



QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADO A HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS

CARLOS EDUARDO NUNES ARANHA; VANESSA CRISTINA ESTEVÃO SOARES DE ÁVILA ORSO

RESUMO

Em casos de recém-nascidos a termo ou próximo do termo com encefalopatia hipóxico isquêmica moderada, é indicada um método neuroprotetor de hipotermia terapêutica. A hipotermia tem sido efetiva em reduzir sequelas neurológicas, e em melhorar o prognóstico em longo prazo dos recém-nascidos com EHI. No entanto, alguns ainda morrem ou sobrevivem com sequelas em níveis variados no seguimento ambulatorial. Isso demonstra a necessidade da associação de outras técnicas neuroprotetoras, e em como a segurança e efetividade dos protocolos aplicados em centros de referência devem ser continuamente avaliadas. Portanto, esse projeto de pesquisa visa entender a hipotermia terapêutica como estratégia neuroprotetora, que envolve a modulação de alguns mecanismos de lesão irreversível como a inibição da cascata inflamatória, redução da produção de espécies reativas de oxigênio, redução da taxa metabólica com redução do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico e algum efeito neuroprotetor endógeno. Dessa forma, é de suma importância compreender a redução da morbimortalidade para recém-nascidos asfíxiados através da hipotermia terapêutica, e em como é possível encontrar subsídios que sustentam o benefício desta em neonatos com encefalopatia moderada. O objetivo desse trabalho científico é compreender o mecanismo de ação da hipotermia terapêutica, buscando evidências através da revisão bibliográfica, de forma que seja possível descrever o protocolo e seu prognóstico associado tanto as possíveis complicações quanto aos cuidados assistenciais que envolvem o manejo do recém-nascido em hipotermia terapêutica, visando formas de melhorar a efetividade dessa terapêutica. A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica, utilizando base de dados em artigos científicos das plataformas Scientific Library Online (SciELO), PubMed e Periódico Capes. A partir do exposto, conclui-se que é importante buscar evidências através da revisão bibliográfica, para esclarecer melhor o mecanismo de ação da hipotermia terapêutica, de forma que seja possível descrever o protocolo e seu prognóstico associado tanto as possíveis complicações quanto aos cuidados assistenciais que envolvem o manejo do recém-nascido em hipotermia terapêutica, visando uma melhor forma de efetivar essa terapêutica.

Palavras-chave: Asfixia perinatal; Encefalopatia hipóxico isquêmica; Neuroprotetor; Neonatos; Cuidados assistenciais.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome clínica que resulta da asfixia perinatal é a encefalopatia hipóxico isquêmica, sendo a principal causa de morte e incapacidade neurológica permanente no recém-nascido a termo ou a curto prazo. Essa patologia acomete entre 0,7 e 1,2 milhão de crianças por ano no mundo, representa 23% de toda a mortalidade infantil e é responsável por aproximadamente

20% dos casos de paralisia cerebral na infância. Este impacto na saúde das crianças, juntamente com as implicações sociais e legais associadas, tornam esta patologia um grande problema de saúde pública (FASCE et al., 2022).

