

Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica: Uma análise da primeira infância

Therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: An analysis of early childhood

Hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica: Un análisis de la primera infancia

Recebido: 12/01/2023 | Revisado: 25/01/2023 | Aceitado: 26/01/2023 | Publicado: 01/02/2023

Giovana Rodrigues Puga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3203-6000>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: giovanapuga0707@gmail.com

Anna Beatriz de Souza Piedade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-7632>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: annazbeatriz18@gmail.com

Letícia Moraes Caldas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6263-5376>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: leticiamoraesfisio18.1@gmail.com

Flávia Lobato Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-8040>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: flavialobatom@gmail.com

Resumo

Objetivo: Realizar uma análise crítica acerca dos resultados do uso da hipotermia terapêutica (HT) em recém-nascidos (RNs) acometidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), com ênfase nos desfechos de mortalidade e neurodesenvolvimento durante a primeira infância. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de buscas nas plataformas indexadas: PubMed, Lilacs, Cochrane e BVS, utilizando os descritores em língua inglesa: “effects”, “hypoxic-ischemic encephalopathy” e “induced hypothermia”, separados pelo operador booleano (AND). Foram incluídos artigos de ensaios clínicos completos, nos idiomas português ou inglês, publicados entre os anos de 2012 e 2022, cuja população alvo fosse composta por RNs, de ambos os sexos, diagnosticados com hipóxia neonatal ou EHI, que realizaram o tratamento com HT. Ademais, foram selecionados somente artigos que enfatizaram os desfechos de mortalidade e de neurodesenvolvimento no período da alta até a primeira infância. **Resultados:** O presente estudo contou com a amostra final de 4 artigos. Por meio da análise dos estudos selecionados, percebeu-se que a HT atua por meio de mecanismos de neuroproteção, favorecendo a inibição da cascata inflamatória induzida durante o processo de desenvolvimento da EHI, auxiliando na redução da lesão cerebral e diminuindo, consequentemente, as taxas de morbimortalidade de pacientes acometidos com EHI, contribuindo para o pleno desenvolvimento infantil. **Conclusão:** O efeito neuroprotetor da HT é capaz de reduzir a presença de sequelas neurológicas e de diminuir as taxas de letalidade na população pediátrica/neonatal acometida pela EHI.

Palavras-chave: Encefalopatia hipóxico-isquêmica; Hipotermia induzida; Mortalidade infantil; Transtorno do neurodesenvolvimento.

Abstract

Objective: To carry out a critical analysis of the results of the use of therapeutic hypothermia (HT) in newborns (NBs) affected with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), with emphasis on mortality and neurodevelopment outcomes during early childhood. **Methodology:** This is a systematic review carried out through searches in the indexed platforms: PubMed, Lilacs, Cochrane and BVS, using the descriptors in English: “effects”, “hypoxic-ischemic encephalopathy” and “induced hypothermia”, separated by the Boolean operator (AND). Complete clinical trial articles were included, in Portuguese or English, published between 2012 and 2022, whose target population consisted of NBs, of both sexes, diagnosed with neonatal hypoxia or HIE, who underwent treatment with TH. Furthermore, only articles that emphasized mortality and neurodevelopmental outcomes from discharge to early childhood were selected. **Results:** The present study had a final sample of 4 articles. Through the analysis of the selected studies, it was noticed that TH acts through neuroprotection mechanisms, favoring the inhibition of the inflammatory cascade induced during

the development process of HIE, helping to reduce brain injury and consequently decreasing the rates of morbidity and mortality of patients affected with HIE, contributing to the full development of children. Conclusion: The neuroprotective effect of TH is capable of reducing the presence of neurological sequelae and decreasing mortality rates in the pediatric/neonatal population affected by HIE.

Keywords: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Induced hypothermia; Child mortality; Neurodevelopmental disorder.

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis crítico de los resultados del uso de la hipotermia terapéutica (HT) en recién nacidos (RN) afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), con énfasis en los resultados de mortalidad y neurodesarrollo en la primera infancia. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada a través de búsquedas en las plataformas indexadas: PubMed, Lilacs, Cochrane y BVS, utilizando los descriptores en inglés: “effects”, “hypoxic-ischemic encephalopathy” e “pressed hypothermia”, separados por el booleano operador (Y). Se incluyeron artículos completos de ensayos clínicos, en portugués o inglés, publicados entre 2012 y 2022, cuya población objetivo consistía en RN, de ambos sexos, con diagnóstico de hipoxia neonatal o EHI, que estaban en tratamiento con HT. Además, solo se seleccionaron los artículos que enfatizaban la mortalidad y los resultados del desarrollo neurológico desde el alta hasta la primera infancia. **Resultados:** El presente estudio tuvo una muestra final de 4 artículos. A través del análisis de los estudios seleccionados, se percibió que la TH actúa a través de mecanismos de neuroprotección, favoreciendo la inhibición de la cascada inflamatoria inducida durante el proceso de desarrollo de la EHI, ayudando a reducir el daño cerebral y consecuentemente disminuyendo las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados con HIE, contribuyendo al desarrollo integral de los niños. **Conclusión:** El efecto neuroprotector de la TH es capaz de reducir la presencia de secuelas neurológicas y disminuir las tasas de mortalidad en la población pediátrica/neonatal afectada por EHI.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxico-isquémica; Hipotermia inducida; Mortalidad infantil; Trastorno del neurodesarrollo.

1. Introdução

A Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) é uma síndrome neurológica desenvolvida no processo intraparto, caracterizada pela combinação de uma hipóxia e isquemia decorrente de uma asfixia grave, acometendo principalmente recém-nascidos (RNs) com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas (Abate, et al., 2021; Harriman, et al., 2017; Papazian, 2018). A EHI se tornou uma das principais causas de morbidade e mortalidade em RNs a termo no mundo, afetando 20 a cada 1.000 nascidos vivos em países de baixa e média renda, ocasionando cerca de um milhão de mortes por ano nesses países, sendo reconhecida como um problema social e de saúde pública (Harriman, et al., 2017; Abate, et al., 2021; Moral, et al., 2019).

