

## **Neuroproteção na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: Revisão de literatura**

### **Neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Literature review**

### **Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal: Revisión de la literatura**

Recebido: 23/04/2024 | Revisado: 01/05/2024 | Aceitado: 02/05/2024 | Publicado: 04/05/2024

#### **Vinicius Thomaz Pignatari**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5404-2281>  
Faculdade Santa Marcelina, Brasil  
E-mail: [vinipignatari09@gmail.com](mailto:vinipignatari09@gmail.com)

#### **Giulia Figueira Moura**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1257-2334>  
Universidade Salvador, Brasil  
E-mail: [giuliamouraf4@gmail.com](mailto:giuliamouraf4@gmail.com)

#### **Guilherme Kazama Tsujigushi**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7359-2383>  
Faculdade Santa Marcelina, Brasil  
E-mail: [bagswelled@gmail.com](mailto:bagswelled@gmail.com)

#### **Bruna Farinelli Moreto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6752-9830>  
Universidade Nove de Julho, Brasil  
E-mail: [brumoreto@outlook.com](mailto:brumoreto@outlook.com)

#### **Tiffany Mie Botelho Sugui**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1993-2113>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: [tiffany@sugui.com.br](mailto:tiffany@sugui.com.br)

#### **Maria Eduarda Valotto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5135-5519>  
Centro Universitário Cesumar, Brasil  
E-mail: [mariaeduardavalotto@gmail.com](mailto:mariaeduardavalotto@gmail.com)

#### **Luiza Vasconcelos Ramos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2984-7790>  
Faculdade de Medicina de Jundiaí, Brasil  
E-mail: [ra1901134@g.fmj.br](mailto:ra1901134@g.fmj.br)

#### **Priscila Gomes Silva Serpa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-5434>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [priscilagomess91@outlook.com](mailto:priscilagomess91@outlook.com)

#### **Kennia Carreiro Lima Fonseca**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-6884>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [kenniaclfonseca@gmail.com](mailto:kenniaclfonseca@gmail.com)

#### **Jadivardi Coelho Costa Segundo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5375-3165>  
Universidade Ceuma, Brasil  
E-mail: [jadivardisegundo1@gmail.com](mailto:jadivardisegundo1@gmail.com)

#### **Isabella Melo Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2514-9277>  
Centro Universitário UNIFACID Wyden, Brasil  
E-mail: [isabellamelosoares@gmail.com](mailto:isabellamelosoares@gmail.com)

#### **Douglas Dos Santos Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9459-1961>  
Universidade Nove de Julho, Brasil  
E-mail: [dougl2020@icloud.com](mailto:dougl2020@icloud.com)

#### **Enayle Amanda Nascimento Turra**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8008-0305>  
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil  
E-mail: [enayleamanda@gmail.com](mailto:enayleamanda@gmail.com)

#### **Thifany Koptian**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1454-1893>  
Universidade Nove de Julho, Brasil  
E-mail: [Thifanykoptian@hotmail.com](mailto:Thifanykoptian@hotmail.com)

#### **Carolina Laperuta Pauletti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-132X>  
Faculdade Santa Marcelina, Brasil  
E-mail: [carolinapauletti2018@icloud.com](mailto:carolinapauletti2018@icloud.com)

### Resumo

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome neurológica que varia em gravidade devido à isquemia no recém-nascido. Os sintomas incluem perda de consciência, diminuição dos movimentos, tônus muscular e reflexos, e em casos graves, convulsões. A hipotermia terapêutica (HT) é uma estratégia de tratamento agora amplamente adotada em países de alta renda, demonstrando que melhorar o neurodesenvolvimento é possível através de práticas clínicas. O presente artigo tem como objetivo analisar as características intrínsecas da encefalopatia hipóxico-isquêmica, assim como fisiopatologia e medidas terapêuticas. A metodologia do estudo consiste em uma revisão integrativa. Portanto, o desenvolvimento de pesquisas sobre a fisiopatologia e tratamento da doença para determinar novas terapêuticas é fundamental, trazendo menos sequelas futuras e melhor prognóstico neurológico para pacientes com esse quadro.

