

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Auto-regulação cerebral em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquémica

Diogo Miguel Lopes Junho

Orientado por:

Dr^a Paula Catarina Rito Ferreira Costa

JUNHO' 2024

Resumo

Contextualização - A encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI) perinatal resulta da privação à oxigenação e perfusão cerebrais, sendo uma importante causa de morbilidade e mortalidade neonatal. A auto-regulação cerebral é a capacidade de manter uma perfusão cerebral adequada, independentemente das variações da pressão arterial sistémica. Nos recém-nascidos (RN) com EHI a capacidade de auto-regulação poderá estar comprometida e condicionar um pior prognóstico neurológico. Nos últimos anos tem sido desenvolvida uma técnica de avaliação da auto-regulação cerebral de forma não invasiva, através do NIRS (*Near-Infrared Spectroscopy*).

Objetivo - O principal objetivo desta revisão narrativa é analisar a evidência científica actual, sobre o contributo da medição da auto-regulação cerebral através do NIRS e as suas implicações na predição do prognóstico neurológico e eventual resposta às terapêuticas disponíveis, em RN com EHI moderada a grave, tratados com hipotermia induzida.

Metodologia - Revisão da literatura disponível integralmente em inglês no *PubMed*, num total de 12 estudos, publicados entre 2013 e 2023, sendo que 11 dos estudos analisados correspondem a estudos prospectivos e 1 a uma revisão sistemática.

Resultados - Os estudos analisados nesta revisão demonstraram a capacidade da determinação da auto-regulação cerebral na predição do prognóstico neurológico nesta população, nas suas diversas formas de monitorização.

Discussão e Conclusões - A determinação da auto-regulação cerebral mostrou-se como um parâmetro importante na monitorização contínua, na resposta às intervenções terapêuticas e na indicação do prognóstico neurológico em RN com EHI. São necessários mais estudos para que esta técnica seja utilizada de forma rotineira na prática clínica.

Palavras-Chave - auto-regulação cerebral; neonatal; encefalopatia hipóxico-isquémica; NIRS.

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Background - Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) results from deprivation of cerebral oxygenation and perfusion, being an important cause of neonatal morbidity and mortality. Cerebral autoregulation is the ability to maintain adequate cerebral perfusion, regardless of systemic blood pressure variations. In newborns with HIE, the capacity of autoregulation may be compromised and lead to a worse neurological prognosis. In recent years, a technique for evaluating cerebral autoregulation in a non-invasive way has been developed, using NIRS (Near-Infrared Spectroscopy).

Objective - The main objective of this review is to analyse the current scientific evidence on the contribution of measuring cerebral autoregulation through NIRS and its implications in predicting neurological prognosis and eventual response to available therapies in newborns with moderate to severe HIE, treated with induced hypothermia.

Methodology - A review of literature fully available in English on *PubMed*, in a total of 12 studies included, published between 2013 and 2023, with 11 of the studies analysed corresponding to prospective studies and 1 to a systematic review.

Results - The studies analyzed in this review demonstrated the ability of cerebral autoregulation in predicting neurological prognosis in this population, as well as its different forms of monitoring.

Discussion and Conclusions - The determination of cerebral autoregulation proved to be a critical parameter in continuous monitoring, in the response to therapeutic interventions and in indicating the neurological prognosis in newborns with HIE. More studies are needed to establish this technique as a tool routinely used in clinical practice.

Keywords - cerebral autoregulation; neonatal; hypoxic-ischemic encephalopathy; NIRS.

The final work is the sole responsibility of its author, with FMUL not being held responsible for the contents presented therein.

Índice

Introdução	5
Monitorização não invasiva da auto-regulação cerebral em RN	7
Objetivo	10
Métodos	10
Resultados	11
Auto-regulação cerebral e relação com o neurodesenvolvimento	11
Auto-regulação cerebral e relação com lesões documentadas em neuroimagem	12
Auto-regulação cerebral e marcadores neuronais	20
Discussão	23
Medição e monitorização da auto-regulação cerebral	23
Predição do prognóstico neurológico através da auto-regulação cerebral	24
Outras descobertas na área	26
Limitações dos estudos	26
Perspectivas futuras	27
Conclusões	29
Anexos	30
Agradecimentos	33
Referências Bibliográficas	34

Introdução

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) neonatal consiste num síndrome caracterizado por disfunção neurológica no primeiro dia de vida após um evento hipóxico-isquêmico, que se manifesta por dificuldade em iniciar e manter a respiração, diminuição do tônus e dos reflexos primitivos, depressão do estado de consciência e convulsões. A incidência estimada de EHI nos países desenvolvidos mantém-se elevada (2-6/1000 nascimentos), apesar da melhoria dos cuidados de saúde perinatais. Está associada a mortalidade e morbidade consideráveis, nomeadamente paralisia cerebral, epilepsia, défice cognitivo e sensorial (Gluckman *et al.*, 2001; Levene & Evans, 2005; Chalak *et al.*, 2014).

Atualmente, o tratamento neuroprotetor para a EHI tem sido baseado principalmente na hipotermia induzida, sendo que esta diminui o metabolismo cerebral e melhora a homeostase energética, diminuindo as necessidades energéticas celulares (Kooi & Richter, 2020). Contudo, esta proteção é incompleta, visto que cerca de metade dos RN sobreviventes e tratados com hipotermia induzida apresentam lesão neurológica moderada a grave (Carrasco *et al.*, 2018). Desta forma, surge a necessidade de criação de novas terapêuticas adjuvantes à hipotermia induzida, para que seja possível melhorar o prognóstico neurológico nestes RN.

A auto-regulação cerebral é o mecanismo fisiológico que mantém o fluxo sanguíneo cerebral relativamente constante apesar das alterações na pressão de perfusão cerebral que são dependentes da pressão arterial (PA). A incapacidade de manter a auto-regulação cerebral aumenta o risco de lesão neurológica persistente, sendo que a auto-regulação pode encontrar-se comprometida no contexto de várias patologias neonatais, nomeadamente na EHI (Rhee *et al.*, 2018).

Na EHI, a presença de hipóxia (Tweed *et al.*, 1986), hipercapnia (Paulson *et al.*, 1990) e acidose (Ong *et al.*, 1986) poderá condicionar um compromisso na auto-regulação cerebral. Num estudo efetuado em RN com EHI, documentou-se através da *clearance* de Xénon, uma relação linear entre o fluxo sanguíneo cerebral e a PA sistólica, o que sugere que as alterações da PA seriam passivamente transmitidas à circulação cerebral (Lou *et al.*,

1979). Neste estudo verificou-se que os RN com lesão cerebral grave apresentavam valores de fluxo sanguíneo cerebral mais elevados e perda do mecanismo de auto-regulação. Esta disfunção cerebrovascular associada a hiperperfusão cerebral tem sido atribuída à acumulação de lactato durante a falência energética secundária causando uma vasodilatação cerebral máxima e vasoparálise (Meek *et al.*, 1999).

A auto-regulação cerebral pode ser caracterizada através de uma medição estática ou dinâmica. A auto-regulação estática descreve as mudanças no *steady-state* da resistência cerebrovascular quando existem variações da PA, sendo que as medições de auto-regulação dinâmica descrevem as mudanças na resistência cerebrovascular e no respectivo fluxo num curso de tempo mais rápido. Os resultados destes métodos estão relacionados, mas não são necessariamente iguais, porque não existe uma medição padrão de auto-regulação. A relação entre a alteração na PA e a alteração no fluxo sanguíneo cerebral, volume sanguíneo cerebral ou oxigenação é estimada matematicamente para fornecer um índice de função auto-regulatória. A vasorreatividade é medida por alterações no volume sanguíneo cerebral, enquanto que a auto-regulação é medida por alterações no fluxo sanguíneo cerebral ou na oxigenação (Rhee *et al.*, 2018).

A medição da auto-regulação cerebral pode ser efectuada através da avaliação da relação entre a pressão de perfusão cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral. Quando existe alteração do fluxo sanguíneo cerebral sendo este passivo à pressão, conclui-se que o mecanismo de auto-regulação cerebral está ausente (Kooi & Richter, 2020).

Sabe-se que as alterações do fluxo sanguíneo cerebral são um componente importante na lesão neurológica secundária na EHI (Chalak *et al.*, 2014). Após a lesão inicial de hipóxia-isquémia existe um período de recuperação que consiste num perfil neurofisiológico típico que se caracteriza por alterações bem documentadas na perfusão e oxigenação cerebrais. Inicialmente ocorre uma redução prolongada da perfusão cerebral relacionada com a supressão metabólica, seguida de uma hiperperfusão mantida com aumento da oxigenação cerebral, provocada por um compromisso da auto-regulação cerebral, o que desencadeia uma cascata de *stress* oxidativo resultando numa lesão de reperfusão secundária. De forma a melhorar o prognóstico neurológico destes RN, torna-se

importante evitar esta lesão de reperfusão secundária, pelo que a monitorização da auto-regulação cerebral nestes RN poderá ter um papel importante (Dhillon *et al.*, 2022; Leon *et al.*, 2022; Vesoulis *et al.*, 2018).