Essa síndrome é provocada por implicações maternas, uteroplacentárias ou fetais, sendo decorrente de complicações como: ruptura de membrana, presença de mecônio, distocia de ombro, anormalidades no ritmo cardíaco fetal, eventos sentinela como deslocamento de placenta, embolia de líquido amniótico, hipotensão e hipoxemia materna, e hemorragia materno-fetal grave (Papazian, 2018).

O déficit de oxigênio no cérebro perinatal provoca lesões graves nas células nervosas do recém-nascido (RN) durante as suas primeiras horas de vida, que repercutem por dias e até anos após a lesão inicial. Essas complicações podem refletir em alterações clínicas e funcionais permanentes a longo prazo, como por exemplo, problemas no atraso do desenvolvimento neuronal e paralisia cerebral, incluindo deficiências motoras, cognitivas e comportamentais (Moral, et al., 2019; Papazian, 2018; Goswami, et al., 2020; Davidson, et al., 2021; Harriman, et al., 2017).

A literatura relata três formas de repercussão da EHI, podendo ser classificada como leve, quando a recuperação do evento ocorre de forma total em aproximadamente três dias, dessa maneira, o RN não apresenta sequelas, ou evolui com repercussões mínimas. Em contrapartida, as classificações moderada e grave da EHI geram déficits neurológicos permanentes ao RN, com a presença de distúrbios do neurodesenvolvimento, podendo até mesmo evoluir a óbito (Papazian, 2018).

A lesão cerebral característica da EHI acontece em fases, a primeira, também chamada de fase aguda, é caracterizada pela apoptose de parte das células neuronais por privação de oxigênio, sequencialmente, ocorre a fase de reperfusão, que dura

entre 30 a 60 minutos, a qual é definida pela restauração da circulação cerebral e da oxigenação. Em seguida, há uma fase de latência que dura entre 6 e 15 horas após a lesão, a qual é marcada pela recuperação parcial do neurônio. Por fim, a fase tardia é iniciada durando em média 72 horas após a lesão, sendo caracterizada pela apoptose permanente das células restantes (Drury, et al., 2010; Silveira & Procionoy, 2015).

Dessa forma, essa síndrome ocorre por meio de um processo gradativo, na qual a sua gravidade depende da duração e extensão da asfíxia neonatal (Drury, et al., 2010). Dessa maneira, é de suma importância a utilização de tratamentos precoces com métodos neuroprotetores (Goswami, et al., 2020). Dentre os protocolos de tratamento descritos na literatura, está o uso da Hipotermia Terapêutica (HT), essa técnica consiste no resfriamento induzido do corpo inteiro ou seletivo da cabeça, visando uma temperatura alvo entre 33°C e 34°C (Abate, et al., 2021).

De forma específica, a EHI gera uma elevação da temperatura cerebral devido ao aumento das atividades metabólicas e da inflamação causada pela lesão, dessa forma, a diminuição precoce e controlada da temperatura corporal e/ou seletiva da cabeça, durante a realização do protocolo de HT, gera como consequência a diminuição das demandas metabólicas no organismo do RN (Abate, et al., 2021). Dessa maneira, o efeito neuroprotetor da HT pode melhorar, consequentemente, os aspectos do neurodesenvolvimento, podendo contribuir para a sobrevivência sem incapacidade durante a primeira infância (Aker, et al., 2020).

No entanto, há uma escassez de pesquisas de revisão no meio científico que analisem as consequências da utilização da HT a longo prazo (Guillet, et al., 2012; Abate, et al., 2021). Sabe-se que o período da primeira infância, correspondente a fase de 0 a 6 anos, é crucial para o desenvolvimento de estruturas e circuitos cerebrais, além de ser um período importante para a aquisição de capacidades e habilidades fundamentais para o desenvolvimento da criança (Comitê Científico do Núcleo Ciência Pela Infância, 2014).

Dessa maneira, este estudo se propôs a realizar um levantamento bibliográfico de estudos disponíveis na literatura científica, visando identificar as melhores evidências acerca dos desfechos da utilização da HT ao longo da primeira infância, principalmente a respeito das repercussões dessa terapia nas taxas de mortalidade e sua influência nos aspectos do neurodesenvolvimento.

Apesar dos poucos estudos experimentais, randomizados e atuais disponíveis acerca deste assunto, os resultados desta pesquisa podem contribuir para a comunidade científica, visto que a HT é um método de tratamento com características promissoras, visando um melhor atendimento e segurança ao público infantil (Rech & Vieira, 2010; Abate, et al., 2021). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise crítica acerca dos resultados do uso da HT em RNs acometidos com EHI, com ênfase nos desfechos de mortalidade e neurodesenvolvimento durante a primeira infância.

2. Metodologia

De forma geral, utilizamos no presente estudo a técnica de Análise de Conteúdo defendida por Laurence Bardin, a qual apresenta uma estrutura desenvolvida em três fases: 1) pré-análise; 2) exploração do material, categorização ou codificação; 3) tratamento dos resultados, inferências e interpretação. Essa técnica objetiva realizar diferentes aportes de conteúdo, por meio de uma metodologia sistemática de análise de dados, proporcionando como fator resultante uma coerência interna que inibe possíveis ambiguidades (Sousa & Santos, 2020).

Este estudo foi desenvolvido seguindo os preceitos de uma revisão sistemática da literatura, dessa forma, a pesquisa foi elaborada respeitando as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca no acervo científico; (3) seleção dos estudos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados; (7) interpretação dos desfechos encontrados; e (8) exposição dos resultados (Galvão & Pereira, 2014).

