Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais

EDIÇÃO XX

Capítulo 11

TERAPIAS NEUROPROTETORAS EM BEBÊS PRÉ-TERMO E A TERMO

ALEXIA MONTENEGRO DA SILVA[1]
NATALIA CAMILO DE SOUZA[1]
MARIA LUIZA DA MATA CAMPOS COSTA[1]
ANNA GABRIELA ALMEIDA OLIVEIRA[1]
SABRINA PEREIRA HO[1]
RAYSSA DE SOUZA ANDRADE CALVERT[1]

[1]*Discentes - Medicina da Universidade Nove de Julho*

Palavras-Chave: *Recém-Nascidos; Terapias; Neuroprotetoras.*

DOI 10.59290/978-65-6029-183-6.11

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro e complicações no período neonatal são causas significativas de morbidade e mortalidade infantil. Estima-se que cerca de 15 milhões de bebês nascem prematuramente a cada ano no mundo, o que representa aproximadamente 11% de todos os nascimentos (WHO, 2018). Além disso, bebês a termo podem apresentar asfixia perinatal, levando a lesões neurológicas permanentes. Diante desse cenário, as terapias neuroprotetoras surgem como estratégias essenciais para minimizar os danos cerebrais e otimizar o desenvolvimento neurológico desses recém-nascidos.

A neuroproteção neonatal envolve intervenções que visam preservar o tecido cerebral e suas funções, prevenindo ou reduzindo as lesões que podem ocorrer no cérebro imaturo, seja devido a hipóxia-isquemia, infecções, inflamações ou outras complicações. Estudos recentes têm destacado abordagens inovadoras, como a hipotermia terapêutica, a administração de fármacos neuroprotetores (como a melatonina e eritropoetina), e o uso de intervenções nutricionais específicas (GUINSBURG, 2017; VOLPE, 2018).

O objetivo deste estudo é abordar as principais terapias neuroprotetoras utilizadas em neonatos pré-termo e a termo, avaliando sua eficácia, benefícios e destacando os avanços científicos mais recentes e suas implicações clínicas. Será discutido o impacto dessas intervenções no desenvolvimento neurológico, bem como os desafios enfrentados pela comunidade científica para sua implementação rotineira na prática clínica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada no período de agosto a outubro de 2024, por meio de pesquisas de artigos na base de dados PubMed, empregando os descritores em ciências da saúde "*neuroprotective*"; "*therapies*". Desta busca foram encontrados 25 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão usados foram: artigos publicados no período de 2019 a 2024, que incluíssem somente recém-nascidos, abordassem a temática de terapias neuroprotetoras e estivessem disponibilizados na íntegra gratuitamente.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, incompletos, disponibilizados somente na forma de resumo, artigos que não abrangessem o tema estudado e que fossem publicados a mais de 5 anos.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com auxílio de gráficos e um diagrama, buscando descrever as diferentes intervenções neuroprotetoras estudadas, suas aplicações e eficácia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática identificou e analisou três principais terapias neuroprotetoras: metilxantinas, melatonina e magnésio. Cada uma dessas intervenções mostrou resultados distintos em relação à sua eficácia na neuroproteção neonatal.

Metilxantinas: Dos 5909 bebês com hipóxia-isquêmica encefálica (HIE) que receberam hipotermia terapêutica entre 2007 e 2020, apenas 52 (0,9%) receberam terapia com metilxantina. O grupo de cafeína teve uma taxa de mortalidade de 14% e o grupo de aminofilina, 20%, enquanto a mortalidade não exposta às metilxantinas foi de 10%. Além disso, os bebês tratados com aminofilina nasceram em uma idade

gestacional ligeiramente posterior e apresentaram maior peso ao nascer em comparação com os que receberam cafeína (CHOCK *et al.,* 2021).

Melatonina: A melatonina demonstrou ser um potente antioxidante e estabilizador da membrana celular em diversos modelos experimentais. Em estudos com cordeiros de restrição de crescimento fetal (FGR), a administração pré-natal de 0,1 mg/kg de melatonina melhorou significativamente os resultados neurológicos, reduzindo o estresse oxidativo e a lesão cerebral (MILLER *et al.* 2014). A melatonina também demonstrou efeitos benéficos na integridade da barreira hematoencefálica (BBB), reduzindo o extravasamento de albumina e prevenindo microhemorragias (LEKIC *et al.,* 2010; YAWNO *et al.,* 2012).