Monitorização não invasiva da auto-regulação cerebral em RN

Recentemente tem sido introduzida nos Cuidados Intensivos Neonatais uma técnica de monitorização neurológica não invasiva que usa a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS - *Near Infrared Spectroscopy*). Esta técnica permite monitorizar a oxigenação tecidual cerebral, em tempo real, à cabeceira do doente. A tecnologia subjacente utiliza luz infravermelha na região próxima (~600-900 nm), que ao penetrar no tecido cerebral terá uma absorção dependente da concentração das várias formas de hemoglobina (oxigenada-HbO₂/desoxigenada-Hb), sendo desta forma possível calcular a concentração da hemoglobina oxigenada e, conseqüentemente, da saturação cerebral:

$$\text{Saturação O}_2 \text{ regional cerebral (rSO}_2\text{)} = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}) \times 100 (\%)$$

Esta tecnologia utiliza um transdutor com um díodo emissor de luz e dois sensores que se colocam na região frontoparietal do RN, obtendo-se a saturação regional de oxigénio (rSO₂), que dá uma estimativa fiável da oxigenação tecidual cerebral. A rSO₂ reflecte a saturação do oxigénio nas veias (70-80%), capilares (5%) e artérias (20-25%), correspondendo assim a uma saturação venosa mista (Tobias, 2006; van Bel *et al.*, 2008; Nicklin *et al.*, 2003).

A partir da rSO₂ poderá ser inferido o equilíbrio entre a entrega de oxigénio e a extração de oxigénio cerebral, que se denomina de fração de oxigénio extraído (FTOE) e que se calcula da seguinte forma: FTOE = (SaO₂-rSO₂)/SaO₂ (sendo SaO₂ a saturação arterial de oxigénio medida por oximetria de pulso). A elevação dos valores da FTOE poderá significar uma diminuição da entrega de oxigénio ao cérebro, quando existe um consumo constante pelo mesmo, ou um maior consumo face a uma igual entrega de oxigénio. Uma redução da FTOE poderá indicar uma diminuição da extração do oxigénio por menor consumo ou uma maior entrega de oxigénio face a um consumo constante. A FTOE é também afetada por fatores independentes da auto-regulação, incluindo o nível de hemoglobina, oxigénio

inspirado, convulsões, sedação e temperatura (Toet & Lemmers, 2009; Tobias, 2006; Rhee *et al.*, 2018).

Os intervalos de pressão arterial ideais e objetivos hemodinâmicos para o tratamento agudo da EHI neonatal ainda se encontram mal definidos, pelo que são frequentemente determinados através de parâmetros como a idade gestacional (IG) mais 5 mmHg (IG + 5) ou através da rSO₂. A abordagem relacionada com IG + 5 visa manter a PA ligeiramente acima da idade gestacional em semanas. Enquanto isso, a rSO₂ permite uma avaliação contínua da oxigenação cerebral, para que seja possível ajustar a PA de forma a otimizar a perfusão cerebral (Burton *et al.*, 2015).

Mais recentemente, o NIRS tem sido usado para a detecção da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral. De uma forma geral, a auto-regulação cerebral pode ser continuamente monitorizada através da análise da relação entre as variações espontâneas da PA sistémica e do fluxo sanguíneo cerebral. O primeiro estudo publicado com este método, em 1996, usou o Doppler transcraniano como forma de estimar o fluxo sanguíneo cerebral (Czosnyka *et al.*, 1996). Posteriormente foi demonstrado que a saturação de oxigénio cerebral medida através do NIRS se correlaciona com o fluxo sanguíneo cerebral (Wong *et al.*, 2009) podendo-se desta forma usar o NIRS para determinar a integridade da circulação cerebral.

De facto, em 2007, foi descrita uma forma de monitorizar a auto-regulação cerebral através de um índice denominado *cerebral oximetry index* (COx). Este índice deriva duma análise no domínio do tempo que correlaciona as alterações espontâneas na PA sistémica com os valores de oxigenação cerebral medidos pelo NIRS. Esta correlação é realizada de forma contínua em períodos sobrepostos de 300 segundos, atualizados a cada 60 segundos e não requer alterações induzidas na PA para detetar a ausência de auto-regulação. Desta forma um COx elevado, a tender para +1, significa que os dois sinais são interdependentes, ou seja, a oxigenação cerebral torna-se passiva às alterações na PA sistémica devido à perda do mecanismo de auto-regulação cerebral, enquanto que um COx mais baixo (a tender para 0) indica que o mecanismo de auto-regulação cerebral se encontra intacto, pelo que o índice de oxigenação cerebral não é passivo às alterações de PA (Brady *et al.*, 2010; Brady *et al.*, 2007).

Posteriormente, foi descrita uma outra forma de avaliar a auto-regulação cerebral através do *hemoglobin volume index* (HVx), que é uma correlação na baixa frequência entre a pressão arterial e a hemoglobina total relativa (rTHb), uma medida estimativa do volume sanguíneo cerebral obtida através do NIRS (Lee *et al.*, 2009). No contexto da hipotermia induzida, este índice parece ser um indicador mais adequado da auto-regulação cerebral, uma vez que a hipotermia altera o metabolismo cerebral e consequentemente altera também as proporções relativas de hemoglobina oxigenada vs desoxigenada que são usadas na estimativa do COx (Lee *et al.*, 2011). Como o comprimento de onda utilizado pelo NIRS é isobéptico (ou seja, absorvido da mesma forma) tanto para a HbO₂ como para a Hb, a rTHb não é afetada por flutuações na saturação de oxigênio (Howlett *et al.*, 2013).

Quando o mecanismo de auto-regulação cerebral é funcional, a PA e a rTHb estão negativamente correlacionadas, o que se traduz num índice HVx negativo que se aproxima de -1. Por outro lado, à medida que a PA se desvia da PA ideal para manter o mecanismo de auto-regulação cerebral funcional, a rTHb e a PA correlacionam-se positivamente e o HVx aproxima-se de +1. Desta forma, o HVx permite distinguir um mecanismo de auto-regulação cerebral funcional de disfuncional durante o período de hipotermia e reaquecimento após uma lesão hipóxico-isquémica (Carrasco *et al.*, 2018).

Existem, contudo, algumas limitações na monitorização da auto-regulação cerebral através do NIRS. O NIRS aplicado à região frontal ou temporo-parietal não consegue captar a vasorreatividade noutras áreas conhecidas por serem vulneráveis na EHI, incluindo muitas regiões da substância branca (como a substância branca periventricular), gânglios da base, tálamo e outras regiões corticais (Rhee *et al.*, 2018). Para além disso, os sinais obtidos através do NIRS variam consideravelmente de acordo com o sensor utilizado e com a fisiologia individual do RN. Devido a estas limitações, a Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais não recomenda o uso clínico rotineiro do NIRS em todas as crianças com instabilidade hemodinâmica (Leon *et al.*, 2022).

Atualmente, têm sido utilizadas análises no domínio da frequência (coerência, fase e ganho), do tempo (correlação) e de coerência *wavelet* para estudar a capacidade de auto-regulação cerebral em RN com EHI durante flutuações espontâneas da PA, assim como para perceber a sua utilidade como forma de predição do prognóstico neurológico e

eventual resposta às terapêuticas disponíveis (Rhee *et al.*, 2018). No futuro, a avaliação e monitorização da auto-regulação cerebral à cabeceira do doente nesta população poderá permitir a prevenção de hipoperfusão ou hiperperfusão e lesão cerebral associada. Até lá, é necessário saber identificar os RN em risco e as circunstâncias associadas a uma capacidade de auto-regulação cerebral comprometida ou ausente (Kooi & Richter, 2020).

Objetivo

O objetivo desta revisão narrativa é rever e analisar a evidência científica actual, sobre o contributo da medição da auto-regulação cerebral através do NIRS e as suas implicações na predição do prognóstico neurológico em RN com EHI tratados com hipotermia induzida.

Métodos

Efetuuou-se uma pesquisa de estudos na base de dados *PubMed*. Foram pesquisadas as seguintes palavras-chave em inglês: *cerebral autoregulation/cerebrovascular autoregulation; neonate/neonatal; hypoxic ischemia encephalopathy/HIE/perinatal hypoxia/neonatal encephalopathy*.

Incluíram-se artigos com o texto disponível na íntegra e em inglês, das seguintes tipologias: estudos prospectivos, trabalhos de investigação originais e revisões sistemáticas.

Os artigos foram seleccionados com base na leitura do seu *abstract* e avaliados, posteriormente, de acordo com a sua importância e contributo para o trabalho, resultando num total de 12 estudos, publicados entre 2013 e 2023, a incluir nesta revisão narrativa. Informações sobre a população, desenho, instrumentos utilizados, resultados e conclusões relevantes foram resumidas e organizadas numa tabela, em anexo no final do Trabalho (Tabela 2).

Resultados

O mecanismo de auto-regulação cerebral funciona corretamente dentro de um intervalo específico de valores de PA, sendo que a pressão arterial média (MAP) com função auto-regulatória ideal é denominada de MAP ideal (MAP_{OPT}) (Burton *et al.*, 2015). Através da determinação da auto-regulação cerebral e do valor de MAP_{OPT} , foram realizados vários estudos que correlacionam estes parâmetros com o prognóstico neurológico em RN com EHI, tanto a nível do seu neurodesenvolvimento (com recurso a escalas de avaliação específicas), como de lesões documentadas na ressonância magnética cerebral. Adicionalmente, foi também investigada a relação da auto-regulação cerebral com um painel de possíveis marcadores neuronais.

Auto-regulação cerebral e relação com o neurodesenvolvimento

Relativamente à auto-regulação cerebral e à sua relação com o neurodesenvolvimento, Burton *et al.* (2015) publicaram um estudo piloto de coorte, com uma amostra de 28 RN com EHI, com o objetivo de descrever a relação entre a capacidade de auto-regulação cerebral durante o tratamento da EHI com hipotermia induzida e o neurodesenvolvimento aos 2 anos de vida. A capacidade de auto-regulação cerebral foi medida através do HVx durante a hipotermia induzida, o reaquecimento e as primeiras 6 horas de normotermia. O HVx foi ainda utilizado para identificar a MAP_{OPT} . A avaliação do neurodesenvolvimento foi realizada em 19 crianças entre os 21-32 meses de vida, através do uso das escalas de Capute, das *Mullen Early Scales of Development* e da *Gross Motor Function Measure* (GMFM).