**Palavras-chave:** Encefalopatia; Neonatal; Neuroproteção; Hipóxia.

### Abstract

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a neurological syndrome that varies in severity due to ischemia in the newborn. Symptoms include loss of consciousness, decreased movement, muscle tone and reflexes, and in severe cases, seizures. Therapeutic hypothermia (TH) is a treatment strategy now widely adopted in high-income countries, demonstrating that improving neurodevelopment is possible through clinical practices. The present article aims to analyze the intrinsic characteristics of hypoxic-ischemic encephalopathy, as well as pathophysiology and therapeutic measures. The study methodology consists of an integrative review. Therefore, the development of research on the pathophysiology and treatment of the disease to determine new therapies is essential, bringing fewer future sequelae and a better neurological prognosis for patients with this condition.

**Keywords:** Encephalopathy; Neonatal; Neuroprotection; Hypoxia.

### Resumen

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome neurológico que varía en gravedad debido a la isquemia en el recién nacido. Los síntomas incluyen pérdida del conocimiento, disminución del movimiento, tono muscular y reflejos y, en casos graves, convulsiones. La hipotermia terapéutica (HT) es una estrategia de tratamiento ahora ampliamente adoptada en los países de altos ingresos, lo que demuestra que es posible mejorar el neurodesarrollo a través de prácticas clínicas. El presente artículo tiene como objetivo analizar las características intrínsecas de la encefalopatía hipóxico-isquémica, así como su fisiopatología y medidas terapéuticas. La metodología del estudio consiste en una revisión integradora. Por ello, es fundamental el desarrollo de investigaciones sobre la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad para determinar nuevas terapias que traigan menos secuelas futuras y un mejor pronóstico neurológico para los pacientes con esta patología.

**Palabras clave:** Encefalopatía; Neonatal; Neuroprotección; Hipoxia.

## 1. Introdução

A asfixia perinatal acontece quando o recém-nascido perde oxigenação durante o nascimento, seja antes, durante ou logo após o parto. No Brasil, cerca de 20 mil crianças sofrem disso a cada ano. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a terceira maior causa de morte neonatal, representando 23% dos óbitos de recém-nascidos globalmente, e é uma das principais causas de lesão cerebral permanente em bebês nascidos entre 37 e 42 semanas de gestação (Cruz et al., 2010).

Aproximadamente 10% dos recém-nascidos e mais de 60% dos prematuros necessitam de ventilação pulmonar na sala de parto, conforme a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Quando essa intervenção é realizada corretamente por profissionais capacitados, durante o primeiro minuto de vida, a maioria dos bebês se recupera. A asfixia perinatal afeta todas as classes sociais e pode levar a sequelas neurológicas como paralisia cerebral, deficiência cognitiva, cegueira e surdez (Cruz et al., 2010).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome neurológica que varia em gravidade devido à isquemia no recém-nascido. Os sintomas incluem perda de consciência, diminuição dos movimentos, tônus muscular e reflexos, e em casos graves, convulsões. A EHI é um problema global, com uma incidência estimada entre 1,5 e 2,0 por 1.000 nascidos vivos. Cerca de 0,75 milhão de bebês em todo o mundo sofrem de EHI moderada ou grave a cada ano, resultando em aproximadamente 400.000 bebês com comprometimento do desenvolvimento neurológico (Victor et al., 2022).

A hipotermia terapêutica (HT) é uma estratégia de tratamento agora amplamente adotada em países de alta renda,

demonstrando que melhorar o neurodesenvolvimento é possível através de práticas clínicas. Estudos mostram que a HT reduziu significativamente o risco de morte ou deficiência grave de desenvolvimento neurológico em bebês de 18 meses de idade. No entanto, mesmo com a HT, bebês com EHI moderada ou grave ainda enfrentam complicações devastadoras, incluindo mortalidade, comprometimento cognitivo, paralisia cerebral, epilepsia e deficiência visual cortical (Victor et al., 2022).

A HT requer um alto nível de suporte de cuidados intensivos, o que pode ser um desafio em países de baixa e média renda. Além disso, em casos de infecção ou inflamação, a HT pode ser ineficaz ou até prejudicial.

