

O IMPACTO DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

RESUMO

Objetivo: Expressar os efeitos fisiológicos e bioquímicos da hipotermia terapêutica (HT) na evolução da Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), apresentar os critérios de seleção de neonatos candidatos à terapia, expor o procedimento clínico padrão da técnica e, por fim, revelar o papel da HT nos índices de morbimortalidade e no desenvolvimento cognitivo e motor de recém-nascidos com EHI, deixando evidentes os possíveis efeitos adversos da terapia. *Métodos:* Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, de artigos científicos conceituados sobre a temática da HT em neonatos com EHI, publicados nos últimos 23 anos, incluindo os primeiros estudos experimentais realizados em cobaias que revelaram os efeitos da HT no sistema nervoso. *Resultados:* Foi comprovada a hipótese neuroprotetora da HT na evolução da EHI, proporcionando redução significativa de morbimortalidade nos neonatos providos de EHI leve a moderada, além de benefícios no desenvolvimento cognitivo e motor. *Conclusão:* Desde que realizada por uma equipe de profissionais qualificados e seguindo precisamente o protocolo de aplicação, a HT atuou na redução dos danos decorrentes da EHI em neonatos, sobretudo, nos estágios leves e moderados, amenizando a lesão encefálica,

favorecendo um bom desfecho neurológico e excelente prognóstico.

Palavras-chave: Hipóxia Fetal; Hipóxia-Isquemia Encefálica; Encefalopatia; Hipóxia Encefálica; Hipotermia Induzida.

INTRODUÇÃO

A Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) consiste em um conjunto de sinais e sintomas decorrentes de qualquer choque perinatal, sendo a principal etiologia a asfixia neonatal. Ela está correlacionada à graves sequelas neurológicas, as quais apresentam um demasiado impacto para o sistema de saúde e para a família, principalmente as de menor poder aquisitivo (ANAHP, 2015).

Segundo Novak; Ozen e Burd (2018) a EHI pode cursar com as seguintes manifestações clínicas: consciência deprimida, tônus muscular e reflexos anormais, dificuldades respiratórias, insuficiência miocárdica e convulsões prolongadas geralmente resistentes ao uso de fármacos antiepiléticos.

Assim, a EHI é uma síndrome clínica decorrente da diminuição ou da interrupção do fluxo sanguíneo cerebral fetal causada por diversas comorbidades maternas e/ou fetais (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015). Envolve a lesão ou morte celular, consequência da deficiência energética ou, após reanimação, da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e acúmulo de neurotransmissores

excitatórios (GRAÇA; SAMPAIO; MONIZ, 2011).

A EHI moderada é responsável pelo óbito de 10-60% das crianças, sendo que, aproximadamente 25% dos sobreviventes serão acometidos por sequelas neurológicas a longo prazo, enquanto 60% dos neonatos providos de EHI severa vão a óbito e a maioria dos sobreviventes apresentaram algum grau de deficiência. No Brasil, essa enfermidade é responsável pelo óbito de 18,3% de lactentes com até um dia de vida e de 16,7% de óbitos de recém-nascidos com até uma semana de vida, sendo, portanto, a segunda maior etiologia de mortalidade neonatal no país (BINKOWSKI; WEINMANN, 2015).

Embora a EHI seja uma importante causa de desabilidade e esteja associada à alta mortalidade no período neonatal, até recentemente, não era passível de intervenção terapêutica; após instalada, apenas poderiam ser tratadas as complicações e comorbidades, na tentativa de minimizar danos.

Em contrapartida, atualmente, segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), é recomendado, quando diagnosticado a EHI, que a técnica de hipotermia terapêutica (HT) seja introduzida precocemente, desde que se respeitem os critérios de inclusão do recém-nascido. A terapia compreende no resfriamento seletivo da cabeça ou do corpo inteiro por 72 horas, atuando na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave (JUVENAL; SANTOS, 2016), (PROCIANOY, 2012).

Apesar de ainda existirem poucas pesquisas e estudos sobre a HT, ela mostra-se

como a melhor alternativa para o tratamento da EHI, já que antes dessa terapia a maioria das crianças acometidas por EHI ficavam com sequelas de habilidades cognitivas, motoras ou até a óbito (LEE-KELLAND et al., 2019). Nesse sentido, este artigo objetiva demonstrar qual o impacto da hipotermia terapêutica nos recém-nascidos com EHI, a qual atua na redução ou interrupção significativa do processo de necrose e de apoptose neuronal nesta patologia, a fim de amenizar o risco de morbimortalidade e propiciar um melhor desenvolvimento cognitivo, motor e sensorial.

