

Revisão dos Critérios usados no Diagnóstico da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal

Versão final após defesa

Carlos Rafael Pereira Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Doutora Cristiana Carvalho
Co-orientador: Prof. Doutora Graça Baltazar

julho de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Carlos Rafael Pereira Carvalho, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41098 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 11/07/2024

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Cristiana Carvalho, e coorientadora, Professora Doutora Graça Baltazar, pela total disponibilidade, por toda a ajuda e por todas as perguntas respondidas, pertinentes ou não. Foram cruciais à realização deste trabalho.

À minha família mais próxima, por todo apoio que me deram, sem se aperceberem. Mesmo não estando muito por casa, foram, sem dúvida, essenciais ao sucesso deste trabalho. Um obrigado pelas sopas.

Ao meu grupo de amigos. Flexíveis, Tainadas, Amigos da Bola, ISEP, ColGaia, e não só. Um obrigado por todos os escapes criados nos Leões da floresta, jogos de futebol visto, vídeos do grande Ric, viagens de carro únicas para os estágios, jantares, tudo. A minha saúde mental agradece.

Aos Amigos da Bola, grandes colegas de casa, por me deixarem dormir.

À Canábis, alcunha de uma grande amiga e não o estupefaciente, por toda a ajuda ao português neste trabalho. Este trabalho também é teu, de certa forma.

Ao meu grande amigo Karamba, por existires, presumo.

Às minhas afilhadas e madrinhas de praxe.

A todas as pessoas que foram aparecendo, especiais ou não.

Às equipas do meu ex-trabalho, por me ensinarem resiliência e dedicação, por todas as aberturas e dias complicados.

Aos meus hobbies.

Aos quizzes.

À existência de internet e computadores.

Se calhar a tudo mesmo.

Resumo

A encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal, HIE, conhecida também como asfixia neonatal, é uma doença do recém-nascido que provoca estado de consciência alterado, convulsões, tónus diminuído, dificuldade em iniciar ou manter ventilação autónoma, entre outros sintomas neurológicos e sistémicos, por diminuição do aporte de oxigénio aos neurónios. Esta pode afetar entre 2 a 6 recém-nascidos por cada 1000 nascimentos, em países desenvolvidos, e 25 a 27 por 1000 recém-nascidos, em países em desenvolvimento. É uma doença que, na forma moderada a grave, provoca sequelas neurológicas e sistémicas quando concomitante com disfunção multiorgão, tornando essencial o rápido diagnóstico e tratamento. Surge, então, a necessidade de averiguar os critérios usados para o diagnóstico desta patologia a nível mundial, sendo esse o objetivo deste trabalho.

A revisão dos critérios usados para o diagnóstico da HIE teve como base ensaios clínicos registados na base de dados clinicaltrials.gov de 2020 a 2023; que abordassem esta doença e compararam-se os critérios usados para a seleção dos doentes com a norma de orientação clínica (NOC) *Health Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline Hypoxic ischaemic encephalopathy*. Apenas 40% dos artigos analisados aplicaram os 3 critérios de diagnósticos definidos como essenciais pela NOC escolhida. Os critérios consistiram em: gasometria com pH inferior ou igual a 7, com 50% dos ensaios a aplicar este valor, ou excesso de base (B.E.) inferior ou igual a -12 mmol/L, com um artigo a usar este valor, sinais clínicos de HIE, em que 35% escolheram o grupo de estudo com base nestes sinais, e um APGAR até os 10 minutos inferior ou igual a 5, com 70% de concordância entre ensaios e a *guideline*. Assim, a análise efetuada evidencia a necessidade de produzir um documento orientador que permita uma maior uniformização dos critérios usados no diagnóstico da HIE, que permita também o adequado direcionamento terapêutico das crianças afetadas por HIE.

Palavras-chave

Encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal; Diagnóstico; Critérios de diagnóstico; Encefalopatia neonatal; Hipóxia; Isquemia; Neonatal; Asfixia neonatal

Abstract

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), also known as neonatal asphyxia, is a condition in newborns that causes altered consciousness, seizures, decreased tone, difficulty initiating or maintaining autonomous ventilation, among other neurological and systemic symptoms, due to decreased oxygen supply to the neurons. It can affect between 2 to 6 neonates per 1000 births in developed countries, and 25 to 27 neonates per 1000 births in developing countries. It's a disease that, in moderate to severe form, causes neurological and systemic sequelae when concomitant with multi-organ dysfunction in the neonate, making rapid diagnosis and treatment essential. Thus, there is a need to investigate the criteria used for diagnosing this pathology worldwide, which is the objective of this work.