O presente artigo tem como objetivo analisar as características intrínsecas da encefalopatia hipóxico-isquêmica, assim como fisiopatologia e medidas terapêuticas.

## 2. Metodologia

O presente artigo se traduz em uma revisão de literatura integrativa que viabiliza a sistematização e análise das publicações com o intuito de melhorar o conhecimento a respeito da problemática (Neto et al., 2016). Pela metodologia integrativa é possível realizar um resumo dos trabalhos publicados nas bases de dados com objetivo de proporcionar a aplicabilidade em resultados para estudos futuros (Souza, et al. 2010).

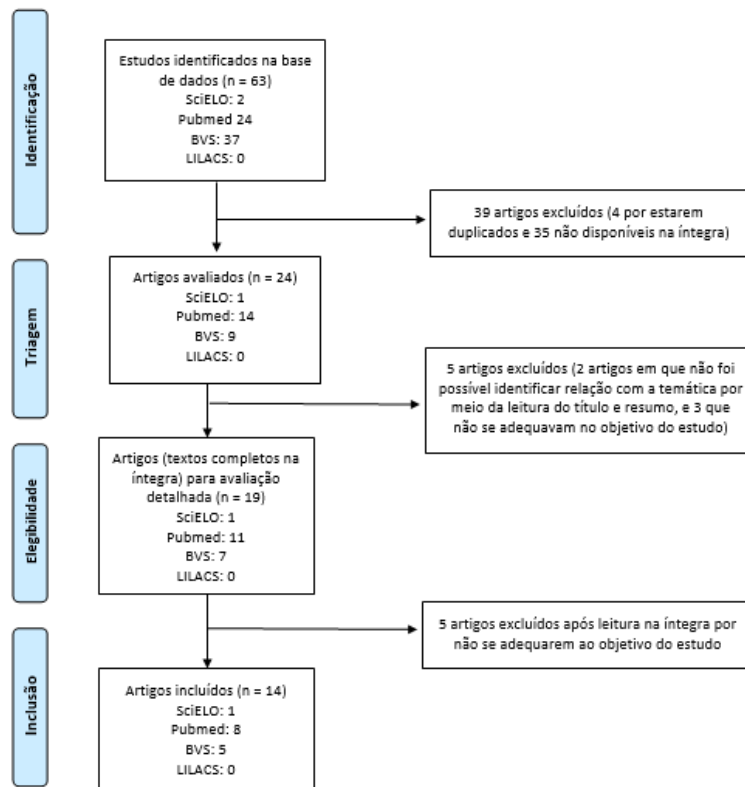
A revisão integrativa pode ser “incorporada às pesquisas realizadas em outras áreas do saber, além das áreas da saúde e da educação”, pois viabiliza a sistematização do conhecimento científico em que o pesquisador detalha a problemática, analisando a evolução do tema revelando oportunidades de pesquisa (Anima, 2014; Botelho et al., 2011). Por se basear no rigor científico exigido para outras abordagens de pesquisa, representa mais um recurso para a construção do conhecimento e dada a sua natureza, pode subsidiar o desenvolvimento e precisão da prática clínica e consequentes intervenções que resultem na segurança do paciente (Crossetti, 2012).

Para uma série de questões da pesquisa, uma revisão da literatura pode ser a melhor ferramenta metodológica para fornecer respostas (Snyder, 2019).

A proposta de Bardin (1977) foi utilizado nesse estudo, ao qual determina a realização do estudo em seis etapas: 1. Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2. Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, amostragens e busca na literatura; 3. Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; 4. Avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Souza et al., 2010).

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados Pubmed, LILACS, BVS, SciELO e análise de material didático sobre a temática de neuropediatria, mais especificamente Neuroproteção em encefalopatia hipóxico-isquêmica. Foram utilizados os descritores: Encephalopathy; Neuroprotection; Hypothermia.

**Figura 1** - Autoria própria.



Fonte: Autores.

Os critérios de inclusão são: artigos em português e inglês; publicados no período de 2000 a 2023, disponíveis de forma gratuita e que abordam as temáticas propostas no presente trabalho, estudos do tipo revisão e metanálise disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão são: artigos duplicados, na forma de resumo, que não se relacionam com a proposta e que não atendem aos demais critérios de inclusão.

