

## O MANEJO EM CASOS DE ENCEFALOPATIA HIPOXICO- ISQUÊMICO EM PACIENTES NEONATAIS

### MANAGEMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEONATAL PATIENTS

Luiza Penido Campos<sup>1</sup>  
Isadora de Almeida Gonçalves Antunes<sup>2</sup>  
Nicolly da Fonseca Andrade<sup>3</sup>  
Natália Alves de Paula Nunes<sup>4</sup>  
Laura Cacho Zanette<sup>5</sup>  
Manoela Martins Ker<sup>6</sup>  
Ramon Fraga de Souza Lima<sup>7</sup>

**RESUMO:** A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) neonatal é uma condição resultante da redução ou interrupção do fornecimento de oxigênio ou sangue para o cérebro do recém-nascido, levando a lesões cerebrais. Trata-se da principal complicação associada à asfixia perinatal. Por isso, a atenção durante o período pré-natal, o parto e o pós-parto é essencial para minimizar riscos. Entre os bebês que sobrevivem a essa condição, aproximadamente 25% desenvolvem sequelas neurológicas permanentes, como paralisia cerebral, déficits cognitivos ou crises convulsivas, tornando seu tratamento um grande desafio para os pediatras, que buscam reduzir essa alta taxa de complicações. Realizou-se uma busca por trabalhos relacionados ao tema nas plataformas PubMed e LILACS, encontrando um total inicial de 8.067 artigos na íntegra, desse modo, foram incluídos 29 estudos após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. A análise dos estudos revelou um foco em estratégias neuroprotetoras destinadas a limitar a extensão da lesão encefálica hipóxico-isquêmica, as quais continuam sendo investigadas. Entre essas abordagens, destaca-se a hipotermia. No entanto, a maioria dessas intervenções possui uma janela de eficácia reduzida, ressaltando a importância do diagnóstico precoce. Para neonatos diagnosticados tardiamente, o tratamento é essencialmente baseado em suporte clínico. Em conclusão, é recomendado que o manejo desses pacientes seja realizado o quanto antes, a fim de minimizar efeitos adversos e prevenir sequelas permanentes nos sobreviventes.

1779

**Palavras-chaves:** Encefalopatia hipóxico-isquêmica. Neonatal.

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>7</sup>Docente da Universidade de Vassouras. Professor orientador.

**ABSTRACT:** Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a condition resulting from reduced or interrupted oxygen or blood supply to the newborn's brain, leading to brain damage. It is the main complication associated with perinatal asphyxia. Therefore, attention during the prenatal period, delivery, and postpartum is essential to minimize risks. Among babies who survive this condition, approximately 25% develop permanent neurological sequelae, such as cerebral palsy, cognitive deficits, or seizures, making its treatment a great challenge for pediatricians, who seek to reduce this high rate of complications. A search for studies related to the topic was carried out on the PubMed and LILACS platforms, finding an initial total of 8,067 full-text articles; therefore, 29 studies were included after applying inclusion and exclusion criteria. Analysis of the studies revealed a focus on neuroprotective strategies aimed at limiting the extent of hypoxic-ischemic brain injury, which continue to be investigated. Among these approaches, hypothermia stands out. However, most of these interventions have a reduced window of effectiveness, highlighting the importance of early diagnosis. For neonates diagnosed late, treatment is essentially based on clinical support. In conclusion, it is recommended that these patients be managed as early as possible in order to minimize adverse effects and prevent permanent sequelae in survivors.

**Keywords:** Hypoxic-ischemic encephalopathy. Neonatal.

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) representa um subconjunto da encefalopatia neonatal. Compromete a oxigenação e perfusão cerebral, no contexto de asfixia, culminando com a formação de mediadores inflamatórios e morte neuronal. A EHI afeta neonatos prematuros e a termo, com uma prevalência de aproximadamente 1 - 4 por 1000 neonatos em países desenvolvidos e 26 por 1000 neonatos em países em desenvolvimento. Cerca de 35% dos neonatos com EHI desenvolvem sequelas neurodesenvolvimentais de longo prazo (RANJAN; GULATI, 2023). A isquemia no cérebro desencadeia uma sequência de reações metabólicas que levam ao aumento da entrada de sódio e cálcio nas células. Esse processo promove a liberação de neurotransmissores, como o glutamato, desencadeando a excitotoxicidade celular. Além disso, ocorre a produção de radicais livres, que estimulam a síntese de óxido nítrico. Esse composto pode reagir com o superóxido, contribuindo para danos cerebrais secundários (ABEER SALAMAH *et al.*, 2023).