The review of the criteria used for the diagnosis of HIE was based on clinical trials registered in the clinicaltrials.gov database from 2020 to 2023, addressing this disease, and compared to the criteria used for patient selection with the guidelines described in the Health Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Only 40% of the analyzed articles applied the three diagnostic criteria defined as essential by the chosen guideline. The criteria consisted of: blood gas analysis with a pH equal to or less than 7, with 50% of the trials applying this value, or base excess (B.E.) equal to or less than -12 mmol/L, with one article using this value, clinical signs of HIE, with 35% choosing of the study group based on these signs, and an APGAR score, until 10 minutes, equal to or less than 5, with 70% agreement between the trials and the guideline. Thus, the analysis conducted highlights the need to produce a guiding document that allows for greater standardization of the criteria used in the diagnosis of HIE, which also allows for the appropriate therapeutic management of those affected by HIE.

Keywords

Hipoxic isquemic encephalopathy; Diagnosis; Diagnosis criteria; Neonatal encephalopathy; Hipoxia; Neonatal; Birth asphyxia

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Encefalopatia neonatal vs Encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal	1
1.2.	Causas e fatores de risco da HIE	1
1.3.	Fisiopatologia	2
1.3.1.	Adaptação à hipóxia	3
1.4.	Tratamento.....	3
1.5.	Critérios de diagnóstico	4
1.6.	Classificação da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal.....	6
1.7.	Prognóstico	8
2.	Objetivos.....	10
3.	Métodos	11
4.	Resultados.....	12
4.1.	Ensaio sem referência à utilização critérios	12
4.2.	Sinais Clínicos	12
4.3.	Gasometria.....	14
4.4.	APGAR.....	15
4.5.	EEG	16
4.6.	Classificação da HIE	17
4.7.	Comparação com a NOC.....	18
5.	Discussão	20
7.	Bibliografia.....	24
8.	Anexos	29
	Anexo 1. Escala de Sarnat Modificada ⁷	29
	Anexo 2: Índice de APGAR ⁸	30

Lista de Figuras

Figura 1- Ensaios sem referência à utilização de critérios	12
Figura 2- Análise de ensaios que indicaram o uso de sinais clínicos	13
Figura 3- Análise de ensaios que indicaram uso e valores da gasometria	14
Figura 4- Análise dos ensaios que utilizaram o índice APGAR e os seus respectivos valores	15
Figura 5- Análises dos ensaios que usaram um EEG	16
Figura 6- Escala de Sarnat modificada.....	17
Figura 7- Análise à associação de critérios pelos ensaios.....	18
Figura 8- Critérios em comum com NOC de Queensland.....	19

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Principais fatores de risco associados a HIE	2
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da HIE	4
Tabela 3 - Exames para diagnóstico diferencial.....	5
Tabela 4 - Classificação da HIE.....	7
Tabela 5 - Fatores de mau prognóstico da HIE.....	8

1. Lista de Acrônimos

HIE	Encefalopatia hipóxico-isquêmica, do inglês <i>Hipoxic-isquemic encephalopathy</i>
ATP	Adenosina trifosfato, do inglês <i>adenosine triphosphate</i>
EEG	Eletroencefalografia
INR	<i>International normalized ratio</i>
APTT	Tempo de tromboplastina parcial ativada, do inglês <i>activated partial thromboplastin time</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
B.E.	Excesso de bases, do inglês <i>base excess</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
MCDs	Meios complementares de diagnóstico
NOC	Norma de orientação clínica
AGRRE II	Instrumento de avaliação de normas de orientação clínica, do inglês <i>Appraisal of guidelines for research & evaluation</i>

1. Introdução

A encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (HIE), conhecida também como asfixia neonatal, é uma doença que pode afetar entre 2 a 6 recém-nascidos por cada 1000 nascimentos, em países desenvolvidos^{1,2,5,6} e 25 a 27 recém-nascidos por 1000 nascimentos, em países em desenvolvimento^{5,6}. Caracteriza-se por um estado de consciência alterado, convulsões, tônus diminuído, incapacidade de iniciar ou manter ventilação autônoma e disfunção multiorgão² causadas pela diminuição ou cessação do oxigênio disponível ao feto ou por má perfusão tecidual no mesmo. Este insulto pode anteceder ou suceder o parto, mas é mais comum acontecer durante o mesmo⁶.

