al. (9) não mencionaram a diferença entre os métodos. No entanto, Garcia-Alix et al. (1), abordaram a duração da fase de reaquecimento. De acordo com os autores, em estudos pré-clínicos, durações mais curtas (≤ 48 horas) foram associadas a efeitos adversos significativos e reafirmam que o processo deve ser lento e progressivo entre 4 a 5 dias.

Com relação à sedação durante o procedimento, o tema foi abordado por Fasce et al. (9), Garcia-Alix et al. (1) e Vega-del-Val et al. (21). De acordo com Garcia-Alix et al. (1), um estudo retrospectivo demonstrou que os neonatos tratados com opióides durante a HT apresentaram danos cerebrais menos graves na ressonância magnética e melhores resultados neurológicos em longo prazo.

Em contrapartida, Vega-del-Val et al. (21) demonstraram que, nos casos em que houve a sedação/analgesia durante o procedimento, praticamente todos os RNs necessitam de ventilação mecânica. Todavia, concordam que o estudo foi escasso em responder se essa relação tem associação realmente direta e não contraindicam a sedação.

Por fim, Fasce et al. (9), menciona brevemente sobre novas estratégias

terapêuticas incorporadas ao procedimento. Terapias com moléculas endógenas, sulfato de magnésio, topiramato e alopurinol têm demonstrado possível eficácia na adjuvância, mas não existem estudos que comprovem a segurança de aplicabilidade.

5.4 Perfil de segurança e efeitos adversos

A revisão de Garcia-Alix et al. (1) expõe que indivíduos a termo são menos propensos a terem efeitos adversos graves. Nesse sentido, o perfil de segurança da HT não é bem estabelecido em prematuros abaixo de 36 semanas, uma vez que pode causar mais distúrbios de coagulação, imunossupressão, desvio à esquerda da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e alteração da farmacocinética de drogas metabolizada pelo fígado. Esses efeitos aumentam a chance de hemorragia intracraniana, infecções hospitalares e baixa oxigenação nesses pacientes. Tais resultados também foram observados por Fasce et al. (9).

De acordo com a revisão integrativa feita por Leite et al. (4), existem complicações inerentes ao tratamento, como arritmias, bradicardia, hipotensão, trombocitopenia, inibição dos fatores de coagulação, hemorragia intracraniana, anemia, leucopenia, hipoglicemia, hipocalcemia, oligúria e hipertensão pulmonar. A hipotermia também pode causar vasoconstrição e consequente necrose da pele e do tecido subcutâneo.

O estudo de Jia et al. (16) demonstrou que o grupo submetido à hipotermia melhorou as taxas de morte neonatal e deficiências até 18 meses de vida. O artigo não abordou os efeitos adversos do procedimento.

No estudo realizado por Vega-Del-Val et al. (21), dos 133 pacientes submetidos à HT, foram constatados 27 com hipertensão pulmonar, coagulopatia e choque hemodinâmico grave, com maior frequência em pacientes com EHI grave. Desses pacientes, 8 (6%) precisaram interromper o protocolo de hipotermia. Além disso, 2 pacientes tiveram necrose de tecido subcutâneo e 6 apresentaram sepse precoce com hemocultura positiva.

Procianoy et al. (22) observou, em seu estudo, os seguintes efeitos adversos durante o tratamento com HT: hipotensão (72,2%), distúrbios de coagulação (69,4%), trombocitopenia (52,8%), bradicardia (9%), função renal alterada (23,6%), arritmia (1,4%) e necrose subcutânea (1,4%). Ademais, 88,9% dos pacientes

utilizaram antibioticoterapia por suspeita de sepse precoce e apenas 2 pacientes tiveram hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida. O procedimento foi interrompido em 1 paciente devido à instabilidade hemodinâmica refratária ao uso de medicamento. Ocorreram 3 mortes durante o protocolo, sendo 2 filhos de mãe com sinais clínicos de corioamnionite.