Essa é uma das principais causas de mortalidade e de paralisia cerebral severa em recém-nascidos, podendo ter consequências devastadoras ao longo da vida, como déficits neurossensoriais e comprometimento cognitivo. Atualmente, a hipotermia terapêutica é

considerada uma abordagem capaz de melhorar os desfechos do neurodesenvolvimento em neonatos com EHI moderada ou grave, sendo o tratamento padrão em países desenvolvidos. No entanto, o comprometimento neurológico ainda é frequente, afetando cerca de 40% dos recém-nascidos. Diante disso, torna-se fundamental a busca por novas opções terapêuticas para essa condição (FRYMOYER *et al.*, 2017). Nesse cenário, a hipotermia apresenta algumas contraindicações, como idade gestacional inferior a 36 semanas, peso ao nascer abaixo de 2000 g e início do tratamento após as primeiras 6 horas de vida. Esses fatores ressaltam a importância de encontrar uma alternativa terapêutica que seja segura, eficaz, acessível e aplicável universalmente. Essa necessidade se torna ainda mais relevante em países em desenvolvimento, onde a eficácia da hipotermia terapêutica é limitada (ABEER SALAMAH *et al.*, 2023).

Nos países subdesenvolvidos, a hipotermia não apenas deixou de reduzir a lesão cerebral, mas também aumentou a taxa de mortalidade, levantando questionamentos sobre sua real eficácia. Diante da busca por novas abordagens terapêuticas, a eritropoietina tem se destacado como uma alternativa promissora. Essa citocina apresenta propriedades neuroprotetoras e neuroregenerativas, atuando por meio de múltiplos mecanismos, incluindo efeitos antiapoptóticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e neurotróficos (FRYMOYER *et al.*, 2017). Outra alternativa em estudo é a citicolina, que demonstra potencial para promover a reparação neurológica ao atuar em diversas fases da cascata isquêmica. Sua ação protege o tecido lesionado tanto de danos iniciais quanto tardios associados à lesão cerebral isquêmica. Entre seus mecanismos, destacam-se a redução do acúmulo de glutamato, a regeneração das membranas celulares danificadas, o aumento da plasticidade e do reparo cerebral, a elevação dos níveis de neurotransmissores benéficos, como dopamina e acetilcolina, e a inibição da formação de radicais livres (ABEER SALAMAH *et al.*, 2023).

Alguns estudos sugerem o alopurinol como uma possível alternativa pois possui evidências de ser um agente promissor para prevenir danos neuronais causados por hipóxia e além disso, resulta em um acúmulo de adenosina, um potente neuromodulador inibitório, fornecendo neuroproteção adicional na EHI. Entretanto, ainda em discussão (CHU *et al.*, 2021). Dessa forma, com a necessidade de desenvolver novos meios de tratamento, o objetivo desse estudo é falar sobre a eficácia da principal opção para HIE, a hipotermia, e discutir possíveis novas terapêuticas, no contexto de países desenvolvidos e em desenvolvimento.

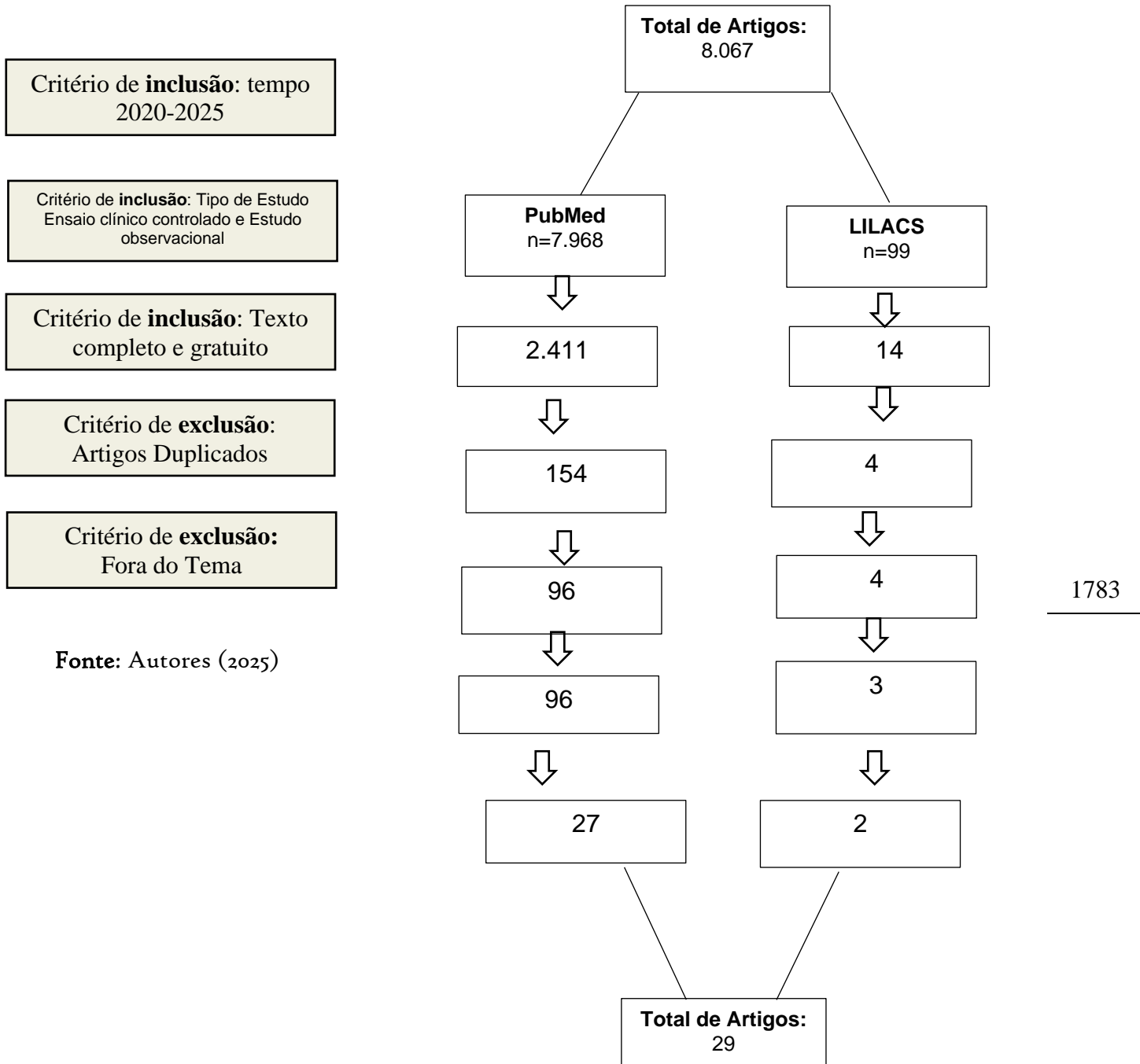
## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, no qual os artigos utilizados foram buscados nas plataformas virtuais de bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca foi iniciada utilizando os descritores em inglês “hypoxic-ischemic encephalopathy” e “neonatal”. A revisão de literatura foi iniciada a partir da eleição do tema; apuração de parâmetros a serem utilizados; incluindo critérios de inclusão e exclusão; validação dos resultados obtidos e seleção dos artigos convenientes. Para adequação dos parâmetros, foram incluídos em ambas as bases de dados os estudos publicados nos últimos 5 anos (entre 2020 e 2025), estudos do tipo ensaio clínico controlado e estudo observacional, com acesso completo e gratuito, sem distinção de idioma. Foram excluídos os artigos duplicados nas plataformas selecionadas, assim como os estudos que não se enquadram no tema proposto.