Com o objetivo de evitar buscas desnecessárias, dando ênfase ao escopo da pesquisa, faz-se necessário a formulação de uma pergunta norteadora, para isso, recomenda-se a estratégia PICO, cujo acrônimo representa em português, Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho (Galvão & Pereira, 2014). Dessa forma, para direcionar o presente estudo, formulou-se o seguinte PICO: P- Recém-nascidos diagnosticados com encefalopatia hipóxico-isquêmica nas primeiras horas de vida, I- Hipotermia terapêutica, C- Normotermia, O- Mortalidade e desfechos neurológicos durante a primeira infância. Diante disso, essa revisão sistemática tem como pergunta norteadora: “Quais os desfechos de mortalidade e neurodesenvolvimento, durante a primeira infância, do uso da HT em RNs diagnosticados com EHI nas primeiras horas de vida?”.

Trata-se a uma revisão sistemática da literatura realizada no período de outubro a novembro de 2022, por meio de buscas nas plataformas indexadas: PubMed, Literatura Científica e Técnica da América Latina e do Caribe (Lilacs), Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados durante o processo de triagem os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em língua inglesa: “Hypoxic-Ischemic Encephalopathy”; “Induced hypothermia”; “Child mortality”; “Neurodevelopmental disorder”. Utilizou-se o operador booleano (AND) para realizar combinações entre as palavras em cada base de dados pesquisada.

Foram incluídos artigos de ensaios clínicos randomizados, disponíveis na íntegra, nos idiomas português ou inglês, publicados entre os anos de 2012 e 2022, cuja a população alvo fosse composta por RNs de ambos os sexos, diagnosticados com hipóxia neonatal ou EHI, que realizaram o tratamento com HT. Ademais, foram selecionados artigos que enfatizaram os desfechos de mortalidade e de neurodesenvolvimento no período da alta até a primeira infância.

Foram excluídos artigos fora da temática proposta, que utilizavam para comparação mais de um método de HT, assim como, artigos que tratavam de analisar outras variáveis cujos objetivos não eram condizentes com a pesquisa. Além disso, foram excluídos artigos de revisão, dissertações, teses, resumos, anais e editoriais, bem como, artigos publicados em periódicos que não apresentavam fator de impacto e estudos duplicados.

Inicialmente foi realizada uma leitura cautelosa do título e do resumo dos artigos encontrados. Os estudos que atenderam os critérios de inclusão e exclusão foram lidos na íntegra, em seguida foram analisados os fatores de impacto dos periódicos, no qual os artigos selecionados foram publicados.

Quatro pesquisadores independentes realizaram o processo de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Durante a extração dos dados, não houve divergência entre os revisores no que se refere a inclusão dos artigos selecionados na amostra final. Dessa maneira, todos os autores entraram em consenso e concordaram que os estudos inclusos nesta pesquisa atendiam os elementos necessários para responder à pergunta norteadora elaborada.

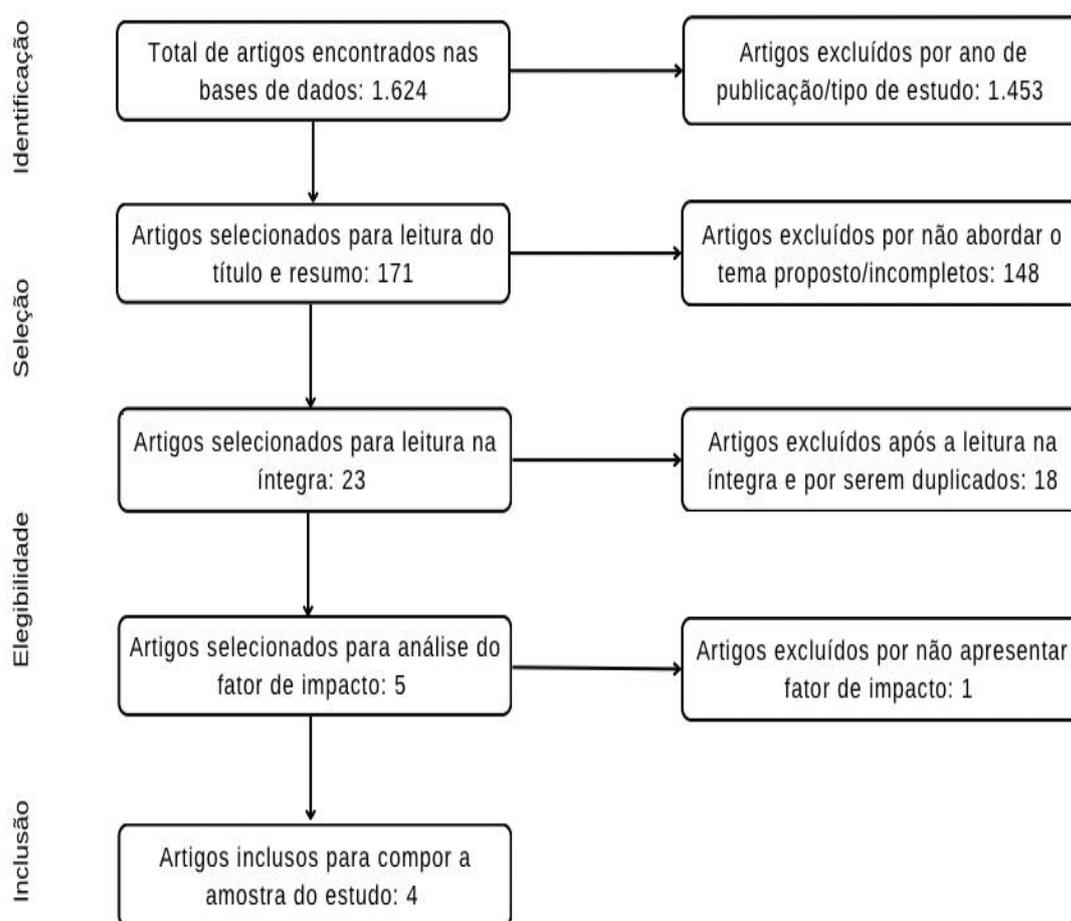
Por fim, com o intuito de atenuar os impactos dos erros recorrentes nos estudos de ensaios clínicos randomizados, foi realizado a avaliação do risco de vies das pesquisas selecionadas. Para isso, utilizou-se a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions), a qual é estruturada em 7 domínios, entre eles temos: Vies devido a confusão, vies na seleção de participantes para o estudo; vies na classificação das intervenções; vies devido a desvios das intervenções pretendidas; vies devido a dados ausentes; vies na mensuração dos resultados e vies na seleção do resultado relatado. Dessa forma, podem ser julgados em baixo risco de vies, moderado risco de vies, sério risco de vies, crítico risco de vies e sem informação. Ademais, o fator de impacto dos periódicos científicos indexados referentes aos estudos selecionados também foram analisados (Sterne, et al., 2016).