O ensaio clínico randomizado realizado por Mathew et al. (23) constatou 3 efeitos adversos severos no grupo que foi submetido à hipotermia, sendo uma pneumonia na readmissão hospitalar, uma artrite séptica e uma suspeita de trombose venosa. Foram avaliados, também, 17 eventos de curto prazo antes da alta hospitalar, podendo ser citados: falência renal, arritmia, hemorragia intracraniana, pulmonar e gástrica, hipotensão, coagulopatia, acidose metabólica persistente, necrose de tecido subcutâneo, entre outros.

Catherine et al. (19) realizaram um ensaio clínico randomizado e afirmaram ter observado, cuidadosamente, se haveria complicações como coagulopatia, hemorragia, choque, injúria renal aguda, arritmias e alterações de pele durante a hipotermia. Não foi descrito no estudo se algum desses efeitos, de fato, ocorreu. O estudo concluiu que o grupo que foi submetido à HT obteve menor mortalidade ou anormalidades neurológicas, tanto na alta hospitalar quanto até 18 meses de vida.

O estudo retrospectivo de Martínez-Hernández et al. (2) evidenciou que as complicações mais frequentes durante o manejo hipotérmico foram coagulopatia, hipertensão arterial pulmonar e acidose grave persistente, que foram resolvidas sem precisar interromper o procedimento. Nenhum óbito foi registrado durante a hipotermia, mas houve morte de 2 pacientes após o procedimento. Ambos possuíam EHI grave e faleceram com 13 e 5 dias de vida.

O estudo observacional transversal de Vargas-Vaca et al. (20) constatou que 65% dos pacientes tratados com hipotermia sofreram convulsões e 48% tiveram dificuldade respiratória. Distúrbios eletrolíticos foram observados, sendo o mais frequente a hiponatremia (56%), seguido de hipocalcemia (31%) e hipercalcemia (26%). Outros efeitos verificados foram hipertensão pulmonar (29%) e distúrbios de coagulação (26%). Bradicardia foi frequentemente observada durante o procedimento, mas não houve repercussão hemodinâmica. Não houve casos de trombose ou de hemoconcentração.

5.5 Desfechos na encefalopatia hipóxico-isquêmica

Pode-se afirmar, de maneira geral, com o estudo retrospectivo de Martínez-Hernández et al. (2), que a utilização da hipotermia terapêutica demonstrou-se favorável. A porcentagem de sobreviventes foi de 83,4%, número estimado em relação a outras revisões sistemáticas. As complicações esperadas foram corrigidas e apenas um neonato apresentou danos neurológicos funcionais que, possivelmente, irão alterar seu neurodesenvolvimento à longo prazo.

O resultado do estudo randomizado de Catherine et al. (19) também se demonstrou benéfico. A importância da HT é elucidada uma vez que, recém-nascidos sujeitos a esse tratamento adjuvante, em comparação com o grupo de normotermia, apresentaram maior taxa de sobrevida e melhores condições no desenvolvimento neurológico posteriormente, tanto no momento da alta, quanto aos 6 a 18 meses de idade.

Como descrito por Jia et al. (16), em recém-nascidos com EHI moderada, tanto o tempo menor que 6 horas quanto de 6 a 12 horas para o início do tratamento de HT apresentaram efeitos positivos, porém mostraram-se melhores quando iniciado de maneira precoce. Entretanto, os neonatos com EHI grave só apresentaram efeito terapêutico se iniciado em 6 horas. Por fim, a hipotermia melhorou as taxas de mortalidade neonatal e disfunções neurológicas aos 18 meses, principalmente se iniciada antes de 6 horas.

No estudo de coorte multicêntrico de Vega-del-Val et al. (21), evidencia-se sucesso na implementação da HT, porém, os pacientes com EHI grave apresentaram desfechos menos favoráveis. Dos 28 recém-nascidos que vieram a óbito, 22 (79%) tiveram EHI grave.

