



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LUANA MAZZA MALTA

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM ASFIXIA
PERINATAL: INDICAÇÕES, CUIDADOS E DESAFIOS

Parnaíba

2024

LUANA MAZZA MALTA

**HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM ASFIXIA
PERINATAL: INDICAÇÕES, CUIDADOS E DESAFIOS**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado como requisito para
aprovação do Módulo de TCC II do
Curso de Bacharelado em Medicina da
Universidade Federal do Delta do
Parnaíba,

Orientadora: Prof. Laíse Cajubá
Almeida Britto

Coorientadora: Prof. Vania Cristina
Costa de Vasconcelos Lima

Parnaíba

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

M261h Malta, Luana Mazza

Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com asfixia perinatal: indicações, cuidados e desafios [recurso eletrônico] / Luana Mazza Malta. – 2024.

40f.

TCC (Curso de Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2024.

Orientação: Prof^a. Laise Cajubá Almeida Britto.

1. Hipóxia-isquemia encefálica. 2. Recém-nascido. 3. Terapia induzida. I. Título.

CDD: 618.92

RESUMO

Embora a Hipotermia Terapêutica (HT) em neonatos com asfixia neonatal seja uma terapia neuroprotetora com embasamento científico, a utilização da HT ainda apresenta muitos desafios atualmente, principalmente relacionados à implementação em países de baixa e média renda e à escassez e/ou divergências de evidências relacionadas a alguns fatores inerentes a essa terapêutica, como as indicações e cuidados. Nesse sentido, este estudo busca sintetizar as informações relacionadas às indicações, cuidados e desafios inerentes à HT em neonatos com asfixia neonatal. Os dados foram coletados por meio das plataformas de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS), PUBMED e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e sintetizados por meio de uma revisão integrativa de literatura. Como resultado, obteve-se que alguns estudos ainda são controversos em relação às indicações da hipotermia terapêutica, novas evidências estão surgindo em relação aos cuidados durante a terapia, mas ainda carecem estudos nessa área; e os desafios intrínsecos se relacionam majoritariamente a aplicabilidade em países de baixo e média renda, além da heterogeneidade de dados. O estudo, portanto, evidencia a necessidade de novos trabalhos, da criação de protocolos baseados na realidade do local e do desenvolvimento de novas terapêuticas.

Palavras-chave: terapia Induzida; hipóxia-Isquemia encefálica; recém-nascido.

ABSTRACT

Although therapeutic hypothermia (TH) in neonates with neonatal asphyxia is a scientifically based neuroprotective therapy, the use of TH still presents many challenges today, mainly related to implementation in low- and middle-income countries and to the scarcity and/or divergence of evidence related to some factors inherent to this therapy, such as indications and care. In this sense, this study seeks to synthesize information related to indications, care and challenges inherent to TH in neonates with perinatal asphyxia. Data were collected through the Latin American and Caribbean Literature (LILACS), PUBMED, and Scientific Electronic Library Online (SciELO) data platforms and synthesized through an integrative literature review. As a result, it was obtained that some studies are still controversial regarding the indications of therapeutic hypothermia, new evidence is emerging regarding care during therapy, but studies in this area are still lacking; and the intrinsic challenges are mainly related to applicability in low- and middle-income countries, in addition to data heterogeneity. The study, therefore, highlights the need for new studies related to new evidence, the creation of protocols based on the reality of the place and the development of new therapies.

Keywords: therapeutic hypothermia; brain-hypoxia ischemia; newborn.

LISTA DE SIGLAS

aEEG	Eletroencefalograma de Amplitude Integrada
ATP	Adenosina Trifosfato
ECN	Enterocolite Necrotizante
EEG	Eletroencefalograma
EHI	Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica
HT	Hipotermia Terapêutica
NICHD	Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano
NIRS	Espectroscopia de Banda Larga no Infravermelho Próximo
NPASS	Neonatal, Pain, Agitation and Sedation Scale
RCI	Resfriamento de Corpo Inteiro
RN	Recém-Nascido
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RSC	Resfriamento Seletivo de Cabeça
PES	Potencial Evocado Somatossensorial
TGI	Trato Gastrointestinal
USG	Ultrassonografia
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VEEG	Videoeletroencefalograma
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS.....	9
3 METODOLOGIA	10
4 RESULTADOS.....	12
5 DISCUSSÃO	19
5.1 Indicações.....	19
5.2 Cuidados	22
5.2.1 Processo de Resfriamento e Reaquecimento	22
5.2.2 Avaliação do Estado Neurológico.....	24
5.2.3 Avaliação Hidroeletrolítica, Metabólica e Suporte	26
5.2.4 Dor e Sedação.....	27
5.2.5 Nutrição	29
5.2.6 Cuidado Centrado na Família	31
5.3 Desafios	32
6 LIMITAÇÕES	34
7 CONCLUSÃO	35
8 REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A Hipotermia Terapêutica (HT) tem se estabelecido como uma intervenção essencial no tratamento de neonatos com asfixia perinatal, baseando-se em décadas de evidências experimentais e estudos clínicos de alta qualidade. Essa técnica consiste em reduzir a temperatura corporal do paciente, com o objetivo de diminuir os danos cerebrais provocados pela asfixia perinatal (De Jesus; Santos, 2018).

A asfixia perinatal é definida como a perda da oxigenação antes, durante ou logo após o parto. Essa doença é grave e de elevada incidência, atingindo cerca de 1 a 6/ 1.000 nascidos vivos em países desenvolvidos, estimando 23% de morte neonatal no mundo e a terceira maior causa de óbito nessa população (Antonucci *et al.*, 2014). Cerca dos 25 - 30% dos sobreviventes que são afetados com essa condição apresentam comprometimentos neurológicos graves, tais como paralisia cerebral, epilepsia, comprometimento visual ou auditivo, cognitivo, distúrbios intelectuais, comportamentais e sociais. Dessa forma, afeta o paciente, a família e a sociedade (Ristovska *et al.*, 2022).

A asfixia é caracterizada por um distúrbio na troca gasosa, composto por anóxia e hipercapnia extrema. A oxigenação reduzida de células e órgãos, por sua vez, se relaciona a hipóxia. Enquanto isso, a isquemia se refere a redução de fluxo sanguíneo aos tecidos. Em decorrência da asfixia perinatal, pode ocorrer a encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), uma manifestação clínica dessa asfixia, com características complexas, multifatoriais e evolutivas; e com diferentes afecções de estruturas cerebrais (Ristovska *et al.*, 2022).

A fisiopatologia da EHI inclui: deficiência de energia primária, deficiência de energia secundária e estágio de inflamação crônica. O primeiro estágio ocorre nas primeiras 6 horas de EHI, fatores perinatais provocam a hipóxia-isquemia do tecido cerebral, com isso, menos energia - em forma de ATP - chega às células nervosas, provocando acúmulo de lactato e radicais livres. O segundo estágio ocorre por volta de 6 - 72 horas após o estresse cerebral, com progressão de fatores inflamatórios que culminam na apoptose ou necrose de células nervosas. Na apoptose há a morte lenta e progressiva das células. Enquanto na necrose há edema e reação inflamatória intensa, caracterizada por insulto intenso e de curta duração. A apoptose se associa as formas mais leves e a necrose as formas mais intensas. O quadro clínico se agrava

entre 24 - 72 horas de vida. Essa é a fase em que convulsões são esperadas e, às vezes, podem estar presentes como única manifestação neurológica. Por fim, tem-se o terceiro estágio, que ocorre após cerca de 72 horas da isquemia e pode perdurar por meses. Com isso, pode ocorrer o reparo do tecido nervoso ou a degeneração do tecido cerebral de forma contínua. Em decorrência da morte neuronal, tem-se várias lesões neurológicas, como hemorragia cerebral, edema, necrose de substância branca e cinzenta, mielinização atrasada, ventriculomegalia e hidrocefalia (Procianoy; Silveira, 2001; Ristovska *et al.*, 2022).

Os achados clínicos da EHI são inespecíficos, por isso é importante uma história perinatal que possa distingui-la de outras causas de lesão cerebral. As etiologias podem ser relacionadas à forma de nascimento, à placenta e ao recém-nascido (RN). As mais comuns são: ruptura uterina, placenta prévia, prolapso de cordão umbilical, comprometimento cardiovascular materno, hemorragia fetal-placentária e alterações na cardiotocografia (Procianoy; Silveira, 2001; Ristovska *et al.*, 2022).