METODOLOGIA

Foram consultados nos meses de Fevereiro a Junho de 2020 estudos publicados sobre a temática da Hipotermia Terapêutica em neonatos com EHI, usando para levantamento de dados as plataformas SciELO, PubMed, LILACS e ScienceDirect e os seguintes descritores: Fetal Hypoxia; Hypoxia-Ischemia, Brain; Brain diseases; Hypoxia, Brain; Hypothermia, Induced e seus respectivos correspondentes em português.

Para realizar essa revisão bibliográfica, foram incluídos artigos nos idiomas inglês e português, com disponibilidade de texto completo e intervalo de publicação entre 1997-2020, sendo excluídos os artigos com disponibilidade apenas de resumo, artigos em outros idiomas tais como o espanhol, alemão e finlandês e, também, os anteriores a 1997.

Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados 25 artigos divididos em 11 revisões bibliográficas, 10

estudos experimentais, 1 revisão sistemática com meta-análise e 3 estudos caso-controle.

Por fim, todo o levantamento teórico e prático analisado foi confrontado com o objetivo de compreender o impacto da hipotermia terapêutica e sua hipótese neuroprotetora em recém-nascidos com EHI, além de explorar de forma minuciosa todos os aspectos dessa técnica que, por seu caráter inovador e pioneiro, vem revolucionando o tratamento da asfixia perinatal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Hipotermia Terapêutica

A primeira aplicação da hipotermia em estudos animais ocorreu há mais de 60 anos. Mas, apenas anos depois desse evento foi possível demonstrar que a hipotermia iniciada após um episódio de asfixia em animais recém-nascidos melhorava a sobrevida. No ano de 1960 ocorreu o primeiro ensaio clínico humano não controlado com a aplicação de hipotermia em RN. Tratavam-se de neonatos a termo que não respondiam às manobras de ressuscitação no nascimento. A HT foi induzida pela imersão corporal em água com a temperatura entre 10-15°C e a avaliação do procedimento foi realizada durante, aproximadamente, quatro anos, revelando uma sobrevida de 94% e sequelas neurológicas em apenas 3%.

Os estudos animais sobre os efeitos neuroprotetores da hipotermia foram retomados anos mais tarde, impulsionados pelo conhecimento crescente dos mecanismos de lesão hipóxico-isquêmica. Os resultados foram tão promissores — redução dos danos decorrentes da

EHI, sobretudo nos estágios leves e moderados com amenização da lesão encefálica — que rapidamente, iniciaram a investigação clínica humana, com aplicação de estudos piloto que estabeleceram a aplicabilidade e segurança da hipotermia, permitindo a realização de estudos clínicos controlados randomizados para determinar a sua eficácia (SOUSA; VILAN, 2011). Esses estudos sugeriram uma diminuição na mortalidade e na ocorrência de incapacidade neurológicas graves nos pacientes com EHI tratados com a HT. Na última década, portanto, a técnica foi incluída nas recomendações do National Institute for Health and Care Excellence, o órgão público executivo do Departamento de Saúde inglês e na recente atualização do programa de reanimação neonatal, consta uma recomendação formal de uso de HT no tratamento precoce do recém-nascido com idade gestacional igual ou maior que 35 semanas com EHI (PROCIANOY, 2012).

Para compreender os efeitos neuroprotetores dessa terapia, é imprescindível o reconhecimento da evolução do insulto hipóxico-isquêmico no sistema nervoso central (SNC) e dos diferentes estágios da EHI.

Evolução da encefalopatia Hipóxico-isquêmica no SNC

A EHI evolui ao longo do tempo e pode ser dividida em três períodos patológicos: a fase de insulto (ou primária), fase latente e fase de deterioração secundária. Em cada um desses estágios, o tecido nervoso se comporta de modo diferente, tornando-se mais responsivo ou mais inerte ao procedimento terapêutico.