Na avaliação do neurodesenvolvimento realizada aos 2 anos de vida, constatou-se que as crianças com alterações cognitivas ou motoras apresentaram valores superiores de MAP_{OPT} , passaram mais tempo com a PA abaixo da MAP_{OPT} e tiveram um maior desvio de PA abaixo da MAP_{OPT} durante o reaquecimento no período neonatal do que aquelas sem alterações. Adicionalmente, verificou-se que um maior desvio de PA acima da MAP_{OPT} estava associado a menor incapacidade e a uma maior pontuação nas escalas de avaliação do neurodesenvolvimento.

Auto-regulação cerebral e relação com lesões documentadas em neuroimagem

Recentemente foram também publicados alguns estudos que procuraram relacionar a auto-regulação cerebral com lesão cerebral documentada em exames de imagem do sistema nervoso central, nomeadamente a ressonância magnética (RM).

Howlett *et al.* publicaram um estudo prospectivo com o objetivo de descrever a relação entre auto-regulação cerebral e lesão neurológica na EHI, documentada em RM cerebral. Este estudo incluiu 24 RN, sendo que a monitorização da auto-regulação cerebral foi realizada em todos os RN durante o período de hipotermia, em 22 RN durante o período de reaquecimento e em 21 RN durante as primeiras 6 horas de normotermia. Adicionalmente, foi identificado o valor da MAP_{OPT} e avaliou-se a percentagem de tempo passado com a MAP abaixo da MAP_{OPT} e o desvio da MAP em relação à MAP_{OPT} .

O HVx identificou a MAP_{OPT} em 79% (19/24), 77% (17/22) e 86% (18/21) dos RN durante o período de hipotermia, reaquecimento e normotermia, respectivamente. Os RN com lesões moderadas a graves na circunvolução paracentral, na substância branca, nos gânglios da base e no tálamo passaram uma maior proporção do tempo com a MAP abaixo da MAP_{OPT} e um maior desvio abaixo desta durante o reaquecimento relativamente aos RN com lesões ligeiras ou sem lesões.

Um outro estudo de Massaro *et al.* pretendeu avaliar se a auto-regulação cerebral comprometida, avaliada pela monitorização através do NIRS e da MAP durante os períodos de hipotermia terapêutica e reaquecimento, estaria relacionada com o prognóstico neurológico de 36 RN com EHI. Para tal, foi utilizada uma análise de coerência espectral que permite quantificar a relação entre as alterações do fluxo sanguíneo cerebral monitorizado através do NIRS e da MAP, sendo que se verifica uma coerência aumentada quando o fluxo sanguíneo cerebral é passivo às alterações da MAP. Esta técnica permite quantificar estas alterações da passividade de pressão cerebral na sua duração (através do índice de passividade de pressão - PPI) e na sua magnitude (ganho). Assim sendo, o PPI foi calculado como a percentagem total de períodos de 10 minutos em que o fluxo sanguíneo cerebral foi passivo às alterações da PA, ou seja, em que o mecanismo de auto-regulação cerebral se encontrava ausente, durante 6 horas de registo, sendo que o ganho foi calculado dentro dos

períodos de passividade de pressão e a partir da média das 6 horas de registo para corresponder ao cálculo do PPI.

Demonstrou-se que um PPI mais elevado em ambos os hemisférios cerebrais foi significativamente associado a resultados adversos (nomeadamente, morte ou lesão cerebral detectável por RM). Enquanto que o ganho no hemisfério direito (HD) foi significativamente superior no grupo com um prognóstico neurológico adverso, o ganho do hemisfério esquerdo (HE) não se relacionou significativamente com o prognóstico neurológico depois da análise ajustada às covariantes clínicas. De forma semelhante ao PPI, não existiu efeito temporal significativo na relação entre ganho e prognóstico neurológico.

Adicionalmente, de forma a avaliar a capacidade do PPI e do ganho na distinção dos RN com prognóstico neurológico adverso, foram desenvolvidos modelos de predição através de análises de regressão logística. Nestas análises, foi utilizado um valor médio de PPI e de ganho medido ao longo dos registos para cada um dos RN. Os modelos foram avaliados através de análises de curva ROC, onde uma área sob a curva (AUC) de 1 representava uma alta precisão diagnóstica na distinção deste grupo de RN, enquanto que um valor de 0,5 significava má discriminação do mesmo grupo de RN.

A partir daqui, apenas o PPI médio medido a partir do HE foi significativamente associado a um prognóstico neurológico adverso nas análises de regressão logística. Verificou-se uma tendência para a associação entre o PPI do HD e o prognóstico neurológico adverso, enquanto que os ganhos tanto do HE como do HD não foram significativamente preditivos do prognóstico neurológico adverso. O ponto de *cutoff* estabelecido pelos autores para o valor médio de PPI medido a partir do HE teve uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 58% para a predição de um prognóstico neurológico adverso.

Tekes *et al.* tentaram, noutro estudo, documentar a relação entre a auto-regulação cerebral e alterações na RM, através do coeficiente de difusão aparente (ADC). O ADC permite a quantificação da magnitude de difusão da água no cérebro, de forma não invasiva, sendo que uma difusão diminuída (caracterizada por baixos valores de ADC) é uma característica comum da lesão hipóxico-isquémica nas fases aguda e subaguda. Neste estudo pretendeu-se avaliar se valores inferiores de ADC estariam correlacionados com menor

capacidade de auto-regulação. Os valores de ADC foram medidos em 27 RN com EHI (com intervalo de idade entre os 4-15 dias de vida) no centro semioval anterior e posterior, putámen e *globus pallidus*, gânglios da base, tálamo, braço posterior da cápsula interna, protuberância e pedúnculo cerebeloso médio numa RM obtida após o tratamento com hipotermia induzida. O valor da MAP_{OPT} foi identificado utilizando o NIRS. A capacidade de auto-regulação foi avaliada através do desvio da PA abaixo da MAP_{OPT}

Os dados foram analisados tendo em conta dois grupos de RN: os que realizaram RM antes do décimo dia de vida e os que realizaram RM a partir do décimo dia de vida, tendo em conta a pseudonormalização tardia, ou seja, o regresso aos valores normais de ADC nos RN com EHI que foram submetidos a hipotermia induzida comparativamente com os que não foram submetidos a este tratamento (Bednarek *et al.*, 2012).

Após a análise conjunta com ambos os grupos de RN, verificou-se que os valores de ADC não se correlacionaram com o tempo passado com PA abaixo da MAP_{OPT}, com o desvio máximo da PA abaixo da MAP_{OPT} ou com a AUC abaixo da MAP_{OPT} em qualquer um dos períodos (hipotermia, reaquecimento e normotermia).

Contudo, analisando apenas os RN que realizaram RM a partir do décimo dia de vida, baixos valores de ADC no centro semioval posterior correlacionaram-se negativamente com a PA abaixo da MAP_{OPT}, com o desvio máximo da PA abaixo da MAP_{OPT} ou com a AUC abaixo da MAP_{OPT} durante o período de hipotermia. Baixos valores de ADC no braço posterior da cápsula interna correlacionaram-se negativamente com o desvio da PA abaixo da MAP_{OPT}, enquanto que baixos valores de ADC no putámen e *globus pallidus* correlacionaram-se negativamente com o desvio da PA abaixo da MAP_{OPT} durante o reaquecimento. Para além disso, os valores de ADC no pedúnculo cerebeloso médio correlacionaram-se com o desvio máximo da PA abaixo da MAP_{OPT} durante o reaquecimento.

Desta forma, verificou-se que os valores de ADC só se correlacionaram com a PA nos RN com RM realizada a partir do décimo dia de vida. Neste grupo, baixos valores de ADC no centro semioval posterior, braço posterior da cápsula interna e putámen e *globus pallidus* estão correlacionados com um maior desvio da PA abaixo da MAP_{OPT}, pelo que este desvio pode ser interpretado como um biomarcador precoce de lesão nestes locais. Estas

correlações adicionais entre a lesão hipóxico-isquémica e a auto-regulação cerebral complementam o estudo anteriormente descrito de Howlett *et al.*, demonstrando a importância das medições quantitativas do ADC, em oposição à análise qualitativa/subjetiva isolada de imagens obtidas através de RM.

Num outro artigo, Lee *et al.*, avaliaram se a manutenção da PA em que está garantida a auto-regulação cerebral estaria associada a menor lesão cerebral e se esta relação é afetada pela asfixia perinatal ou se varia de acordo com a região anatómica. Os RN que participaram neste estudo foram submetidos a hipotermia para o tratamento da EHI e a uma monitorização da auto-regulação cerebral por NIRS, de modo a identificar a MAP_{OPT} . O desvio da PA em relação à MAP_{OPT} foi correlacionado com a lesão cerebral na RM, depois de ter sido ajustado para os efeitos do dióxido de carbono arterial, dos vasopressores, das convulsões e da gravidade da asfixia perinatal.