Como forma de fornecer uma identificação sistemática e clínica para a identificação desses sinais neurológicos que precedem a asfixia perinatal e sugerir a relação da duração desses sinais e o prognóstico, Sanart e Sanart (1976) elaboraram critérios clínicos. Esses critérios foram baseados em avaliações clínicas seriadas e sinais eletroencefalográficos durante os primeiros 7 dias do RN. No entanto, atualmente, uma versão modificada desse escore tem sido usada como base para a avaliação neurológica de RNs com encefalopatia neonatal: o Escore Modificado de Sanart, representado na **Tabela 1**. Essa nova avaliação é realizada nas primeiras 6 horas de vida, com ou sem uso de Eletroencefalograma de amplitude integrada (Sanart; Sanart, 1976; Chalack *et al.*, 2018).

Tabela 1 - Escore de Sanart modificado para avaliação de encefalopatia neonatal

Tabela 1 - Critérios de Sanart modificados para avaliação de encefalopatia neonatal				
Categoria	Normal	Estágio I (Leve)	Estágio II (Moderado)	Estágio III (Grave)
Nível de Consciência	Alerta	Hiperalerta, super-responsivo	Letárgico	Estupor ou Coma
Atividade espontânea	Espontânea	Espontânea ou diminuída	Diminuída	Sem atividade
Postura	Normal	Leve flexão distal	Flexão distal ou extensão completa	Descerebração
Tônus	Em flexão	Em flexão	Hipotonia ou hipertonia	Flácido ou rígido
Reflexos Primitivos				
Moro	Forte	Fraca	Fraca ou mordida	Ausente
Sucção	Completo	Normal ou incompleto	Incompleto	Ausente
Sistema Autônomo				
Pupilas	Fotorreagentes	Midríase Leve	Miose	Sem reação
Frequência Cardíaca	100 - 160 bpm	Taquicardia	Bradicardia	Variável
Respiração	Regular	Taquipnéia	Périódica	Apnéia ou em Ventilação Mecânica

Fonte: Sanart & Sanart, 1976; Shankaran et al., 2005.

A identificação precoce desses sinais é de suma importância para iniciar os cuidados neuroprotetores adequados, uma vez que a EHI ainda é um importante fator para o desenvolvimento de déficits do neurodesenvolvimento na infância. Estima-se que os bebês com EHI do tipo moderada tem cerca de 10% de risco de morte e, aqueles que sobrevivem, 30% desenvolvem algum tipo de deficiência. Em relação aos bebês classificados com EHI grave, cerca de 60% evoluem com óbito e, a maior parte dos sobreviventes, apresenta algum tipo de deficiência (Shankaran *et al.*, 2005).

A Hipotermia Terapêutica consiste na principal terapia neuroprotetora nessa população. O mecanismo exato de proteção ainda não é totalmente esclarecido, mas as evidências atuais associam a redução do metabolismo e da energia consumida pelo tecido cerebral, que reduzem a acidose neural e promovem a síntese de proteínas. Com isso, há a redução do edema cerebral, dos radicais livres e da apoptose de células nervosas (Ristovska *et al.*, 2022).

Em comparação aos neonatos com EHI que não recebem terapia com a hipotermia, aqueles que têm indicação e utilizam essa terapêutica apresentam redução das taxas de paralisia cerebral incapacitante e aumento do número do Índice de Desenvolvimento Mental. Nessa perspectiva, a HT reduz o risco de morte ou incapacidade em bebês com EHI moderada ou grave (Shankaran *et al.*, 2005).

No entanto, as indicações para o início da HT utilizam critérios rigorosos e é necessário um monitoramento contínuo de diversos parâmetros durante o emprego dessa terapêutica, para o sucesso do tratamento. Além disso, a utilização da HT ainda

apresenta muitos desafios, principalmente relacionados à implementação em países de baixa e média renda e à escassez e/ou divergências de evidências relacionadas a alguns fatores inerentes a essa abordagem, como as indicações e cuidados.

O objetivo do estudo foi sintetizar as informações relacionadas as indicações, cuidados e desafios inerentes à Hipotermia Terapêutica em neonatos com asfixia perinatal.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

- Sintetizar as informações relacionadas às indicações, cuidados e desafios inerentes à HT em neonatos com asfixia neonatal.

2.2 Específicos

- Estudar as indicações de HT e aplicação em recém-nascidos;
- Descrever cuidados durante a HT necessários com a aplicação desse método;
- Identificar as dificuldades no emprego dessa técnica na atualidade;
- Sintetizar os estudos encontrados em forma de revisão integrativa de literatura.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi executado por meio de uma revisão integrativa de literatura, caracterizada pela reunião de achados de estudos desenvolvidos por diversas metodologias e a síntese pelo autor após a análise dos trabalhos eleitos (Soares *et al.*, 2014).

A descrição da metodologia foi pontuada a partir das seis fases do processo de elaboração da revisão integrativa: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e elaboração da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

Durante o estudo, utilizou-se a estratégia PICO, no qual P é a População/Participante/Fenômeno; I-Intervenção/Interesse e Co-Contexto/Característica (Santos *et al.*, 2007). Dessa forma, foi utilizado: a população: neonatos; Interesse: indicações, cuidados e desafios inerentes à Hipotermia Terapêutica e o Co: Asfixia neonatal. A pergunta norteadora objetiva definir a população estudada, com os prováveis resultados e intervenções a serem avaliadas (Souza *et al.*, 2010). Com isso, a pergunta da pesquisa foi pautada nos seguintes questionamentos: 1- quais as indicações da HT?; 2- quais os cuidados necessários durante a HT; 3- quais os desafios da implementação da HT na atualidade?.

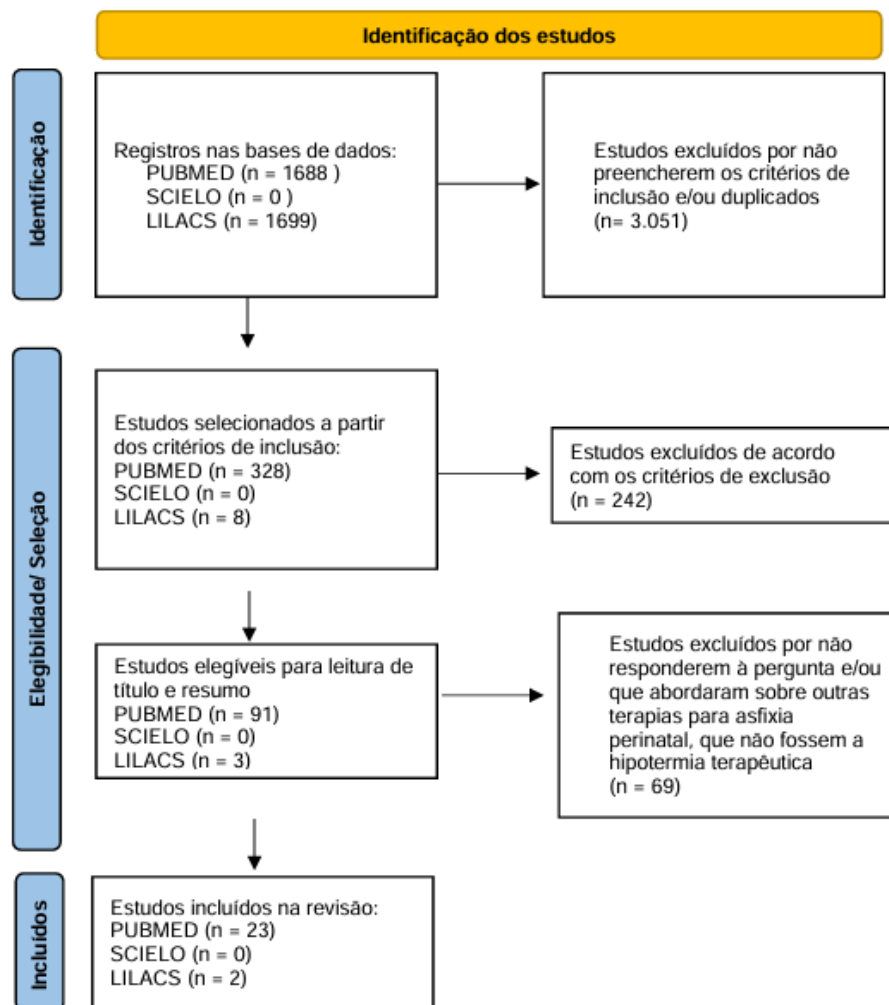
A busca dos artigos foi feita nas plataformas de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS), PUBMED e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), utilizados foram: “Therapeutic Hypothermia”, “Brain Hypoxia Ischemia” e “Newborn”. O operador booleano “AND” foi usado de forma a tornar a pesquisa mais específica.

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos de 2019 a julho de 2024, disponíveis de forma íntegra, online nas línguas inglês, português e espanhol. Foram excluídos os artigos que não eram gratuitos, aqueles que não responderam à pergunta; além de teses, guidelines, livros, capítulos de livros, anais de congresso, artigos duplicados e artigos que abordaram sobre outras terapias para asfixia perinatal, que não fossem a hipotermia terapêutica.