Vargas-Vaca et al. (20) descreve que pacientes com Apgar baixo aos 10 minutos de vida, com acidemia grave e com BE aumentado obtiveram maior mortalidade, de aproximadamente 17%. Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade quando a HT foi iniciada após 6 horas. A principal repercussão clínica observada após a intervenção foi a encefalopatia (90%).

Na revisão integrativa de Leite et al. (4), foram selecionados 9 artigos. Concluíram, então, que em relação às repercussões cerebrais a longo prazo, os recém-nascidos submetidos à HT apresentaram aumento na taxa de sobrevivência sem anormalidades neurológicas. Assim, 44% dos 325 indivíduos não tiveram

repercussões tardias comparados ao grupo normotérmico aos 18 meses de idade, apresentando melhor neurodesenvolvimento na infância.

Foi constatado na pesquisa de Procianoy et al. (22) que a HT é um método eficaz e seguro de proteção neurológica em recém-nascidos asfíxicos, se realizada de maneira correta. 22% dos pacientes presentes no estudo faleceram e 33,3% apresentaram alterações na ressonância magnética. Mais de 50% apresentaram ECG alterados e dos 40 pacientes avaliados pela BSID III: 45% apresentaram algum atraso no neurodesenvolvimento, 20% apresentaram retardo motor, 37,5% apresentaram atraso de linguagem e 32,5% apresentaram atraso no desenvolvimento cognitivo.

De acordo com García-Alix et al. (1), mesmo a hipotermia terapêutica sendo o tratamento de escolha para encefalopatia hipóxico-isquêmica, quase 50% dos neonatos com EHI moderada ou grave evoluem para óbito ou deficiência maior. Quando a HT na EHI confirma a viabilidade da neuroproteção, o risco absoluto de morte ou deficiência maior reduz em cerca de 15%, enfatizando que quase metade dos bebês morrem ou sobrevivem com deficiência apesar do tratamento com HT.

Em contrapartida, Fasce et al. (9) e Mathew et al. (23) esclarecem que apesar da eficácia e da segurança da HT comprovadas em diversas literaturas, nem sempre o desfecho torna-se bem sucedido. Fasce et al. (9) relata que a taxa de mortalidade ou incapacidade grave reduz apenas de 61% para 46%, isto é, pouco menos da metade dos neonatos obtêm resultados não favoráveis, mesmo com o tratamento padrão para EHI. Ao contrário do esperado, Mathew et al. (23) elucida que a mortalidade aumentou significativamente, além de outros resultados clinicamente importantes que também mostraram-se piores nos pacientes que receberam hipotermia, concluindo-a como uma intervenção prejudicial (Quadro 1).

Quadro 1. Demonstrativo das publicações incluídas no estudo em ordem cronológica de publicação.

Título	Autores	Ref	Revista	Ano	Delimitação de estudo
Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	Jia et al.	16	BMC Pediatrics	2018	Ensaio Clínico
Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil	Procianoy et al.	22	American Journal of Perinatology	2019	Ensaio Clínico Randomizado
Caracterización de los recién nacidos con asfisia perinatal moderada o severa manejados con hipotermia cerebral selectiva en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio desde junio de 2015 hasta marzo de 2017	Vargas-Vaca et al.	20	Universitas Medica	2019	Estudo Observacional Transversal
Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial	Catherine et al.	19	Journal of Tropical Pediatrics	2020	Ensaio Clínico Randomizado
Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa	Leite et al.	4	Revenferm UERJ	2020	Revisão Integrativa
Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica	Martínez-Hernández et al.	2	Revista mexicana de pediatría	2020	Estudo Retrospectivo
Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy	Vega-Del-Val et al.	21	Anales de Pediatría (English Edition)	2022	Estudo Coorte Observacional
Randomized Controlled Trial Evaluating Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries	Mathew et al.	23	Indian Pediatrics	2021	Ensaio Clínico Randomizado
Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica	Fasce et al.	9	Andes Pediatrica	2022	Revisão de Literatura
Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain	Garcia-Alix et al.	1	Neurología (English Edition)	2023	Revisão de Literatura

Legenda: Ref - Referência.