Em concordância com os estudos anteriores, foi demonstrado que o desvio da PA em relação à MAP_{OPT} está relacionado com lesão neurológica em várias regiões, independentemente da gravidade da asfixia perinatal. Adicionalmente, verificou-se que uma maior duração e maior desvio da PA abaixo da MAP_{OPT} foram associados a maior lesão nas circunvoluções paracentrais e na substância branca. A PA dentro dos valores da MAP_{OPT} relacionou-se com menor lesão na substância branca, putámen, globus pallidus e tronco cerebral. Finalmente, as pressões arteriais que excederam a MAP_{OPT} foram associadas a menor lesão nas circunvoluções paracentrais. Assim, reforçou-se a importância da manutenção da PA em valores que permitam manter a capacidade de auto-regulação e do seu potencial como terapia adjuvante à hipotermia nos RN com EHI na prevenção de sequelas.

No seguimento destes estudos e numa tentativa de os complementar, um outro estudo observacional realizado por Carrasco *et al.*, avaliou a relação entre a auto-regulação cerebral e alterações na RM com recurso aos estudos de difusão, partindo do facto de que tanto a RM convencional como o tensor de difusão (DTI) podem identificar lesões cerebrais. O DTI é uma técnica de RM que mede a direcção em que as moléculas de água se movem no cérebro, permitindo detectar danos na substância branca e avaliar a extensão da lesão cerebral.

O *score* qualitativo de lesão cerebral da *Neonatology Research Network* (NRN) tem como base a análise de imagens convencionais com ponderação em T1 e T2 de forma a combinar diversos tipos de lesões (subcorticais, nos gânglios da base, no tálamo, na cápsula interna, nas regiões de barragem e lesões cerebrais) numa única pontuação global. Desta forma, um *score* NRN mais alto é preditivo de morte ou disfunção neurológica.

Por outro lado, a lesão cerebral pode ser avaliada de forma quantitativa através da difusão média (DM) obtida pelo DTI, sendo que a DM permite identificar o compromisso da integridade microestrutural do parênquima cerebral após uma lesão hipóxico-isquémica, visto que, à semelhança do que já foi descrito no estudo de Tekes *et al.*, uma difusão diminuída (ou seja, uma DM mais baixa) é uma característica comum neste tipo de lesão.

Assim, a lesão cerebral documentada em RM foi avaliada de forma qualitativa através do *score* NRN e de forma quantitativa através da DM. Posteriormente, procurou-se correlacionar a lesão cerebral com os valores da MAP_{OPT} em RN com EHI. Para além disso, a monitorização da auto-regulação cerebral dos 25 RN sob terapêutica com hipotermia induzida que participaram neste estudo foi realizada através do HVx.

Os RN com PA dentro dos limites da MAP_{OPT} durante o reaquecimento apresentaram menor lesão cerebral através do *score* NRN. Adicionalmente, uma maior duração da MAP dentro dos limites da MAP_{OPT} durante o período de hipotermia correlacionou-se com uma maior DM no centro semioval anterior e na protuberância. O desvio da PA abaixo da MAP_{OPT} associou-se com uma menor DM na substância branca do cerebelo. Valores superiores de MAP_{OPT} relacionaram-se com uma menor DM nos gânglios da base, no tálamo, no braço posterior da cápsula interna, no centro semioval posterior e na substância branca do cerebelo. Ainda assim, os valores de MAP_{OPT} não apresentaram nenhuma associação com o *score* NRN.

Desta forma, observou-se que através do *score* NRN e da DM foi identificada lesão neurológica aquando dos desvios da MAP em relação à MAP_{OPT}, sendo que o DTI foi mais eficaz, relativamente ao *score* NRN, a detectar lesão nos casos com MAP_{OPT} mais elevada. As regiões cerebrais com edema citotóxico associado à lesão podem ter uma capacidade vasodilatadora limitada para pressões sanguíneas mais baixas durante o reaquecimento, o

que pode se manifestar como uma MAP_{OPT} mais elevada e, conseqüentemente, uma DM mais baixa.

Numa outra perspectiva, Vesoulis *et al.* propuseram-se a quantificar a associação entre a perfusão cerebral excedendo os limites de auto-regulação e a lesão cerebral. Neste seguimento, foi realizada a monitorização contínua da MAP e da oxigenação cerebral através do NIRS em 16 RN com EHI incluídos neste estudo. O COx foi calculado como um coeficiente de correlação entre a MAP e o NIRS. Os limites superior e inferior da auto-regulação foram identificados pela transição da correlação negativa para positiva, ou seja, pela perda do mecanismo de auto-regulação. A proporção de tempo em que a MAP esteve acima (carga de hiperperfusão) e abaixo (carga de hipoperfusão) dos limites de auto-regulação foi calculada durante a hipotermia induzida terapêutica.

Verificou-se lesão cerebral em 7 dos 16 RN com EHI incluídos neste estudo, documentada em RM, após a conclusão do período de reaquecimento. Adicionalmente, não se constatou significância na carga de hiperperfusão entre RN com lesão cerebral e sem lesão durante o primeiro (7% vs. 10%) ou segundo (4% vs. 2%) dias após o período de hipotermia, mas houve um aumento acentuado na carga de hiperperfusão nos RN com lesão ao terceiro dia após o período de hipotermia (54% vs 14%). Constatou-se também uma diminuição conseqüente na carga de hipoperfusão para RN com lesão em comparação com os RN sem lesão ao terceiro dia (6% vs 24%).

A partir destes dados, verificou-se que o compromisso da auto-regulação e a reperfusão patológica podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de lesão cerebral secundária após uma lesão hipóxico-isquémica. Além disso, demonstrou-se que este efeito persiste, apesar do tratamento com hipotermia induzida, embora o seu início seja atrasado em aproximadamente 24-48 horas e que, nos RN com EHI e lesão cerebral documentada em RM a falha tardia no mecanismo de auto-regulação cerebral, apresenta-se como uma carga de hiperperfusão, mais ativa a partir do terceiro dia após o período de hipotermia.

Por fim, e no seguimento dos anteriores, um outro estudo publicado por Liu *et al.*, testou a hipótese de que, em RN que foram submetidos a hipotermia induzida para

tratamento da EHI, o índice de volume de hemoglobina obtido através de técnicas *wavelet* (wHVx) identificaria a MAP_{OPT}, tal como o HVx, e que as pressões arteriais mais próximas da MAP_{OPT} estariam associadas a menor lesão cerebral na RM. Neste caso, as técnicas *wavelet* foram aplicadas para criar o wHVx, um índice mais estável e preciso para monitorizar a auto-regulação cerebral. Estas técnicas ajudam a reduzir a variabilidade dos sinais em curtos períodos de tempo, visto que decompõem um sinal em componentes que são localizadas no domínio do tempo e da frequência, permitindo assim uma análise mais detalhada do mesmo.

A auto-regulação cerebral foi monitorizada num estudo observacional e em períodos consecutivos de 3 horas com recurso ao NIRS. Observou-se que os RN apresentaram MAP média de 54 mmHg durante a hipotermia e que uma maior PA acima da MAP_{OPT} obtida através do wHVx foi associada a menor lesão nas circunvoluções paracentrais, gânglios da base, tálamo e tronco cerebral.

Desta forma, demonstrou-se que, em RN com EHI e limites superiores de MAP de aproximadamente 50–60 mmHg durante o período de hipotermia, um maior número de valores de PA acima da MAP_{OPT} estaria associado a um menor número de lesões nas circunvoluções paracentrais, gânglios da base, tálamo e tronco cerebral e que o wHVx melhorou a identificação da MAP_{OPT} relevante em curtos períodos de monitorização, pelo que se verifica que as técnicas *wavelet* têm potencial para melhorar a monitorização da auto-regulação cerebral.

Em adição aos índices usados anteriormente como forma de determinar a auto-regulação cerebral, foi mais recentemente descrito o uso de um outro índice - o HVP (*hemoglobin volume phase index*). O HVP é uma outra forma de medição da auto-regulação cerebral previamente validada pelos mesmos autores num modelo de hipotensão induzida em suínos (Larson *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2011).

Quando a PA se encontra dentro do *plateau* de auto-regulação a vasorreatividade é funcional, pelo que um aumento na PA provoca uma diminuição no volume sanguíneo cerebral (calculado através da rTHb, sendo esta uma medida equivalente obtida pelo NIRS), gerando assim coerência entre os dois parâmetros com uma mudança de fase associada (a

PA e o volume sanguíneo cerebral estão em anti-fase, visto que variam de forma oposta ao longo do tempo). Quando a PA está abaixo do limite inferior de auto-regulação com volume sanguíneo cerebral passivo às alterações de pressão, a PA é coerente com o volume sanguíneo cerebral sem existir uma mudança de fase (a PA e o volume sanguíneo cerebral estão em fase, porque variam da mesma forma ao longo do tempo). Assim, o HVP é calculado a partir de uma estimativa da mudança de fase entre a MAP e o volume sanguíneo cerebral quando estes sinais são maximamente coerentes.

Este índice foi usado por Massaro *et al.*, num estudo em que se pretendeu avaliar o HVP e a sua capacidade clínica de prever resultados adversos em RN com EHI. O NIRS e a MAP foram avaliados durante a hipotermia induzida e durante o reaquecimento. A lesão cerebral foi avaliada por RM neonatal e os resultados do desenvolvimento foram avaliados pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID-III) aos 15-30 meses. A capacidade do HVP de prever a) morte ou lesão cerebral grave por RM e b) morte ou atraso significativo no desenvolvimento foi avaliada através de análises de regressão logística.

Foram monitorizados 50 RN com EHI moderada ou grave. A mediana do HVP foi maior, representando uma auto-regulação cerebral disfuncional, em RN que tiveram um prognóstico neurológico desfavorável. Após um ajuste para o sexo e grau de encefalopatia, o HVP às 21–24 e 24–27 horas de vida previu morte ou lesão cerebral por RM e morte ou atraso no desenvolvimento aos 15–30 meses. O *cutoff* do HVP proposto pelos autores apresentou uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 74% para a predição de prognóstico neurológico adverso, nomeadamente morte ou lesão cerebral grave relatada em RM.