4 RESULTADOS

A partir da metodologia aplicada, foram encontrados 3.387 registros nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS. Deste apanhado foram excluídos 3.051 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou duplicados. Na etapa seguinte, dos 336 estudos restantes, 242 foram removidos de acordo com os critérios de exclusão. Os 94 estudos restantes foram elegíveis para leitura de título e resumo. No entanto, 69 estudos não respondiam à pergunta proposta pelo trabalho e/ou abordavam sobre outras terapias para asfixia perinatal associadas à hipotermia terapêutica. Ao final, 25 estudos foram incluídos. O trabalho foi sintetizado na **Figura 1**.

Figura 1 - Processo de seleção de artigos para compor a revisão de literatura



Fonte: Elaborado pelo Autor, 2024.

Após a seleção e a leitura dos estudos, os principais achados foram resumidos, a fim de sintetizar os achados mais relevantes, conforme a **Tabela 2**.

Tabela 2 - Artigos selecionados estudo especificando título, autor/ano, base de dados, periódico, objetivo e achados relevantes.

Obra	TÍTULO	AUTOR/ ANO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	OBJETIVO	ACHADOS RELEVANTES
1	Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia	WALAS, et al., 2020	PUBMED	Advances in Clinic and Experimental Medicine	Apresentar os métodos usados para estimar a severidade da AP e as ferramentas prognósticas para neonatos com EHI tratados com HT	As limitações de ferramentas individuais em certas situações clínicas e a integração das informações disponíveis de vários biomarcadores pode ajudar a melhorar a precisão do prognóstico
2	Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica	FASCE, et al., 2021	PUBMED	Andes Pediátrica	Atualizar sobre o escopo clínico desta terapia, com ênfase nos problemas da região geográfica	O controle rigoroso dos fatores de comorbidade nas primeiras horas de vida, como a manutenção da hemodinâmica e da homeostase ideais, o neuromonitoramento de rotina, a sedação desses neonatos em TH e o início precoce da mesma podem ajudar a melhorar os desfechos atuais
3	Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: a National Survey in China	WANG, et al., 2021	PUBMED	BMC Pediatrics	Investigar o status atual do diagnóstico e tratamento de EHI na China	A padronização nacional do gerenciamento de EHI e a disseminação da hipotermia terapêutica representam as oportunidades para reduzir a mortalidade e melhorar os resultados do neurodesenvolvimento de longo prazo de crianças afetadas por EHI.
4	Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	RANJAN & GULATI, 2023	PUBMED	Journal of Clinical Medicine	Discutir a fisiopatologia da EHI, hipotermia terapêutica (TH), desenvolviment os contínuos de adjuvantes para TH e potenciais	Adaptar os protocolos de TH às necessidades e características específicas da população pode levar a melhores resultados e minimizar o risco de complicações como trombocitopenia e arritmia cardíaca

					medicamentos futuros para EHI	
5	New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy	VICTOR et al., 2021	PUBMED	European journal of pediatrics	Explorar opções de tratamento farmacológico para tratamento de EHI	As opções de tratamento farmacológico relacionadas a EHI estão progredindo, mas ainda necessita de mais opções de animais para o estudo.
6	Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future	MOLLOY et al., 2023	PUBMED	Pediatric research	Discutir sobre melatonina, eritropoetina e células estromais mesenquimatosas, uma vez que essas terapias estão sendo avaliadas em ensaios clínicos humanos atualmente.	Mesmo com a HT, uma proporção significativa de neonatos com encefalopatia ainda desenvolve deficiência neuropsicológica a longo prazo.
7	Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy	WANG et al., 2023	PUBMED	BMC Pediatrics	Explorar a segurança e a eficácia da hipotermia terapêutica em neonatos com EHI leve	Hipotermia Terapêutica pode reduzir a incidência de lesão cerebral em neonatos com EHI leve e não aumentar eventos adversos
8	Optimising nutrition during therapeutic hypothermia	OJHA et al., 2019	PUBMED	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	Discutir a evidência limitada disponível para informar a nutrição enteral e parenteral durante a HT	Alimentação enteral pode ser um complemento benéfico à hipotermia terapêutica, enquanto a nutrição parenteral, embora seja um veículo confiável para o fornecimento de nutrientes, pode aumentar o risco de infecção
9	Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia	JOSHI et al., 2023	PUBMED	Plos one	Determinar a amplitude da pesquisa realizada para o gerenciamento da dor e do estresse em neonatos submetidos à terapia de hipotermia	A ampla variabilidade no tipo de medicamento usado, administração (bolus versus infusão) e intervalos de dose usados enfatiza a necessidade urgente de recomendações e diretrizes de prática padronizadas

10	Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life	CANNAV Ò et al., 2023	PUBMED	Pediatric Neurology	Analisar estratégias de cuidado a serem implementadas para melhorar a função neurológica em crianças com EHI	A monitorização de hipocapnia, hipoglicemia, controle da dor e monitorização da função cerebral são apropriadas para melhorar desfechos ruins em crianças com EHI tratadas com HT
11	Whole-Body Hypothermia vs Targeted Normothermia for Neonates With Mild Encephalopathy	MONTAL DO et al., 2024	PUBMED	JAMA Network Open	Examinar o efeito de 48 e 72 horas de hipotermia de corpo inteiro após HIE leve em biomarcadores de ressonância magnética (RMN) cerebral	A hipotermia de corpo inteiro não reduziu a lesão cerebral medida por biomarcadores quantitativos de RMN, mas aumentou a necessidade de ventilação invasiva, internação hospitalar e uso de opioides
12	Continous somatosensory evoked potentials and brain injury in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia	LORI et al., 2022	PUBMED	Developmental Medicine & Child Neurology	Explorar se o monitoramento contínuo precoce de SEP e VEEG após o reaquecimento prevê com precisão as lesões encontradas na ressonância magnética em bebês com EHI que receberam hipotermia terapêutica	O monitoramento precoce do potencial evocado somatossensorial contínuo (PES) está correlacionado com lesões de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI). Os videoeletroencefalogramas (VEEGs) estão associados a lesões diagnosticadas após ressonância magnética.
13	Remote Monitoring for Seizures During Therapeutic Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy	VARIAN E et al., 2023	PUBMED	JAMA Netw Open	Descrever o início, o tratamento e a evolução das convulsões em uma grande coorte de recém-nascidos com EHI durante HT assistidos por um modelo de telessaúde e abordagem de	O cuidado neurocrítico neonatal pode ser oferecido em hospitais remotos com recursos limitados devido a inovações em tecnologia e telessaúde

					neuromonitoramento remoto	
14	Volumetric changes in brain MRI of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and abnormal neurodevelopment who underwent therapeutic hypothermia	IM et al., 2024	PUBMED	Brain Research	Avaliar o impacto da EHI nas alterações do volume cerebral observadas em exames de ressonância magnética	Independentemente de terem ou não TH, os bebês com EHI grave, manifestando desenvolvimento neonatal anormal ou achados graves de ressonância magnética cerebral, apresentaram uma redução significativa no volume do tronco cerebral, bem como diminuição dos volumes cerebelar e cerebral e um ventrículo aumentado
15	Characteristics and outcomes of neonates with intrapartum asphyxia managed with therapeutic hypothermia in a public tertiary hospital in South Africa	NAKWA et al., 2023	PUBMED	BMC Pediatrics	Determinar as características e a taxa de mortalidade na alta hospitalar em neonatos com EHI moderada a grave em um hospital da África do Sul	É fundamental que mais ensaios clínicos prospectivos sejam conduzidos em cenários de países de baixa e média renda para avaliar se o resfriamento é benéfico ou prejudicial em neonatos com asfixia intraparto
16	Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia, un problema global	TORRES et al., 2019	PUBMED	Medicina (Buenos Aires)	Destacar os aspectos sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EHI	A identificação dos sinais clínicos e diagnósticos da encefalopatia, aliada a aplicação da terapêutica, são de suma importância para a gestão da doença e prognóstico do paciente
17	Therapeutic hypothermia: A descriptive, cohort study conducted over 10 years at a tertiary care public hospital	CALLGARIS et al., 2024	PUBMED	Arch Argent Pediatr	Descrever uma população de pacientes com EHI que necessitam de TH e sua evolução até a alta	Foram incluídos 247 pacientes. Mortalidade: 11%. Evento sentinela mais comum: segundo estágio prolongado do trabalho de parto (39%).