3. Resultados

De forma geral, foram encontrados inicialmente 1.624 artigos utilizando os DeCS previamente estabelecidos, a partir da pesquisa nas plataformas de dados: PubMed (n=836), Cochrane (n=92), Lilacs (n=8) e BVS (n=688). Desses, 1.453 artigos foram excluídos por ano de publicação e tipo de estudo, além disso, após a leitura do título e do resumo, 148 artigos foram excluídos por não abordar o tema proposto e/ou não estarem disponíveis na íntegra. Após a leitura completa e análise dos artigos duplicados, foram excluídos 18 estudos, em seguida, ao analisar o fator de impacto, 1 artigo foi excluído da amostra final. Por fim, apenas 4 ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura científica foram selecionados para compor a amostra desse estudo.

As etapas deste processo estão descritas na forma de um fluxograma (Figura 1) que foi elaborado pela metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), a qual é reconhecida por ser uma ferramenta útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas, ponderando a qualidade dos estudos encontrados (Moher, et al., 2015).

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Ademais, os autores extraíram as seguintes características dos estudos incluídos: autor, ano de publicação, relação entre o grupo hipotermia e o grupo controle, método de hipotermia, temperatura alvo, período de tratamento, desfechos analisados e tempo de acompanhamento, esses dados foram descritos no Quadro 1 para posterior análise crítica.

Quadro 1 - Características dos artigos selecionados.

Autor/Ano	Relação grupo hipotermia e grupo controle	Método de hipotermia	Temperatura alvo da hipotermia (°C)	Período de hipotermia (Horas)	Desfechos	Período de acompanhamento
Bharad & Bhat (2012)	54:53	Sistêmico	33-34°C	72 Horas	Mortalidade e estado do desenvolvimento neurológico	6 meses
Sun et al. (2012)	23:27	Seletivo da cabeça	34-35°C	72 Horas	Mortalidade e estado do desenvolvimento neurológico somado ao nível de proteína NSE e S-100	12 meses
Catherine et al. (2020)	78:84	Sistêmico	33-34°C	72 Horas	Mortalidade e estado do desenvolvimento neurológico	18 meses
Gane et al. (2014)	60:60	Sistêmico	33-34°C	72 Horas	Mortalidade e estado do desenvolvimento neurológico somado ao dano do DNA	12 meses

Fonte: Autoria própria.

Em síntese, como demonstrado na Quadro 2, os autores pontuaram os principais resultados dos estudos selecionados, analisando as seguintes variáveis: título do artigo, autor, ano de publicação, fator de impacto, instrumentos de comparação e os principais resultados encontrados.

Quadro 2 - Principais resultados dos artigos selecionados.