Neste seguimento, foi publicado um outro estudo por Chen *et al.* que comparou índices anteriormente estudados (nomeadamente o HVP, o HVx e o PPI) testando se estes identificam alterações na auto-regulação cerebral que estão associadas com lesões cerebrais na RM ou morte.

Apenas o PPI demonstrou lateralidade significativa, pelo que se analisou de forma separada o PPI do HE e do HD. O HVP e o HVx, que não mostraram diferenças consistentes entre o HE e HD, foram calculados através da média entre ambos os hemisférios.

Todos os índices de auto-regulação identificaram uma associação entre auto-regulação disfuncional e lesão cerebral grave na RM ou morte, embora essas relações variassem de acordo com a temperatura da fase do tratamento. Durante a hipotermia, apenas o HVP (médio) e o PPI do HE foram associados a lesão cerebral ou morte na análise não ajustada. No entanto, após ajuste para o *score* de encefalopatia e local do estudo, apenas o PPI esquerdo e o HVx máximo durante a hipotermia foram significativamente associados a lesão cerebral grave ou morte. Durante o reaquecimento, maiores valores de HVx (mediana, média e máximo) e o PPI esquerdo foram associados a lesão cerebral grave na RM ou morte nas análises não ajustadas. Apenas o PPI foi relacionado com lesão ou morte após ajuste para o *score* de encefalopatia e local do estudo.

As primeiras 6 horas de normotermia mostraram as relações mais consistentes entre lesões graves e medidas de autorregulação. Todos os três índices identificaram relações entre auto-regulação e gravidade da lesão nas análises univariadas. Contudo, apenas o HVP (médio), o HVx (mediana, média e AUC) e o PPI esquerdo foram associados à lesão após ajuste para o *score* de encefalopatia e local do estudo.

Auto-regulação cerebral e marcadores neuronais

Recentemente, tem sido também questionada a relação entre a auto-regulação cerebral e um painel de marcadores neuronais que incluem algumas proteínas específicas do cérebro, nomeadamente a proteína Tau e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP). A Tau é uma proteína estabilizadora dos microtúbulos e está associada a danos axonais e a doenças neurodegenerativas em adultos. Na EHI neonatal, a Tau está relacionada com lesões cerebrais documentadas em RM e ao prognóstico neurológico ao fim de 1 ano de vida. A GFAP, uma proteína do citoesqueleto encontrada nos astrócitos, também é um marcador de lesão neurológica. A GFAP está elevada em RN com EHI e está associada à gravidade da encefalopatia clínica, lesão cerebral por RM e prognóstico neurológico aos 18 meses.

Adicionalmente, a neurogranina (NRGN) é uma proteína específica do cérebro encontrada em neurónios excitatórios e um candidato mais recente a biomarcador de lesão cerebral. Embora a NRGN já tenha sido associada a lesão cerebral traumática e a neurodegeneração em adultos, há poucos estudos na população pediátrica (incluindo RN).

Um estudo recente evidenciou que a NRGN sérica elevada está inversamente associada à gravidade da encefalopatia na EHI neonatal (Dietrick *et. al*, 2020).

Num estudo efetuado por Li *et al.*, pretendeu-se avaliar a relação entre este painel de biomarcadores plasmáticos e (1) morte ou lesão cerebral grave na RM e (2) auto-regulação cerebral disfuncional como medida de evolução da encefalopatia. Os RN incluídos neste estudo foram tratados com hipotermia induzida e monitorizados de forma contínua através da MAP e do NIRS. A auto-regulação cerebral foi medida através do HVP, sendo que um HVP mais elevado indica um compromisso na auto-regulação. Adicionalmente, foram recolhidas amostras de sangue que foram posteriormente analisadas para Tau, GFAP e NRGN.

Foram incluídos sessenta e dois RN neste estudo, sendo que níveis elevados de Tau nos dias 2–3 de hipotermia induzida foram associados a morte ou lesão grave na RM. Adicionalmente, maiores níveis de Tau também foram associados a pior auto-regulação (maior HVP) no mesmo dia. Não foi observado nenhum tipo de relação entre o HVP e a GFAP ou a NRGN.

Assim, constatou-se que níveis elevados de Tau estão associados à morte ou lesão cerebral grave documentada por RM e auto-regulação cerebral disfuncional em RN com EHI.

Atendendo aos diversos índices usados para determinar a auto-regulação cerebral, foi publicada uma revisão sistemática de estudos sobre o contributo da medição da auto-regulação cerebral em RN. Esta revisão, publicada em 2018 por Thewissen *et al.*, teve como objetivo resumir a literatura existente sobre os estudos em que há determinação da auto-regulação cerebral através do uso do NIRS na população neonatal. Foram incluídos quarenta e seis artigos na revisão, sendo que a partir destes foram estabelecidos quatro grupos de RN, dentro dos quais o grupo dos RN com EHI tratados com hipotermia induzida (*Tabela 1*).

NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY TREATED WITH THERAPEUTIC HYPOTHERMIA					
Chavez-Valdez et al. (47)	-n = 75 -38 ⁶ / ₇ (1 ⁶ / ₇) -Cohort	INVOS 5100	-HVx (moving COR) between MAP and rTHb -100 Hz -300 s -57.8 h	-HVx>0 -% time, max deviation and AUC below MAP _{opt}	Impaired CAR in HIE and therapeutic hypothermia correlated with cardiopulmonary injury and sex
Lee et al. (77)	-n = 64 -*day 1 -Cohort	INVOS 5100	-HVx (moving COR) between MAP and rTHb -100 Hz -300 s -58.1 h	-HVx > 0 -% time, max deviation and AUC below MAP _{opt}	Impaired CAR during and after therapeutic hypothermia correlated with neurologic injury on MRI
Tian et al. (25)	-n = 9 -39(2) -Cohort	INVOS 4100-5100	-CWT between MAP and S _{ct} O ₂ -0.033 Hz -not applicable -<72 h	Significant in-phase and anti-phase coherence between blood pressure and S _{ct} O ₂	Impaired CAR correlated with MRI severity score and clinical outcome
Tekes et al. (48)	-n = 27 ->35 w, *day 1 -Cohort	INVOS 5100	-HVx (moving COR) between MAP and rTHb -100 Hz -300 s -43 h	-HVx>0 -% time, max deviation and AUC below MAP _{opt}	Impaired CAR during hypothermia and rewarming correlated with ADC scalars in specific anatomic regions on MRI
Massaro et al. (68)	-n = 36 -38.6 (1.7) and 39.2 (1.3) -Cohort	NIRO 200	-COH, TF gain between MAP and HbD in 0.05-0.25 Hz band -1 kHz -10 min -73 h	COH>0.384 PPI: % epochs COH>0.384 TF gain within pressure-passive epochs	Impaired CAR during hypothermia and rewarming correlated with MRI severity score or death
Burton et al. (49)	-n = 19 -38.9 (1.5) -Cohort	INVOS 5100	-HVx (moving COR) between MAP and rTHb -100 Hz -300 s -43 h	-HVx>0 -% time, max deviation and AUC below MAP _{opt}	Impaired CAR during rewarming correlated with 2-year neurodevelopmental outcome
Howlett et al. (50)	-n = 24 -39.2(1.5) -Cohort	INVOS 5100	-HVx (moving COR) between MAP and rTHb -100 Hz -300 s -43.4 h	-HVx>0 -% time and max deviation below MAP _{opt}	Impaired CAR during rewarming correlated with MRI injury severity in specific anatomic regions

Tabela 1. Resumo dos resultados da revisão sistemática de Thewissen et al. relativamente ao grupos dos RN com EHI tratados com hipotermia induzida

Verificou-se que a correlação, a coerência e o ganho são os modelos matemáticos mais frequentemente utilizados para descrever a auto-regulação cerebral. Para além disso, observou-se que a definição de auto-regulação cerebral comprometida dependia do modelo matemático utilizado.

Especificamente nos resultados do grupo dos RN com EHI tratados com hipotermia induzida mostrou-se que ao definir a MAP_{OPT} como a MAP onde a auto-regulação cerebral é mais robusta, a auto-regulação cerebral comprometida é identificada com a percentagem do tempo, desvio máximo e AUC abaixo dos valores da MAP_{OPT}.

Estudos retrospectivos onde medições da pressão arterial foram comparadas com os valores da MAP_{OPT} durante a hipotermia, reaquecimento e após o tratamento mostraram

uma associação entre um compromisso na auto-regulação cerebral, lesão subjetiva e objetiva na RM e prognóstico neurológico adverso a longo prazo, sendo que uma maior percentagem de tempo, desvio máximo e AUC abaixo dos valores da MAP_{OPT} estão relacionados com lesão cerebral e um prognóstico neurológico adverso.

Outros estudos que utilizaram métodos de avaliação da auto-regulação cerebral diferentes, nomeadamente o PPI, correlacionaram igualmente um compromisso na auto-regulação cerebral com lesões na RM e um prognóstico adverso.

Discussão

A compreensão da auto-regulação cerebral em RN com EHI é crucial, dado que as flutuações no fluxo sanguíneo cerebral e a incapacidade de manter uma perfusão cerebral adequada têm mostrado uma correlação significativa com lesões cerebrais secundárias. Desta forma, a prevenção de lesões de reperfusão após uma lesão hipóxico-isquémica representa uma área crítica de intervenção nestes RN (Leon *et. al*, 2022).