18	Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia	McPHERSON et al., 2021	PUBMED	Seminars in Fetal and Neonatal Medicine	Revisar as indicações para sedação apropriada no recém-nascido a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica	Morfina é o atual padrão de cuidado. Dexmedetomidina pode ser uma alternativa à morfina, mas ainda carece de estudos
19	Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia	NONATO et al., 2019	PUBMED	Revista da Associação Médica Brasileira	Analisar os benefícios da hipotermia e comparar os resultados de dois métodos diferentes de resfriamento do parênquima cerebral	A refrigeração do corpo inteiro oferece um resfriamento uniforme para todas as estruturas corporais, abrangendo tanto as áreas periféricas quanto as centrais do cérebro. Já o resfriamento direcionado à cabeça proporciona um resfriamento mais extensivo para a região cortical do cérebro do que para as estruturas centrais.
20	Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study	GALE et al., 2021	PUBMED	The Lancet Child & Adolescent Health	Avaliar a associação entre alimentação durante hipotermia terapêutica e os benefícios clínicos	O início da administração de leite durante a hipotermia terapêutica possui benefícios clínicos
21	Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy	MIETZSCH et al., 2020	PUBMED	The Journal of Physiology	Demonstrar a correlação entre a temperatura do resfriamento ativo necessária para atingir a hipotermia terapêutica e o resultado de curto prazo na EHI	A temperatura de saída do dispositivo de resfriamento é um potencial biomarcador fisiológico inicial facilmente obtido para prognóstico a curto prazo em lactentes com EHI submetidos a TH.
22	Early versus delayed enteral nutrition for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia: a	HU et al., 2022	PUBMED	Italian Journal of Pediatrics	Avaliar o efeito da nutrição enteral precoce vs. tardia na incidência de intolerância alimentar e outras	A introdução de nutrição enteral precoce de acordo com uma estratégia de alimentação recomendada para EHI neonatal submetido a TH pode ser viável e segura

	randomized controlled trial				associações durante a HT	
23	Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling - comparison of short term outcomes	GULCZYNSKA et al., 2019	PUBMED	Ginekologia Polska	Comparar os dois métodos de resfriamento: o de corpo inteiro e o seletivo da cabeça.	Os dois métodos são igualmente efetivos e não apresentam significativa diferença de efeitos adversos
24	Escenarios para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica e inicio de tratamiento con hipotermia controlada en recién nacidos con asfixia perinatal	SILVERA et al., 2024	LILACS	Archivos de Pediatría del Uruguay	Fornecer ferramentas ao clínico para abordar diferentes cenários da HT que possam surgir	As evidências disponíveis até o momento são escassas e de baixa qualidade, portanto iniciar a HT fora dos critérios de inclusão já testados é uma decisão que o clínico deve refletir
25	Comparison between selective head cooling and whole-body cooling in neonatal therapeutic hypothermia	SOUZA et al., 2023	LILACS	ABCS Health Sci	Verificar os potenciais da HT na EHI, comparando os benefícios entre resfriamento seletivo da cabeça e resfriamento de corpo inteiro	O resfriamento seletivo e o resfriamento de corpo inteiro não apresentam diferenças significativas quanto a efeitos adversos e a resultados benéficos em curto e longo prazo

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2024.

5 DISCUSSÃO

5.1 Indicações

Os achados relacionados às indicações da HT convergiram em relação a quantidade de horas de vida do RN, a idade gestacional; a evidência de asfixia perinatal; a gravidade da encefalopatia hipóxico- isquêmica; e a presença de alterações neurológicas. No entanto, essas indicações sofreram pequenas variações de acordo com o protocolo de HT em que o estudo se baseou.

O momento de início da HT se associa com os resultados. Estima-se que a janela terapêutica para o tratamento seja de aproximadamente 6 horas, mas quando iniciado nos primeiros 180 minutos de vida os resultados são melhores quando comparado ao início após esse tempo. Diante disso, os dados indicam que a EHI é uma condição tempo- dependente, que necessita do seu estabelecimento precoce e classificação de gravidade para que o início da HT também seja o mais rápido possível (Fasce *et al.*, 2021).

A eficácia dessa terapia também está relacionada à idade gestacional do RN que a recebe. Segundo Ranjan *et al.* (2023), bebês a termo e prematuro tardios estão aptos para receber a terapia, com pelo menos 36 semanas de idade gestacional. Além disso, existem outros critérios necessários para sua indicação, que incluem: níveis de pH do cordão umbilical alterados, histórico de eventos perinatais agudos, baixas pontuações de Apgar e sinais de encefalopatia.

Torres *et al.* (2019), por sua vez, relata que a encefalopatia hipóxico-isquêmica possui apresentação clínica, critérios de gravidade e manifestações multissistêmicas. Em relação a clínica, geralmente se manifesta com um Apgar ≤ 5 aos 5 e 10 minutos; acidemia da artéria umbilical fetal ou déficit de bases; evidência de lesão cerebral aguda em RNM, que seja compatível com hipóxia; e presença de falência multissistêmica de órgãos. Os critérios de gravidade são avaliados pela escala de Sanart ou pelos critérios da Sociedade Ibero-Americana de Neonatologia, e podem ser utilizados como guia terapêutico na sala de parto. Por fim, as manifestações multissistêmicas se manifestam com redistribuição do fluxo sanguíneo de órgãos não vitais para aqueles vitais, o que pode provocar a falência de pelo menos um sistema ou órgão.

Com isso, o estudo estabelece como critérios de inclusão para realização de HT: 1. Idade gestacional ≥ 36 semanas; 2. Horas de vida ≤ 6 horas; 3. Presença de evento sentinela; 4. pH do cordão umbilical ou sanguíneo ≤ 7 e/ou déficit de base ≥ -12 mmol/L na primeira hora; 5. Apgar ≤ 5 aos 10 minutos; 6. Reanimação com pressão positiva por mais de 10 minutos; e 7. Evidência de encefalopatia moderada e/ou grave no exame clínico (Torres *et al.*, 2019).

Em um trabalho conduzido por Mietzsch *et al.* (2020), os critérios de inclusão para a realização da HT divergiram em relação aos critérios empregados por Torres. A idade gestacional de corte empregada no seu trabalho incluía bebês com idade gestacional ≥ 35 semanas, peso ao nascer ≥ 1800 g e pH ≤ 7 e/ou déficit de bases ≥ 16 mmol/L na primeira hora do nascimento. Para Mietzsch, se o pH estivesse entre 7.01-7.15 e/ou o déficit de bases estivesse entre -12 e -16 mmol/L, outro critério adicional deveria ser utilizado: a presença de um evento perinatal agudo; ou a necessidade de ventilação assistida com 10 minutos de vida; ou ainda o Apgar no 10º minuto ≤ 5 . Além disso, necessitavam da presença de EHI moderada ou grave, baseada nos critérios de Sanart, ausência de anomalias congênitas e menos de 6 horas de vida.

Em relação aos eventos perinatais agudos associados a EHI, são incluídos os seguintes: segundo estágio prolongado do trabalho de parto, distócia, descolamento prematuro de placenta, rotura uterina, prolapso de cordão umbilical, circular de cordão umbilical e monitoramento não reativo. Desses eventos, o mais comum é a presença de um segundo estágio prolongado de trabalho de parto (Calligaris *et al.*, 2024).

No que concerne à presença de EHI, a maior parte dos trabalhos indica a realização da HT em EHI do tipo moderada e grave. No entanto, estudos sobre a utilização da HT em EHI leve já estão sendo realizados.

Em uma pesquisa com 71 neonatos realizada por Wang *et al.* (2023), verificou-se que neonatos com EHI leve também podem se beneficiar da HT. Em comparação aos neonatos que não receberam a HT (40), o grupo com HT (31) teve uma incidência de lesão cerebral significativamente menor (16%) em relação ao que não recebeu o tratamento (43%). Em contrapartida, também foi observado que a ocorrência de efeitos adversos foi maior no grupo que recebeu HT, mesmo que não houvesse diferença estatística entre eles. Com base nessas evidências, o trabalho demonstra que neonatos com HIE leve podem se beneficiar da HT. O estudo ressalta ainda a

necessidade de novos trabalhos para a investigação de lesão nervosa em RNs com EHI leve submetido a HT.

No entanto, Montaldo *et al.* (2024), ao comparar o uso da HT e da normotermia em 101 neonatos com EHI leve, evidenciou que a hipotermia de corpo inteiro aumentou a duração de suporte ventilatório (2 dias vs 1 dia), internação em terapia intensiva (60% vs 45%), infusão de opioides (67% vs 12%), coagulação intravascular disseminada (8% vs 2%), disfunção hepática (23% vs 11%), disfunção cardíaca (8% vs 2%), alta para casa com oxigênio (26% vs 15%) e alimentação por sonda na alta hospitalar (22% vs 13%). Por fim, o estudo concluiu que, em caso de EHI leve, a hipotermia de corpo inteiro não reduziu a lesão cerebral, mas aumentou a ocorrência de efeitos adversos.