Os resultados foram divididos em categorias abordando a fisiopatologia, quadro clínico e as diferentes técnicas de neuroproteção (hipotermia terapêutica, eritropoetina, melatonina, canabidiol, exenatida e alopurinol).

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtrações realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, o material selecionado para ser analisado ou discutido sobre o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, constituindo-se então em um material que possibilita ao leitor ter mais conhecimento sobre o estado atual dos estudos realizados conforme os critérios de seleção.

**Quadro 1** - Autoria própria.

Título do artigo	Periódico	País de publicação	Idioma	Ano
Allopurinol: Old Drug, New Indication in Neonates?	Bentham Science	Inglaterra	Inglês	2018
Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease	Biomolecules	Romenia	Inglês	2020
Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos	Journal of Human Growth and Development	Brasil	Português	2010
Neurobiology of Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Brain	Pediatric Research	Estados Unidos	Inglês	2001
Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa	Revista Enfermagem UERJ	Brasil	Português	2020

Eficácia terapêutica do exenatide no tratamento da doença de Parkinson	Revista de Ciências Médicas e Biológicas	Brasil	Português	2023
Cannabidiol for the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury	Front Pharmacol	Espanha	Inglês	2021
Erythropoietin and Erythropoietin Receptors in Human CNS Neurons, Astrocytes, Microglia, and Oligodendrocytes Grown in Culture	Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	Estados Unidos	Inglês	2001
Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: Role of 5HT1A and CB2 receptors	Neurofarmacologia	Espanha	Inglês	2013
Hypoxic-ischemic syndrome	Jornal de Pediatria	Brasil	Português	2001
Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy	Brain	Estados Unidos	Inglês	2018
Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders	Bentham Science	Estados Unidos	Inglês	2020
New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	European Journal of Pediatrics	Inglaterra	Inglês	2021
Reduced Functional Deficits, Neuroinflammation, and Secondary Tissue Damage after Treatment of Stroke by Nonerythropoietic Erythropoietin Derivatives	Sage Journal	Estados Unidos	Inglês	2007

Fonte: Autores.

### 3. Resultados

#### 3.1 Fisiopatologia

As mudanças fisiopatológicas resultantes da Síndrome Hipóxico-Isquêmica (SHI) estão centradas nos aspectos sistêmicos e celulares. A asfixia provoca uma redistribuição do débito cardíaco, visando preservar a perfusão do Sistema Nervoso Central, do coração e das glândulas adrenais. Isso leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo nos tecidos periféricos, vísceras abdominais e pulmões, em detrimento dos órgãos nobres. Entretanto, quando o processo hipóxico-isquêmico é muito intenso e extremamente grave, esse mecanismo compensatório é insuficiente, surgindo manifestações clínicas decorrentes de suas disfunções (Procianoy et al., 2001).

A nível celular, há um suprimento inadequado de oxigênio. As células necessitam sintetizar continuamente ATP para manter sua integridade e função. A síntese de ATP depende das reações de oxi-redução que ocorrem a nível mitocondrial. A falta de oxigênio leva a uma diminuição na síntese de ATP celular. A energia disponível não é mais capaz de manter a bomba da membrana celular, fundamental para manter o gradiente normal de íons. Posteriormente, com a retomada do fornecimento de oxigênio à mitocôndria, há a formação excessiva de substâncias oxidantes, que também causam lesões teciduais. O aumento das substâncias oxidantes provoca peroxidação dos ácidos graxos poli-insaturados da membrana celular, alteração de todos os aminoácidos intracelulares, especialmente tirosina, histidina, fenilalanina, metionina e cisteína, e oxidação de ácidos nucléicos celulares (Procianoy et al., 2001; Johnston et al., 2001).

A morte celular nervosa e dá a partir de necrose ou apoptose. Na necrose, há edema, rotura das membranas celulares e uma reação inflamatória intensa por um insulto intenso e de curta duração. A apoptose é provocada por insultos menores e longos em que ocorre morte celular progressivamente pela redução do núcleo e do citoplasma, condensação da cromatina e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA), cujo processo é ativado por endonucleases. Portanto, a apoptose pode ocorrer nas formas mais leves de dano isquêmico, enquanto a necrose predomina nas formas mais intensas (Procianoy et al., 2001).