Durante a fase de insulto, sabe-se que alguns neurônios não resistem aos efeitos hipóxico-isquêmicos e acabam morrendo por vários motivos, dentre eles: a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), acúmulo de aminoácidos excitatórios, a despolarização da membrana plasmática, o influxo de cálcio e a lise celular. Neste momento, a via de morte celular envolvida é a necrose. Entretanto, uma vez que a perfusão é restabelecida, segue-se a fase de latência, na qual há uma recuperação do metabolismo oxidativo, substituição do processo de necrose para um processo essencialmente

apoptótico, aumento da inflamação e melhor oxigenação tecidual.

Em EHI moderada a intensa, esse período é seguido pela deterioração secundária do tecido nervoso que ocorre horas depois do insulto, começa 6 a 15 horas depois da fase primária e pode durar até 3 dias. Neste estágio mais avançado, ocorrem típicas degenerações nervosas como dano mitocondrial (com desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons e liberação de citocromo c), acúmulo de aminoácidos excitatórios, convulsões, edema citotóxico e morte celular (FIGURA 1) (WASSINK et al., 2014).

Figura 1: Fases do insulto hipóxico-isquêmico cerebral

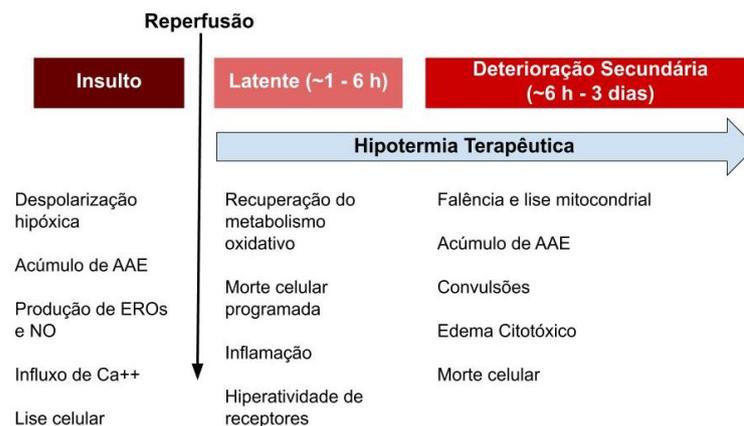


Diagrama esquemático ilustrando as diferentes fases patológicas da encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Fonte: Traduzido e modificado pelos autores a partir de Wassink (2014)

Fase latente: momento certo para intervenção terapêutica

Gunn e Gluckman (2007) definiram a importância de se iniciar a hipotermia no momento adequado, isto é, na janela terapêutica depois da agressão hipóxico-isquêmica. Este

momento de intervenção ocorre durante a fase latente, ou seja, desde uma até seis horas depois do insulto hipóxico, quando as vias de sinalização celular ainda podem ser alteradas total ou parcialmente para reverter o edema citotóxico, a

liberação de citocinas inflamatórias e a morte neuronal.

A hipótese neuroprotetora da hipotermia e seu vínculo com a fase latente estão baseados em diversos experimentos (ocorridos entre 1997 e 2015) com cobaias (fetos de cordeiro e porcos), cujos resultados elucidam os efeitos da hipotermia no sistema nervoso.

Leitões recém-nascidos submetidos ao estresse hipóxico-isquêmico e depois à hipotermia tiveram menor concentração de aminoácidos excitatórios no meio extracelular e menor formação de superóxidos (danosos às membranas celulares) (THORESEN et al., 1997).

Em outro estudo, fetos de cordeiro foram submetidos à isquemia via oclusão da artéria carótida por 30 minutos. Em seguida, foram divididos em dois grupos: um deles teria a temperatura da cabeça diminuída (para uma faixa entre 30 e 33°C) e o outro permaneceria em normotermia.

A hipotermia iniciada 5,5 horas depois da reperfusão e continuada por 3 dias reduziu substancialmente a perda neuronal no córtex e em todas as outras áreas encefálicas estudadas, exceto algumas regiões do hipocampo. Além disso, a hipotermia foi relacionada com melhor recuperação da atividade cerebral depois das convulsões pós-isquêmicas, aferida por eletroencefalograma (EEG) e com supressão do edema citotóxico de deterioração secundária. (GUNN et al., 1998).