Inicialmente a asfixia perinatal refere-se à diminuição do fluxo sanguíneo placentário durante o trabalho de parto, com dificuldade de troca gasosa para o feto, o que conduz à hipoxemia e à hipercapnia. Inicialmente, essa asfixia causa uma redistribuição do débito cardíaco com o objetivo de preservar o cérebro, o coração e as glândulas adrenais, o que ocasiona uma perda parcial da oferta de oxigênio aos tecidos periféricos, vísceras abdominais e pulmões. É uma forma de proteção do organismo, preservando a função dos órgãos considerados mais nobres, pois é necessária oferta de oxigênio adequada aos tecidos para que as células mantenham o metabolismo aeróbico e suas funções vitais. Entretanto, com a evolução do processo de hipóxia-isquemia, há disfunção sistêmica, com redução do fluxo sanguíneo cerebral, que causa glicólise anaeróbica, produção de lactato e consequente acidose metabólica. Essa mudança de metabolismo aeróbico para anaeróbico promove disfunções orgânicas, que por característica, na hipóxia-isquemia grave, é comum a lesão cerebral (WILLIAMS, 1993).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica ocorre como consequência do déficit de oxigênio no cérebro perinatal, causando uma deficiência energética, a isquemia é a mais importante dessas duas formas de privação de oxigênio, uma vez que o dano permanente à célula nervosa é desencadeado não apenas pela deficiência de oxigênio, mas também pelo déficit de glicose e outros nutrientes, alterando as ações da glicólise, ciclo do ácido nítrico, cadeia de transporte de oxigênio, que funcionam em condições aeróbicas. Essas falhas geram danos mitocondriais, alteração da integridade da membrana celular que predispõe ao aumento dos radicais livres, liberação de cálcio intracelular, aminoácidos pró-inflamatórios, receptores de glutamato, que causam um processo de excitotoxicidade que se concluirá em apoptose neuronal e morte irreversível do neurônio. Embora substâncias brancas e cinzentas sejam afetadas em recém nascidos a termo e prematuros, os progenitores oligodendrogliais são mais vulneráveis em bebês prematuros que afetam a substância branca, enquanto em recém-nascidos a termo a substância cinzenta é afetada principalmente (TORRES et al., 2019).

Sarnat e Sarnat, estabeleceram critérios para a classificação da gravidade da encefalopatia hipóxico isquêmica, neles foram estabelecidos três graus de gravidade associados com o prognóstico evolutivo das crianças. No estágio I, o recém-nascido é hiperalerta, com aumento do tônus muscular, podendo apresentar tremores, dificuldade na alimentação e frequência respiratória normal ou aumentada. Por conseguinte, o quadro permanece por 24 a 48 horas e a evolução costuma ser favorável, sem sequelas, são casos de asfixia leve. No estágio II, o recém-nascido encontra-se letárgico, com dificuldade para se alimentar e a criança pode apresentar ocasionalmente episódios de apneia ou convulsões durante os primeiros dias. O quadro habitualmente se resolve em uma semana, com uma asfixia moderada, apresentando 30% de chances de incapacidades no futuro e 6% de evolução para o óbito. No estágio III, ocorre estupor e a criança permanece hipotônica ou inconsciente, as convulsões podem permanecer por muitos dias e são frequentes os episódios de apneia. A criança pode demorar semanas para melhorar ou nunca se recuperar, sua asfixia é grave e as chances de óbito chegam a 60%, assim os sobreviventes desenvolvem sequelas de intensidade variável. (SARNAT; SARNAT, 1976).

O Ilcor (International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation) de 2010 incluiu a indicação de hipotermia terapêutica para todo recém-nascido a termo ou próximo do termo que tenha evoluído para encefalopatia hipóxico isquêmica moderada a grave, usando um protocolo específico e seguimento coordenado por sistema assistencial de referência regional. De forma geral, o recém-nascido candidato a hipotermia terapêutica segue as recomendações constantes no site da Sociedade Brasileira de Pediatria e do Ilcor: Recém-nascidos com idade gestacional maior do que 35 semanas, peso de nascimento maior que 1.800 gramas, que tenham menos de

seis horas de vida e que preencham os seguintes critérios sobre evidência de asfixia perinatal: gasometria arterial de sangue de cordão ou na primeira hora de vida com $\text{pH} < 7,0$ ou excesso de base < -16 ou história de evento agudo perinatal (descolamento abrupto de placenta, prolapso de cordão) ou escore de Apgar 5 ou menos no 10º minuto de vida ou ainda necessidade de ventilação mecânica além do 10º minuto de vida. Qualquer desses associados a evidência de encefalopatia moderada a severa antes de seis horas de vida: convulsão, nível de consciência, atividade espontânea, postura, tônus, reflexos e sistema autonômico (PERLMAN et al., 2010).