Magnésio: O sulfato de magnésio, um agente antiexcitotóxico, demonstrou resultados controversos. Enquanto alguns estudos em roedores neonatais indicaram neuroproteção com MgSO4 antes ou após a hipóxia-isquemia, uma revisão sistemática não encontrou benefícios consistentes em roedores e fetos. (GALINSKY *et al.,* 2020). Meta-análises de ensaios clínicos mostraram uma redução modesta no risco de paralisia cerebral, mas sem melhorias significativas nos resultados cognitivos ou funcionais a longo prazo (CHOLLAT *et al.,* 2014; DOYLE *et al.,* 2014).

As intervenções neuroprotetoras para neonatos têm se mostrado promissoras, mas suas aplicações clínicas ainda enfrentam desafios. As metilxantinas, embora utilizadas em muitos casos, apresentaram taxas de mortalidade que não diferem substancialmente das não expostas, indicando que sua eficácia precisa ser reavaliada em estudos maiores. A necessidade de um maior controle sobre a dosagem e a seleção cuidadosa dos pacientes é fundamental para melhorar os resultados (BRUSCHETTINI *et al.,* 2022; SABIR *et al.,* 2023).

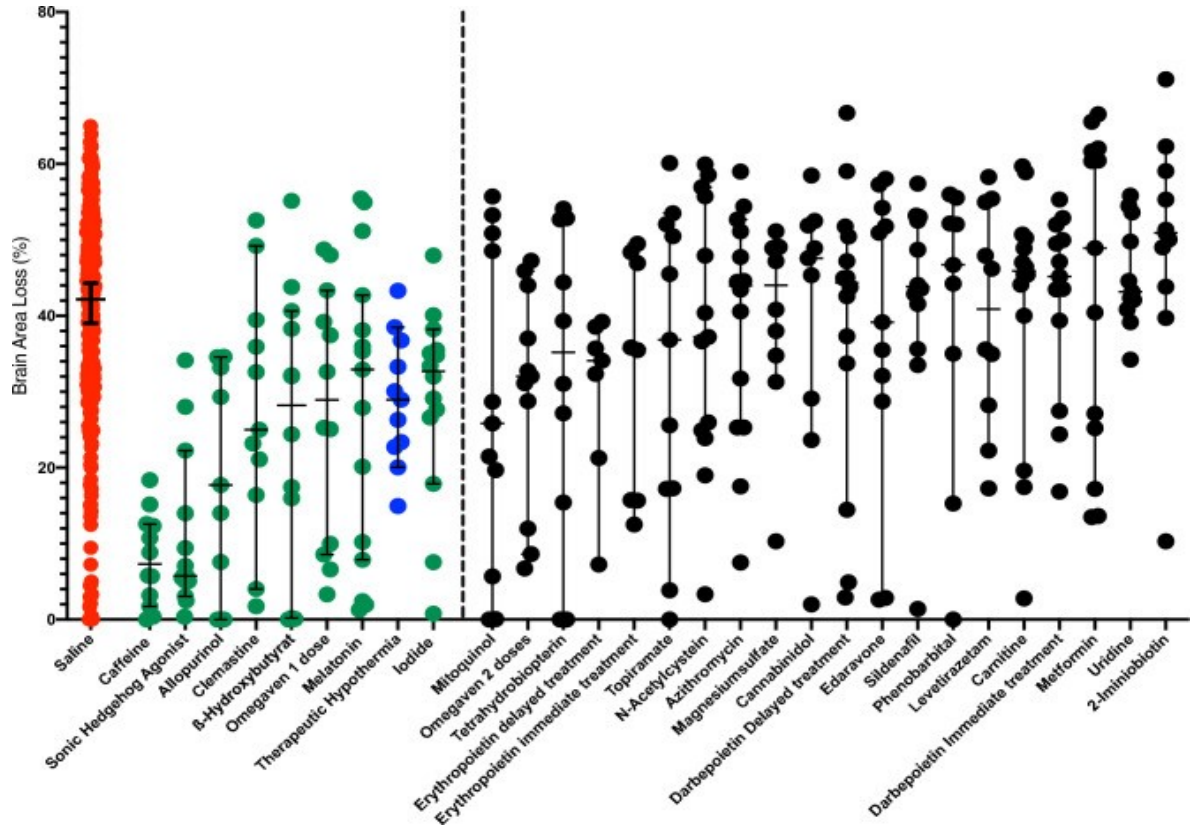
Por outro lado, a melatonina se destacou por seus efeitos antioxidantes e de preservação da integridade da BBB, sugerindo que sua administração poderia ser uma abordagem eficaz na neuroproteção neonatal. Contudo, a necessidade de mais estudos clínicos em humanos é essencial para validar esses achados e compreender melhor a segurança e eficácia da melatonina na prática clínica (CASTILLO MELENDEZ *et al.,* 2017).