Outros autores ainda se debruçaram sobre o impacto da diminuição da temperatura na substância branca do sistema nervoso central. As conclusões vieram reforçar a hipótese

neuroprotetora: hipotermia cerebral (temperatura extra-dural entre 30-33°C) iniciada 90 minutos depois da reperfusão e prolongada até 72 horas previne danos pós-isquêmicos na substância branca. Trata-se de estudo que também comparou fetos de cordeiro que passaram pela hipotermia com aqueles que permaneceram em normotermia.

O grupo hipotermia teve maior atividade de oligodendrócitos na substância branca do fascículo cingulado e da corona radiata (41 ± 20 vs 18 ± 11 por campo, $P < 0.05$), maior densidade de proteína básica da mielina (MBP = *myelin basic protein*) e menor expressão de caspase-3 ativada (uma proteína mediadora de apoptose) (14 ± 12 vs 91 ± 51 , $P < 0.05$) (ROELFSEMA et al., 2004).

Em um estudo mais recente que submeteu 80 neonatos à hipotermia, foi constatado que iniciar o resfriamento em até 3 horas depois do insulto é seguro e melhora significativamente o desenvolvimento motor quando comparado com o resfriamento iniciado depois de 3 horas. A academia caminhou para um consenso de que, com a reperfusão estabelecida, quanto mais rápido se iniciar a hipotermia melhor. Popularizou-se, inclusive, a expressão “*time is brain*” que praticamente sintetiza a importância de se iniciar a HT durante a fase latente (THORESEN et al., 2013).

Resumindo o metabolismo de ação da HT, pode-se falar que ela reduz o processo de apoptose neuronal, bloqueia vias pró-inflamatórias mediadas por citocinas (TNF- α e IL-1) acionadas pela hipóxia no SNC e reduz o metabolismo cerebral em aproximadamente 5% para cada 1 °C

de queda da temperatura corporal (KURINCZUC et al., 2010) (PROCIANOY; SILVEIRA, 2015).

Aplicação da Hipotermia Terapêutica

Ao submeter fetos de cordeiro com insulto hipóxico- isquêmico a diferentes períodos de hipotermia, foi constatado que o resfriamento por 48 h foi associado com boa recuperação neurológica. Contudo, quando comparado ao grupo que recebeu hipotermia por 72 h, percebeu-se uma menor recuperação neuronal, menor densidade de MBP e diminuição da atividade encefálica depois do reaquecimento (aferida por EEG). Esses achados mostraram que o resfriamento da cabeça por 48 h é parcialmente neuroprotetor, mas menos eficaz do que o resfriamento por 72 h (DAVIDSON et al., 2018). Estender a duração da hipotermia de 3 para 5 dias não foi associado com maior proteção de substância branca (DAVIDSON et al., 2015), porém, o reaquecimento prematuro reativou a inflamação atenuada pela hipotermia, sendo constatada pela diminuição na atividade do EEG e pelo aumento da inflamação cortical (CHIANG; JONG; LIN, 2017).

Sendo assim, o atual procedimento clínico padrão é que a hipotermia seja iniciada em um prazo máximo de 6 horas após o nascimento - janela terapêutica para inibir ou reduzir a agressão hipóxico-isquêmica - e prolongada por 72h com o objetivo de resfriar a temperatura corporal a 33-34° em neonatos com EHI moderada ou severa.

No que tange à técnica de resfriamento corpóreo, os estudos clínicos randomizados empregaram, principalmente, dois métodos: inicialmente, a hipotermia seletiva da cabeça com

temperaturas reduzidas a 34,5°C e depois, a hipotermia corporal total a 33,5°C, ambas técnicas preconizaram a manutenção da terapia por 72 horas. O reaquecimento ocorreu logo em seguida, com aumento lento e gradual da temperatura (0,5°C por hora), visando atingir 36,5°C e evitando possíveis complicações de um aquecimento abrupto. Ademais, se houvesse convulsão e/ou hipotensão o resfriamento deveria ser interrompido para tratamento e retomado, no máximo, após 2 horas da intercorrência (JUVENAL; SANTOS, 2016; PROCIANOY; SILVEIRA, 2015). As modalidades de aquecimento utilizadas foram: colchão térmico (hipotermia total), “cool cap” (hipotermia seletiva da cabeça) e bolsas de água ou gel.