Além disso, a presença de anormalidades no eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) também pode ser utilizado como critério para realização da HT, mas a ausência de disponibilidade do exame não é o impeditivo para o início da terapia. Para Nawka *et al.* (2023), existem critérios para a contraindicação dessa terapêutica em recém-nascidos. Esses critérios são: neonatos sem respiração espontânea após 30 minutos de ressuscitação (excluindo possível efeito de medicação); frequência cardíaca < 100 bpm/min em 20 minutos após a ressuscitação; RN com > 6 horas de vida no momento do início do resfriamento; e aqueles com grandes anormalidades congênitas ou sinais de anormalidades cromossômicas com disgenesia cerebral.

Silvera *et al.* (2024) sintetiza as indicações conforme o cumprimento dos requisitos de idade gestacional e de peso ao nascer, além de mostrar alterações no metabolismo ácido-base e adaptação imediata à vida fora do útero (avaliada pelo índice de Apgar ou pela necessidade de ventilação assistida por 10 minutos), assim, o procedimento deverá ser realizado. O exame neurológico deve ser realizado assim que o paciente estiver estabilizado, e a categorização deve ser feita conforme uma das escalas disponíveis na unidade. Se o aEEG estiver acessível, ele poderá ser utilizado para diagnóstico. Caso seja diagnosticada EHI moderada a grave, ou se forem identificadas convulsões clínicas ou subclínicas no contexto da EHI e o paciente tiver menos de seis horas de vida, deve-se iniciar a terapia de resfriamento cerebral.

No entanto, nos estudos observados não foi incomum a realização da HT em pacientes que não atendiam completamente aos critérios clínicos, metabólicos; ou então que não possuíam a idade gestacional mínima ou o peso mínimo para a

realização conforme os critérios. Isso ocorre principalmente em pacientes com asfixia neonatal em que o tratamento não ocasionará ou aumentará os danos já estabelecidos. A decisão de iniciar ou não a HT requer também a individualização, de forma a dosar riscos e benefícios de cada paciente, mesmo diante de diretrizes e recomendações (Silveira *et al.*, 2024).

5.2 Cuidados

Tratamentos com hipotermia terapêutica demonstraram uma redução significativa na morte e incapacidade em RN com EHI, porém, apresenta riscos inerentes a sua aplicação. Possíveis complicações incluem bradicardia, hipotensão, trombocitopenia, hipertensão pulmonar com comprometimento da oxigenação. Além disso, podem enfrentar problemas adicionais, como arritmias, anemia e coagulopatias. Diante disso, cuidados relacionados à monitorização e avaliação do paciente são essenciais para o sucesso dessa terapia (Ranjan; Gulati, 2023).

5.2.1 Processo de resfriamento e reaquecimento

O objetivo da HT é a redução do metabolismo cerebral em cerca de 5% a cada 1°C de temperatura corporal diminuída. Atualmente existem dois tipos de resfriamento empregados na prática clínica: o resfriamento seletivo da cabeça (RSC) e o resfriamento de corpo inteiro (RCI). O estudo realizado por Nonato *et al.* (2019) comparou os dois tipos por meio de uma revisão bibliográfica, com isso, concluiu-se que os efeitos adversos obtidos com os dois tipos de terapêutica não são significativamente diferentes. Como característica, observou que o resfriamento completo do corpo proporciona efeito homogêneo em todas as estruturas cerebrais, incluindo regiões periféricas e centrais do cérebro. O resfriamento seletivo, por sua vez, é mais amplo para a região do córtex cerebral do que para as estruturas centrais.

O resfriamento seletivo de cabeça foi o primeiro método de HT utilizado. É realizado por meio de um “Cool-Cap” que esfria a cabeça de forma seletiva, ao mesmo tempo que mantém a temperatura corporal por meio de um aquecedor. Já o método de resfriamento do corpo inteiro utiliza diferentes tipos de colchões ou outros dispositivos que resfriam o corpo do bebê como um todo, a fim de resfriar o cérebro.

Apesar do RCI ser mais usado atualmente, um estudo observacional realizado por Gulczynska *et al.* (2019) concorda em relação a efetividade similar entre os dois métodos. Foi observado também que não houve diferença significativa no risco de efeitos adversos entre os dois grupos.

Ambos os tratamentos: RSC e RCI possuem propriedades neuroprotetoras. No entanto, o RCI apresenta uma área de proteção cerebral maior. Além disso, a temperatura de resfriamento deve ser mantida acima de 33°C durante todo o período de hipotermia; temperaturas abaixo de 32°C oferecem menor neuroproteção, e temperaturas abaixo de 30°C têm sido associadas a efeitos adversos sistêmicos graves e aumento da mortalidade (Souza *et al.*, 2021).

O processo de resfriamento e reaquecimento do berço para a realização da HT são partes cruciais para o sucesso da terapia. Esses parâmetros já estão bem compreendidos. A redução da temperatura cerebral necessita ser de aproximadamente 3,5°C, e continuados por cerca de 72h. Segundo os estudos realizados, resfriamentos que fogem desse padrão, tanto na duração, quanto na temperatura, comprometem a neuroproteção (Molloy *et al.*, 2022).

Em um estudo pioneiro nessa área, Mietzsch *et al.* (2020) correlacionou o grau de resfriamento necessário para atingir a temperatura da HT, com o prognóstico do bebê. Com a presença de 28 neonatos no trabalho, a pesquisadora afirma que uma temperatura do dispositivo de resfriamento mais alta está relacionada a desfechos desfavoráveis. Ou seja, os neonatos que necessitam do fornecimento de uma temperatura maior que 32°C para alcançar a temperatura alvo corporal de 33,5°C possuem alta probabilidade de evoluir com óbito ou lesão cerebral significativa na RNM. O estudo associa esse fato a capacidade de termorregulação do neonato, que, se prejudicada (necessitando de menos resfriamento para atingir baixas temperaturas), pode ser indicativo de lesão cerebral maior, com piores desfechos. Com isso, a pesquisa sugere que a temperatura necessária para o resfriamento do RN pode ser um preditor universal e acessível de lesão cerebral, bem como um biomarcador fisiológico.

A abordagem ideal para o reaquecimento após a hipotermia terapêutica ainda é debatida. O processo é feito de forma gradual, aumentando a temperatura do bebê em 0,5 °C a cada 1 a 2 horas durante 6 a 12 horas. Neste trabalho, convulsões ou agravamento da encefalopatia durante o reaquecimento foram relatadas. Em tais

circunstâncias, algumas evidências recomendam interromper temporariamente o reaquecimento e retornar ao resfriamento por 24 horas antes de reiniciar o processo (Ranjan; Gulati, 2023).

5. 2. 2 Avaliação do estado neurológico

A avaliação do estado neurológico do paciente pode ser realizada a partir de escalas. Essa análise do paciente é importante devido ao grave estado geral e a utilização de medicamentos de ação nesse sistema. As principais escalas utilizadas são então Apgar, Sanart e Thompson (Walas *et al.*, 2020).

O estudo realizado por Calligaris *et al.* (2024) destaca o uso da ultrassonografia (USG) transcraniana inicialmente, antes do tratamento com HT, para a realização de diagnósticos diferenciais que podem mimetizar a EHI, como hipotermia, infarto e distúrbios metabólicos. Esta pode ser uma opção ao médico da UTIN, embora tenha apenas 79% de sensibilidade e 55% de especificidade (Cannavò *et al.*, 2023).

A espectroscopia de banda larga no infravermelho próximo (NIRS) é usada para avaliação da oxigenação cerebral e, combinado ao eletroencefalograma, pode melhorar os resultados de neurodesenvolvimento. Mas, as evidências ainda são recentes e necessitam de coortes prospectivas maiores (Cannavò *et al.*, 2023).

O eletroencefalograma (EEG), é um exame necessário para o monitoramento do RN, por ser o padrão ouro para diagnóstico de convulsões - eletrográficas ou eletroclínicas -, comuns em neonatos submetidos à HT. Portanto, é aconselhável realizar, pelo menos, o monitoramento contínuo do EEG ou eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) até que o monitoramento contínuo de EEG de matriz completa esteja acessível. Esse monitoramento eletroencefalográfico deve ter início nas primeiras 6 horas de vida e deve continuar até o final do período de reaquecimento. Além disso, o aEEG consegue refletir o grau da lesão e dar o prognóstico a longo prazo (Cannavò *et al.*, 2023; Variane *et al.*, 2023; Walas *et al.*, 2020).