## RESULTADOS

Após a busca, foram identificados 8.067 artigos na íntegra. Sendo, 7.968 estudos no PubMed e 99 na plataforma LILACS, após aplicação do critério temporal (2020 – 2025) os números reduziram para 2.411 e 14, respectivamente. A partir deste, foram incluídos os critérios do tipo de estudo, ensaio clínico controlado e estudo observacional, resultando 154 artigos no PubMed e 4 no LILACS, como último critério de inclusão, foi utilizado a disponibilidade dos estudos, como texto completo gratuito, obtendo um total de 96 artigos no PubMed e 4 no LILACS. Além disso, para chegar no número final de artigos, foram utilizados como critérios de exclusão artigos duplicados nas plataformas, obtendo o número de 1 artigos iguais, e os artigos fora do tema, obtendo finalmente, um total de 29 artigos, como apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma identificando artigos selecionados nas plataformas virtuais de bases de dados PubMed e LILACS.



**Tabela 1.** Classificação e organização dos artigos conforme autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autores	Ano	Principais Conclusões
WU, <i>et al</i>	2022	Altas e múltiplas doses de eritropoietina administradas durante a primeira semana de idade a neonatos submetidos a hipotermia terapêutica para EHI moderada ou grave não resultaram em menor risco de morte ou comprometimento do neurodesenvolvimento do que o placebo.
LAPTOOK, <i>et al</i>	2024 (editado)	A hipotermia iniciada de 6 a 24 horas após o nascimento, em comparação com o não resfriamento, resultou em uma probabilidade de 76% de qualquer redução na morte ou incapacidade, e uma probabilidade de 64% de pelo menos 2% menos morte ou incapacidade em 18 a 22 meses. Pode ter benefícios, mas há incerteza em sua eficácia.
MONTALDO, <i>et al</i>	2024	O perfil de expressão do genoma de neonatos com EHI durante os primeiros 3 dias após o nascimento permaneceu significativamente diferente do perfil de expressão do genoma de controles saudáveis. Pode ser útil para estratificação rápida da doença para neuroproteção personalizada e para monitorar a resposta terapêutica.
ABEER SALAMAH, <i>et al</i>	2023	A citicolina pode ser um medicamento neuroprotetor promissor em neonatos com EHI.
HUANG, <i>et al</i>	2024	A incidência de lesão cerebral na ressonância magnética foi baixa em pacientes neonatais com EHI leve após tratamento com hipotermia, especialmente na área da substância branca, sugerindo que o tratamento com hipotermia pode ter um efeito neuroprotetor nesses pacientes sem reações adversas óbvias.
GLASS, <i>et al</i>	2022	A eritropoietina combinada com hipotermia não mostrou benefício na redução de convulsões. Foi observado sobre o tempo e a carga das convulsões em neonatos com EHI. Estudos futuros abordarão a atividade de fundo do eletroencefalograma para prognóstico de longo prazo em neonatos com essa patologia.
WISNOWSKI, <i>et al</i>	2023	Não houve benefício aparente da eritropoietina adjuvante na localização, tipo ou acuidade da lesão cerebral em bebês com EHI. A tradução bem-sucedida de terapias neuroprotetoras adjuvantes provavelmente exigirá abordagens que mitiguem as lesões cerebrais subagudas.
YANG; LI	2020	A hipotermia leve reduz o estresse oxidativo e os níveis de NSE, e melhora o comportamento neurológico e o desenvolvimento em neonatos com EHI moderada/grave. Esses resultados fornecem mais evidências clínicas e novos insights para aplicações de hipotermia leve no tratamento da patologia.
JUUL, <i>et al</i>	2023	O tratamento com eritropoietina não atenuou biomarcadores de neuroinflamação ou lesão cerebral em neonatos com EHI. Biomarcadores medidos melhoraram incrementalmente a estimativa de resultados de 2 anos quando adicionados às características clínicas nesta população de alto risco.