6 DISCUSSÃO

A proteção do cérebro em desenvolvimento se configura como um dos principais pilares da prática perinatal e a EHI permanece como importante causa de óbito e de prejuízos no neurodesenvolvimento. Nesse contexto, a identificação precoce e precisa do insulto hipóxico-isquêmico, aliada à compreensão do processo fisiológico subjacente, torna-se essencial para o delineamento e implementação de estratégias eficazes na redução do dano neurológico.

Nesse cenário, a hipotermia terapêutica desponta como opção padrão no cuidado de recém-nascidos asfixiados diagnosticados com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Essa prática é presente em inúmeros guidelines em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo amparada por robusta evidência científica (23).

A hipotermia terapêutica é uma técnica utilizada para o manejo da EHI que consiste na redução da temperatura central dos recém-nascidos entre 33,5 e 34°C durante um período de 72 horas, seguido de reaquecimento lento e progressivo ao longo de 4 a 5 horas, com aumento de 0,2 a 0,5°C/h até atingir a temperatura de 36,5°C (17). Essa base terapêutica é empregada de forma padronizada, possuindo variações na literatura quanto à técnica de resfriamento - seletivo na cabeça ou corpo inteiro - utilização de sedação durante o procedimento, bem como pequena variação nos critérios de inclusão considerando idade gestacional e peso de nascimento.

Devido ao fato de a HT ser um procedimento convencionado e utilizado amplamente graças aos bons resultados para proteção neurológica, e dadas as circunstâncias que podem dificultar o início dessa terapêutica, busca-se reavaliar o tempo ideal de possibilidade do seu emprego, levando em consideração os já conhecidos fenômenos fisiológicos esperados devido ao insulto. Dos 10 estudos selecionados, somente o de Jia et al. (16) realizou uma análise nesse âmbito. Seu estudo concluiu que apenas os RN diagnosticados com EHI moderada se beneficiam da HT iniciada entre 6 e 12 horas, e nos casos severos, confirmou-se bons resultados com a terapia iniciada de forma precoce, idealmente até 3 horas após o nascimento.

É pertinente, também, reavaliar a faixa de idade gestacional elegível, uma vez que resultados benéficos sendo comprovados em menores de 36 semanas ampliaria o grupo alvo para seu uso. Entretanto, os estudos de Garcia-Alix et al. (1) e Fasce et al. (9), mencionam a possibilidade de aplicar a terapia nessa faixa etária, mas concluíram que não possui evidência científica dos benefícios nessa população, e

não recomendam a sua utilização. Com isso, reafirmam que a sua indicação para RN entre 34 e 35 semanas deve ser fortemente individualizada e não deve ser utilizada em menores de 34 semanas.

O estudo feito por Sabir et al. (14) elucidou que o diagnóstico de EHI em prematuros é incerto, visto que a avaliação de reflexos primitivos é prejudicada e o desenvolvimento de pré-termos ocorre de maneira diferente dos a termos. Logo, os critérios de elegibilidade da HT devem ser adaptados para prematuros, fato que reforça a necessidade de mais pesquisas nessa população.

No que diz respeito ao tipo de técnica utilizada para realizar o resfriamento a fim de se verificar a possível superioridade de um método e objetivando melhor resposta neurológica e menos efeitos adversos, apenas o estudo de Martínez-Hernández et al. (2) analisou as duas técnicas e descreveram não terem visto divergência na sobrevida dos pacientes, não mencionando sobre diferenças na progressão neurológica. Leite et al. (4) considera que a técnica de corpo inteiro afeta outros sistemas - como cardiovascular, respiratório, metabólico, hematológico e dermatológico, podendo comprometer a condição hemodinâmica do RN. Por outro lado, Lemyre et al. (11) relaciona esse método a uma maior facilidade de uso e menor custo. Por ser uma técnica relativamente recente, ainda são escassos os estudos que avaliam os efeitos a longo prazo nas crianças que passaram pelo resfriamento diante do diagnóstico de EHI ao nascer.