Neonatos candidatos à terapia

Previamente à aplicação da terapia, são selecionados os neonatos candidatos de acordo os seguintes critérios de inclusão: idade gestacional superior ou igual a 35-36 semanas, acidose metabólica em sangue arterial de cordão umbilical (pH menor que 7) na primeira hora de vida, APGAR < que 6 por mais de 5 minutos ou necessidade continuada de reanimação de ventilação pulmonar mecânica aos 10 minutos de vida e encefalopatia moderada a grave com ou sem EEG de amplitude integrada (PROCIANOY; SILVEIRA, 2015).

A existência de alteração do estado de consciência (letargia, estupor ou coma) associada a pelo menos um dos seguintes sinais: hipotonia, sucção fraca ou ausente, reflexos anormais incluindo oculomotores e pupilares ou convulsões, permite que o diagnóstico de

encefalopatia seja estabelecido. Para evitar subjetividade na avaliação clínica do estado neurológico alguns centros de tratamento utilizam a escala de Thompson, sendo a encefalopatia moderada a grave definida por um índice >7 ou a classificação de Sarnat & Sarnat na qual a presença de, no mínimo, três critérios, já indica o RN candidato à hipotermia. Alguns estudos incluíram nos critérios de seleção a realização de EEG para confirmação da encefalopatia, visto que, a combinação da avaliação eletroencefalográfica com a avaliação clínica torna o diagnóstico mais fidedigno. (SOUSA; VILAN, 2011).

Por sua vez, os critérios de exclusão consistem em: idade superior a 6 horas de vida, peso de nascimento menor que 1.800 g, necessidade de cirurgia nos 3 primeiros dias de vida, disfunção múltipla de órgãos, parada cardiorespiratória, cromossomopatias e malformações congênitas maiores ou ainda, grave restrição de crescimento intrauterino (PROCIANOY; SILVEIRA, 2015).

Aspectos favoráveis da HT

Benefícios no desenvolvimento Cognitivo e Motor

Foram encontrados descritos na literatura diversos aspectos positivos no desenvolvimento motor e da cognição que justificam o emprego da hipotermia. No estudo de Guillet et al. (2012), foi observado o neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade de 62 recém-nascidos, sendo que 32 deles haviam sido submetidos à terapia em questão. Para avaliar a independência da criança

no cotidiano, realizou-se o “Functional Independence Measure” (WeeFIM) e a taxa de êxito obtida foi 68% em crianças sujeitas a HT e 54% nas crianças com o tratamento conservador para a EHI. Além disso, os índices indicaram melhor efetividade na função motora em vista da cognitiva.

Shankaran et al. (2012) apresentaram resultados obtidos a partir da análise de 190 crianças, no qual se avaliou, entre outros aspectos, a função motora. Constatou-se a presença de paralisia significativamente menor nas crianças sujeitas à hipotermia. Além disso, registrou também taxas correspondentes a cegueira e deficiência auditiva. Quanto a visão, a HT mostrou-se bastante importante para evitar comprometimento; 14% daqueles não tratados com o resfriamento apresentaram deficiência visual versus 7% dos que receberam a hipotermia terapêutica. Já em relação a surdez, foi observada em 6% do grupo sem hipotermia enquanto no grupo que passou pelo resfriamento, ela manifestou-se apenas 4% deles.

Pela análise de espectroscopia e de ressonância magnética foi possível mensurar os metabólitos cerebrais e a lesão de substância branca e cinzenta em neonatos com EHI. Os RN submetidos a hipotermia apresentaram níveis diminuídos do metabólito N-acetilaspártato nos espectros e pontuações mais baixas na ressonância magnética - o que significa um menor dano em todas as sequências de imagens - isso demonstra integridade neuronal e função mitocondrial comparado ao indivíduo saudável; também foi detectado o lactato - indicativo de metabolismo anaeróbio- na massa cinzenta e no

tálamo sendo maior a concentração encontrada em recém-nascidos não submetidos à hipotermia (CORBO et al, 2012).