Medição e monitorização da auto-regulação cerebral

A monitorização não invasiva através do NIRS é uma técnica confiável na determinação da auto-regulação cerebral dinâmica. Esta técnica que pode ser realizada de forma rápida, não invasiva, e de fácil interpretação, pode motivar a avaliação dinâmica da auto-regulação cerebral em larga escala em contexto clínico nas unidades de cuidados intensivos (Wagner *et al.*, 2011).

Recentemente, têm sido descritas diversas formas de medição e monitorização da auto-regulação cerebral com recurso ao NIRS, com índices específicos que oferecem informações valiosas sobre a função cerebral, nomeadamente o COx, o HVx, o PPI e o HVP.

Para além disso, a *wavelet coherence analysis* mostrou-se uma metodologia adequada para caracterizar e quantificar o estado dinâmico da auto-regulação cerebral durante um tratamento de longa duração, como a hipotermia induzida (Tian *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2021).

Neste sentido, a medição da auto-regulação cerebral através do NIRS tem-se mostrado uma técnica de fácil aplicação e de relevo na monitorização da auto-regulação cerebral e dos efeitos cerebrais de terapêuticas específicas em neonatologia, nomeadamente da hipotermia induzida. Ainda assim, é necessária uma uniformização em relação às técnicas de medição e modelos matemáticos utilizados. Para tal, é necessária a criação de bancos de dados de monitorização multimodal de RN nos cuidados intensivos neonatais de vários centros, juntamente com parâmetros idênticos de avaliação do prognóstico neurológico, de forma a comparar diferentes técnicas e progredir nesta área.

Através desta técnica, é possível identificar a MAP_{OPT} individual de cada RN que está relacionada com um mecanismo de auto-regulação mais eficaz, assim como os respectivos limites superior e inferior de auto-regulação. Com isto, progride-se para uma medicina de precisão neonatal, orientada para cada RN, de forma a melhorar o tratamento neuroprotetor, sendo esta superior aos objetivos gerais de PA baseados na idade gestacional ou no peso corporal anteriormente utilizados (Rhee *et al.*, 2018).

Assim, a monitorização da auto-regulação cerebral à cabeceira do doente, em tempo real, juntamente com a monitorização convencional, parece ser uma técnica promissora para melhorar a prestação de cuidados ao RN com lesão neurológica (Thewissen *et al.*, 2018).

Predição do prognóstico neurológico através da auto-regulação cerebral

A manutenção dos valores de MAP dentro ou acima do valor de MAP_{OPT} mostrou-se passível de reduzir o risco de lesões neurológicas nos RN com EHI (Howlett *et al.*, 2013). Por outro lado, o desvio da PA abaixo do valor da MAP_{OPT} parece ser um biomarcador precoce de lesão. Assim, otimizar a PA de forma a manter o mecanismo de auto-regulação cerebral intacto parece ser importante em RN com EHI tratados com hipotermia induzida com vista a diminuir o risco de lesão cerebral secundária (Tekes *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2016).

No estudo de Massaro *et al.*, as medidas quantificáveis da duração (PPI) e magnitude (ganho) da passividade da pressão cerebral conseguiram diferenciar os RN com EHI que

morrem ou apresentam lesão cerebral moderada a grave por RM daqueles que sobrevivem apresentam lesão leve ou nenhuma lesão detectável, pelo que poderão ser técnicas úteis na diferenciação destes dois grupos de RN (Massaro *et al.*, 2015).

Relativamente ao neurodesenvolvimento, verificou-se que os défices motores e cognitivos aos 21-32 meses de idade foram associados a um maior desvio da PA abaixo do valor de MAP_{OPT} durante o reaquecimento após hipotermia induzida, mas não à rSO_2 ou à PA abaixo da IG+5. Isto sugere que a identificação do valor individual de MAP_{OPT} para cada RN é superior ao uso de objetivos hemodinâmicos previamente utilizados no tratamento agudo da EHI neonatal, nomeadamente os baseados na idade gestacional ou na rSO_2 (Burton *et al.*, 2015).

Confirmou-se o papel importante que as lesões secundárias de reperfusão representam nos RN com EHI, visto que estes apresentam uma falha tardia no mecanismo de auto-regulação cerebral, sendo que esta se manifesta como uma carga de hiperperfusão, provocando assim a lesão de reperfusão secundária. Estes resultados sugerem que esta reperfusão excede o efeito atenuante da hipotermia induzida e que pode haver uma janela terapêutica mais alargada, até 48 horas (Vesoulis *et al.*, 2018).

Com base no método de *wavelet coherence analysis*, a coerência significativa verificada em fase e anti-fase entre oscilações espontâneas na MAP e na rSO_2 em RN com EHI durante o período de hipotermia induzida pareceu estar relacionada com um prognóstico neurológico adverso (Tian *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2021).

O *score* NRN e a DM avaliados no estudo de Carrasco *et al.* detectaram lesão cerebral (de forma qualitativa e quantitativa respectivamente) relacionada com desvios da MAP em relação à MAP_{OPT} . Demonstrou-se assim que o DTI foi melhor a detectar lesão comparativamente ao *score* NRN nos casos em que existia uma MAP_{OPT} mais elevada (Carrasco *et al.*, 2018). São ainda necessários estudos maiores para a validação clínica adicional do HVP na avaliação da auto-regulação cerebral após EHI (Massaro *et al.*, 2021).

No entanto, os três parâmetros medidos (HVP, HVx e PPI) durante a normotermia permitiram distinguir os grupos de RN com prognóstico neurológico adverso. A descoberta

de que a auto-regulação após o reaquecimento está relacionada com a lesão cerebral secundária pode representar uma manifestação de lesão grave da EHI, um indicador precoce de lesão significativa e uma oportunidade eventual de complementar o tratamento da EHI com adjuvantes muito necessários (Chen *et al.*, 2022).

Outras descobertas na área

Por fim, descobriu-se recentemente que níveis plasmáticos elevados de Tau estão associados a mortalidade e lesão cerebral grave demonstrada por RM e auto-regulação cerebral disfuncional em RN com EHI. Desta forma, é necessária uma validação em larga escala para estabelecer a Tau como um biomarcador de lesão cerebral em RN com EHI (Li *et al.*, 2023).

Limitações dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão apresentaram algumas limitações. Uma das mais referidas foi o tamanho reduzido da amostra de RN incluídos nos estudos, sendo que este pode limitar a validade dos resultados e conclusões descritas.

Adicionalmente, é igualmente referido um possível viés de seleção da amostra, visto que pode ter sido realizada apenas uma seleção dos RN menos doentes. Este viés depreende que não foram assinados consentimentos no caso dos RN em estado mais grave e com maior mortalidade, nos RN que possam ter sido retirados de medidas de suporte vital ou que possam ter sido colocados em ECMO.

Ainda neste âmbito, diversos estudos referiram a impossibilidade de avaliar possíveis disfuncionalidades pós-natais precoces na auto-regulação cerebral, visto que estas não foram estudadas porque a monitorização de parâmetros necessários para tal, como o HVx, só poderia ser iniciada após o início da monitorização da PA com a colocação de um catéter adequado e após a obtenção do consentimento informado. Foi também mencionada a perda de dados, devido a artefactos ou falhas de equipamentos (principalmente durante o período inicial dos estudos).

Para além das limitações mais transversais à generalidade dos estudos incluídos na revisão e anteriormente referidas, foram descritas outras limitações mais específicas para alguns estudos em questão, nomeadamente:

- Como a aquisição de imagens, nomeadamente de RM, só é realizada após a conclusão do processo de hipotermia induzida, não é possível determinar se a lesão cerebral provoca o aumento acentuado do fluxo sanguíneo fora do intervalo auto-regulatório ou se algum outro fator precipita a mudança da PA para valores fora desse intervalo, causando lesão cerebral consequentemente (Vesoulis *et al.*, 2018);
- Foi apenas estudada a auto-regulação da PA sendo que não foram tidos em conta fatores adicionais que podem influenciar a lesão cerebral, incluindo alterações metabólicas e inflamação (Liu *et al.*, 2021).

Perspectivas futuras

Relativamente a perspectivas futuras, os diversos artigos abordam vários aspectos que merecem destaque, entre os quais:

- São necessários ensaios clínicos futuros de forma a avaliar melhor a utilidade do HVx na EHI neonatal. Adicionalmente, são também necessários estudos que testem se o HVP é um indicador confiável da evolução da lesão secundária que pode ajudar a direcionar a abordagem de RN com EHI. Por fim, são também necessários estudos futuros que determinem se RN com lesões mais graves podem ter maior ou menor atraso na pseudonormalização do ADC (Howlett *et al.*, 2013; Massaro *et al.*, 2015; Tekes *et al.*, 2015);
- Estudos futuros devem aleatorizar RN em dois grupos de forma a comparar a abordagem clínica padrão com metas hemodinâmicas ideais baseadas na MAP, com o objetivo de compreender melhor o potencial terapêutico da monitorização da auto-regulação. É essencial que estas investigações, realizadas em larga escala, incluam sequências de RM convencionais, assim como avançadas (para avaliações qualitativas e quantitativas), como indicadores de lesão cerebral após EHI. Recomenda-se também a colaboração entre diferentes centros para o

desenvolvimento de dispositivos de imagem ótica de alta resolução, permitindo uma análise mais detalhada do fluxo sanguíneo regional em estudos longitudinais. Estas pesquisas devem abordar a relação entre hiperperfusão e prognóstico neurológico a longo prazo (Carrasco *et al.*, 2018; Vesoulis *et al.*, 2018);