Para Lori *et al.* (2022), o monitoramento precoce do potencial evocado somatossensorial contínuo (PES) pode ser útil, usado simultaneamente aos videoencefalogramas (VEEG), e está correlacionado com lesões de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI). Em um estudo prospectivo, incluindo 31 neonatos que

receberam HT, o uso de PES e VEEG foram avaliados de forma simultânea por 1 hora, com os RN após reaquecimento, a fim de prever as lesões encontradas na RNM em bebês que receberam HT. Como resultado, observou-se que 7 dos 31 bebês apresentaram convulsões elétricas ou eletroquímicas; desses, 4 de 7 apresentaram lesões em suas RNM. Ademais, em alguns pacientes, a neurofisiologia estava normal ou levemente alterada, mas a RNM apontou lesões graves. Apesar das limitações, o estudo afirma que o uso desse método pode fornecer índice prognóstico importante, especialmente em casos de danos leves a moderados, que são mais difíceis de delinear.

Por sua vez, a RNM é o método padrão ouro para verificar padrões primários de lesão cerebral estrutural e sequelas secundárias em pacientes com EHI, uma vez que detecta lesões cerebrais e caracteriza a gravidade da lesão. Para a avaliação da EHI, o sistema de pontuação do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD) de RNM consiste em um preditor de morte e incapacidade em 18- 22 meses após a HT em pacientes com EHI (Im *et al.*, 2024).

O autor Im *et al.* (2024) também cita outros marcadores prognósticos na RNM em seu estudo. Em seu trabalho de coorte, foram utilizados 240 bebês, sendo 83 bebês e controle normais, 107 bebês tratados com HT e 37 bebês com EHI sem tratamento para HT. Como resultado, obteve-se que com ou sem TH, os bebês com EHI grave que manifestaram neurodesenvolvimento anormal ou achados graves da RNM, apresentavam redução significativa no volume cerebral e aumento ventricular. Com isso, os autores concluíram que a esses achados em RNs com EHI pode servir como um biomarcador indicando gravidade da encefalopatia e presença de resultados adversos no neurodesenvolvimento em longo prazo em bebês com EHI que receberam ou não HT.

Em suma, as evidências indicam que monitorização neurológica deve ser realizada por meio de uma avaliação diária do estado neurológico. A utilização das escalas neurológicas (Apgar, Sanart e Thompson) pode ser empregada para essa finalidade. Associada a isso, a monitorização por meio do EEG/ aEEG deve ser realizada de forma contínua durante todo processo da HT. Na admissão do paciente, a USG transcraniana pode ser utilizada, principalmente, para exclusão de diagnósticos diferenciais. A RNM consiste em um exame fundamental para confirmar diagnóstico e estabelecer prognóstico. Outros exames PES, VEEG e NIRS também

podem ser utilizados na HT para avaliação prognóstica. No entanto, ainda carece de evidências em relação ao seu uso, o que implica a necessidade de estudos mais robustos para a implementação desses exames na prática clínica.

5.2.3 Avaliação hidroeletrólítica, metabólica e suporte

A gasometria arterial é um exame de suma importância a ser feito para pré qualificação do tratamento de HT e para avaliação prognóstica. A lactatemia elevada após HT está relacionada a um mal resultado no desenvolvimento neurológico. Já a acidose metabólica tem valor prognóstico, o agravamento desta se relaciona com lesão cerebral grave em bebês tratados com HT (Walas *et al.*, 2020).

A manutenção de um valor glicêmico adequado se mostrou essencial para melhores resultados de neurodesenvolvimento em bebês com EHI. Ambos os extremos de glicemia (hipoglicemia e hiperglicemia) podem ser danosos ao RN. Em alguns estudos, a hipoglicemia está associada à probabilidade 5 vezes maior de resultados motores, linguísticos e cognitivos ruins. Algumas evidências sobre a hiperglicemia, por sua vez, sugerem que essa situação de estresse oxidativo pode convergir para piores resultados neurológicos em 18 meses, em relação aos bebês que permaneceram normoglicêmicos ou que tiveram episódios de hipoglicemia. De qualquer forma, bebês em situação de hipoglicemia ou hiperglicemia sustentadas apresentam de 3 a 7 vezes maior probabilidade de morrer e também apresentam risco de incapacidade entre 18- 24 meses (Cannavò *et al.*, 2023).

A asfixia perinatal, além de causar depressão respiratória diretamente, pode ser associada a resistência vascular pulmonar elevada, hipertensão pulmonar, síndrome de aspiração de mecônio, síndrome do desconforto respiratório e hemorragia pulmonar. Nesse sentido, distúrbios de oxigenação, como hipocapnia e hiperóxia são frequentes na análise de gases sanguíneos de RN com EHI. A ventilação mecânica (VM), portanto, pode se tornar um aliado para evitar esses distúrbios ventilatórios. Cerca de 50- 70% das crianças com asfixia perinatal necessitam desse suporte ventilatório. O manejo correto da VM diminui o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador e a produção de radicais livres de oxigênio, sendo seu uso preferencial com volumes correntes baixos e preferindo modalidades de volume garantido (Cannavò *et al.*, 2023)

5.2.4 Dor e sedação

Apesar da HT ser uma estratégia amplamente praticada, está associada a tremores, dor fria, agitação e sofrimento. Com isso, mesmo que a associação entre a sedação e a melhora da eficácia terapêutica não seja clara, foi observado que o estresse e/ou a dor podem neutralizar os benefícios da HT (Fasce *et al.*, 2021).

Em uma revisão, realizada por Joshi *et al.* (2023), sobre a análise da analgesia e sedação em RN submetidos à HT de todo o corpo, foi observado que a escala mais utilizada para padronização de avaliação da dor foi a NPASS (Neonatal, Pain, Agitation and Sedation Scale), apesar de não ser explicitamente validada para RN submetidos à TH. Em relação às estratégias para manejo da dor, as pesquisas relataram que apenas 40- 60% dos neonatos foram expostos à sedação/ analgesia, sendo que as estratégias farmacológicas mais utilizadas foram: morfina, fentanil, midazolam e dexmedetomidina (em ordem decrescente de frequência). Sobre as doses, a revisão explicitou a ampla variedade de doses usadas em cada medicação e a inconsistência na escolha de bolus intermitentes ou infusões contínuas.

Apesar dos benefícios da diminuição do estresse para esse bebê, evidências recentes sugerem que os medicamentos usados para sedação também podem ter efeito maléfico relacionados a certas regiões do cérebro, como o midazolam (prejudica maturação cerebral no hipocampo); e morfina e fentanil, que prejudicam a maturação cerebral no cerebelo. Além disso, o manejo da dor e da sedação é um desafio para os profissionais, pois a farmacocinética e as necessidades de dose do medicamento sofrem alterações nos RNs submetidos à HT (McPherson *et al.*, 2021).

Em um trabalho conduzido por McPherson *et al.* (2021), o uso de opioides é citado por sua ampla utilização nos cuidados neonatais e benefícios relacionados ao manejo da dor e da sedação, principalmente a morfina e o fentanil. Esse tratamento é relatado como padrão para o conforto do recém-nascido. Os agonistas alfa-2-adrenérgicos, por sua vez, representados pela dexmedetomidina, foi associado em estudos com animais com alto potencial de fornecer analgesia, ansiólise e sedação; além de inibir a termogênese de tecido adiposo marrom e do tremor. Seus efeitos benéficos se estendem também a inibição de citocinas inflamatórias. No entanto, os estudos em neonatos são menos robustos.

Outra escala amplamente utilizada é a COMFORTNeo, que se utiliza de parâmetros como alerta, calma, resposta respiratória ou choro, movimento, tensão facial e tônus muscular como indicadores de estresse e conforto (Cannavò *et al.*, 2023).