THAYYIL, <i>et al</i>	2023	A hipotermia de corpo inteiro não foi associada a reduções na lesão cerebral, conforme medido por biomarcadores quantitativos de RM
ENGEL, <i>et al</i>	2024	Ainda em discussão, sem resultados conclusivos sobre a eficácia e segurança do Alopurinol administrado imediatamente após o nascimento de bebês (quase) a termo com sinais precoces de EHI.
FRANCKE <i>et al</i>	2024	O resfriamento para bebês com EHI moderada a grave não foi associado a mais morbidades neonatais em comparação ao tratamento padrão com normotermia. Apesar do pH mais baixo, nossos achados não apoiam um efeito negativo do resfriamento na função orgânica. Isso sugere que o nível de tratamento intensivo fornecido durante o TH pode explicar a falta de segurança que foi relatada em alguns estudos de países de baixa e média renda.
MONTALDO <i>et al</i>	2024	A hipotermia de corpo inteiro não reduziu a lesão cerebral medida por biomarcadores quantitativos de RM, mas aumentou a necessidade de ventilação invasiva, internação hospitalar e uso de opioides. Um RCT de hipotermia de corpo inteiro vs normotermia direcionada é viável em HIE leve, apesar da extensa deriva terapêutica, mas exigirá treinamento e padronização da avaliação neurológica. Até que a segurança e a eficácia sejam estabelecidas, sugerimos que a hipotermia de corpo inteiro seja oferecida a neonatos com EHI leve apenas no contexto de um RCT. A hipotermia não deve ser iniciada sem realizar uma avaliação neurológica adequada.
WU, <i>et al</i>	2024	Embora os bebês submetidos à HT com monitoramento esofágico fossem mais propensos a apresentar super-resfriamento e hipotensão, a taxa de morte ou NDI foi semelhante, independentemente de o monitoramento esofágico ou o monitoramento da temperatura retal. Mais estudos são necessários para investigar durante a TH está associado a um risco aumentado de super-resfriamento e hipotensão.
LIN, <i>et al</i>	2023	Comparado com o tempo de reaquecimento de 10 horas, o tempo de reaquecimento de 25 horas HT tem um ambiente de curto prazo mais estável para neonatos com EHI moderada a grave, mas o efeito clínico geral é limitado e não é adequado como tratamento de rotina. A HT tem uma boa perspectiva de desenvolvimento, e mais pesquisas são necessários para se unirem e melhorarem e desenvolverem em conjunto essa tecnologia para trazer benefícios a mais crianças.
SEWELL, <i>et al</i>	2023	Não foi encontrado evidências de heterogeneidade no efeito da hipotermia de corpo inteiro por sexo de bebês com EHI moderada ou grave. No entanto, devido ao poder limitado de um tamanho fixo de amostra, informações de estudos adicionais podem fornecer mais certeza sobre o impacto do sexo no efeito da TH.