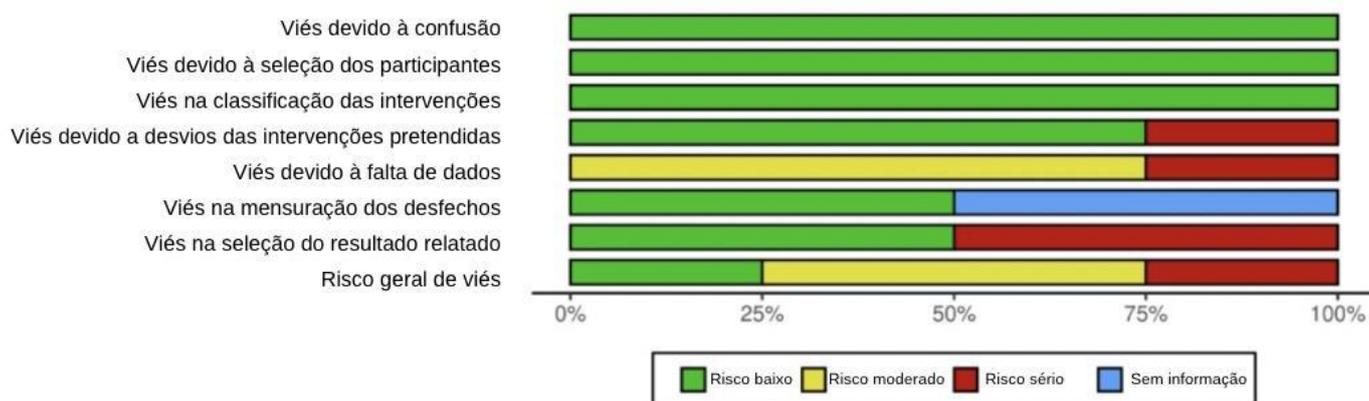
Título	Autor/Ano	Fator de impacto	Instrumentos de comparação	Resultados
Therapeutic Hypothermia Using Gel Packs for Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in Resource-limited Settings: a Randomized Controlled Trial	Bharad & Bhat (2012)	1.794	O estado neurológico foi avaliado utilizando o exame de Amiel Tison. Os eventos adversos e as complicações de curto prazo foram analisadas até a alta. A taxa de mortalidade e o nível de neurodesenvolvimento foram avaliados pela Baroda Developmental Screening Test aos 6 meses.	Não houve diferenças significativas nas características maternas e neonatais entre os grupos. O grupo hipotermia obteve um estado neurológico melhor na alta, e não houve diferença significativa nos eventos adversos e complicações. A taxa de mortalidade no grupo hipotermia foi inferior, e o atraso no neurodesenvolvimento no grupo hipotermia foi significativamente menor, visto que os escores de desenvolvimento da Baroda Developmental Screening Test foram maiores no grupo hipotermia.
Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage	Sun et al. (2012)	4.056	Os níveis de proteína NSE e S-100 foram medidos pelo líquido cefalorraquidiano às 72 horas após o tratamento, os neurotransmissores de aminoácidos também foram medidos. Aos 12 meses, foi verificado a taxa de mortalidade e realizado a avaliação do neurodesenvolvimento por meio do Índice de Desenvolvimento Mental (IDM) e do Índice de Desenvolvimento Físico (IDF) calculados pelo Bayley Scales of Infant and Toddler Development TM III.	Não houve diferenças significativas nas características neonatais. Os valores de NSE e S-100 foram menores no grupo hipotermia, não havendo diferenças significativas nos níveis de neurotransmissores de aminoácidos. Todos do grupo hipotermia sobreviveram e uma criança do grupo controle morreu. Dois bebês do grupo hipotermia e três bebês do grupo controle tiveram paralisia cerebral. Houve uma diferença significativa na avaliação do neurodesenvolvimento, e o grupo hipotermia obteve melhores resultados no IDM e IDF.
Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Randomized Controlled Trial	Catherine et al. (2020)	3.976	Aos 18 meses, foi verificado a taxa de mortalidade e realizado a avaliação do neurodesenvolvimento por meio do exame de Amiel-Tison e pela Escala de Avaliação do Desenvolvimento para Bebês Indianos.	As características maternas e neonatais basais nos dois grupos foram semelhantes. Houve significativamente mais sobreviventes sem sequelas neurológicas com hipotermia em comparação com normotermia.
Effect of Therapeutic Hypothermia on DNA Damage and Neurodevelopmental Outcome among Term Neonates with Perinatal Asphyxia: A Randomized Controlled Trial	Gane et al. (2014)	1.794	Análise do dano oxidativo do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e da 8-hidroxi2-desoxiguanosina (8-OHdG), realizado por meio da coleta de sangue às 36h e 72h. Aos 12 meses, foi verificado a taxa de mortalidade e realizado a avaliação do neurodesenvolvimento por meio da Escala de Avaliação do Desenvolvimento para Bebês Indianos (DASII).	Mostrou que o DNA e 8-OHdG foram significativamente menores no grupo hipotermia do que no grupo controle. A taxa de letalidade no grupo controle foi maior (13,8%) em relação ao grupo hipotermia (7%), no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. A proporção de pacientes com atraso no desenvolvimento foi significativamente menor no grupo hipotermia (9,43%) do que no grupo controle (36%).

Fonte: Autoria própria.

Por fim, foi analisado a qualidade metodológica dos estudos incluídos, utilizando uma ferramenta da Colaboração Cochrane para análise do risco de viés (ROBINS-I). Os domínios de viés devido a confusão, viés na seleção de participantes para o estudo e viés na classificação das intervenções, foram julgados de forma unânime com baixo risco de viés em todos os estudos incluídos. Com relação ao domínio de viés de desvios de intervenções pretendidas, 25% dos estudos pontuaram com sério risco de viés e 75% com baixo risco de viés. Quando analisado o quinto domínio descrito pela ferramenta, 75% dos estudos pontuaram com moderado risco, e apenas 25% dos estudos foram classificados com sério risco de viés. Nessa mesma perspectiva, ao ser analisado a presença de viés na mensuração dos desfechos, foi observado uma variação entre baixo risco

(50%) e sem informação (50%), enquanto no viés de seleção do resultado relatado, 50% dos artigos apresentou baixo risco de viés e 50% apresentou sério risco de viés. Nenhum dos artigos incluídos na amostra final deste estudo foi classificado com risco crítico de viés quando avaliados os 7 domínios propostos pela ROBINS-I, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Análise de Risco de Viés utilizando a ferramenta ROBINS-I.



Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

Segundo a Sociedade Catarinense de Pediatria (2017), um em cada dez RNs necessitam de ajuda para respirar ao nascer, essa intervenção precisa ser iniciada nos primeiros 60 segundos de vida, conhecido como “Minuto de Ouro”, visto que os riscos de morte ou morbidade aumentam em 16% a cada 30 segundos de atraso para iniciar a ventilação após o nascimento. Entretanto, a EHI é uma síndrome neurológica ocasionada por uma asfíxia grave nos primeiros minutos de vida, essa asfíxia gera lesões no cérebro do RN que repercutirão no desenvolvimento de déficits neurológicos visíveis durante a primeira infância, predispondo o paciente a piores desfechos a longo prazo (Moral, et al., 2019).