O uso de magnésio, apesar de sua potencialidade, ainda é controverso, especialmente em relação à falta de benefícios a longo prazo. Isso sugere que, embora algumas terapias possam ser eficazes a curto prazo, a verdadeira questão permanece: como garantir que essas intervenções resultem em melhorias duradouras na saúde neurológica dos recém-nascidos.

Além disso, em um estudo clínico randomizado controlado, em ratos, descobriu-se que oito compostos (**Figura 11.1**) reduziram significativamente a perda da área cerebral com o efeito de tratamento mais forte para a cafeína, *Sonic Hedgehog agonist* (SAG) e alopurinol (probabilidade de eficácia de 100% em comparação com o controle individual de HI/salino ou grupos de controle de HI/salina agrupado), seguido pela melatonina (probabilidade de eficácia de 99,90% em comparação com os grupos individuais de controle de HI/salina ou controle de HI/salina em conjunto) e Clemastina (probabilidade de eficácia de 99,70% em comparação com o controle individual de HI/salina ou grupos de controle de HI/salina em conjunto).Servindo como um controle neuroprotetor interno, a hipotermia terapêutica também reduziu significativamente a perda da área cerebral (probabilidade de eficácia de 98,80% em comparação com o controle individual de HI/salina ou com os grupos de controle de HI/salina agru-

pados). De grande interesse, a probabilidade de eficácia foi superior à hipotermia terapêutica para Cafeína, SAG, Alopurinol, Melatonina, Clemastina, ß-Hidroxibutirato e Omegaven.

Figura 11.1 Imagem de um gráfico com 25 medicamentos utilizados no ensaio clínico e seus resultados na perda de área cerebral



Fonte: SABIR *et al.* 2023
Legenda: Gráficos de caixa individuais de porcentagem de perda da área cerebral para tratamentos experimentais e o grupo HI/salina agrupado. Em vermelho estão os dados de todos os animais tratados com HI/Saline, enquanto o verde indica os oito medicamentos que reduziram significativamente a perda da área cerebral. Azul corresponde ao tratamento neuroprotetor padrão (hipotermia terapêutica).

O objetivo geral do estudo de triagem de animais controlados randomizados multifármacos em grande escala foi comparar diferentes tratamentos neuroprotetores usando um modelo padronizado. Identificou-se oito agentes neuroprotetores, dos quais sete mostraram neuroproteção superior em comparação com o padrão de atendimento (HT) atualmente disponível. Uma prioridade em pesquisas futuras é caracterizar os mecanismos exatos de ação dos agentes mais promissores para identificar possíveis opções de tratamento combinatório. Além disso, esses oito candidatos precisam ser investigados usando grandes modelos de animais neonatais (ovelhas e leitão neonatal) para demonstrar segurança e eficácia antes de iniciar seu uso clínico. Acredita-se que esses estudos podem ser realizados em um curto período, levando a estudos clínicos nos próximos anos, especialmente em LMIC, onde a HT parece não ser segura e a eficácia é incerta (SABIR *et al.,* 2023).