O tratamento da EHI deve ser imediato, logo após o episódio hipóxico-isquêmico, a fim de interromper a cascata de eventos fisiopatológicos que causam a morte do neurônio. Com a intervenção ocorrendo na fase de apoptose dos neurônios, há grande possibilidade de reversão da lesão. A hipotermia produz redução do metabolismo cerebral em aproximadamente 5% para cada 1°C de queda na temperatura corporal, o que atrasa o início da despolarização anóxica celular. A redução de aminoácidos excitatórios, como aspartato e glutamato, durante a fase isquêmica da hipotermia terapêutica deve-se ao fato de promover o atraso na despolarização e redução do influxo de cálcio intracelular. A hipóxia-isquemia-reperfusão no sistema nervoso central aciona uma cascata de eventos pró-inflamatórios caracterizada pelo influxo de leucócitos, incluindo polimorfonucleares e monócitos, e a ativação da microglia. Muitas dessas reações inflamatórias são mediadas pelas citocinas (as citocinas com ações mais conhecidas no sistema nervoso central são: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6), especialmente as ações moduladoras do apoptose neuronal. Parte da ação neuroprotetora da hipotermia terapêutica deve-se ao bloqueio da via pró-inflamatória. As citocinas são mediadoras do mecanismo da ativação da resposta inflamatória sistêmica. Numa situação de isquemia ocorre ativação endotelial potencializada pela ativação dos monócitos que estimulam produção de $\text{TNF-}\alpha$ que promove maior ativação endotelial. Por meio de diversas interações ocorre produção de IL-6 , $\text{IL-1}\beta$, IL-8 e PAF (fator ativador plaquetário). Além disso, por meio de ações de receptores solúveis, IL-6 , $\text{IL-1}\beta$ e $\text{TNF-}\alpha$ aumenta a expressão das moléculas de adesão, principalmente a ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) nas células endoteliais e também nos astrócitos, facilitando a infiltração leucocitária e aumentando a ativação dos leucócitos, com consequente promoção de resposta inflamatória sistêmica, como resultado final. As citocinas induzem a enzima óxido-nítrico sintetase, que, juntamente com $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$, promove efeitos neurotóxicos. A ativação de caspases pode induzir uma resposta inflamatória local que envolve consumo de energia e aumento do número de neurônios apoptóticos, com possibilidade de reversão do insulto, o que é neuroprotetor. Em modelos experimentais o mecanismo de hipotermia prolongada (72 horas) promoveu redução de necrose e apoptose neuronal (SILVEIRA, PROCIAHOY., 2015).

Foi indicado o início da hipotermia terapêutica em até seis horas após o nascimento, em função de todas essas evidências experimentais demonstrarem que essa é a janela terapêutica para inibir ou reduzir a agressão hipóxica isquêmica (OHMURA et al., 2005). A duração da hipotermia terapêutica superior a 72 horas ou hipotermia mais profunda não oferece maior eficácia neuroprotetora, mas aumenta o risco de efeitos adversos (GARCIA-ALIX et al., 2022).

O risco de super-resfriamento durante o transporte é maior em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica grave e naqueles com acidose mais grave no nascimento. Os eventos adversos mais comuns durante o transporte estão relacionados a deterioração fisiológica e sangramento do tubo endotraqueal. Essa observação fornece informações úteis para identificar neonatos asfixiados que exigem maior vigilância clínica durante o transporte (CARRERAS et al., 2018).

O reaquecimento deve ser lento, pois é um estágio crítico que ocasionalmente desencadeia convulsões, estas podem ser subclínicas, ressaltando a necessidade de monitoramento contínuo da atividade elétrica cerebral durante esse estágio. Quando isso ocorre, o reaquecimento deve ser retardado ou mesmo temporariamente suspenso. A hipotermia