GAREGRAT, <i>et al</i>	2024	A monoterapia precoce e prolongada com eritropoietina é viável em EHI moderada ou grave, embora os neonatos devam ser monitorados para efeitos adversos com RM. A gravação audiovisual e a análise do processo de consentimento podem ajudar a melhorar a qualidade do consentimento informado em países de baixa e média renda.
AKER, <i>et al</i>	2020	A TH reduziu a lesão cerebral detectada em todos os biomarcadores de ressonância magnética em bebês com EHI moderada admitidos e apoia que a TH é viável e neuroprotetora neste cenário. Pesquisas futuras devem se concentrar em encontrar o tratamento de suporte ideal durante a TH. Isso é de particular importância em países de baixa e média renda, onde a carga da doença é maior.
JUUL, <i>et al</i>	2023	O tratamento com Epo em altas doses em bebês com HIE que foram tratados com hipotermia foi associado a um pequeno aumento no risco de trombose. Além disso, o tratamento com Epo também foi associado a um pequeno aumento no risco de ICH.
CHU, <i>et al</i>	2021	O efeito de autoinibição relacionado à doença do metabolismo do alopurinol e o aumento dos níveis iniciais de hipoxantina, xantina e ácido úrico foram identificados. Essas descobertas podem formar a base para otimização adicional do tratamento e individualização da dose em neonatos com EHI.
MARTINELLO, <i>et al</i>	2021	A eficácia reduzida da HT, no contexto de hipoxia, pode estar relacionada à incapacidade da HT de alterar a função das células gliais e o perfil de citocinas pró-inflamatórias, bem como aos efeitos sistêmicos da hiperglicemia e instabilidade hemodinâmica. A supressão hipotérmica de leucócitos, plaquetas e CC <sub>3</sub> pode ser prejudicial à doença inflamatória sistêmica. Novos agentes neuroprotetores com propriedades imunomoduladoras requerem exploração.
YANG; LI	2020	Mostra que a hipotermia leve reduz o estresse oxidativo e melhora o comportamento neurológico e o desenvolvimento em neonatos com EHI moderada/grave. Esses resultados fornecem mais evidências clínicas e novos insights para aplicações de hipotermia leve no tratamento.
VEGA-DEL-VAL, <i>et al</i>	2022	Evidenciou ótima acessibilidade e obtenção precoce da temperatura alvo. A aplicação de HT adere aos padrões estabelecidos.
CHEN, <i>et al</i>	2022	A descoberta de que a autorregulação normotérmica pós-reaquecimento está relacionada à lesão cerebral pode representar uma manifestação de lesão grave de EHI, um indicador precoce de lesão significativa e uma oportunidade potencial para estender o tratamento de EHI com adjuvantes muito necessários.
ROMERO; NANNIG	2020	Melhores resultados neurológicos a curto prazo com o uso do fato de magnésio em RN com EHI em hipotermia, mas faltam estudos sobre o efeito a longo prazo, pois ainda não há consenso no uso de esportes farmacológicos neste tipo de pacientes.
WU, <i>et al</i>	2020	Aqueles com lesão na ressonância magnética não apresentaram diferença significativa na temperatura cerebral regional. Além disso, a correlação entre a temperatura cerebral e os dados de resultados de longo



		prazo não foi realizada porque a coleta de dados de resultados não foi concluída. Os efeitos do resfriamento seletivo da cabeça no gradiente de temperatura do cérebro precisarão ser avaliados em estudos futuros para determinar se as estruturas cerebrais profundas são resfriadas adequadamente.
GILMORE, <i>et al</i>	2020	Em uma população de neonatos predominantemente nascidos fora do útero resfriados a <math>34^{\circ}\text{C}</math> em 3–6 h de vida para EHI moderada, o tempo de resfriamento não afetou a autorregulação ou a lesão cerebral precoce geral na ressonância magnética. Tempo maior para atingir a temperatura central <math>34^{\circ}\text{C}</math> foi associado a menor ADC no centro semioval posterior unilateral, mas não em outras regiões cerebrais.
MEZA; TOSO	2022	Não é possível estabelecer claramente se a adição de melatonina reduz a mortalidade ou a probabilidade de apresentar alterações refletidas na ressonância magnética cerebral. Por outro lado, adicionar melatonina à terapia de hipotermia, em comparação com a monoterapia de hipotermia, pode aumentar a probabilidade de um exame neurológico normal em seis meses e de cognição normal em 18 meses. Por fim, a adição de melatonina à terapia de hipotermia provavelmente diminuiu a probabilidade de convulsões.
TABARES, <i>et al</i>	2020	Há necessidade de aumentar o rigor no registro de informações relacionadas à assistência ao parto e aos eventos perinatais, pois isso permitiria uma melhor seleção de pacientes realmente candidatas a receber a terapia. O uso de ferramentas de diagnóstico precoce é essencial, especialmente EEG e NIRS, cujas anormalidades são objetivas e podem ajudar a melhorar as discrepâncias na seleção de pacientes. O NIRS é um método que a literatura demonstrou ser útil até agora, mas nesse estudo, a pequena proporção de pacientes nos impediu de encontrar dados significativos, então uma amostra maior é necessária.

## DISCUSSÃO

A hipotermia terapêutica (HT) é amplamente reconhecida como o tratamento de escolha para a encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), sendo mais comumente utilizada em países desenvolvidos. No entanto, devido aos altos índices de mortalidade e incapacidades persistentes, sua real eficácia tem sido questionada. A maioria dos estudos sugere que a hipotermia pode reduzir esses índices em comparação com bebês que não recebem o resfriamento, mas os resultados ainda não são conclusivos, pois os mecanismos envolvidos não estão totalmente esclarecidos. Embora não haja evidências de danos associados ao tratamento, as provas existentes ainda são insuficientes para uma comprovação definitiva. Nesse contexto, em recém-nascidos a termo com EHI, o início da hipotermia entre 6 e 24 horas após o nascimento foi associado a uma probabilidade de 76% de redução na mortalidade ou incapacidade e uma chance de 64% de diminuir esses desfechos em pelo menos 2% aos 18 a 22 meses de vida. Isso sugere benefícios, mas ainda há incertezas. Nesse contexto, alguns estudos indicam que bebês com EHI leve podem se beneficiar de uma forma mais branda de hipotermia, especialmente com base em melhorias

observadas na substância branca cerebral por ressonância magnética, sugerindo que o tratamento pode ter um efeito neuroprotetor nesses neonatos, sem reações adversas óbvias (LAPTOOK *et al.*, 2017).