O desenvolvimento infantil é um processo maturacional e interativo, sendo responsável pela aquisição de habilidades perceptivas, motoras, cognitivas e de autorregulação, a aquisição dessas habilidades depende do desenvolvimento cerebral estabelecido entre a pré-concepção e a primeira infância (Black, et al., 2017). No entanto, sabe-se que RNs acometidos com EHI sofrem um processo de excitotoxicidade que culmina em apoptose neuronal e morte irreversível das células do neurônio (Torres, et al., 2019). Dessa forma, dependendo da extensão da lesão, esses RNs podem desenvolver deficiências permanentes diagnosticadas ao longo dos primeiros anos de vida, como distúrbios comportamentais, paralisia cerebral, déficits cognitivos, de atenção, de aprendizagem ou hiperatividade (Takazono & Golin, 2012).

Fisiologicamente, a HT atua por meio de mecanismos de neuroproteção, como a inibição da cascata inflamatória, redução da produção de espécies reativas de oxigênio e redução da taxa metabólica. Dessa maneira, estudos demonstram que a HT reduz a lesão cerebral, melhorando os desfechos neurológicos em RNs com EHI (Silveira & Procyanoy, 2015). Em uma pesquisa realizada por Guillet, et al. (2012), concluiu-se que os resultados do neurodesenvolvimento de 18 a 22 meses, predizem os resultados funcionais aos 7 e 8 anos de idade em sobreviventes acometidos por EHI que utilizaram a HT. Somado a isso, o mesmo estudo evidenciou que um resultado favorável na primeira infância está associado a resultados funcionais normais na idade escolar.

Demonstrando os bons resultados da utilização da HT nos aspectos do neurodesenvolvimento em pacientes acometidos com EHI, um estudo realizado por Sun, et al. (2012) evidenciou que a HT provocou uma diferença significativa na

avaliação do neurodesenvolvimento aos 12 meses, visto que os RNs tratados com essa terapia obtiveram melhores resultados a partir da análise do índice de desenvolvimento mental e do índice de desenvolvimento físico calculados pelo Bayley Scales of Infant and Toddler Development TM III (BSID-III), em comparação com o grupo controle tratado com normotermia.

Reconhecido mundialmente, criado em 1969, a escala Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) é uma ferramenta utilizada para diagnosticar atrasos no desenvolvimento ao longo da primeira infância, atualmente disponível em várias versões. O BSID-III avalia os cinco domínios do desenvolvimento em crianças de 1 e 42 meses de idade, esses são: cognição, linguagem, motor (grosso e fino), socioemocional e comportamento adaptativo. Ao final da aplicação da escala, o desenvolvimento da criança é classificado em um dos sete níveis: extremamente baixo, limítrofe, média baixa, média, média alta, superior ou muito superior (Madaschi, et al., 2016; Balasundaram & Avulakunta, 2022).

Na mesma perspectiva, o estudo realizado por Bharad & Bhat (2012) constatou que os RNs com EHI que utilizaram a HT obtiveram um estado neurológico melhor na alta a partir do exame de Amiel Tison. Esse instrumento, é composto por 35 itens que se referem a 10 domínios, entre eles temos: avaliação do crânio, sucção alimentar, funções neurossensoriais, atividade motora espontânea, tônus musculares passivo, atividade motora axial, reflexos primitivos, palato e língua, adaptação às manipulações durante a avaliação, condições médicas e condições desfavoráveis durante a avaliação. Sua interpretação é baseada na individualização progressiva de dois sistemas distintos de controle motor: o subcorticoespinal e o corticoespinal, podendo ser utilizada em crianças até o final da primeira infância (Ono, et al., 2011).

Além disso, o mesmo estudo concluiu que o grupo que utilizou a HT obteve resultados significativamente menores no atraso do desenvolvimento neurológico aos 6 meses, resultando em melhores escores no Baroda Developmental Screening Test (BDST) (Bharad & Bhat, 2012). Esse teste foi desenvolvido em 1983 em Baroda na Índia, visando a prevenção e detecção precoce de deficiências infantis para uma adequada intervenção. Esta ferramenta contém 54 itens extraídos do BSID, sendo aplicável em crianças de 0 a 30 meses de idade (Kishore, et al., 2018).

Tais evidências convergem com o estudo realizado por Catherine, et al., (2020) que avaliou RNs a termo com EHI moderada a grave por meio do exame de Amiel-Tison e pela Escala de Avaliação do Desenvolvimento para Bebês Indianos (DASII), o estudo demonstrou que houve significativamente mais sobreviventes sem sequelas neurológicas aos 18 meses em RNs que utilizaram a HT. Da mesma maneira, Gane, et al., (2014), ao utilizar a DASII para a avaliação do neurodesenvolvimento, concluíram que a proporção de pacientes com atraso no desenvolvimento foi significativamente menor no grupo hipotermia em comparação com o grupo controle aos 12 meses.

No que se refere a DASII, esta escala é uma adaptação indiana do BSID, baseada nas normas de BDST, a qual consiste em 67 itens para a avaliação do desenvolvimento motor e 163 itens para a investigação do desenvolvimento mental. Seus scores são utilizados para distinguir os desfechos neurológicos normais e anormais, sendo uma das escalas mais utilizadas na Índia para crianças de 1 a 30 meses de idade (Madaan, et al., 2021).

Outro parâmetro de análise que evidencia os benefícios do emprego da HT é o índice de mortalidade durante a primeira infância, visto que, constitui um indicador importante na avaliação da saúde da população neonatal/pediátrica. Dessa forma, o acompanhamento das taxas de mortalidade representa um parâmetro que alerta a importância de investimentos no desenvolvimento de novas estratégias direcionadas à redução do risco de morte nessa faixa etária (França, et al., 2017). França et al. (2017) ao analisar as taxas de mortalidade e as principais causas de morte durante a infância no Brasil, entre os anos de 1990 e 2015, concluíram que a asfixia neonatal durante o trabalho de parto está entre as primeiras do ranking.