terapêutica pode reduzir respostas pró-inflamatórias como a liberação de moléculas de complemento e adesão celular, bem como o estresse oxidativo e a liberação de aminoácidos excitotóxicos, estes podem ser reativados durante o reaquecimento. Além disso, o aumento da temperatura corporal aumenta o metabolismo energético cerebral, por consequente, o consumo de oxigênio e glicose. Conclui-se que o reaquecimento é uma fase crítica para a neuroproteção, por isso, sugere-se que o reaquecimento mais lento após a hipotermia terapêutica pode resultar em uma maior neuroproteção (KANEKO et al., 2018).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica, utilizando base de dados em artigos científicos das plataformas Scientific Library Online (SciELO), PubMed e Periódico Capes. Usando como filtro as palavras-chaves: “asfixia perinatal”, “encefalopatia hipóxico isquêmica”, “neuroprotetor”, “neonatos” e “cuidados assistenciais”. Os referenciais passaram por um filtro de seleção para que os de maior relevância científica e abrangência fossem selecionados e posteriormente revisados, tendo como base de seleção artigos publicados nos últimos anos, em revistas de impacto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado fundamentou-se no propósito de analisar e sistematizar artigos e livros científicos publicados nas plataformas digitais Scientific Library Online (SciELO), Periódico CAPES e PubMed a fim de detalhar o protocolo da hipotermia terapêutica hipóxico isquêmica visando seus cuidados para evitar riscos durante a ação desta, principalmente na redução de possíveis complicações na encefalopatia hipóxico isquêmica, demonstrando seu alto potencial de efetividade ao recém-nascido. A partir do exposto, estudos recentes sugerem que os protocolos atuais para hipotermia terapêutica são quase ideais, e que a chave para um melhor resultado no neurodesenvolvimento é o diagnóstico precoce e o início da hipotermia após o nascimento. (WASSINK et al., 2019).

Vários estudos pré-clínicos mostraram a eficácia que a hipotermia terapêutica tem em redução da mortalidade e de incidência de sequelas neurológicas em pacientes com evidências de asfixia perinatal e EHI. Estes demonstram que a redução da temperatura corporal em 3 a 4°C pelo resfriamento corporal total ou seletivo da cabeça, iniciado antes das 6 horas de vida e sua manutenção por 72 horas, reaquecendo o mesmo de forma lenta, reduz a mortalidade e a incapacidade maior em crianças com EIH que sobreviveram ao período neonatal. A eficácia e segurança da hipotermia terapêutica foram confirmadas em várias metanálises e desde então é o tratamento padrão da encefalopatia hipóxico isquêmica.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que esse trabalho esclareceu melhor o mecanismo de ação da hipotermia terapêutica, de forma que é possível descrever o protocolo e seu prognóstico associado tanto as possíveis complicações quanto aos cuidados assistenciais. Por conseguinte, contribuiu para a sociedade científica ao mostrar estudos empregando técnicas de resfriamento corporal com o objetivo de inibir, reduzir e melhorar a evolução da lesão cerebral e sequelas neurológicas decorrentes da encefalopatia hipóxico isquêmica.

REFERÊNCIAS

Carreras, Nuria, et al. “Efficacy of Passive Hypothermia and Adverse Events during Transport

of Asphyxiated Newborns According to the Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.” *Jornal De Pediatria (Versao En Portugues)*, vol. 94, no. 3, 2018, pp. 251– 257.

FASCE, Juan et al. Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico Isquémica. *Andes pediatri.*, Santiago, v. 92, n. 6, p. 831-837, dic. 2021.

Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, Blanco D, Lubian S; Grupo Cerebro Neonatal. Dez anos desde a introdução da hipotermia terapêutica em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal na Espanha. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Mar 5:S2173-5808(22)00018-9. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.05.024. EPub antes da cópia. PMID: 35260363.

Ohmura A, Nakajima W, Ishida A, Yasuoka N, Kawamura M, Miura S, et al. Prolonged hypothermia protects neonatal rat brain against hypoxic-ischemia by reducing both apoptosis and necrosis. *Brain Dev*. 2005; 27:517-526.

Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122:S516-S538.

SARNAT, H. B.; SARNAT, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and eletroencephalographic study. *Arch. Neurol.* [S.l.], v. 33, p. 696, 1976

Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:S78–83.

T. Kaneko, M. Fujita, S. Yamashita, Y. Oda, E. Suehiro, K. Dohi, et al. O reaquecimento lento melhorou os resultados neurológicos da hipotermia terapêutica leve prolongada em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave e hematoma evacuado *Sci Rep.*, 8 (2018), Artigo 11630

TORRES, AR; NARANJO, JD; SALVADOR, C; et al. Fatores predominantes da encefalopatia neonatal: hipóxia e isquemia, um problema global. *Medicina (B. Aires)* vol.79 supl.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires set. 2019

Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, Gunn AJ. Hipotermia Terapêutica na Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jan 14;19(2):2. DOI: 10.1007/s11910-019-0916-0. PMID: 30637551.

WILLIAMS, C. E. et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin. Perinatol.*, Philadelphia, v. 20, p. 305-320, 1993.