1.1. Encefalopatia neonatal vs Encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal

A encefalopatia neonatal é o termo médico genérico usado para indicar qualquer alteração patológica no cérebro do recém-nascido, tendo como sintomas os mencionados acima para a HIE. É importante clarificar que encefalopatia neonatal não pressupõe, necessariamente, uma encefalopatia com causa hipóxico-isquêmica. Contudo, estima-se que cerca de 50 a 80% dos casos de encefalopatia neonatal tenham origem num insulto hipóxico-isquêmico.²

Uma encefalopatia neonatal pode ter origem em causas metabólicas, fatores maternos, infecção, hipertensão neonatal, entre outros.^{1,2,5,6} O tratamento de uma encefalopatia consiste sempre em identificar a causa subjacente e tratá-la. O tratamento usado para o tratamento da HIE encontra-se descrito mais adiante.

1.2. Causas e fatores de risco da HIE

Cerca de 25% dos casos¹ de HIE relacionam-se com asfixia total, ou seja, cessação de qualquer troca gasosa entre o feto e a mãe por prolapso do cordão umbilical, rutura uterina, descolamento da placenta, vasa previa ou aprisionamento fetal^{1,2,5,6}. Já 2/3 dos casos¹ relacionam-se com períodos curtos e repetidos de hipóxia por contrações uterinas mais prolongadas que o normal, levando a uma redução da perfusão uterina e a um baixo fluxo na artéria uterina provocando uma má oxigenação no feto^{1,2,5,6}.

Na tabela 1^{1,2,5,6} encontram-se os fatores de risco mais frequentes para a HIE, associados a alterações no recém-nascido, na mãe, nas características do parto ou na placenta.

Tabela 1 – Principais fatores de risco associados a HIE

Parto	Parto vaginal, cesariana, uso de fórceps ou ventosa
Mãe	Rutura uterina, prolapsos cordão umbilical, sistema cardiovascular materno comprometido, infeções, diabetes, hipertensão, consumo de drogas, abuso de nicotina, álcool, hemorragia
Placenta	Insuficiência, prolapso, hemorragia
Recém-nascido	Pneumonia, sépsis, sem ventilação autónoma, enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar, hemorragia

Deve-se fazer uma gasometria do cordão umbilical, na altura do parto, ou no recém nascido se algum destes fatores existir.

1.3. Fisiopatologia

A HIE deve-se, fundamentalmente, a uma falha na disponibilidade de oxigénio e substratos, como a glicose, às células do sistema nervoso, nomeadamente, os neurónios e células da glia. Esta falha compromete a homeostase celular, uma vez que a produção de ATP pela via aeróbia se encontra inibida, por falta de oxigénio e glicose. Por sua vez, o déficit de ATP traduzir-se-á na inatividade dos mecanismos celulares de homeostase, dependentes de energia, tal como a bomba Na^+/K^+ e outros transportadores iónicos, o que resulta na despolarização celular. Consequentemente, o sódio e o cálcio extracelular irão entrar na célula, a favor do gradiente, originando um fluxo osmótico para o interior das células, provocando edema celular. Este edema poderá ser recuperável assim que houver fornecimento de oxigénio e glicose, mas se o fluxo osmótico for demasiado grande, este poderá levar a lise das células¹.

A perda dos gradientes iónicos causada pela falta de ATP compromete a transmissão neuronal, o que induz um aumento da libertação de glutamato, com consequente excitotoxicidade. Paralelamente, ocorre a formação de radicais de oxigénio e inflamação local, por libertação de citocinas inflamatórias¹.

De salientar que, enquanto houver glicose disponível, as células neuronais têm a capacidade de realizar respiração anaeróbia por um certo período, ajudando a manter a homeostase celular. O lactato resultante desta via irá ser metabolizado, posteriormente, assim que houver retorno da oxigenação.