A administração sistêmica de Proteínas Inibidoras Inter-Alfa (IAIP) exógenos é uma estratégia neuroprotetora promissora em recém-nascidos após a exposição a lesão cerebral relacionada à hipóxia-isquêmica. O tratamento não apenas reduz o volume do infarto no cérebro e melhora o peso cerebral, mas estudos também

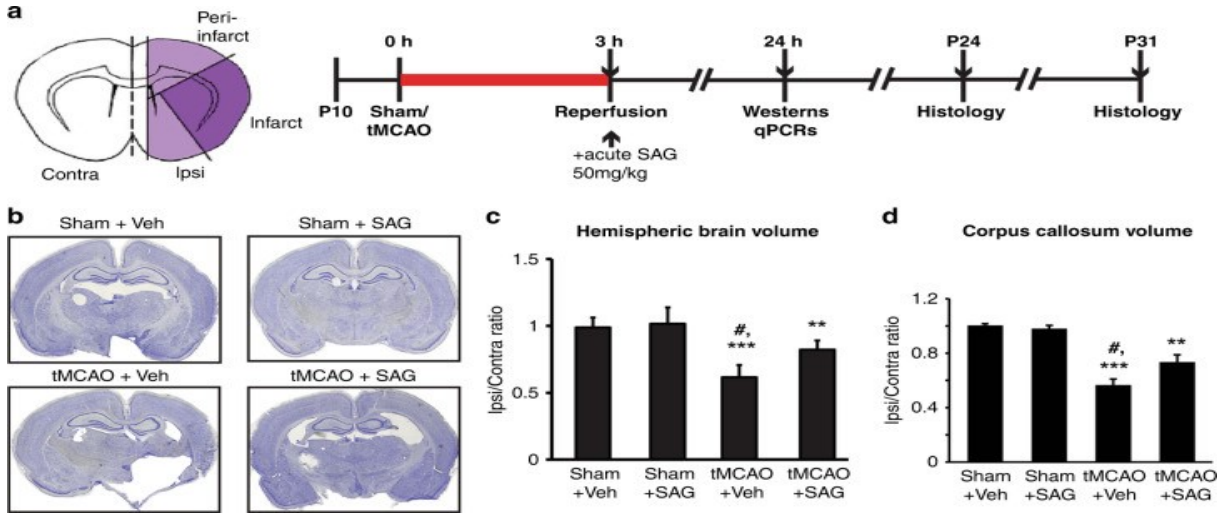
mostraram que o tratamento IAIP pode atenuar respostas celulares específicas dentro do cérebro. A preservação de neurônios e oligodendrócitos, juntamente com reduções de microglia, astrócitos e leucócitos, fornece evidências de que o tratamento está limitando a progressão de danos neurológicos (CHEN *et al.,* 2019).

No caso da administração sistêmica de Proteínas Inibidoras Inter-Alfa (IAIP), a análise comportamental de roedores mostrou que a neuroproteção fornecida pelos IAIPs se traduz em melhorias a longo prazo nas habilidades cognitivas, como processamento auditivo, memória de trabalho e aprendizado espacial e não espacial (GAUDET *et al*., 2017; THRELKELD *et al.,* 2017)).

Pesquisas adicionais ainda são necessárias para determinar o regime de tratamento ideal e os mecanismos neuroprotetores dos IAIPs. A análise futura deve considerar as diferenças específicas de sexo na eficácia e determinar como garantir que pacientes do sexo masculino e feminino possam receber o benefício máximo dessa nova terapia.

Relatou-se que uma dose única de *Sonic Hedgehog agonist* (SAG) administrada após acidente vascular cerebral neonatal (**Figura 11.2**) preservou o volume cerebral, reduziu a gliose, aumentou a proliferação de células progenitoras de oligodendrócitos (OPC) e CE e resultou em melhora cognitiva a longo prazo. A dose única de SAG também promoveu a proliferação de OPCs após a desmielinização focal no rato adulto. Esses achados indicam o benefício do tratamento único com SAG com efeito na redução da lesão cerebral e na melhoria do resultado comportamental após o acidente vascular cerebral neonatal experimental.