Um artigo utilizou a técnica de resfriamento seletivo da cabeça, porém, concluíram que, dada a diferença de mortalidade encontrada no estudo em comparação com a hipotermia corporal, são necessárias maiores análises comparativas exclusivamente entre as duas técnicas. Todavia, segundo Leite et al. (4), ambas as técnicas são igualmente eficazes, e destacam em maior importância a fase de reaquecimento, que deve ser lenta e progressiva para evitar complicações do início súbito de aquecimento após a hipotermia, associadas à hemorragia cerebral. Nos demais estudos, notou-se a escolha pela hipotermia de corpo inteiro.

Outra importante abordagem que deve ser avaliada, é a fase de reaquecimento. O estudo realizado por Garcia-Alix et al. (1), avaliou os resultados de uma abordagem mais curta, de menos de 48 horas. Os resultados da pesquisa não foram positivos, e demonstraram uma associação à deterioração progressiva, à instabilidade cardiovascular e ao desacoplamento do fornecimento e consumo de oxigênio cerebral, resultando em achados histológicos que sugeriram reativação do

processo inflamatório com associação à lesão e ao reaquecimento. Por isso, destacam também a importância do processo ser lento e progressivo.

Algumas pesquisas abordam nuances como a sedação e a analgesia durante o procedimento da hipotermia terapêutica. Os estudos Fasce et al. (9), Garcia-Alix et al. (1) e Vega-del-Val et al. (21) recomendam a sedação sistemática dos RNs e ressaltam, ainda, que a Dexmedetomidina é uma boa alternativa, visto que é menos prejudicial à função respiratória e à motilidade intestinal, com potencial efeito neuroprotetor apesar de possível causadora de instabilidade cardiovascular. Dessa forma, enquanto se aguardam mais evidências, recomenda-se a sedoanalgesia dos neonatos submetidos à terapia, principalmente como uma maneira de minimizar o desconforto e o estresse associados ao procedimento.

Apesar de ser considerado um protocolo relativamente seguro, há diferentes efeitos adversos descritos na literatura. Nos estudos selecionados, não foi possível definir a causa exata para cada complicação, não sendo elucidado, portanto, se o procedimento contribuiu para a ocorrência dessas, ou já ocorreriam independentemente do uso da HT, devido à gravidade dos pacientes. Considerando que a HT ocorre em ambiente hospitalar, em pacientes graves e vulneráveis - fatores que influenciam na ocorrência de complicações - é esperado a manifestação de repercussões indesejáveis nessa população. Infecção hospitalar, por exemplo, foi citada por 5 dos 10 artigos selecionados.

Por outro lado, a diminuição da temperatura basal do corpo e o reaquecimento afetam mecanismos fisiológicos, o que pode gerar efeitos adversos inerentes ao procedimento. De acordo com a atual revisão, é possível observar, também, que os efeitos adversos são mais frequentes em pacientes com EHI grave e em prematuros, visto que acabam demonstrando maior dificuldade em chegar à homeostase. Por isso, a indicação para RN de 34-35 semanas deve ser individualizada, enquanto para menores de 34 semanas deve ser desencorajada (1, 9, 21). A dificuldade de diagnosticar EHI em pré-termos, uma vez que possuem desenvolvimento diferente de a termos (14), pode colaborar para esse cenário.