Na falta de intervenções para melhorar o prognóstico e reduzir as taxas de mortalidade de RNs que sofreram com asfixia neonatal, o entusiasmo clínico por um novo tratamento torna-se compreensível (Edwards, et al., 2010). Apenas na última década começaram a surgir evidências acerca das consequências da utilização da HT como tratamento em pacientes

com EHI, tais evidências demonstram resultados coincidentes e conflitantes acerca do seu impacto nas taxas de mortalidade infantil (Abate, et al., 2021; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2021).

Corroborando com tais achados, o estudo de Catherine, et al., (2020) que acompanhou até os 18 meses o efeito da HT em crianças acometidas com EHI, encontrou diferenças significativas ao comparar as taxas de mortalidade entre os grupos, com presença de mais sobreviventes no grupo hipotermia em comparação com o grupo normotermia. Nessa mesma linha de raciocínio, Bharad & Bhat (2012) realizaram um estudo com 107 RNs nos estágios 2 e 3 de EHI, e randomizaram esses pacientes em grupo hipotermia e grupo controle, dessa maneira, verificaram que a taxa de mortalidade no grupo hipotermia foi inferior em comparação com a do grupo normotermia.

Em contrapartida, Sun, et al., (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado com bebês diagnosticados com EHI, e aos 12 meses foi verificada a taxa de mortalidade. Em sua amostra, todas as crianças do grupo hipotermia sobreviveram e apenas uma criança do grupo controle morreu, evidenciando poucas diferenças significativas. Aliado a isso, Gane, et al., (2014) analisaram a taxa de mortalidade em bebês com idade gestacional de 37 semanas com evidência de EHI, e verificaram que ao completar 1 ano de idade a taxa de letalidade no grupo controle foi maior em relação ao grupo hipotermia, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Além dos desfechos neurológicos e de mortalidade, Sun, et al., (2012) constataram em seu estudo que a HT estava associada à diminuição dos níveis de proteínas NSE e S-100 no líquido cefalorraquidiano, além disso, concluíram que os níveis dessas proteínas estão associados aos resultados do neurodesenvolvimento, contribuindo para o entendimento dos mecanismos neuroprotetores da HT. Somado a isso, Gane, et al., (2014) em seu estudo concluíram que a utilização da HT é capaz de reduzir o dano ao Ácido Desoxirribonucléico (DNA) que é induzido pelo estresse oxidativo provocado pela EHI. Dessa forma, este estudo enfatizou os efeitos positivos dos mecanismos neuroprotetores da HT, proporcionando melhores resultados no neurodesenvolvimento desses bebês aos 12 meses.

Apesar da importância da temática para a realidade atual, este estudo apresenta algumas limitações a serem preenchidas em pesquisas futuras, visto que poucos estudos experimentais randomizados com boa qualidade metodológica, publicados em periódicos com elevado fator de impacto estão disponíveis acerca deste assunto. Além disso, para que seja viável a validação da eficácia de intervenção, os autores deste estudo tiveram a preocupação de afastar os princípios do viés de confusão, por esse motivo, foram incluídos poucos artigos na amostra final, visto que a minoria dos estudos atuais relacionava o grupo tratado com HT com um grupo placebo.

5. Conclusão

Nota-se que a HT é um método de tratamento com evidências positivas, com grande impacto nos desfechos de mortalidade e neurodesenvolvimento durante a primeira infância. Evidenciou-se por meio desta revisão sistemática que o efeito neuroprotetor da HT é capaz de reduzir a presença de sequelas neurológicas e de diminuir as taxas de mortalidade na população pediátrica/neonatal acometida pela EHI.

Diante dos achados expostos, o presente estudo contou com a presença de algumas limitações a serem preenchidas em pesquisas futuras, dessa forma, faz-se necessário a realização de novos estudos experimentais randomizados, com relativo tamanho amostral e confiabilidade metodológica, visando melhores evidências e contribuições acerca da temática abordada.

Referências

Abate, B. B., Bimerew, M., Gebremichael, B., Mengesha Kassie, A., Kassaw, M., Gebremeskel, T., & Bayih, W.A. (2021). Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and metaanalysis of randomized control trials. *PLoS One*, 25;16(2). doi:10.1371/journal.pone.0247229.