Durante a hipóxia-isquemia, inicialmente, ocorre uma inativação sináptica como resposta adaptativa. É reversível e precede uma redução significativa no fornecimento cerebral de fosfatos de alta energia. Quando a lesão se torna irreversível, por falta de energia para manter as bombas ATPase dependentes, ocorre a liberação de neurotransmissores, incluindo glutamato.

O ácido glutâmico, o maior aminoácido excitatório no cérebro, é citotóxico para as células neuronais. Os neurônios que liberam glutamato são ativados durante o evento hipóxico pela entrada de cálcio na célula e pela despolarização dessas células. Paralelamente, ocorre a redução da ATPase-glutamato dependente na membrana pré-sináptica, contribuindo para a manutenção de concentrações elevadas de glutamato extracelular, mantendo um estímulo prolongado deste receptor. A ação dos aminoácidos excitatórios, como glutamato e aspartato, é mediada por vários subtipos de receptores, principalmente N-metil-D-aspartato (NMDA) e amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiônico (AMPA). O receptor NMDA parece ser essencial para os mecanismos de lesão cerebral hipóxico-isquêmica; apresenta sítios modulatórios para exercer um influxo altamente regulado de cálcio pelos canais iônicos. É necessária a ativação simultânea de NMDA e receptores da glicina, um co-agonista, além da liberação do bloqueio de canais iônicos magnésio-dependente para o cálcio passar através do canal (Johnston et al., 2001).

O acúmulo de cálcio citosólico é o principal fator entre as múltiplas lesões e a cascata de eventos irreversíveis que causam a morte celular induzida pela hipóxia-isquemia e reperfusão. O cálcio ativa enzimas degradativas, tais como endonucleases, proteases e fosfolipases (Johnston et al., 2001).

O cálcio aumentado no espaço intracelular pode iniciar vários eventos bioquímicos com geração de radicais livres, que correspondem à ativação de fosfolipase A2, causando uma maior geração de radicais livres pelas vias da ciclooxigenase e lipoxigenase; ativação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que promove a formação de peroxinitrito e geração de radicais livres; ativação de proteases, que convertem xantina desidrogenase em xantina oxidase, gerando radicais livres; ativação de fosfolipase C, que resulta no aumento dos estoques de cálcio intracelular. A geração de radicais livres pode acionar a liberação de quantidades adicionais de aminoácidos neurotransmissores excitatórios, e pode influenciar também a ativação do receptor NMDA (Procianoy et al., 2001; Johnston et al., 2001).

### 3.2 Tratamento

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), resultado de uma grave falta de oxigênio ao feto ou recém-nascido. Inicialmente, o cérebro neonatal responde convertendo-se em metabolismo anaeróbico. Posteriormente, ocorre o acúmulo de neurotransmissores excitatórios e apoptose celular. Se a segunda fase se iniciar, qualquer lesão cerebral é considerada irreversível. A fase de latência da lesão acontece entre 6 e 15 horas após a lesão hipóxica, dando lugar a uma fase de deterioração que leva à lesão cerebral definitiva. Esta fase secundária pode durar dias e caracteriza-se pelo aparecimento de convulsões, edema citotóxico secundário, acúmulo de citotoxinas excitatórias, falência mitocondrial e morte celular. É durante esta fase de latência, antes do início da deterioração secundária irreversível (denominada "janela terapêutica"), que é possível interromper o processo de lesão neuronal e recuperar a zona de penumbra através da aplicação da hipotermia terapêutica (Leite et al., 2020).

Estratégias terapêuticas farmacológicas denotam a necessidade de atuação precoce durante as primeiras horas de vida para obter melhores resultados, Altas doses são frequentemente necessárias e os efeitos colaterais previstos com base na tolerabilidade dos adultos não foram observados em recém-nascidos, e a HT altera a farmacocinética de medicamentos que requerem cuidados especiais consideração. São necessários estudos voltados para a problemática para o desenvolvimento de novas formulações adequadas para uso em neonatos e determinação de faixa de dose inadequada, além de estudos farmacocinéticos (Victor et al., 2022).