Há certa similaridade nos eventos descritos nos recém-nascidos em que o protocolo foi aplicado: dos 10 artigos selecionados, 7 estudos citaram coagulopatia (1, 2, 4, 20, 21, 22, 23), enquanto 5 citaram hemorragia (1, 4, 9, 21, 23), 4 citaram arritmias (4, 20, 22, 23), hipertensão pulmonar (2, 4, 20, 21) e alterações de pele, como necrose de tecido subcutâneo (4, 21, 22, 23). Hipotensão foi referida por 3

estudos (4, 22, 23), enquanto alteração da função renal por 2 artigos (22, 23). Dessa forma, é imprescindível a monitorização contínua do RN durante o procedimento (17), a fim de identificar possíveis efeitos adversos de forma precoce.

A partir dos estudos abordados, é possível observar que os benefícios do resfriamento superam os riscos da HT, assim como os ensaios descritos na literatura em grande parte dos países desenvolvidos. Nesse sentido, 80% dos artigos apresentados nesta revisão demonstraram a eficácia da hipotermia terapêutica no que diz respeito à taxa de mortalidade e incapacidade neurológica a curto e longo prazo.

Dessa maneira, as evidências demonstraram uma redução significativa na incidência de mortalidade ou deficiência grave no desenvolvimento neurológico nos grupos submetidos à hipotermia, em relação aos grupos controle, quando realizada devidamente. Para desfechos mais robustos sobre as consequências do resfriamento para manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica ao longo dos anos, torna-se necessário um acompanhamento multidisciplinar prolongado dos pacientes sujeitos à técnica (Marques 13).

Por outro lado, 2 artigos (9, 23) apresentaram resultados contrários aos esperados. O primeiro relata que mais de 22% dos neonatos resfriados na prática clínica não se encaixam nos critérios de inclusão da maioria dos estudos clínicos randomizados utilizados na literatura atual, o que, de certa forma, altera a perspectiva do estudo apresentado. Já o segundo artigo, não possui um grande número de pacientes no espaço amostral, o qual corrobora para um viés de seleção como ponto negativo.

Apesar da redução dos desfechos negativos ser elucidada no trabalho de Fasce et al. (9), revela-se em seu estudo que há uma diminuição de apenas 15%. Dessa forma, é importante ressaltar que o controle rigoroso das comorbidades nas primeiras horas de vida, como a manutenção da hemodinâmica do paciente, o alcance da homeostase, a monitorização contínua e o início precoce da HT contribuem para a melhora dos resultados alcançados. Ademais, uma vigilância rigorosa para a prevenção da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal é uma medida fundamental para reduzir a probabilidade de potenciais complicações graves posteriores em razão da asfixia perinatal.

O estudo de Mathew et al. (23) demonstra uma alta taxa de mortalidade, tanto para os neonatos que realizaram a hipotermia terapêutica, quanto aos que não

receberam. Dessa forma, infere-se que a elevada mortalidade neonatal é um reflexo da qualidade dos cuidados hospitalares somado a necessidade de uma equipe multiprofissional instruída e qualificada.

Além disso, a maioria dos neonatos da HT atingiram a temperatura alvo em aproximadamente 9 horas, entretanto, sabe-se que o resfriamento além de 6 horas traz poucos benefícios na EHI grave, o que pode alterar os resultados esperados. Nos recém-nascidos submetidos à hipotermia, a incapacidade grave entre os sobreviventes foi reduzida em 50% e a paralisia cerebral incapacitante foi reduzida em 47%, demonstrando que há certo benefício na prevenção de danos neurológicos a longo prazo. Dessa maneira, torna-se necessária a implementação segura da HT nos países de baixa e média renda, com infraestrutura, recursos e treinamento de excelência para a demonstração de resultados favoráveis.

O uso dessa técnica ainda é incipiente no Brasil, apesar de as publicações internacionais mais recentes destacarem os efeitos positivos da HT. Portanto, diante desses desafios, salienta-se a importância de mais pesquisas no âmbito nacional a fim de explorar melhores estratégias considerando as condições socioeconômicas do país e, assim, contribuir com a produção científica de evidências e melhorias na assistência médica na sobrevivência de recém-nascidos com EHI.