- Aker, K., Støen, R., Eikenes, L., Martinez-Biarge, M., Nakken, I., Håberg, A. K., Gibikote, S., & Thomas, N. (2020). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 105(4):405-411. doi:10.1136/archdischild-2019-317311.
- Balasundaram, P., & Avulakunta, I.D. (2022). Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. Rockville Pike, Estados Unidos: StatPearls.
- Bharadwaj, S.K., & Bhat, B.V. (2012). Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*, 58(5):382-8. doi:10.1093/tropej/fms005.
- Black, M. M., Walker, S. P., Fernald, L. C. H., Andersen, C. T., Digirolamo, A. M., Lu, C., McCoy, D. C., Fink, G., Shawar, Y. R., Shiffman, J., Devercelli, A. E., Wodon, Q. T., Vargas-Barón, E., & Grantham-Mcgregor, S. (2017). Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet*, 389(10064):77-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31389-7.
- Catherine, R. C., Ballambattu, V.B., Adhisivam, B., Bharadwaj, S.K., & Palanivel, C. (2021). Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.*, 29;67(1). doi:10.1093/tropej/fmaa073.
- Comitê Científico do Núcleo Ciência Pela Infância. (2014). O Impacto do Desenvolvimento na Primeira Infância sobre a Aprendizagem. Acessado em: 15 de novembro de 2022. Disponível em: https://www.mds.gov.br/webarquivos/arquivo/crianca_feliz/treinamento/multiplicadores_coordenadores/impacto_desenvolvimento_primeirainfancia_sobre_a_predizagem.pdf.
- Davidson, J. O., Gonzalez, F., Gressens, P., & Gunn, A. J. (2021). Update on mechanisms of the pathophysiology of neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 26(5):101267. doi:10.1016/j.siny.2021.101267.
- Drury, P. P., Bennet L., & Gunn, A.J. (2010). Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in fetal & Neonatal Medicine*, 15(5):287-92. doi:10.1016/j.siny.2010.05.005.
- Edwards, A.D., Brocklehurst, P., Gunn, A.J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy perinatal: synthesis and meta-analysis of study data. *BMJ*, 340:c363. doi:10.1136/bmj.c363.
- França, E. B., LanskyII, S., Rego, M. A. S., Malta, D. C., França, J. S., Teixeira, R., Porto, D., Almeida, M. F., Souza, M. F. M., Szwarcwald, C. L., Mooney, M., Naghavi, M., & Vasconcelos, A. M. N. (2017). Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 20(1):46-60. doi:10.1590/1980-5497201700050005.
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 23(1):183-184. doi:10.5123/S1679-49742014000100018.
- Gane, B.D., Bhat, V., Rao, R., Nandhakumar, S., Harichandrakumar, K.T., & Adhisivam, B. (2014). Effect of therapeutic hypothermia on DNA damage and neurodevelopmental outcome among term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.*, 60(2):134-40. doi:10.1093/tropej/fmt098.
- Goswami, I., Guillot, M., & Tam, E.W.Y. (2020). Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Semin Neurol*, 40(3):322-334. doi:10.1055/s-0040-1702939.
- Guillet, R., Edwards, A.D., Thoresen, M., Ferrero, D.M., Gluckman, P.D., Whitelaw, A., & Gunn, A.J. (2012). Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.*, 71(2):205-9. doi:10.1038/pr.2011.30.
- Harriman, T., Bradshaw, W.T., & Blake, S.M. (2017). The Use of Whole Body Cooling in the Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatal Netw*, 36(5):273-279. doi:10.1891/0730-0832.36.5.273.
- Kishore, M. T., Desai, G., Mahindru, P., Ragesh, G., Thippeswamy, H., Ganjekar, S., & Chandra, P. S. (2018). Baroda development screening test for infants in a perinatal psychiatry setting: A preliminary report from India. *Int J Health Allied Sci*, 7:246-9. doi:10.4103/ijhas.IJHAS_82_17.
- Madaan, P., Saini, L., & Sondhi, V. (2021). Development Assessment Scale for Indian Infants: A Systematic Review and Perspective on Dwindling Cutoffs. *Indian J Pediatr*, 88(9):918-920. doi:10.1007/s12098-021-03671-2.
- Madaschi, V., Mecca, T. P., Macedo, E. C., & Paula, C. S. (2016). Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development: Transcultural Adaptation and Psychometric Properties. *Paidéia*, 26 (64):189-197. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-43272664201606>.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, LA., & PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1): 1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- Moral, Y., Robertson, N.J., Goni-De-Cerio, F., & Alonso-Alconada, D. (2019). Hipoxia-Isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulacion terapéutica de la neurogênesis. *Rev Neurol*, 1;68(1):23-36. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rm.6801.2018255>.
- Ono, C. M., Bruck, I., Antoniuk, A. S., & Riechi, T. I. J. S. (2011). Valor preditivo de avaliação neurológica no desenvolvimento cognitivo de crianças nascidas pré-termo. *Bol. Psicol.*, 2011, 61(134): 93-102. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0006-59432011000100008.
- Papazian, O. (2018). Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *Medicina (B Aires)*, 78 Suppl 2:36-41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30199363/>.
- Rech, T.H., & Vieira, S.R.R. (2010). Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial. *Rev Bras Ter Intensiva*, 22(2):196-205. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015>.

Silveira, R.C., & Procianoy, R.S. (2015). Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de Pediatria*, 91(6 Suppl 1):S78-83. doi:10.1016/j.jpmed.2015.07.004.

Sociedade Brasileira de Pediatria. (2021). Hipotermia Terapêutica. Acessado em: 20 de novembro de 2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22568c-DocCient_-_Hipotermia_Terapeutica.pdf.

Sociedade Catarinense de Pediatria. (2017). Minuto de ouro. Acessado em: 21 de novembro de 2022. Disponível em: <http://www.scp.org.br/minuto-de-ouro/>.

Sousa, J. R., & Santos, S. C. M. (2020). Análise de conteúdo em pesquisa qualitativa: modo de pensar e de fazer. *Pesquisa e Debate em Educação*, 10 (2):1396 – 1416. doi: <https://doi.org/10.34019/2237-9444.2020.v10.31559>.

Sterne, J.A., Hernán, M.A., Reeves, B.C., Savović, J., Berkman, N.D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D.G., Ansari, M.T., Boutron, I., Carpenter, J.R., Chan, A.W., Churchill, R., Deeks, J.J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y.K., Pigott, T.D., Ramsay, C.R., Regidor, D., Rothstein, H.R., Sandhu, L., Santaguida, P.L., Schünemann, H.J., Shea, B., Shrier, I., Tugwell, P., Turner, L., Valentine, J.C., Waddington, H., Waters, E., Wells, G.A., Whiting, P.F., & Higgins, J.P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 12(355):i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.

Sun, J., Li, J., Cheng, G., Sha, B., & Zhou, W. (2012). Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr.*, 101(8):e316-20. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02679.

Takazono, P.S., & Golin, O. G. (2012). Asfixia Perinatal: Repercussões Neurológicas e Detecção Precoce. *Rev Neurocienc*, 1(21):108-117. doi:10.34024/rnc.2013.

Torres, A. R., Naranjo, J. D., Salvador, C., Mora, M., Papazian, O. (2019). Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia, um problema global. *Medicina (B. Aires)*, 79(supl.3): 15-19. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76