1.3.1. Adaptação à hipóxia

As células do sistema nervoso possuem uma grande adaptabilidade a períodos curtos de hipóxia, isto porque é normal, em todos os partos, durante as contrações, haver períodos de má difusão de nutrientes e oxigênio entre o bebê e a mãe. Estas adaptações passam por:

- Diminuição do consumo de energia por diminuição da atividade cerebral – verificado em EEG ou aEEG pela diminuição da frequência e amplitude dos sinais.
- Respiração anaeróbia – como forma de produção de ATP quando não há oxigênio disponível.

1.4. Tratamento

O tratamento protocolado para a HIE é a hipotermia induzida e consiste em reduzir a temperatura corporal do recém-nascido para 33°C a 36,5°C, por 48 a 72 horas, reaquecendo-o lentamente após este período.³

O objetivo da hipotermia é diminuir a atividade basal do recém-nascido, que por sua vez, reduz as necessidades de oxigênio dos neurônios e os níveis de radicais livres e de glutamato, diminuindo também a apoptose neuronal. Nem todos os recém-nascidos que sofrem HIE podem ser submetidos a este tratamento. Estes têm de ter mais de 35 semanas de gestação, um peso superior a 1800 gramas e o parto ter sido à menos de 6h. Precisam também de apresentar, no mínimo, um dos seguintes critérios⁷:

- APGAR menor ou igual a 5, aos 10 minutos
- pH inferior a 7 ou excesso de bases (B.E.) menor ou igual a -12 mmol/L, até aos 60 minutos após o parto
- Necessidade de ressuscitação por 10 minutos ou mais

A escala APGAR (anexo 2) é uma escala que avalia a condição global do recém-nascido, nos primeiros minutos de vida. Esta avalia a respiração, a frequência cardíaca, a irritabilidade reflexa, o tônus muscular e a cor do recém-nascido (anexo 2).⁸

Um recém-nascido que necessite de reanimação tem critério para encaminhamento para hipotermia.

Existem ainda outras abordagens ao tratamento da HIE, atualmente em estudo, que podem ser promissoras.³ Estas consistem no uso de:

- Eritropoetina
- Transplante de células estaminais
- Antiepiléticos
- Xénon
- Ácido docosa-hexaenoico
- Agonistas canabinóides

1.5. Critérios de diagnóstico

O diagnóstico da HIE passa pela identificação dos sinais clínicos e dos biomarcadores descritos na tabela 27:

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da HIE

Sinais Clínicos	Estado de consciência anormal Movimentos espontâneos reduzidos Dificuldade respiratória Tônus alterado Reflexos primitivos anormais – Moro Convulsões Dificuldade na alimentação
Biomarcadores (gasometria do cordão umbilical ou no recém-nascido)	pH menor ou igual a 7 ou B.E. menor ou igual a -12 mmol/L

APGAR até aos 10 minutos de nascimento	Menor ou igual a 5
Disfunção multiorgão	Nem sempre presente

Para um diagnóstico da HIE, o recém-nascido terá por apresentar um dos sinais clínicos atrás descritos, uma gasometria alterada dentro dos valores também mencionados e um APGAR inferior ou igual a 5, com ou sem disfunção multiorgão.⁷

Um recém-nascido que apresente um dos sintomas descritos acima é sinal de alerta e deve fazer-se, primeiramente, uma gasometria ao cordão umbilical para despistar acidose. De seguida, é necessário descartar outras patologias, ou seja, realizar um diagnóstico diferencial. A tabela 3 indica os meios complementares de diagnóstico (MCDs) a realizar ao recém-nascidos, bem como os possíveis diagnósticos diferenciais⁷:

Tabela 3 - Exames para diagnóstico diferencial

Exames rotina Repetir diariamente, se houver alterações nos exames, disfunção de órgão ou encefalopatia moderada a severa	Gasometria - acidose presente na HIE Eletrolíticos, glicose e lactato - lactato elevado na HIE com pior prognóstico Hemograma completo - infeção, hemorragia, trombocitopenia INR e APTT, se hemorragia presente Hemocultura Perfil hepático - HIE pode apresentar enzimas hepáticas elevadas Perfil renal - ureia a creatinina altas correlacionam-se com HIE mais severa
Neuroimagem	Ecografia transfontanelar, no 1 dia - para averiguar causa neurocirúrgica (tamanho ventricular, hemorragia, estrutura)

	cerebral anormal, lesões das vértebras ou lesões quísticas) Tomografia computadorizada
Eletroencefalograma, EEG	Para classificar a encefalopatia ou a existência de convulsões
Diagnóstico deferencial	Alterações metabólicas Alterações congénitas Alterações genéticas Meningite Hipocaliémia Hiperbilirrubinémia Severa Menos comuns: hemorragia intracraniana, AVC, exposição a drogas, epilepsia

1.6. Classificação da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal

No sentido de classificar o grau de gravidade da HIE em ligeira, moderada ou grave é geralmente usada a escala de Sarnat modificada (anexo 1).

A avaliação do recém-nascido deve ser realizada mal seja possível e ser mantida, continuamente, nas primeiras 6 horas de nascimento, após a estabilização do mesmo. Se houver uma deterioração do estado clínico, deverá ser feita a reavaliação. Na forma mais grave de HIE, a avaliação de ser repetida hora a hora.

A tabela 4 descreve, sumariamente, o que se observa em cada estadió⁷.

Tabela 4 - Classificação da HIE

Classificação da HIE	Características
<p>Ligeiro, estadio 1</p> <p>Requer cuidados de suporte mínimos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar hipertonia e hiperreflexia • Comportamento anormal como dificuldade na alimentação, irritabilidade, excesso de choro ou sonolência • À 3ª ou 4ª hora de nascimento é comum encontrar alterações no exame neurológico • Alguns destes bebés terão alterações no neurodesenvolvimento
<p>Moderado, estadio 2</p> <p>Suporte depende dos órgãos afetados</p> <p>Avaliar necessidade hipotermia induzida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Letárgico com hipotonia evidente e hiporreflexia • Reflexos de moro, reflexos de preensão e de sucção lentificados ou ausentes • Episódios de apneia • Convulsões • Melhor prognóstico naqueles que recuperam em 1 a 2 semanas
<p>Severo, estadio 3</p> <p>Suporte vai depender dos órgãos afetados</p> <p>Avaliar necessidade hipotermia induzida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estupor ou coma, sem resposta a nenhum estímulo. • Ventilação irregular com necessidade de suporte ventilatório. • Hipotonia generalizada e hiporreflexia. • Reflexos primitivos neonatais inexistentes – moro, sucção, preensão. • Alterações no movimento ocular. • Pupilas pouco reativas. • Convulsões de difícil controlo terapêutico, com posterior diminuição da frequência destes episódios, associado a um EEG com tendência isométrica,

	se houver uma degradação do estado clínico do bebê. Irá apresentar também abaulamento das fontanelas.
--	---

1.7. Prognóstico

A evolução do estado do recém nascido vai depender de diversos fatores e requer uma avaliação clínica, analítica e imagiológica dos recém-nascidos.^{6,7} A utilização da escala de Sarnat indicada para classificação da HIE não é adequada para o prognóstico uma vez que não têm em consideração os benefícios da hipotermia induzida e as melhorias dos cuidados intensivos neonatais ao longo do tempo.⁷ O EEG e os sinais clínicos do recém nascido oferecem um valor prognóstico mais relevante, mesmo naqueles que já tenham sido submetidos a hipotermia induzida.

Segundo a norma de orientação clínica (NOC) para a HIE de Queensland, apenas 28% dos recém-nascidos submetidos a hipotermia induzida apresentam um mau neurodesenvolvimento. Estas referem também que até a hipotermia induzida ter começado a ser aplicada, 6 a 21% dos recém-nascido com HIE moderada e 42% a 100% com HIE grave tinham alterações significativas do neurodesenvolvimento.⁷