Neonatos que não receberam o tratamento apresentaram déficits no neurodesenvolvimento a longo prazo, conforme evidenciado também por análises de ressonância magnética. Já em casos moderados a graves, observou-se uma maior incidência de lesões cerebrais, e esses pacientes não parecem se beneficiar da mesma maneira que os casos leves. A hipotermia terapêutica para neonatos com EHI moderada ou grave é realizada mantendo a temperatura corporal central em aproximadamente 33,5°C por 72 horas. No entanto, estudos indicam que prolongar o período de resfriamento ou reduzir ainda mais a temperatura não resultou em menor mortalidade nem demonstrou efeito neuroprotetor significativo em recém-nascidos a termo com essa condição (SHANKARAN *et al.*, 2017)

Para avaliar as diferenças no tempo de tratamento de hipotermia, alguns biomarcadores foram levados em consideração, evidenciando que 72 horas apresentou melhora a condição oxidativa e na lesão neural, sendo a eficácia melhor do que o tratamento de 48 horas (YANG; LI, 2020). Foi observado que os neonatos submetidos à hipotermia apresentaram um pH mais baixo durante o primeiro dia de vida em comparação com aqueles que não receberam o resfriamento. No entanto, não foram identificadas diferenças significativas em relação a outras complicações orgânicas ou à necessidade de suporte respiratório e hemodinâmico entre os dois grupos.

Por outro lado, um estudo analisando a TH de corpo inteiro indicou que ela não esteve associada a uma redução na lesão cerebral, especialmente quando não foram utilizadas técnicas como espectroscopia por ressonância magnética (RM) ou imagem por tensor de difusão. Apesar de os sistemas de pontuação baseados em RM auxiliarem na previsão de desfechos futuros, eles são considerados subjetivos e dependem da interpretação do usuário. Uma explicação plausível para a falta de efeito neuroprotetor é a diferença na natureza e no momento da hipóxia. Nesse contexto de falha da TH, buscou-se entender a diferença da eficácia entre países de alta e baixa renda e foi observado que nos países subdesenvolvidos, o tratamento tem maior chance de falhar devido a genes relacionados ao estresse oxidativo e à hipóxia intermitente, o que resulta em danos semelhantes aos da lesão de reperfusão, com produção de espécies reativas de oxigênio e inflamação. As diferenças no fenótipo clínico, como menor peso ao nascer, menor incidência de eventos sentinelas intraparto, menor acidez ao nascer, início precoce de convulsões e maior dano à substância branca na ressonância magnética em neonatos, são consistentes com as variações observadas na expressão genética do hospedeiro. Esses dados fornecem uma explicação para o motivo pelo qual a hipotermia não foi neuroprotetora e, em vez disso, aumentou a mortalidade entre populações de baixa renda, que apresentam maior carga de doença e maior predisposição a esse tipo de complicação (MONTALDO *et al.*, 2024).

Esses neonatos, com menos assistência, enfrentam dificuldades já antes do nascimento e, por isso, têm dificuldades em lidar com o estresse hipóxico durante o parto e no pós-parto, não respondendo adequadamente ao tratamento com hipotermia. Assim, observa-se que as condições nacionais variam entre os países, e o grau de investimento em serviços médicos e de saúde também é diferente, o que resulta em desfechos distintos.

Considerando as diferenças entre os sexos, um estudo indicou que as mulheres apresentaram significativamente menos lesão cerebral do que homens, levando a um efeito neuroprotetor geral para o grupo. Existe uma plausibilidade biológica para uma neuroproteção aprimorada pela hipotermia terapêutica em mulheres, devido à predominância de vias apoptóticas de morte celular. No entanto, apesar disso, não foram encontradas evidências que comprovem que o sexo influencia os efeitos do tratamento com hipotermia terapêutica (SEWELL *et al.*, 2023).