Em geral, os estudos se mostraram heterogêneos em relação às opções farmacológicas. No entanto, os fármacos mais citados foram a morfina (mais utilizado na prática clínica) e a dexmedetomidina (alternativa à morfina). Com isso, as informações relacionadas à abordagem farmacológica da sedação e analgesia durante a HT foram sintetizadas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Achados relevantes sobre os fármacos usados em dor e sedação, de acordo com o autor

Tabela 3 - Achados relevantes sobre os fármacos usados em dor e sedação, de acordo com o autor		
Referências	Fármaco	Achados relevantes
CANNAVÒ et al., 2023	Morfina	É o fármaco de escolha, embora mais ensaios clínicos sejam necessários. Dose: 50 µg/kg seguida por infusão contínua de 5 µg/ kg/ hora. Concentração sanguínea de 10- 40 ng/ml
	Dexmedetomidina	Alternativa à morfina, uma vez que tem ausência de depressão respiratória, impacto na motilidade gastrointestinal e neuroproteção
	Benzodiazepínicos	Uso deve ser evitado por alto risco de efeitos adversos e potencial neurotóxico
JOSHI et al., 2023	Midazolan	Dose de infusão contínua variou entre 50–400 µg/kg/hora. Pode contribuir para hipotensão sistêmica
	Morfina	Dose de infusão contínua variou entre 8–60 µg/kg/hora
	Clonidina	Dose de 1 µg/kg a cada 8 horas em 30 minutos é segura. Necessita de menos opiáceos para tremores e agitação. Pode demandar mais tempo para atingir a temperatura corporal normal durante o reaquecimento, comparada a morfina
	Dexmedetomidina	Dose varia, começando com infusão lenta de 0,2–0,3 µg/kg/hora e titulam até doses máximas de 1–2 µg/kg/hora. A curto prazo pode levar a menos hipotensão e menor necessidade de inotrópico, comparado a outros medicamentos.
	Melatonina	Dose varia de 1-5 mg/kg. Um pequeno estudo informa que é segura como agente neuroprotetor.
	Fentanil	Dose de infusão contínua variou entre 1–5 µg/kg/hora
McPHERSON et al., 2021	Morfina	Abordagem com evidências mais fortes. Dose usada varia conforme estudo. Pode ser usada dose de 50 µg/kg, seguido por infusão contínua 5 µg/kg/hora. Pode ser feita dose em bolus de 25µg/kg, se agitação aguda ou tremores. Mas pode ter como efeitos colaterais hipoventilação, hipotensão, retenção urinária e diminuição da motilidade intestinal
	Fentanil	Pode ser usada dose de 0,1 mg/kg a cada 4h, ou uma dose equivalente como infusão contínua para sedação e neutralizar a resposta ao estresse. Mesmos efeitos adversos da morfina podem ser observados
	Dexmedetomidina	Estudos associam a dose com intervalo de 0,2-0,5 µg/kg/hora, a uma menor necessidade de bolus abertos de opioide para dor e agitação. Deve ser considerada a relação entre benefícios agudos, vantagens a longo prazo e a deficiência de evidências
	Benzodiazepínicos	Devem ser evitados para sedação

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2024.

5.2.5 Nutrição

A alimentação do RN submetido a HT pode ser dividida em dois cenários: durante e após a HT. Diante disso, as evidências estudadas sugeriram a alimentação por via enteral, parenteral, ou ainda, a ausência de alimentação durante a HT. Já em relação à alimentação pós-HT, os estudos ainda são controversos em relação à preferência e ao início da implementação da alimentação por via enteral.

Cannavò *et al.* (2023) afirma que a ingestão nutricional imediata é essencial para esses bebês. Segundo o autor, a via parenteral é preferencial nos estágios iniciais por permitir melhor controle das quantidades de fluidos e glicose administrados, embora também traga evidências de que alguns estudos emergentes indicam a segurança da alimentação enteral. Esta poderia ser adiada até a conclusão da HT. As soluções que podem ser administradas via parenteral são de dextrose e eletrólitos, além de nutrição parenteral multicomponente, sendo a última mais completa.

Novas evidências sobre o uso de nutrição enteral mínima durante a HT estão surgindo, principalmente com uso de leite materno. Durante esses estudos, foram apontados potenciais benefícios para a mãe e para o bebê, como melhorar a integridade do trato gastrointestinal (TGI) do RN, reduzir a inflamação sistêmica, aumentar a diversidade microbiana do TGI, atingir as mamadas mais cedo e fornecer conforto a mãe. No entanto, o artigo também afirma a necessidade de mais estudos nessa área (McPherson *et al.*, 2021).

Para Gale *et al.* (2021), a alimentação enteral é segura e está ligada a resultados positivos em comparação à ausência de alimentação durante a HT. Em um estudo de coorte realizado pelos autores na UTIN (na Inglaterra, Escócia e País de Gales), foram selecionados 3236 bebês para comparação da alimentação enteral ou não alimentação (1618 em cada grupo). Como resultado, obteve-se que o grupo que recebeu alimentação entérica obteve menos infecções de início tardio, maior sobrevivência até a alta e estadia mais curta na UTIN, em relação ao grupo sem alimentação. Além disso, a incidência de enterocolite necrotizante (ECN) foi rara em ambos os grupos.

O trabalho realizado por Hu *et al.* (2022) com 96 neonatos também corrobora com o uso da nutrição enteral precoce. O estudo dividiu os bebês em dois grupos

randomizados, 47 RN receberam nutrição enteral precoce (durante HT) e 47 RN receberam nutrição enteral tardia (após HT); enquanto isso, ambos os grupos receberam nutrição parenteral precoce concomitante. Em relação ao volume de leite usado por via enteral, o aumento do volume de leite e a velocidade do avanço do volume podem aumentar o risco de ECN. A estratégia utilizada no estudo, definida como segura, foi o uso de um volume mínimo de < 20 ml/kg/dia, com uma taxa lenta de velocidade de avanço do volume. Além disso, observou-se que a ECN é uma doença com morbidade baixa (0-0,5%) neste grupo, apesar de ser muito citada. A intolerância alimentar, por sua vez, é uma complicação frequente (28,75%) em neonatos com EH. Com isso, o estudo indica que não há diferença em relação aos eventos gastrointestinais ou complicações entre os dois grupos. No entanto, o tempo médio de uso da nutrição parenteral para atingir a alimentação enteral completa foi menor no grupo de nutrição enteral precoce, reduzindo o tempo de hospitalização.

Os estudos ainda são escassos sobre o fornecimento de nutrição enteral ou parenteral após HT em RN com EHI, por isso, a prática ainda é muito variável. Os estudos são limitados, pequenos, o que pode acarretar no risco inerente de viés. Algumas evidências indicam o benefício da nutrição enteral com o leite materno, uma vez que pode atuar reduzindo as respostas inflamatórias sistêmicas por meio da manutenção da integridade funcional e estrutural do intestino. Com isso, pode influenciar na redução da incidência de ECN. Paralelamente, as evidências sobre o uso de alimentação parenteral ainda são muito controversas. O uso da nutrição parenteral pode ser relacionado ao aumento do número de infecções graves e prolongamento da internação hospitalar, mas a aplicabilidade desses dados em RN submetidos à HT ainda não é conhecida (Ojha *et al.*, 2019)

5.2.6 Cuidado centrado na família

A atenção à família é um dos pontos mais importantes da atenção integral aos RNs. Diante da situação estressante e traumática experienciada pelos pais e tutores, a promoção do bem-estar da família é um cuidado também a ser tomado pela equipe de saúde responsável.

O envolvimento dos pais nos cuidados do RN submetidos à HT é de extrema importância para a família e para o bebê, o “holding materno” aumenta a criação de

vínculo, sem provocar efeitos adversos na estabilidade cardiorrespiratória ou na regulação da temperatura corporal. Aliada a essa estratégia, outros cuidados podem ser incorporados, como cuidados orais com o leite materno, leitura para o bebê e envolvimento no cuidado. Algumas evidências atestam também que a separação pode ocasionar, além de efeitos adversos na interação pais-filho, piores resultados neurocognitivos nos bebês (McPherson *et al.*, 2021).

Os sentimentos de medo e incerteza do prognóstico são alguns que cerceiam a família nesse momento. Nesse sentido, a minimização do estresse pode ser aplicada por meios de métodos que os ajudem a lidar melhor com essa condição. Outros recursos que podem ser utilizados são: o contato com os pais, diante da estabilidade do RN; comunicação empática com os profissionais; e explicação do tratamento e cuidados de forma simples e didática (Fasce *et al.*, 2021).

5.3 Desafios

Apesar da HT já ser considerada uma terapia efetiva para melhora da sobrevida e prognóstico em pacientes com EHI, a implementação e o manejo desse método ainda passam por dificuldades. Entre os principais desafios, estão a falta de implementação, principalmente em países em desenvolvimento, por conta do custo elevado e a falta de suporte intensivo, além do desconhecimento do protocolo de HT.

A Hipotermia Terapêutica necessita de dispositivos que demandam um alto custo e suporte em cuidados intensivos. Países de baixa e média renda nem sempre podem arcar com as despesas ou fornecer os cuidados necessários. Além disso, segundo Victor *et al.* (2021), a HT se demonstrou ineficaz ou até possivelmente prejudicial na presença de infecção ou inflamação. Esse cenário, portanto, converge na necessidade de desenvolver novas estratégias de tratamento neuroprotetor nesses países.

Em países de baixa e média renda, a estimativa de casos de EHI supera a quantidade de casos em países de alta renda. No entanto, a implementação da terapia para essa condição, a HT, ainda sofre desafios. A exemplo desse fato, muitos RNS não são submetidos a EEG/aEEG, apesar de todos os benefícios prognósticos inerentes a essa prática. Entre as barreiras para a implementação desses exames estão a falta de interpretação neurofisiológica experiente, tecnólogos qualificados e a

falta de disponibilidade, principalmente em países de baixa e média renda. Como opção para a superação desse empecilho, Variane *et al.* (2023), em um estudo realizado no Brasil, sugere o modelo de telessaúde e abordagem de neuromonitoramento remoto em países de baixa e média renda.