#### 3.2.1 Hipotermia Terapêutica

A HT é uma técnica usada para neuroproteção, reduzindo o metabolismo cerebral, o edema cerebral citotóxico, a pressão intracraniana e inibindo a apoptose celular. Consiste em submeter o recém-nascido a termo ou pré-termo tardio (a

partir de 36 semanas) a uma temperatura de 33,5°C dentro das 6 primeiras horas de vida e, durante 72 horas de resfriamento, reaquecendo o mesmo de forma lenta e progressiva (Leite et al., 2020).

O uso desta tecnologia ainda é incipiente no Brasil, refletindo em baixa produção sobre o tema. Em publicações internacionais, destacam-se como efeitos positivos da HT: o aumento da sobrevivência dos recém-nascidos e a diminuição de sequelas neurológicas em recém-nascidos asfíxicos. Assim, torna-se necessário realizar mais pesquisas sobre o tema em âmbito nacional, a fim de contribuir para a geração de evidências que possam colaborar para melhorias na assistência e manejo da terapêutica.

### 3.2.2 Eritropoetina

A eritropoetina é uma citocina com múltiplas funções além de fator de crescimento hematopoiético. Os receptores de eritropoetina estão em neurônios, glia e células endoteliais; eles participam proliferação e diferenciação dessas células durante o desenvolvimento normal do cérebro e após hipóxia. Hipóxia e citocinas pró-inflamatórias ativam o fator induzido por hipóxia (HIF1A) para induzir a expressão de eritropoetina e receptores (Nagai et al., 2001).

A eritropoetina fornece neuroproteção ao promover respostas antiapoptóticas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Além disso, a eritropoetina aumenta a atividade neuronal e glial migração ao redor da área lesionada através da secreção de matriz metaloproteinases (Villa P et al., 2007).

Os possíveis efeitos adversos advindos do uso tanto em adultos quanto em crianças são: artralgia; embolia e trombose; dor de cabeça; hipertensão (dependente da dose); semelhante à gripe doença; reações cutâneas; AVE. A toxicidade em crianças não foi estudada até o período de publicação do presente estudo (Victor et al., 2022).

### 3.2.3 Melatonina

A melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) é produzida pela glândula pineal de acordo com um ciclo circadiano [41]. Ela atua através de três receptores (MT1, MT2 e MT3), altamente expressos no cérebro fetal e nas leptomeninges, onde desempenha um papel no crescimento e desenvolvimento do cérebro (Sagrillo-Fagundes et al., 2016).

A melatonina atua como antioxidante direto e indireto, sendo um potente eliminador de ânion superóxido e estimulador da síntese de enzimas antioxidantes. A melatonina alcança efeito neuroprotetor via antioxidante, antiapoptótico e processos anti-inflamatórios e promovendo desenvolvimento glial (Chitimus et al., 2020).

A melatonina oral é administrada com segurança a crianças, mulheres grávidas e recém-nascidos prematuros em doses muito mais baixas, sem preocupações de segurança. Cuidados intensivos podem ser necessários para o tratamento. Os possíveis efeitos adversos advindos do uso tanto em adultos quanto em crianças são: artralgia; alteração do comportamento; sonolência; dores de cabeça; alto risco de infecção; alteração de humor; dor; distúrbios do sono. A toxicidade na população pediátrica não foi estudada até o período de publicação do presente estudo (Victor et al., 2022).

### 3.2.4 Canabidiol

O canabidiol (CDB) é um dos canabinóides naturais encontrado em plantas de cannabis. Faz parte dos terpenofenólicos, formado após a descarboxilação de um precursor do ácido canabidiólico, embora também possa ser produzido sinteticamente. Composto de farmacologia complexa, atuando não seletivamente nos receptores endocanabinóides, CB1 e CB2, mas também em receptores acoplados à proteína G, canais iônicos e receptores nucleares (Martínez-Orgado et al., 2021).