- Atualmente, a maioria dos estudos sobre auto-regulação cerebral são feitos *offline* (os dados são recolhidos e analisados posteriormente, fora do tempo real), sendo esta a abordagem padrão. Contudo, a análise *online*, em tempo real, de forma a orientar a abordagem ao doente, com adaptação do tratamento à cabeceira do mesmo caso a auto-regulação cerebral esteja comprometida, poderá ser possível no futuro. Desta forma, a monitorização da auto-regulação cerebral será exibida num monitor multimodal, juntamente com os restantes parâmetros monitorizados convencionalmente (Thewissen *et al.*, 2018);
- No futuro, serão necessárias bases de dados de monitorização multimodal de RN em unidades de cuidados intensivos neonatais de múltiplos centros, juntamente com parâmetros de avaliação de prognóstico neurológico idênticos, de forma a que seja possível comparar diferentes modelos matemáticos e fazer avanços nesta área. Para tal, é necessário equipamento que permita a monitorização através do NIRS e que este seja barato e fácil de usar, com sensores neonatais validados (Thewissen *et al.*, 2018);
- Estudos futuros, com maior robustez estatística, devem analisar períodos de tempo sequenciais e específicos para avaliar se a monitorização da auto-regulação consegue identificar momentos críticos de lesão secundária durante o período de hipotermia relacionados com a excitotoxicidade, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, estado catabólico ou desregulação do fluxo sanguíneo cerebral. Será também necessário realizar trabalhos adicionais para validar estes resultados e ajustar potenciais fatores clínicos que possam interferir na oxigenação e auto-regulação cerebral, incluindo o uso de sedativos, vasopressores e a ocorrência de convulsões (Chen *et al.*, 2022);
- Por fim, deve ser analisado futuramente se abordagens alternativas para a monitorização da Tau ao longo do tempo podem oferecer informações distintas sobre o risco de lesão cerebral. São necessárias investigações adicionais para identificar as ferramentas estatísticas mais apropriadas para avaliar a relação entre o HVP, potenciais biomarcadores e a ocorrência de lesões cerebrais (Li *et al.*, 2023).

Conclusões

A determinação e monitorização da auto-regulação cerebral através do uso do NIRS tem-se mostrado uma técnica valiosa na abordagem à EHI moderada a grave em RN de termo. Através desta e dos diferentes índices anteriormente abordados é possível prever um prognóstico neurológico adverso a longo prazo e identificar os RN que necessitam de proteção neurológica adicional, para além da que é conseguida através da hipotermia induzida.

Ainda assim, é necessária a realização de estudos mais aprofundados, com maiores populações de RN, de forma a que seja possível construir *guidelines* de abordagem clínica, com vista a diminuir as lesões secundárias à EHI e posteriores prognósticos neurológicos mais desfavoráveis.

Anexos

Tabela 2. Resumo das principais características dos estudos analisados no capítulo “Resultados”

AUTORES DO ESTUDO	TIPO E ANO DO ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	MÉTODOS/ÍNDICES UTILIZADOS	ACHADOS PRINCIPAIS
Howlett et al. (2013)	Estudo de coorte prospectivo (2013)	24 RN com EHI	Monitorização do HVx durante a hipotermia induzida, reaquecimento e as primeiras 6 horas de normotermia	A manutenção dos valores de MAP dentro ou acima do valor da MAP _{OPT} pode reduzir o risco de lesões neurológicas nos RN com EHI
Massaro et al. (2015)	Estudo de coorte prospectivo (2015)	36 RN com EHI	Análise de coerência espectral entre o NIRS e a MAP para quantificar a duração e magnitude das alterações de auto-regulação cerebral	O PPI e o ganho de passividade da pressão cerebral diferenciam os RN com EHI que morrem ou têm lesões cerebrais graves dos que têm lesões leves ou nenhuma lesão, podendo ser úteis nessa distinção
Burton et al. (2015)	Estudo de coorte prospectivo (2015)	19 RN com EHI	Monitorização do HVx durante a hipotermia induzida, reaquecimento e as primeiras 6 horas de normotermia	A identificação do valor individual de MAP _{OPT} para cada RN é superior ao uso de objetivos hemodinâmicos previamente utilizados no tratamento agudo da EHI neonatal
Tekeş et al. (2015)	Estudo de coorte prospectivo (2015)	27 RN com EHI	Monitorização do HVx e determinação do ADC	O desvio da PA abaixo da MAP _{OPT} pode ser interpretado como um biomarcador precoce de lesão cerebral
Lee et al. (2016)	Estudo de coorte prospectivo	64 RN com EHI	Monitorização da auto-regulação cerebral através do HVx	O desvio da PA em relação à MAP _{OPT} está relacionado com lesão neurológica em várias regiões, independentemente

	(2016)			da gravidade da asfixia;
Carrasco et al. (2018)	Estudo de coorte prospectivo (2018)	25 RN com EHI	Monitorização da auto-regulação cerebral através do HVx	O DTI foi mais eficaz que o score NRN na deteção de lesão neurológica em casos com MAPoPT mais elevada
Vesoulis et al. (2018)	Estudo de coorte prospectivo (2018)	16 RN com EHI	Cálculo do COx como um coeficiente de correlação entre a MAP e o NIRS	RN com EHI e lesão cerebral apresentam uma falha tardia no mecanismo de auto-regulação cerebral, sendo que esta se apresenta como uma carga de hiperperusão
Liu et al. (2021)	Estudo de coorte prospectivo (2021)	79 RN com EHI	Monitorização da auto-regulação cerebral através do wHVx	Uma maior PA acima da MAPoPT obtida através do wHVx foi associada a menor lesão
Massaro et al. (2021)	Estudo de coorte prospectivo (2021)	50 RN com EHI	Monitorização da auto-regulação cerebral através do HVP	São necessários estudos maiores para a validação clínica adicional do HVP na avaliação da auto-regulação cerebral após EHI
Chen et al. (2022)	Estudo de coorte prospectivo (2022)	53 RN com EHI	Comparação do HVP, do HVx e do PPI	A monitorização dos diversos índices após uma lesão hipóxico-isquémica permite identificar os RN com auto-regulação cerebral disfuncional e que estão em maior risco de vir a desenvolver lesão cerebral ou morte
Li et al. (2023)	Estudo de coorte prospectivo (2023)	62 RN com EHI	Monitorização da auto-regulação cerebral através do HVP e medição de marcadores neuronais (Tau, GFAP, NRG1)	Níveis plasmáticos elevados de Tau estão associados a mortalidade e lesão cerebral grave

<p>Thewissen et al. (2018)</p>	<p>Revisão sistemática (2018)</p>	<p>46 artigos divididos por 4 grupos de RN (sendo um deles RN com EHI tratados com hipotermia induzida - 7 artigos)</p>	<p>Monitorização da auto-regulação cerebral através do HVx ou PPI</p>	<p>Existe uma associação entre um compromisso na auto-regulação cerebral, lesão subjetiva e objetiva na RM e prognóstico neurológico adverso a longo prazo</p>
---------------------------------------	-----------------------------------	---	---	--

Agradecimentos

Com a conclusão deste Trabalho, resta-me agradecer a quem, de forma direta ou indireta, me acompanhou durante estes seis anos e cujo apoio foi fundamental para tudo o que fui alcançando ao longo deste percurso.

Primeiramente, uma palavra de agradecimento à Dra. Paula Costa por me ter ajudado e aconselhado na elaboração de todo o Trabalho, permitindo que o mesmo tivesse a melhor qualidade possível.

Agradeço à minha família, especialmente à minha Mãe, ao meu Pai e à minha Mana, por serem os primeiros a acreditar em mim e no meu potencial, por estarem sempre prontos para ouvir as minhas histórias e aventuras e, principalmente, por me terem deixado aproveitar tudo isto ao máximo, mesmo que isso envolvesse não passar muito tempo por casa. Sem vocês nada disto seria possível e espero um dia poder retribuir tudo o que fizeram por mim.

Um agradecimento especial aos meus avós que nunca se cansaram de contar a toda a gente o orgulho que tinham no seu netinho que estava quase a ser Doutor. Fico muito feliz que o possam finalmente ver a tornar-se realidade.

Agradeço também ao Duarte, por ter sido a razão em todos os momentos em que ela me faltou, por me ajudar a relativizar todos os problemas e ser a calma no meio de todo o caos e por me fazer olhar para a vida de uma forma diferente e mais bonita.

Por fim, e de todo não menos importante, agradeço aos meus amigos, em especial aos meus Carochas, que desde cedo se tornaram família. Para vocês, Bea, Baldo, Lu, Pipo, Henrique, Puri, Rita, Maria, Mary e Bernas, as palavras nunca serão suficientes. Cada um de vocês faz parte da minha nova definição de amizade e de Casa. Obrigado por tudo o que vivemos: é com o coração cheio que, agora que o fim desta etapa se aproxima, digo que tenho a maior das sortes por vos ter enquanto pilares da minha vida.