Figura 11.2 A administração de SAG após o tMCAO melhora o volume cerebral



Fonte: NGUYEN *et al.* 2021

Legenda: Diagrama da região de lesão transitória da oclusão da artéria cerebral média (tMCAO) em uma seção coronal de um cérebro de rato e cronograma experimental para análise de tMCAO e destino de volume/célula. Hemisfério contracontralateral/não ferido, Ipsi ipsilateral/hemisfério lesionado. b Imagens representativas de seções coronais de cérebros de ratos 2 semanas após cirurgia de tMCAO ou cirurgia simética, em P24. c Quantificação do volume cerebral após cirurgia e tratamento, mostrando a proporção de volumes hemisféricos feridos (ipsilaterais) e não feridos (contralaterais). d Quantificação do volume do corpus caloso após cirurgia e tratamento. Para quantificação, média ± SEM; **p <0,01 e ***p <0,001 vs Sham+Veh, #p <0,05 vs tMCAO+SAG; ANOVA unidirecional com o teste de Dunnett. Injeção Veh de solução para veículos (0,85% de solução salina).

Descobriu-se que o SAG preserva o volume cerebral e aumenta o número de OPC, a proliferação vascular e o benefício histológico e cognitivo a longo prazo com uma dose única

administrada imediatamente após o Acidente vascular cerebral neonatal. Evidências crescentes sugerem que o SAG é neuroprotetor contra lesões que afetam recém-nascidos humanos prematuros e a termo. O uso de *Sonic Hedgehog Agonist* (SAG) apoia a investigação da eficácia do SAG em modelos animais maiores e um maior desenvolvimento translacional com vista a testes finais em ensaios clínicos em humanos (WOODRUFF & FRANKLIN, 1999; FOERSTER *et al.,* 2020; NEELY *et al.,* 2020; NGUYEN *et al.,* 2021).

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que as terapias neuroprotetoras em bebês pré e a termo são essenciais para minimizar os danos cerebrais e otimizar o desenvolvimento neurológico desses recém-nascidos. Visto que a Hipóxia-isquemia perinatal (HI) é uma das principais causas de lesão cerebral e mortalidade em neonatos e a encefalopatia hipóxico-isquêmica (HIE) predispõe os bebês a déficits cognitivos de longo prazo que influenciam sua qualidade de vida e representam um problema para a sociedade, dado que a hipotermia terapêutica, tratamento aprovado para proteger o cérebro após a HI, tem eficácia limitada (HIGGINS *et al.,* 2011). Dessa forma, terapias adjuvantes e alternativas são necessárias para melhorar os resultados destes bebês após a exposição a HI.

O presente estudo mostra terapias neuroprotetoras como Metilxantinas, Melatonina e Magnésio, que apesar de se mostrarem promissoras suas aplicações clínicas ainda enfrentam desafios. Ademais alguns compostos como a cafeína, *Sonic Hedgehog agonist* (SAG), alopurinol e Clemastina demonstraram uma probabilidade de eficácia superior à hipotermia terapêutica. Outra estratégia neuroprotetora é a administração sistêmica de Proteínas Inibidoras Inter-Alfa (IAIP) que traduz melhorias a longo prazo nas habilidades cognitivas (KOEHN *et al.,* 2020). Além disso, uma dose única de SAG após o acidente vascular cerebral neonatal apresenta benefício histológico e cognitivo a longo prazo.

A revisão demonstrou que apesar de serem estudos promissores é necessário um maior aprofundamento. Logo, é fundamental desenvolver novas terapias e validar tais estudos para superar os desafios neurodesenvolvimentais que possam afetar bebês a termo e Pré-termo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUSCHETTINI, M. *et al*. Os efeitos da cafeína após a encefalopatia hipóxico-isquêmica: Uma revisão sistemática de estudos em animais. Brain Research, v. 1790, p. 147990, 2022. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.147990.

CASTILLO-MELENDEZ, M. *et al*. Efeitos do tratamento pré-natal com melatonina no vascuro cerebral em um modelo ovino de restrição de crescimento fetal. Developmental Neuroscience, v. 39, p. 323, 2017. DOI: 10.1159/000471797.

CHEN, X. *et al.* Efeitos neuroprotetores das proteínas inibidoras inter-alfa após lesão cerebral hipóxico-isquêmica em ratos neonatais. Experimental Neurology, v. 317, p. 244, 2019. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.013.

CHOCK, V.Y. *et al.* Aminofilina para proteção renal na encefalopatia hipóxica-isquêmica neonatal na era da hipotermia terapêutica. Pediatric Research, v. 89, n. 4, p. 974, 2021. DOI: 10.1038/s41390-020-0999-y.