A evolução motora da criança tratada com hipotermia foi investigada pela pesquisa do Koshy et al. (2011), a qual revelou que quanto antes for iniciada a estimulação, melhores são as chances dela desenvolver seu potencial e minimizar ou evitar a adoção de postura ou movimentos anormais. Para isso é preciso que sejam realizadas diversas atividades fisioterapêuticas visando potencializar o desenvolvimento da criança em atraso. Nesse contexto, ainda, Oberg et al. (2012) também defenderam que a atividade motora é muito influenciada pela intervenção precoce, tendo em vista a alta plasticidade do cérebro na infância. Assim, o estímulo precoce unido à hipotermia terapêutica, resultam na melhor recuperação das crianças e menor incidência de anormalidades motoras.

Redução da Morbimortalidade

Diversos estudos realizados com crianças submetidas à hipotermia, apresentam redução nas taxas de mortalidade com melhor prognóstico de vida. No estudo de Shankaran et al. (2012) os resultados mostraram que das 122 crianças sobreviventes a EHI 70 eram do grupo submetido à hipotermia e 52 do grupo controle, sendo que apenas 35% do primeiro grupo tiveram deficiência moderada a grave versus 38% do segundo grupo. Além disso, a mortalidade em dois anos foi reduzida significativamente, nos bebês submetidos à terapia quando comparados ao grupo controle.

Em um trabalho randomizado de hipotermia sistêmica a 33,5 °C iniciada até 6 h depois do nascimento e prolongada por 72 h em recém-nascidos a termo com EHI, verificou-se uma redução de 15% na taxa de morte ou incapacidade neurossensorial aos 2 anos de idade quando comparados ao grupo controle. Dessa forma, submeter 7 neonatos com EHI à HT significa impedir o óbito ou um prognóstico com graves sequelas neurológicas de, pelo menos, 1 deles. Ainda, a quantidade de neonatos que sobreviveram sem nenhuma sequela neurológica no grupo tratado com hipotermia foi maior do que no grupo controle (JACOBS et al., 2011).

Um outro estudo que envolveu bebês a termo com EHI comparou o grupo de hipotermia com o de normotermia. A hipotermia iniciada entre 6 até 24h depois do nascimento resultou em 76% de probabilidade de redução de morte ou invalidez e 64% de probabilidade de pelo menos 2% menos morte ou invalidez entre 18 e 22 meses de vida. Tais dados se originam de uma inferência Bayesiana em estudo de coorte com 168 neonatos com EHI, sendo que 78 receberam hipotermia terapêutica, 79 receberam tratamento tradicional (normotermia) e os outros 11 foram excluídos por diversos fatores. (LAPTOOK et al., 2017).

Nesse contexto, ainda, um trabalho avaliou 111 recém-nascidos entre 18 e 21 meses, dos quais 53 haviam sido tratados com hipotermia. A mortalidade ou a incapacidade grave foram observadas em apenas 51% do grupo hipotermia e em 83% do grupo normotermia. O acometimento, significativamente, menor daqueles sujeitos a HT sinaliza o quanto tal tratamento é promissor. Além disso, a hipotermia

teve, estatisticamente, um importante efeito neuroprotetor no grupo com HIE grave e a função renal manteve-se mais preservada. Entretanto, as taxas de intercorrências durante as intervenções foram semelhantes (SIMBRUNER et al, 2010).

Efeitos Adversos

Todo paciente submetido à hipotermia terapêutica deverá ser seguido longitudinalmente para estabelecer o resultado à longo prazo. Além disso, para ser efetiva é necessário um nível elevado de apoio de terapia intensiva neonatal e também de uma equipe interdisciplinar, pois a segurança do tratamento exige meses de treinamento da equipe, com ênfase no entendimento do comprometimento multissistêmico que envolve a asfixia perinatal associada às potenciais complicações dessa modalidade de tratamento. Desse modo, nem todos os centros podem ser a candidatos a praticar HT visto que na ausência de condições adequadas, com suporte ventilatório, hemodinâmico e monitoração constante da temperatura na fase de resfriamento e de reaquecimento, a terapia apresenta resultados desfavoráveis e não é, portanto, recomendada, já que, dessa forma pode aumentar a mortalidade (PROCIANOY; SILVEIRA, 2015).