Em paralelo a isso, a busca por intervenções alternativas à hipotermia pode gerar evidências que colaboram para melhores desfechos no neurodesenvolvimento dos pacientes acometidos. Vale lembrar da importância na atenção a fatores antenatais para a prevenção da ocorrência da encefalopatia hipóxico-isquêmica, com o intuito de reduzir a taxa de mortalidade e as repercussões neurológicas devido à asfixia perinatal.

A presente revisão de literatura apresenta como pontos positivos a pesquisa de artigos recentes e em diferentes idiomas, buscando a literatura internacional mais atualizada. Por outro lado, apresenta como limitações a busca restrita nas bases de dados selecionadas, além de conter estudos de diferentes delimitações, o que torna os artigos escolhidos mais heterogêneos.

7 CONCLUSÃO

A hipotermia terapêutica tem sua indicação bem estabelecida na literatura nos recém-nascidos com EHI moderada com IG acima de 36 semanas e empregada dentro das primeiras 6 horas de vida. Alguns estudos têm explorado novos grupos-alvo, assim como ampliação da técnica além da idade gestacional estabelecida, mas ainda ausentes de uma recomendação formal e fora dos critérios de inclusão do protocolo exibido pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

Ainda que existam duas técnicas de resfriamento, as pesquisas revelam não haver diferença no efeito neuroprotetor desencadeado pelo emprego de ambas. Além disso, o procedimento não dispõe de materiais sofisticados, o que permite instituir mesmo que em unidades básicas de atendimento, desde que os pacientes sejam adequadamente elegíveis e monitorizados, assim como a técnica bem utilizada.

Apesar de existirem efeitos adversos possíveis, torna-se evidente, com base na literatura científica, que os benefícios da HT superam os riscos, sendo considerado um procedimento com bom perfil de segurança, uma vez que a mortalidade e as repercussões neurológicas após o resfriamento demonstraram-se inferiores comparadas aos pacientes normotérmicos.

A escassez de pesquisas na América Latina, e em especial no Brasil, traduz a necessidade de novos estudos no contexto nacional a fim de melhorar a sobrevida dos pacientes acometidos com asfixia neonatal no país.

Conclui-se, portanto, que a hipotermia terapêutica é considerada tratamento de escolha em pacientes com EHI e é imprescindível a aplicação do procedimento com segurança e o treinamento da equipe multidisciplinar para chegar ao resultado esperado.

REFERÊNCIAS

1. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. **Neurología (English Edition)**. 2023; 38(5); 364-371.
2. Martínez-Hernández A, Barrón–San Pedro, R, Garza-Morales SJ, De la Cruz-Real AA, Rendón-Macías ME, Hidalgo-Vázquez MM, et al. Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. **Revista Mexicana de Pediatría**. 2020; 87(5): 176-182.
3. Souza GR e, Zambeli L de O, Ruela VP, Silveira ACB, Maia MED, Freitas GM de, et al. Comparison between selective head cooling and whole-body cooling in neonatal therapeutic hypothermia. **ABCS Health Sciences**. 2022; 48:e023301.
4. Leite PNM, Teixeira RB, Silva GD da, Reis AT, Araujo M. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa. **Revenferm UERJ**, Rio de Janeiro. 2020; 28:e42281.
5. Moral Y, Robertson NJ, Goñi-de-Cerio F, Alonso-Alconada, D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. **Revista de Neurología**. 2019; 68(01): 23-36.
6. Carvalho WB, Diniz EMA, Ceccon MEJ, Krebs VLJ, Vaz FAC. **Neonatologia**. 2ª ed, São Paulo. Manole Ltda.; 2020.
7. SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Monitoramento do recém-nascido com asfixia perinatal**. Departamento Científico de Neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020.
8. Altit G, Carruthers L, Garfinkle J, Gervais L, Launay A, Remmer E, et al. **Clinical Protocol: Therapeutic Hypothermia in the NICU**. Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre. MUHC Division of Neonatology, 2024.
9. Fasce J, Novoa JM, Toso P, García-Alix A. Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. **Andes Pediatrica**. 2021; 92(6); 831.
10. Aker K, Støen R, Eikenes L, Martinez-Biarge M, Nakken I, Håberg AK, et al.

- Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**. 2020; 105(4); 405-411.
11. Lemyre, B, Chau, V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Canadian Paediatric Society. **Paediatric & Health**. 2018; 285-291.
 12. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. **Neonatology**. 2013; 104:228-233
 13. Marques KL, Rodrigues V, Balduci CTN, Montes GC, Barradas PC, Cunha-Rodrigues MC. Emerging therapeutic strategies in hypoxic-ischemic encephalopathy: a focus on cognitive outcomes. **Frontiers in pharmacology**. 2024; 15, 1347529.
 14. Sabir H, Bonifacio SL, Gunn AJ, Thoresen M, Chalak LF. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy. **Seminars in Fetal Neonatal Medicine**. 2021; 021;26(5):101257.
 15. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, Yoon EW, Shah PS; Canadian Neonatal Network Investigators. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. **J Perinatol**. 2020; Feb;40(2):275-283
 16. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **BMC Pediatrics**. 2018; 18: 50.
 17. SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Hipotermia Terapêutica**. Departamento Científico de Neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020.
 18. McNellis E, Fisher T, Kilbride HW. Safety and Effectiveness of Whole Body Cooling Therapy for Neonatal Encephalopathy on Transport. **Air Medical Journal Associates**. 2015; 34(4):199-206.
 19. Catherine RC, Ballambattu VB, Adhisivam B, Bharadwaj SK, Palanivel C. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial. **Journal of Tropical**

- Pediatrics**. 2020; Jan 29;67(1):fmaa073.
20. Vargas-Vaca Y, Devia C, Bertolotto AM, Suárez Obando F. Caracterización de los recién nacidos con asfixia perinatal moderada o severa manejados con hipotermia cerebral selectiva en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio desde junio de 2015 hasta marzo de 2017. **Universitas Medica**. 2019; v. 60, n. 4, p. 4-13.
 21. Vega-del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Castañón L, Benito M, et al. Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Anales de Pediatría (English Edition)**. 2022; 97(1): 30-9.
 22. Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira GPF, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. **American Journal of Perinatology**. 2019; 37(9):955-961.
 23. Mathew JL, Suman Rao, P.N. & Vinayan, K.P. Randomized Controlled Trial Evaluating Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries. **Indian Pediatrics**. 2021; 58, 978–986.

**Escola de Ciências
da Saúde**



CURSO DE MEDICINA

À Coordenação da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II

CARTA DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO

Por intermédio desta, afirmo aceitar a orientação do (a):

acadêmico (a) Julia Carvalho Bebbber, matrícula n.º 4508078;

acadêmico (a) Renata Muniz da Cunha, matrícula n.º 4508214;

Acadêmico (a) Taísa de Mello Guimarães, matrícula n.º 4808081.

do Curso de Graduação em Medicina desta Universidade, no desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso referente à Disciplina:

() EMD254 Trabalho de Conclusão de Curso I (X) EMD301 Trabalho de Conclusão de Curso II

Desenvolvendo o Trabalho sobre o tema:

Hipotermia terapêutica como tratamento adjuvante em casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém nascidos

Dados do Orientador: (X) orientador interno () orientador externo

Nome (sem abreviatura): Verônica Medeiros Silva Araújo

E-mail: medeirosveronica3@gmail.com

Tel: (21) 98114-5107

Verônica M. S. Araújo
Médica
CRM 52.56985-6

Assinatura e carimbo do Orientador(a):

Rio de Janeiro, 13 / junho / 2024