Na realidade, existem poucos estudos nesta área, pelo que determinar um prognóstico é difícil. Sabe-se que a HIE ligeira tem possibilidade de recuperação total e que nas restantes, a evolução irá depender da aplicação ou não da hipotermia terapêutica, pois esta é um fator preponderante na evolução do recém-nascido, e da qualidade das intervenções aplicadas, podendo recuperar na totalidade, no caso de uma HIE moderada, e, no caso de uma HIE grave, ter menor severidade nas complicações e uma maior taxa de sobrevivência ao 6 a 7 anos.⁷ Todos os recém-nascidos que sofreram HIE deverão ser sujeitos a acompanhamento clínico, seja pela necessidade de avaliar o neurodesenvolvimento, seja por disfunção orgânica que possa surgir da HIE com disfunção multiorgão.^{5,7}

A tabela 5 refere fatores associados ao mau prognóstico:⁷

Tabela 5 - Fatores de mau prognóstico da HIE

Sinais clínicos	HIE grave por mais de 72 horas Persistência de sinais neurológicos anormais à altura da alta.
APGAR aos 10 minutos	Inferior a 3

Neuroimagem Apenas ressonância magnética EEG são uteis para prognóstico	Lesões pontinas e cerebelares na ressonância EEG anormal após as 36 ou 48 horas RMN
Tratamento	Se não forem submetidos a hipotermia induzida, apresentam maior probabilidade de morte, deficiência cognitiva, paralisia cerebral, cegueira e surdez

À altura da alta é necessário planejar um seguimento intensivo do recém-nascido, especialmente nos primeiros 2 anos de vida, assegurando também uma boa clarificação do estado da criança aos pais e, assim, prepará-los para lidar com a situação clínica do recém-nascido.

2. Objetivos

A HIE é uma patologia que apresenta uma alta carga de comorbilidade neonatal, sendo essencial um rápido diagnóstico e tratamento de forma melhorar o prognóstico, que afetará toda a vida da criança e a dos que a rodeiam.⁷

Este trabalho pretende analisar a diversidade de critérios usados para o diagnóstico da HIE por diversas instituições em diferentes regiões do globo.

Para atingir este objetivo, recorreu-se à análise dos critérios referidos em ensaios clínicos sobre a HIE e compará-los com os descritos na referência escolhida como padrão, a “Health queensland maternal and neonatal clinical guideline hypoxic isquemic encephalopathy”, uma NOC de Queensland, Austrália.⁷

A escolha deste documento orientador é suportada por uma revisão sistemática sobre NOCs para HIE, em que utilizam o instrumento AGREE II (*Appraisal of guidelines for research & evaluation*) para classificar qual a melhor NOC a consultar para a HIE.⁴ Nesta revisão sistemática compararam NOCs, escritas em inglês e em árabe, e selecionaram as únicas duas NOCs que continham todos os critérios avaliados pelo AGREE II, a de *Queensland* e a do *Canada*, procedendo à sua comparação através deste instrumento. O instrumento AGREE II é utilizado para avaliar a qualidade de uma NOC tendo como objetivo não só avaliar a qualidade desta, mas também disponibilizar uma estratégia metodológica para o desenvolvimento de uma NOC e informar sobre o como e qual é a informação que deve ser relatada.⁹

3. Métodos

Este trabalho consiste numa análise de ensaios clínicos, registados na plataforma clinicaltrials.gov, sendo toda a informação analisada recolhida neste reportório.

Os termos usados para a pesquisa foram “*hypoxic ischemic encephalopathy*”, “encefalopatia hipóxico isquêmica neonatal”, restringindo a pesquisa em:

- Idade desde o nascimento até os 17 anos
- Data de início em 1 de janeiro de 2020 até a data da pesquisa, 22 de dezembro de 2023

Foram encontrados 53 resultados¹⁰⁻⁶², excluindo-se 21 ensaios por não se relacionarem com o tema. Dos 32, 12 não disponibilizavam os critérios utilizados para selecionar doentes com HIE, dado que irá ser avaliado posteriormente. Assim, no presente trabalho, foram considerados para análise 20 ensaios clínicos.

Nestes ensaios foi analisado o uso dos seguintes parâmetros para o diagnóstico da HIE:

- Sinais clínicos, apresentando um dos seguintes:
 - Estado de consciência anormal
 - Movimentos espontâneos reduzidos
 - Dificuldade respiratória, com possível reanimação
 - Tônus alterado
 - Reflexos primitivos anormais
 - Convulsões
 - Dificuldade em alimentação
- Gasometria, apresentando um dos seguintes:
 - pH menor ou igual a 7
 - B.E. menor ou igual a -12 mmol/L
- APGAR, até aos 10 minutos
 - Menor ou igual a 5
- EEG
- Método de classificação da HIE, escala de Sarnat modificada

Para esta análise, recorri ao *Microsoft Office Excel*, utilizando estatística descritiva. Foram usadas tabelas e gráficos para a análise de resultados.