Na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Serviço de Neonatologia do Hospital Santa Maria foi implantando o primeiro programa nacional de Hipotermia Terapêutica, em novembro de 2009. Por dois anos a equipe multidisciplinar acompanhou o desenvolvimento da terapia e publicou na revista *NASCER E CRESCER* (2011, v. 20, n. 3), os registros de sua

experiência. Naquela ocasião, 86% dos RN estiveram com ventilação invasiva durante os três dias de tratamento e sedação com morfina contínua entre 10 e 20 mcg/kg/h, a qual foi dada em dose mínima para evitar sinais de desconforto no RN.

Além disso, a hipotensão foi registrada no primeiro dia de tratamento em 62% dos RN; 72% necessitaram de suporte inotrópico; a bradicardia sinusal já era um efeito esperado e ocorreu em todos os casos analisados; a insuficiência renal apareceu em 31% dos casos. Devido ao risco de desenvolvimento de sepse, foi iniciada a antibioticoterapia no primeiro dia de vida em todos RN. Destaca-se também, que apareceram algumas comorbidades no grupo de RN submetido à hipotermia, como um caso de pneumotórax, um de perfuração intestinal espontânea - já após o período da terapia - e ainda, um caso de hipertensão pulmonar. No período de reaquecimento apareceram complicações como convulsões e/ou hipotensão (GRAÇA; MONIZ; SAMPAIO, 2011).

Outros estudos também chamam a atenção para os efeitos adversos possíveis da HT, tais como: hipotensão e intervalo QT prolongado, trombocitopenia e distúrbios de coagulação em geral (Tempo de Protrombina - TP e Tempo de tromboplastina parcial ativada - KTTTP, alterados), queimaduras da pele e escleredema, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos. O resfriamento também pode causar hemoconcentração, hiperviscosidade e vasoconstrição pulmonar. Sendo importante reconhecer que alguns eventos não são diretamente relacionados à hipotermia e sim à

disfunção multiorgânica favorecida pela encefalopatia hipóxico-isquêmica que se sobrepõe aos efeitos adversos da hipotermia terapêutica neonatal. Esses eventos adversos aparecem em maior quantidade quando associados a temperaturas mais baixas do que as recomendadas no protocolo, por isso, a necessidade de monitoramento, assim como durante o reaquecimento, pois as flutuações do fluxo sanguíneo cerebral trazidas por um aquecimento rápido estão associadas à hemorragia cerebral (PROCIANOY; SILVEIRA, 2015).

Em relação às sequelas pós-terapia não foi encontrado nenhum estudo de acompanhamento a longo prazo no qual haja relatos de que a HT tenha trazido resultados negativos aos pacientes participantes.

CONCLUSÃO

A HT atua na redução dos danos decorrentes da EHI, sobretudo nos estágios leves e moderados, amenizando a lesão encefálica e favorecendo um bom desfecho neurológico, comprovando assim a eficácia neuroprotetora dessa terapia. Além de propiciar, também, redução da morbimortalidade e melhora no desenvolvimento cognitivo, motor e sensorial.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS - ANAHP. Asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico isquêmica (E.H.I.), 2015. Disponível em:

É imprescindível o reconhecimento dos diferentes estágios da EHI, pois trata-se de uma síndrome com alcance potencialmente amplo e intenso, podendo ser responsável por distúrbios metabólicos, hematológicos e inclusive acometer os aparelhos gastrointestinal, renal, cardiorrespiratório e, principalmente, nervoso, além da possibilidade de culminar em óbito.

Ademais, é de suma importância que o profissional médico esteja apto a reconhecer o perfil do neonato candidato à terapia e respeite precisamente o protocolo de aplicação da técnica, acionando à equipe multidisciplinar.

Por fim, tendo em vista que a EHI é uma das principais causas de óbitos neonatais e que são indubitáveis os benefícios da HT, ela é, portanto, a melhor e mais promissora alternativa de tratamento para o quadro de hipóxia-isquêmica em neonatos, desde que protocolo clínico de aplicação seja seguido rigorosamente. Além disso, é de suma importância a realização de pesquisas científicas cada vez mais minuciosas no intuito de esclarecer cada parâmetro envolvido na terapia, possibilitando a ampliação de sua aplicabilidade, sobretudo no que tange o estágio grave da EHI.

<<https://www.anahp.com.br/noticias/asfixia-perinatal-e-encefalopatia-hipoxico-isquemica-e-h-i/>>. Acesso em: 01 abr. 2020.