“Aqueles que passam por nós não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

Referências Bibliográficas

- Bednarek, N., Mathur, A., Inder, T., Wilkinson, J., Neil, J., & Shimony, J. (2012). Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*, 78(18), 1420–1427. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318253d589>
- Brady, K., Joshi, B., Zweifel, C., Smielewski, P., Czosnyka, M., Easley, R. B., & Hogue, C. W., Jr. (2010). Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 41(9), 1951–1956. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.575159>
- Brady, K. M., Lee, J. K., Kibler, K. K., Smielewski, P., Czosnyka, M., Easley, R. B., Koehler, R. C., & Shaffner, D. H. (2007). Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 38(10), 2818–2825. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.485706>
- Burton, V. J., Gerner, G., Cristofalo, E., Chung, S.-E., Jennings, J. M., Parkinson, C., Koehler, R. C., Chavez-Valdez, R., Johnston, M. V., Northington, F. J., & Lee, J. K. (2015). A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0464-4>
- Carrasco, M., Perin, J., Jennings, J. M., Parkinson, C., Gilmore, M. M., Chavez-Valdez, R., Massaro, A. N., Koehler, R. C., Northington, F. J., Tekes, A., & Lee, J. K. (2018). Cerebral autoregulation and conventional and diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Neurology*, 82, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- Chalak, L. F., Tarumi, T., & Zhang, R. (2014). The “neurovascular unit approach” to evaluate mechanisms of dysfunctional autoregulation in asphyxiated newborns in the era of hypothermia therapy. *Early Human Development*, 90(10), 687–694. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.013>

- Chen, M. W., Lee, J. K., Vezina, G., Tekes, A., Perin, J., Li, R., O’Kane, A., McGowan, M., Chang, T., Parkinson, C., Krein, C., Al-Shargabi, T., Northington, F. J., Brady, K. M., Massaro, A. N., & Govindan, R. B. (2022). The utility of cerebral autoregulation indices in detecting severe brain injury varies by cooling treatment phase in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Developmental Neuroscience*, 44(4–5), 363–372. <https://doi.org/10.1159/000522314>
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Menon, D. K., & Pickard, J. D. (1996). Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 27(10), 1829–1834. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1829>
- Dhillon, S. K., Gunn, E. R., Lear, B. A., King, V. J., Lear, C. A., Wassink, G., Davidson, J. O., Bennet, L., & Gunn, A. J. (2022). Cerebral oxygenation and metabolism after hypoxia-ischemia. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925951>
- Dietrick, B., Molloy, E., Massaro, A. N., Strickland, T., Zhu, J., Slevin, M., Donoghue, V., Sweetman, D., Kelly, L., O’Dea, M., McGowan, M., Vezina, G., Glass, P., Vaidya, D., Brooks, S., Northington, F., & Everett, A. D. (2020). Plasma and cerebrospinal fluid candidate biomarkers of neonatal encephalopathy severity and neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Pediatrics*, 226, 71-79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.078>
- Gluckman, P. D., Pinal, C. S., & Gunn, A. J. (2001). Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Seminars in Neonatology: SN*, 6(2), 109–120. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0042>
- Howlett, J. A., Northington, F. J., Gilmore, M. M., Tekes, A., Huisman, T. A. G. M., Parkinson, C., Chung, S.-E., Jennings, J. M., Jamrogowicz, J. J., Larson, A. C., Lehmann, C. U., Jackson, E., Brady, K. M., Koehler, R. C., & Lee, J. K. (2013). Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 74(5), 525–535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>

- Kooi, E. M. W., & Richter, A. E. (2020). Cerebral autoregulation in sick infants. *Clinics in Perinatology*, 47(3), 449–467. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.05.003>
- Larson, A. C., Jamrogowicz, J. L., Kulikowicz, E., Wang, B., Yang, Z.-J., Shaffner, D. H., Koehler, R. C., & Lee, J. K. (2013). Cerebrovascular autoregulation after rewarming from hypothermia in a neonatal swine model of asphyxic brain injury. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 115(10), 1433–1442. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00238.2013>
- Lee, J. K., Brady, K. M., Mytar, J. O., Kibler, K. K., Carter, E. L., Hirsch, K. G., Hogue, C. W., Easley, R. B., Jordan, L. C., Smielewski, P., Czosnyka, M., Shaffner, D. H., & Koehler, R. C. (2011). Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia. *Critical Care Medicine*, 39(10), 2337–2345. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318223b910>
- Lee, J. K., Kibler, K. K., Benni, P. B., Easley, R. B., Czosnyka, M., Smielewski, P., Koehler, R. C., Shaffner, D. H., & Brady, K. M. (2009). Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 40(5), 1820–1826. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.536094>
- Lee, J. K., Poretti, A., Perin, J., Huisman, T. A. G. M., Parkinson, C., Chavez-Valdez, R., O'Connor, M., Reyes, M., Armstrong, J., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Tekes, A. (2016). Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury. *Developmental Neuroscience*, 39(1–4), 248–256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- Leon, R. L., Ortigoza, E. B., Ali, N., Angelis, D., Wolovits, J. S., & Chalak, L. F. (2022). Cerebral blood flow monitoring in high-risk fetal and neonatal populations. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.748345>
- Levene, M., & Evans, D. (2005). Hypoxic-ischemic brain injury in *Robertson's Textbook of Neonatology*. Elsevier Publication, 1128–1148.
- Li, R., Lee, J. K., Govindan, R. B., Graham, E. M., Everett, A. D., Perin, J., Vezina, G., Tekes, A., Chen, M. W., Northington, F., Parkinson, C., O'Kane, A., McGowan, M., Krein, C.,

- Al-Shargabi, T., Chang, T., & Massaro, A. N. (2023). Plasma biomarkers of evolving encephalopathy and brain injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 252, 146-153.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.07.046>
- Liu, X., Tekes, A., Perin, J., Chen, M. W., Soares, B. P., Massaro, A. N., Govindan, R. B., Parkinson, C., Chavez-Valdez, R., Northington, F. J., Brady, K. M., & Lee, J. K. (2021). Wavelet autoregulation monitoring identifies blood pressures associated with brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.662839>
- Lou, H. C., Lassen, N. A., & Friis-Hansen, B. (1979). Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *The Journal of Pediatrics*, 94(1), 118–121. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80373-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80373-x)
- Massaro, A. N., Govindan, R. B., Vezina, G., Chang, T., Andescavage, N. N., Wang, Y., Al-Shargabi, T., Metzler, M., Harris, K., & du Plessis, A. J. (2015). Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Neurophysiology*, 114(2), 818–824. <https://doi.org/10.1152/jn.00353.2015>
- Massaro, A. N., Lee, J. K., Vezina, G., Glass, P., O’Kane, A., Li, R., Chang, T., Brady, K., & Govindan, R. (2021). Exploratory assessment of the relationship between hemoglobin volume phase index, magnetic resonance imaging, and functional outcome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Neurocritical Care*, 35(1), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01150-8>
- Meek, J. H., Elwell, C. E., Mc Cormick, D. C., David Edwards, A., Townsend, J. P., Stewart, A. L., & Wyatt, J. S. (1999). Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Nih.gov*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720987/pdf/v081p0F110.pdf>
- Nicklin, S. E., A-A Hassan, I., Wickramasinghe, Y. A., & Spencer, S. A. (2003). The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared

spectroscopy.

Nih.gov.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721587/pdf/v088p0F263.pdf>

Ong, B. Y., Greengrass, R., Bose, D., Gregory, G., & Palahniuk, R. J. (1986). Acidemia impairs autoregulation of cerebral blood flow in newborn lambs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33(1), 5–9. <https://doi.org/10.1007/bf03010901>

Paulson, O. B., Strandgaard, S., & Edvinsson, L. (1990). Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 2(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2201348/>

Rhee, C. J., da Costa, C. S., Austin, T., Brady, K. M., Czosnyka, M., & Lee, J. K. (2018). Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatric Research*, 84(5), 602–610. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0141-6>

Tekes, A., Poretti, A., Scheurkogel, M. M., Huisman, T. A. G. M., Howlett, J. A., Alqahtani, E., Lee, J.-H., Parkinson, C., Shapiro, K., Chung, S.-E., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Hogue, C. W., Martin, L. J., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Lee, J. K. (2015). Apparent diffusion coefficient scalars correlate with near-infrared spectroscopy markers of cerebrovascular autoregulation in neonates cooled for perinatal hypoxic-ischemic injury. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 188–193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>

Thewissen, L., Caicedo, A., Lemmers, P., Van Bel, F., Van Huffel, S., & Naulaers, G. (2018). Measuring near-infrared spectroscopy derived cerebral autoregulation in neonates: From research tool toward bedside multimodal monitoring. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00117>

Tian, F., Tarumi, T., Liu, H., Zhang, R., & Chalak, L. (2016). Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *NeuroImage. Clinical*, 11, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.020>

Tobias, J. D. (2006). Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Review of Medical Devices*, 3(2), 235–243. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.2.235>

- Toet, M. C., & Lemmers, P. M. A. (2009). Brain monitoring in neonates. *Early Human Development*, 85(2), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007>
- Tweed, A., Cote, J., Lou, H., Gregory, G., & Wade, J. (1986). Impairment of cerebral blood flow autoregulation in the newborn lamb by hypoxia. *Pediatric Research*, 20(6), 516–519. <https://doi.org/10.1203/00006450-198606000-00007>
- van Bel, F., Lemmers, P., & Naulaers, G. (2008). Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: Value and pitfalls. *Neonatology*, 94(4), 237–244. <https://doi.org/10.1159/000151642>
- Vesoulis, Z. A., Liao, S. M., & Mathur, A. M. (2018). Late failure of cerebral autoregulation in hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with brain injury: a pilot study. *Physiological Measurement*, 39(12), 125004. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aae54d>
- Wagner, B. P., Ammann, R. A., Bachmann, D. C. G., Born, S., & Schibler, A. (2011). Rapid assessment of cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy and a single dose of phenylephrine. *Pediatric Research*, 69(5 Part 1), 436–441. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3182110177>
- Wong, F. Y., Nakamura, M., Alexiou, T., Brodecky, V., & Walker, A. M. (2009). Tissue oxygenation index measured using spatially resolved spectroscopy correlates with changes in cerebral blood flow in newborn lambs. *Intensive Care Medicine*, 35(8), 1464–1470. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1486-4>