A citicolina tem sido analisada como possível substância neuroprotetora. Ela é considerada essencial para a produção de fosfolipídios, necessários para a formação e regeneração das membranas citoplasmáticas e mitocondriais dos neurônios após danos. Além disso, a citicolina contribui para a recuperação cerebral, promovendo o crescimento sináptico, a plasticidade cerebral endógena e o reparo, o que ajuda a reduzir o dano cerebral agudo e a melhorar a recuperação funcional em modelos animais de acidente vascular cerebral, mesmo quando administrada várias horas após o evento isquêmico. Esse efeito foi um dos fatores que levou à sua aplicação em neonatos com insulto hipóxico após 6 horas do nascimento. Um dos principais efeitos da citicolina é a diminuição da liberação de glutamato, que se acumula após a hipóxia cerebral, resultando em uma redução da atividade convulsiva no cérebro. Isso é facilitado pela diminuição do número de sinapses glutamatérgicas e pela redução da concentração extracelular de glutamato. Estudos em modelos animais mostraram que ela aumenta o limiar para convulsões tônicas e clônicas, efeito comum em bebês que sofrem com EIH. Além disso, outro estudo semelhante revelou que o uso junto com um medicamento antiepilético (valproato) reduziu a dose necessária para controlar as convulsões, em comparação com o uso do medicamento sozinho (ABEER SALAMAH *et al.*, 2023).

A eritropoietina (Epo) vem sendo estudada como opção de tratamento eficaz, especialmente quando combinada com a TH. Inicialmente, acreditava-se que a Epo ajudaria na regeneração do tecido cerebral após a fase aguda da lesão hipóxico-isquêmica, promovendo neurogênese, oligodendrogênese, angiogênese e estimulando fatores de crescimento, incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro, conforme alguns estudos pré-clínicos. Esses estudos mostraram resultados repetidamente positivos e seguros em termos de melhora neurológica. No entanto, pesquisas posteriores revelaram que múltiplas doses elevadas de eritropoietina, administradas junto à hipotermia terapêutica em recém-nascidos a termo e quase a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave, não resultaram em

efeitos significativos. Isso se manteve independentemente da localização da lesão cerebral, com pouca ou nenhuma alteração na incidência de morte ou comprometimento do neurodesenvolvimento. Além disso, não foram encontradas evidências de que o tratamento tenha reduzido biomarcadores de lesão cerebral. Os bebês que receberam eritropoietina apresentaram maior probabilidade de experimentar pelo menos um evento adverso grave e um número maior de eventos adversos graves em comparação com aqueles que receberam placebo. As razões para esses resultados ainda são desconhecidas, e não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de descobertas em ressonância magnética ou resultados funcionais (WU *et al.*, 2022). Porém, ainda existe a possibilidade de que os efeitos reparadores tardios causados pela eritropoietina possam se manifestar na idade escolar ou posteriormente, à medida que as demandas cognitivas aumentam. Vale destacar que não foi observado efeito pró-convulsivo significativo da eritropoietina em neonatos com HIE tratados com hipotermia, o que é importante pois esse é um dos possíveis efeitos adversos mais preocupantes. Em contrapartida foi associado a um pequeno aumento no risco de trombose e também no risco de ICH. A duração ideal da administração de eritropoietina após a lesão ainda não é clara, mas a exposição prolongada pode trazer benefícios. Estudos indicam que bebês HIE moderada ou grave, que receberam Epo como terapia complementar à hipotermia, apresentaram redução na gravidade da lesão cerebral nas ressonâncias magnéticas neonatais e melhoraram os resultados motores a curto prazo, aumentando a proliferação, migração e diferenciação de precursores neuronais, promovendo a neurogênese nos gânglios da base e no córtex lesionado. Isso foi associado a uma redução significativa da gravidade das lesões cerebrais nas áreas mais afetadas pela HIE, além de melhorar biomarcadores.

Nesse contexto, os resultados sugeriam que tem um efeito protetor agudo quando administrada em altas doses durante os primeiros 3 dias após o nascimento. No entanto, ainda precisam ser confirmados em um estudo maior, com uma amostra adequada para reduzir o viés de confusão e com um período de acompanhamento mais longo, para permitir a avaliação de efeitos a longo prazo, além da coleta de dados neurofisiológicos e eletrofisiológicos padronizados entre os diferentes centros de pesquisa (WU *et al.*, 2016).

O alopurinol e seus efeitos na inibição de xantina oxidase (XO), enzima formadora por efeitos proteolíticos em altos níveis quando submetidos a hipóxia, foram quantificados pela primeira vez nesta população. Além disso, o efeito de autoinibição relacionado à doença do metabolismo do alopurinol e o aumento dos níveis iniciais de hipoxantina, xantina e ácido úrico foram identificados. Essas descobertas podem formar a base para otimização adicional do tratamento e individualização da dose em neonatos com EHI.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da encefalopatia hipóxico isquêmica em neonatos até o momento é um desafio, visto que nenhum tratamento tem sua eficácia 100% comprovada. Entretanto, de todas as terapias aqui comentadas, a hipotermia se prova a mais usada e segura nesse contexto de tratamento, tendo suas limitações e prazos, como o tempo de início e a temperatura adequada, para que se obtenha o benefício esperado. Na maioria das pesquisas, foi observado que a TH reduziu a lesão cerebral, detectada pelos biomarcadores da ressonância magnética, se mostrando neuroprotetora e, de certo modo, comprovando sua eficiência através desse exame. A eritropoietina, promissora como possível substituta da TH, não respondeu da forma esperada a redução da hipóxia. Outras opções como Citicolina e Alopurinol, apesar de se mostrarem como possíveis medicamentos, ainda são inconclusivos e necessitam de evidências para confirmar sua neuroproteção.