Embora alguns dos efeitos neuroprotetores do canabidiol são mediados por CB1 e CB2, também é parcialmente devido à ativação de 5-hidroxitriptamina-1A, adenosina e receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ )

receptores. Reduz a apoptose e mitocondrial disfunção e atua como antioxidante, reduzindo a atividade do sistema antioxidante e aumentando a atividade de complexos mitocondriais. Reduz a inflamação diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias e estimulação de PPAR $\gamma$  (Pazos et al., 2013).

O CBD impede déficits funcionais que aparecem após HIBI neonatal, o que reduz a extensão do dano cerebral e protege a mielinogênese. É seguro, eficaz e administrado por a via parenteral a posteriori, com ampla janela terapêutica. O CBD mostra um perfil neuroprotetor semelhante ao do HT, o que aumenta sua eficácia quando administrado em combinação (Martínez-Orgado et al., 2021).

O canabidiol tem toxicidade muito baixa. Preocupações sobre hepatopatia foram levantadas em ensaios clínicos randomizados de canabidiol em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet. 17,2% dos pacientes que receberam até 20 mg/kg de canabidiol oral, todos tomando valpróico ácido, teve elevações das transaminases hepáticas  $\geq 3$  vezes o limite superior do normal. Como a biodisponibilidade oral de canabidiol é de apenas 13-19%, neonatos com EHI receber canabidiol intravenoso pode estar em risco com doses mais baixas (Victor et al., 2022).

São necessárias mais informações sobre os mecanismos finais de neuroproteção do CBD em HIBI neonatal e como eles podem ser determinados em relação ao desenvolvimento.

### 3.2.5 Exenatida/Exendina-4

A Exenatida é a versão sintética da exendina-4 é um agonista do glucagon like peptide - 1 (GLP-1). Esse composto está presente na saliva do Monstro-de-Gila, um lagarto nativo de vários estados do sudoeste dos Estados Unidos. GLP-1, um hormônio gastrointestinal secretado pelas células L do intestino, regula a glicemia sanguínea principalmente através da estimulação da secreção da insulina glicose-dependente. Agonistas do GLP-1 têm propriedades neuroprotetoras quando avaliado em modelos pré-clínicos da doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, lesão cerebral traumática e acidente vascular cerebral (Luiz et al., 2023).

Nos modelos de privação de oxigênio-glicose, GLP-1 e agonistas aumentam a sobrevivência neuronal reduzindo o oxigênio reativo espécies e mecanismos apoptóticos e necróticos, em parte através do Via PI3K / proteína quinase B. Exenatida prontamente penetra na barreira hematoencefálica onde atua nos receptores GLP-1 conhecido por estar presente no cérebro do recém-nascido (Rocha-Ferreira et al., 2018).

A exenatida tem um excelente perfil de segurança em adultos, sem estudos na população pediátrica. Nenhuma toxicidade foi observada, porém a perda de peso é uma preocupação em repetidas doses (Victor et al., 2022).

### 3.2.6 Alopurinol

O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase, interrompendo o processo de produção de ácido úrico. O mecanismo de neuroproteção na EHI neonatal não é claro, é descrito ser provavelmente por inibição da produção de superóxido de radical livre (Annink et al., 2018).

O alopurinol oral apresenta um bom perfil de segurança. É difícil estabelecer um perfil de segurança da dose endovenosa. Vários estudos em roedores e leitões demonstraram efeitos neuroprotetores, mas nenhum foi realizado em conjunto com hipotermia (Victor et al., 2022).

## 4. Conclusão

Após a realização dessa revisão, conclui-se que o desenvolvimento de mais pesquisas sobre a terapêutica da neuroproteção da encefalopatia hipóxico-isquêmica em neonatos é imprescindível para buscar melhores técnicas, formulações e dosagens seguras, e melhora do prognóstico restrito concomitante à qualidade de vida dos pacientes acometidos.



Em relação às limitações encontradas ao se realizar esta revisão, podem ser citadas as dificuldades em lidar com trabalhos duplicados, a pouca quantidade de trabalhos que abordem o tema e, principalmente, dificuldade para encontrar artigos completos de estudos nacionais. É necessário que futuros pesquisadores se atentem a essas limitações com o objetivo de aumentar a busca em base de dados.