No manuscrito realizado por Nakwa *et al.* (2023), foi determinado as características e taxa de mortalidade em neonatos com EHI moderada e grave, realizada em um hospital público na África do Sul. Com esse estudo, os autores concluíram que em caso de restrição de recursos, pode ser apropriado a seletividade em relação a quem recebe o tratamento com base na gravidade da encefalopatia, uma vez que RNs com encefalopatia grave foi associada a um maior risco de mortalidade e, portanto, menor chance de sobrevivência.

Aliada a essa dificuldade, Molloy *et al.* (2022) também constata que, apesar dessa terapia reduzir o risco combinado de morte e incapacidades severas aos 18 meses de idade, muitos bebês ainda morrem ou sobrevivem com grandes deficiências debilitantes. O que reflete na necessidade de encontrar maneiras de melhorar os resultados para RN com EHI, além de melhorar as estratégias de tratamento.

Por fim, em um estudo conduzido por Wang *et al.* (2021) na China, constatou-se que apenas 68% dos entrevistados utilizaram a análise de sangue arterial como indicador diagnóstico de EHI, além disso, apenas 56% dos hospitais utilizaram EEG/aEEG e 73% usaram ressonância magnética cerebral. Esses dados vão de encontro às diretrizes de diagnóstico de EHI e recomendações. Dessa forma, infere-se que a falta de seguimento das diretrizes por alguns médicos e instituições pode dificultar o diagnóstico de EHI e a informação sobre danos cerebrais e prognósticos, o que prejudica a indicação de HT como tratamento.

6 LIMITAÇÕES

As limitações potenciais se dão por meio da heterogeneidade dos estudos incluídos. A revisão integrativa de literatura, apesar de fornecer revisão de teorias, definir conceitos e identificar lacunas nos estudos, ampliando as possibilidades de análise, possui como limitação a combinação de estudos com diversas metodologias, o que pode dificultar a comparação entre eles. Além disso, a falta de consenso na literatura internacional, aliada a novas evidências encontradas (com poucos estudos desenvolvidos) relacionadas às indicações da HT e cuidados necessários também consistiram em um empecilho para a síntese das informações.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que há uma convergência significativa nos critérios de elegibilidade para a realização de Hipotermia Terapêutica (HT) em neonatos, especialmente em relação a idade em horas de vida, níveis alterados de pH do cordão umbilical e sinais de encefalopatia. No entanto, divergências surgem quanto à idade gestacional, valores de déficit de bases e número de critérios necessários, e há uma limitação na evidência sobre a aplicação da HT em casos de encefalopatia hipóxica-isquêmica (EHI) leve, conforme os critérios de Sanart.

Os cuidados durante a HT são bem estabelecidos em algumas áreas, como a necessidade de manter a temperatura de resfriamento entre 33-34°C para melhor neuroproteção e a atenção especial ao processo de reaquecimento para evitar convulsões neonatais. A avaliação neurológica dos neonatos submetidos à HT deve ser realizada com ferramentas como escalas de Apgar, Thompson, Sanart, EEG/aEEG, USG transcraniana e RNM, sendo que outros exames apresentam evidências insuficientes para uso clínico.

A HT pode provocar desregulações metabólicas e fisiológicas nos neonatos, exigindo monitoramento rigoroso de parâmetros como gasometria, glicemia e oxigenação. No manejo da dor e sedação, a morfina é amplamente utilizada, mas a dexmedetomidina surge como uma alternativa com menos efeitos adversos, embora careça de evidências robustas.

A nutrição durante a HT ainda é controversa, com diferentes abordagens nutricionais sendo estudadas. A preocupação com a enterocolite necrosante (ECN) não varia significativamente entre os diferentes métodos de alimentação. O cuidado centrado na família é essencial, integrando os parentes no processo de cuidado.

Os principais desafios incluem o custo elevado da HT, a falta de suporte em países de baixa e média renda e a ausência de consenso na literatura. Sugere-se a exploração de novas alternativas terapêuticas, como a tele-saúde e o neuromonitoramento remoto.

Este estudo sublinha a necessidade de mais pesquisas para melhorar os critérios de elegibilidade, desenvolver novas ferramentas prognósticas, explorar opções para manejo da dor e nutrição, e criar protocolos personalizados que considerem a realidade local e institucional para o sucesso da HT.

6 REFERÊNCIAS

ANTONUCCI, R.; PORCELLA, A.; PILLONI, M. D. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, v. 3, n. 2, p. e030269-e030269, 2014.

BRIZOLA, J.; FANTIN, N. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. *Revista de Educação do Vale do Arinos-RELVA*, v. 3, n. 2, 2016.

CALLIGARIS, S.; MAZZUCHELLI, M. Therapeutic hypothermia: A descriptive, cohort study conducted over 10 years at a tertiary care public hospital. **Arch Argent Pediatr**, v. 122, n. 5, p. e202310264, 2024.

CANNAVÒ, L.; PERRONE, S.; GITTO, E. Brain-Oriented Strategies for Neuroprotection of Asphyxiated Newborns in the First Hours of Life. **Pediatric Neurology**, v. 143, p. 44-49, 2023.

CHALAK, L. F. et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. **Pediatric research**, v. 84, n. 6, p. 861-868, 2018.

DE JESUS, J. H.; SANTOS, P. M. M. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos de unidades de terapia intensiva neonatal. **Rev Eletr Atual Saúde**, v. 7, n. 7, p. 65-75, 2018.

DE SOUZA, M. T.; DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, p. 102-106, 2010

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

GALE, C. et al. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 6, p. 408-416, 2021.

GULCZYNSKA, E. M. et al. Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling—comparison of short term outcomes. **Ginekologia polska**, v. 90, n. 7, p. 403-410, 2019.

HU, Y. et al. Early versus delayed enteral nutrition for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia: a randomized controlled trial. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 1, p. 146, 2022.

IM, S. et al. Volumetric changes in brain MRI of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and abnormal neurodevelopment who underwent therapeutic hypothermia. **Brain Research**, v. 1825, p. 148703, 2024.

JOSHI, M. et al. Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review. **Plos one**, v. 18, n. 12, p. e0291170, 2023.

LORI, S. et al. Continous somatosensory evoked potentials and brain injury in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 64, n. 9, p. 1123-1130, 2022.

MCPHERSON, C. et al. Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2021. p. 101264.

MIETZSCH, U. et al. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. **The Journal of physiology**, v. 598, n. 2, p. 415-424, 2020.

MOLLOY, E. J. et al. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future. **Pediatric research**, v. 93, n. 7, p. 1819-1827, 2023.

MONTALDO, P. et al. Whole-Body Hypothermia vs Targeted Normothermia for Neonates With Mild Encephalopathy: A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 5, p. e249119-e249119, 2024.

NAKWA, F. L. et al. Characteristics and outcomes of neonates with intrapartum asphyxia managed with therapeutic hypothermia in a public tertiary hospital in South Africa. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 51, 2023.

NONATO, M. et al. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 8, p. 1116-1121, 2019.

OJHA, S. et al. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 3, p. F230-F231, 2019.

RANJAN, A. K.; GULATI, A. Advances in therapies to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 20, p. 6653, 2023.

RISTOVSKA, S.; STOMNAROSKA, O.; DANILOVSKI, D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants. *prilozi*, v. 43, n. 1, p. 77-84, 2022.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 15, p. 508-511, 2007.

SHANKARAN, S. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 15, p. 1574-1584, 2005.

SILVERA, F. et al. Escenarios para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica e inicio de tratamiento con hipotermia controlada en recién nacidos con asfixia perinatal. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 95, n. 1, 2024.

SOARES, C. B. et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 48, p. 335-345, 2014.

SOUZA, G. R. et al. Comparison between selective head cooling and whole-body cooling in neonatal therapeutic hypothermia. **ABCS health sci**, p. e023301-e023301, 2023.

TORRES, A. R. et al. Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia, un problema global. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 79, p. 15-19, 2019.

VARIANE, G. F. T. et al. Remote monitoring for seizures during therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. **JAMA Network**

Open, v. 6, n. 11, p. e2343429-e2343429, 2023.

VICTOR, S. et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **European journal of pediatrics**, p. 1-13, 2022.

WALAS, W. et al. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 29, n. 8, 2020.

WANG, Z. et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: a National Survey in China. **BMC pediatrics**, v. 21, n. 1, p. 261, 2021.

WANG, Z. et al. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 530, 2023.