Portanto, ainda é amplamente discutido e estudado por pesquisadores a busca de um tratamento completo, de maior acurácia e com maior efeito neuroprotetor, que possa reduzir a porcentagem de sequelas e mortes desse público alvo, promovendo assim, o bem-estar daqueles que passaram por intercorrências durante a vida intrauterina, no momento ou pós-parto.

## REFERÊNCIAS

1. WU YW, et al. Trial of Erythropoietin for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborns. *N Engl J Med.* 2022;387(2):148-159.
2. LAPTOOK AR, 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. *JAMA.* 2018;319(10):1051.
3. MONTALDO P, et al. Whole-Blood Gene Expression Profile After Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2): e2354433.
4. SALAMAH A, et al. Citicolina in hypoxic ischemic encephalopathy in neonates: a randomized controlled trial. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):55.
5. HUANG J, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia on mild neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective randomized controlled study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2024;26(8):803-810

6. GLASS HC, et al. Risk of seizures in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia plus erythropoietin or placebo. *Pediatr Res.* 2023;94(1):252-259.
7. WISNOWSKI JL, et al. Brain Injury Outcomes after Adjuvant Erythropoietin Neuroprotection for Moderate or Severe Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Report from the HEAL Trial. *Dev Neurosci.* 2024;46(5):285-296.
8. YANG T, LI S. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Int Med Res.* 2020;48(9):300060520943770.
9. JUUL SE, et al. Association of High-Dose Erythropoietin With Circulating Biomarkers and Neurodevelopmental Outcomes Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Secondary Analysis of the HEAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2322131.
10. THAYYIL S, et al. Whole-Body Hypothermia, Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers, and Outcomes in Neonates With Moderate or Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Born at Tertiary Care Centers vs Other Facilities: A Nested Study Within a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2312152.
11. ENGEL C, et al. Detailed statistical analysis plan for ALBINO: effect of Allopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome - a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). *Trials.* 2024;25(1):81.
12. FRANCKE KH, et al. Biochemical profiles and organ dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy post-hoc analysis of the THIN trial. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):46.
13. MONTALDO P, et al. Whole-Body Hypothermia vs Targeted Normothermia for Neonates With Mild Encephalopathy: A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e249119.
14. WU T, et al. Esophageal Versus Rectal Temperature Monitoring During Whole-Body Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Association with Short- and Long-Term Outcomes. *The Journal of Pediatrics.* 2024;(268):113933
15. LIN YX, et al. Clinical efficacy of mild therapeutic hypothermia with different rewarming time on neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective randomized controlled study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2023;25(4):350-356
16. SEWELL EK, et al. Evaluation of heterogeneity in effect of therapeutic hypothermia by sex among infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2023 Oct;94(4):1380-1384.

17. GAREGRAT R, et al. Early and extended erythropoietin monotherapy after hypoxic ischaemic encephalopathy: a multicentre double-blind pilot randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024;109(6):594-601.
18. AKER K, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):405-411.
19. JUUL SE, et al. Safety of High Dose Erythropoietin Used with Therapeutic Hypothermia as Treatment for Newborn Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Secondary Analysis of the HEAL Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2023;258:113400.
20. CHU WY, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of Allopurinol, its Active Metabolite Oxypurinol, and Biomarkers Hypoxanthine, Xanthine and Uric Acid in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(2):321-333.
21. MARTINELLO KA, et al. Hypothermia is not therapeutic in a neonatal piglet model of inflammation-sensitized hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2022;91(6):1416-1427.
22. YANG T, LI S. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Int Med Res.* 2020;48(9):300060520943770
23. VEGA-DEL-VAL C, et al. Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Anales de Pediatría (English Edition).* 2022;97(1):30-39.
24. CHEN MW, et al. The Utility of Cerebral Autoregulation Indices in Detecting Severe Brain Injury Varies by Cooling Treatment Phase in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Dev Neurosci.* 2022;44(4-5):363-372.
25. MACCIONI AR, MENA PN. Hypomagnesemia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia. *Revista chilena de pediatría.* 2020;91(1), 116-121
26. WU TW, et al. An In Vivo Assessment of Regional Brain Temperature during Whole-Body Cooling for Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr.* 2020;220:73-79.e3.
27. GILMORE MM, et al. Later cooling within 6 h and temperatures outside 33-34 °C are not associated with dysfunctional autoregulation during hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2021;89(1):223-230.
28. MEZA, V, TOSO P. Adición de melatonina a terapia con hipotermia para encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Medwave.* 2022, e2568-e2568.
29. SERRANO CT, et al. Características clínicas y del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica bajo protocolo de hipotermia corporal total. *Acta Neurológica Colombiana.* 2020;36(1),3-10.