- BINKOWSKI, R.T.K.; WEINMANN, A.R.M. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico isquêmica: Revisão de Literatura. Saúde (Santa Maria), Portal de Periódicos da UFSM, v. 41, n. 1, p.37-48, 2015.
- CHIANG, M. C.; JONG, Y. J.; LIN, C. H. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics & Neonatology, v. 58, n. 6, p. 475-483, 2017.
- CORBO, E.T. et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic–ischemic injury. Pediatric research, v. 71, n. 1, p. 85-92, 2012.
- DAVIDSON, J. O. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy – where to from here? Frontiers in neurology, v. 6, n. 198, 2015.
- DAVIDSON, J. O. et al. How long is sufficient for optimal neuroprotection with cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? Systematic study in fetal sheep showing that hypothermia must be continued for 72 hours for optimal benefit. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, v. 38, n. 6, p. 1047-1059, 2018.
- GRAÇA, A. M.; SAMPAIO, I.; MONIZ, C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica. NASCER E CRESCER, Revista do Hospital de Crianças Maria Pia, v. 20, n. 3, p.158-164, 2011.
- GRAÇA, A. et al. Hipotermia Induzida no tratamento da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal. Consenso nacional, Lisboa: Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2012.
- GUILLET, R. et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatric Research, v. 71, n. 2, p. 205–209, 2012.
- GUNN, A. J. et al. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. Pediatrics, v. 102, n. 5, p. 1098-1106, 1998.
- GUNN, A. J.; GLUCKMAN, P. D. Head Cooling for Neonatal Encephalopathy: The State of the Art. Clinical Obstetrics and Gynecology, v. 50, n. 3, p. 636-651, 2007.
- JACOBS S. E. et al. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, v. 165, n. 8, p. 692-700, 2011.
- JUVENAL, E. A. O.; SANTOS, A. Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 14, n. 3, p. 145-150, 2016.
- KOSHY, B. et al. Neurodevelopmental outcome

following whole body cooling for perinatal asphyxia. Indian Pediatrics, v. 48, n. 12, p. 982-983, 2011.

LAPTOOK, A. R. et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial. Journal American Medical Association, v. 318, n. 16, p. 1550-1560, 2017.

LEE-KELLAND, R. et al. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in 2008–2010. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, v. 105, n. 1, p. 8-13, 2019.

NOVAK, C. M.; OZEN, M.; BURD, I. Perinatal Brain Injury Mechanisms, Prevention, and Outcomes. Clinics in perinatology, v. 45, n. 2, p. 357-375, 2018.

OBERG, G. K. et al. Study protocol: an early intervention program to improve motor outcome in preterm infants: a randomized controlled trial and a qualitative study of physiotherapy performance and parental experiences. BMC Pediatrics, v. 12, n. 15, p. 2-9, 2012.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Síndrome hipóxico-isquêmica. Jornal de Pediatria, v. 77-Suppl.1, p. 63-70, 2001.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Jornal de Pediatria, v. 91, n. 6, p. 78-83, 2015.

PROCIANOY, R. S. Hipotermia Terapêutica. Sociedade Brasileira de Pediatria, janeiro 2012. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/hipotermia-terapeutica.pdf>. Acesso em 01 abr. 2020.

ROELFSEMA, V. et al. Window of Opportunity of Cerebral Hypothermia for Postischemic White Matter Injury in the Near-Term Fetal Sheep. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, v. 24, n. 8, p. 877-886, 2004.

SHANKARAN, S. et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. The New England Journal of Medicine, v. 366, n. 22, p. 2085-2092, 2012. Erratum in: The New England Journal of Medicine, v. 367, n. 11, p. 1073, 2012.

SIMBRUNER, G. et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo. Pediatrics, v. 126, n. 4, p.771-778, 2010.

SOUSA, S.; VILAN, A. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico -isquêmica. Nascer e Crescer, v. 20 n. 4 p. 248-254, 2011.

THORESEN, M. et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. NeuroReport, v. 8, n. 15, p. 3359-3362, 1997.

THORESEN, M. et al. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. Neonatology, v. 104, n. 3, p. 228-233, 2013.

WASSINK, G. et.al. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. Frontiers in Neuroscience, v. 8, n. 40, p. 1-11, 2014.

WASSINK, G. et al. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 19, n. 2, p. 1-10, 2019.