CHOLLAT, C. *et al.* Resultados em idade escolar após um ensaio clínico randomizado de sulfato de magnésio para neuroproteção de bebês pré-termo. Journal of Pediatrics, v. 165, p. 398.e3, 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.04.007.

DOYLE, L.W. *et al*. Resultados em idade escolar de bebês muito pré-termo após tratamento antenatal com sulfato de magnésio versus placebo. JAMA, v. 312, p. 1105, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.11189.

FOERSTER, S. *et al.* Proliferação é um requisito para a diferenciação de células progenitoras de oligodendrócitos durante a remielinização do SNC. BioRxiv, Preprint, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.21.108373.

GALINSKY, R. *et al*. Uma revisão sistemática do sulfato de magnésio para neuroproteção perinatal: o que aprendemos na última década? Frontiers in Neurology, v. 11, p. 449, 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00449.

GAUDET, C.M *et al.* Efeitos da idade, experiência e proteínas inibidoras inter-alfa na memória de trabalho e plasticidade neuronal após hipóxia-isquemia neonatal. Behavioural Brain Research, v. 302, p. 88, 2016. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.01.016.

GUINSBURG, R. O desenvolvimento neurológico de prematuros: desafios e avanços na última década. Revista Brasileira de Pediatria, São Paulo, v. 93, n. 1, p. 22, 2017.

HIGGINS, R.D *et al*. Hipotermia e outras opções de tratamento para encefalopatia neonatal: Um resumo executivo do workshop Eunice Kennedy Shriver NICHD. Journal of Pediatrics, v. 159, p. 851, 2011.

KOEHN, L.M. *et al.* Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 23, p. 9193, 2020. doi: 10.3390/ijms21239193.

LEKIC, T. *et al*. Efeito protetor da melatonina sobre a neuropatologia, função estriatal e capacidade de memória após hemorragia intracerebral em ratos. Journal of Neurotrauma, v. 27, p. 627, 2010. DOI: 10.1089/neu.2009.1163.

MILLER, S.L. *et al.* Tratamento antioxidante pré-natal com melatonina para diminuir os déficits de neurodesenvolvimento neonatal e a lesão cerebral causada pela restrição do crescimento fetal. Journal of Pineal Research, v. 56, p. 283, 2014. DOI: 10.1111/jpi.12121.

NEELY, S.A. *et al.* Novos oligodendrócitos exibem regeneração de mielina mais abundante e precisa do que aqueles que sobrevivem à desmielinização. BioRxiv, Preprint, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.22.110551.

NGUYEN, V. *et al.* Efeitos neuroprotetores do agonista de ouriços sônicos SAG em um modelo de rato de acidente vascular cerebral neonatal. Pediatric Research, v. 90, n. 6, p. 1161, 2021. doi: 10.1038/s41390-021-01408-7.

SABIR, H. *et al.* Comparando a eficácia na redução da lesão cerebral de diferentes agentes neuroprotetores após hipoxia-isquemia neonatal em ratos recém-nascidos: Um ensaio de triagem controlado randomizado com vários medicamentos. Scientific Reports, v. 13, n. 1, p. 9467, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-36653-9.

THRELKELD, S.W. *et al*. Proteínas inibidoras inter-alfa imunomoduladoras melhoram os déficits de processamento auditivo complexo em ratos com lesão cerebral hipóxico-isquêmica neonatal. Brain, Behavior, and Immunity, v. 64, p. 173, 2017. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.03.004.

VOLPE, J.J. Neurology of the Newborn. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

WOODRUFF, R.H. & FRANKLIN, R.J. Desmielinização e remielinização do pedúnculo cerebelar caudal de ratos adultos após injeções estereotáxicas de lisolectina, brometo de etídio e complemento/anti-galactocerebrosídeo: um estudo comparativo. Glia, v. 25, p. 216, 1999. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(19990201)25:3<216:AID-GLIA2>3.0.CO;2-L.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Preterm birth. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth. Acesso em: 10 out. 2024.

YAWNO, T. *et al*. Mecanismos de proteção induzida por melatonina no cérebro de ovelhas fetais em última gestação em resposta à hipóxia. Developmental Neuroscience, v. 34, n. 6, p. 543, 2012. DOI: 10.1159/000346323