Como uma das principais temáticas relacionadas à neuroproteção, a fisiopatologia e os métodos terapêuticos são de grande valia para futuras pesquisas já que seria um avanço exponencial na busca de novas técnicas, medicações e dosagens seguras. Para que assim, no futuro possivelmente haja uma melhora no prognóstico e sobrevida desses pacientes.

## Referências

- Annink, K. V., Franz, A. R., Derks, J. B., Rüdiger, M., van Bel, F. & Benders, M. J. N. L. (2018). Allopurinol: old drug, new indication in neonates? *Curr Pharm Des.* 23, 5935–42. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170918123307>
- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. *Grupo Anima*. [https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_revisao\\_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf](https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf)
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade.* 121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Chitimus, D., M., Popescu, M. R., Voiculescu, S. E., Panaitescu, A. M., Pavel, B., Zagrean, L. & Zagrean, A-M. (2020). Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 10: 1211–39. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. Maria Da Graça Oliveira Crossetti. *Rev. Gaúcha Enferm.* 33 (2): 8-9.
- Cruz, A. C. S., & Ceccon, M. E. J. (2010). Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. *Journal of Human Growth and Development,* 20(2), 302-316. [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-12822010000200013&lng=pt&tlng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822010000200013&lng=pt&tlng=pt).
- Johnston, M. V., Trescher, W. H., Ishida, A., & Nakajima, W. (2001). Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric research,* 49(6), 735–741. <https://doi.org/10.1203/00006450-200106000-00003>
- Leite, P. N. M., Teixeira, R. B., Silva, G. D., Reis, A. T., & Araujo, M. (2020). Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa [Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: integrative review] [Hipotermia terapêutica em la encefalopatía hipóxico-isquêmica neonatal: revisión integrativa]. *Revista Enfermagem UERJ,* 28, e42281. <https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.42281>
- Luiz, A., Bezerra, F., Isidoro, M., Sant, D., & Andreia Biolchi Mayer. (2023). Eficácia terapêutica do exenatide no tratamento da doença de Parkinson. *Revista de Ciências Médicas E Biológicas,* 22(2), 344–355. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v22i2.52661>
- Martínez-Orgado, J., Villa, M., & del Pozo, A. (2021) Cannabidiol for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front Pharmacol* 11:584533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.584533>
- Nagai, A., Nakagawa, E., Choi, H. B., Hatori, K., Kobayashi, S., & Kim, S. U. (2001) Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:386–392. <https://doi.org/10.1093/jnen/60.4.386>
- Neto, J. M. R., & Marques, D. K. A., Fernandes, M. G. M., & Nóbrega, M. M. L. (2016). Análise de teorias de enfermagem de Meleis: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 69 (1). 162-168.
- Pazos, M. R., Mohammed, N., Lafuente, H. et al (2013) Mecanismos da neuroproteção com canabidiol em recém-nascidos hipóxico-isquêmicos suínos: papel dos receptores 5HT1A e CB2. *Neurofarmacologia* 71:282–291. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.027>
- Procianoy, R. S., Silveira, R. de C. (2001). Hypoxic-ischemic syndrome. *Jornal de Pediatria,* 77(7), 63–70. <https://doi.org/10.2223/jped.220>
- Rocha-Ferreira, E., Poupon, L., Zelco, A., Leverin, A. L., Nair, S., Jonsdotter, A., Carlsson, Y., Thornton, C., Hagberg, H., & Rahim, A. A. (2018) Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Brain* 141:2925–2942. <https://doi.org/10.1093/brain/awy220>
- Sagrillo-Fagundes, L., Maria Assuncao Salustiano, E., Wong Yen, P., Soliman, A., & Vaillancourt, C. (2016) Melatonin in pregnancy: effects on brain development and CNS programming disorders. *Curr Pharm Des* 22:978–986. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research,* 104, 333-339.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Revista Einstein,* 8 (1),102-106
- Victor, S., Rocha-Ferreira, E., Rahim, A., Hagberg, H., & Edwards, D. (2022). New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Pediatrics,* 181(3), 875–887. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04320-8>
- Villa, P., van Beek, J., Larsen, A. K., Gerwien, J., Christensen, S., Cerami, A., Brines, M., Leist, M., Ghezzi, P., & Torup, L. (2007) Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:552–563. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600370>