4. Resultados

Os resultados obtidos estão expostos de seguida, avaliando critério a critério, nos 20 artigos^{10-14,16-18,22,25-27,34,40,42-46,51,53} considerados válidos. O eixo horizontal corresponde sempre ao número de artigos, tendo em contas que as análises, apresentadas a seguir na forma de gráficos, foram sempre quantitativas.

4.1. Ensaios sem referência à utilização critérios

A figura 1 compara, quantitativamente, os ensaios que continham informação sobre os critérios usados na seleção do grupo de estudo e os que não apresentavam nenhuma informação sobre estes critérios.

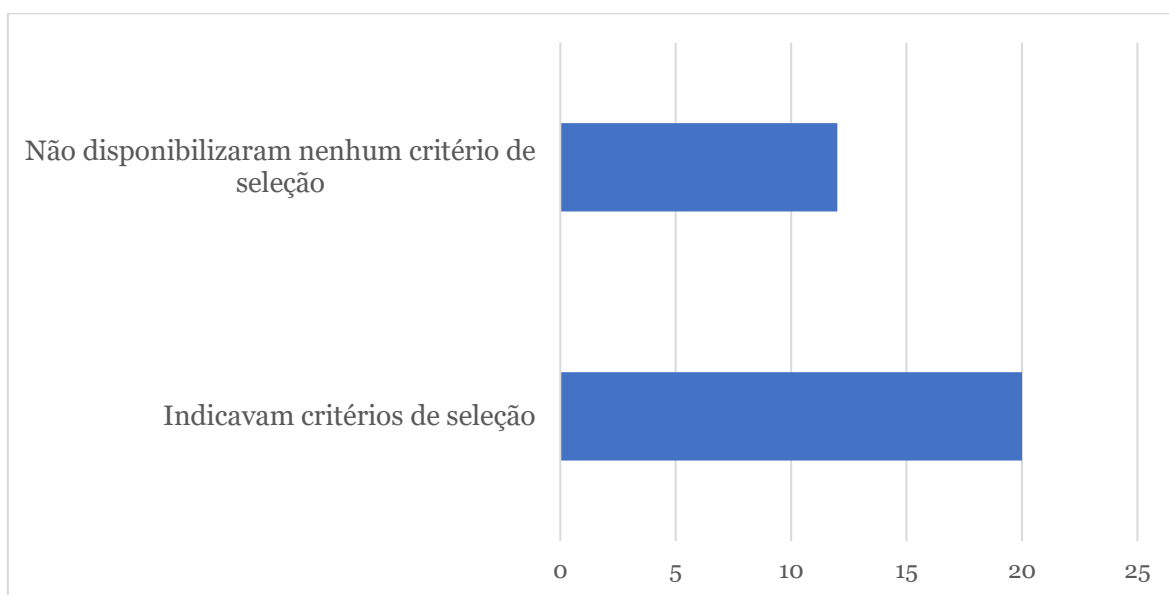


Figura 1- Ensaios sem referência à utilização de critérios

Dos 32 estudos^{10-18,21,22,24-28,34,37,38,40-44,46,49-51,53,54,58,61} clínicos sobre a HIE, 37,5%^{15,21,24,28,37,38,41,49,50,54,58,61} não apresentam critérios descritos e referiam apenas usar uma população de estudo oriunda de casos já diagnosticados nos hospitais afiliados com estes ensaios.

4.2. Sinais Clínicos

Os resultados apresentados na figura 2 têm em consideração a referência, como critério de seleção, a um dos sinais clínicos, descritos no capítulo 3.

Os ensaios referiam como sinais clínicos: convulsões, alterações na consciência ou necessidade de ressuscitação com ventilação necessária. Outros ensaios apenas referiam o uso de sinais de encefalopatia, sem especificarem quais. Para simplificar a análise, considerou-se que todos estes ensaios usavam pelos menos 1 sinal clínico.

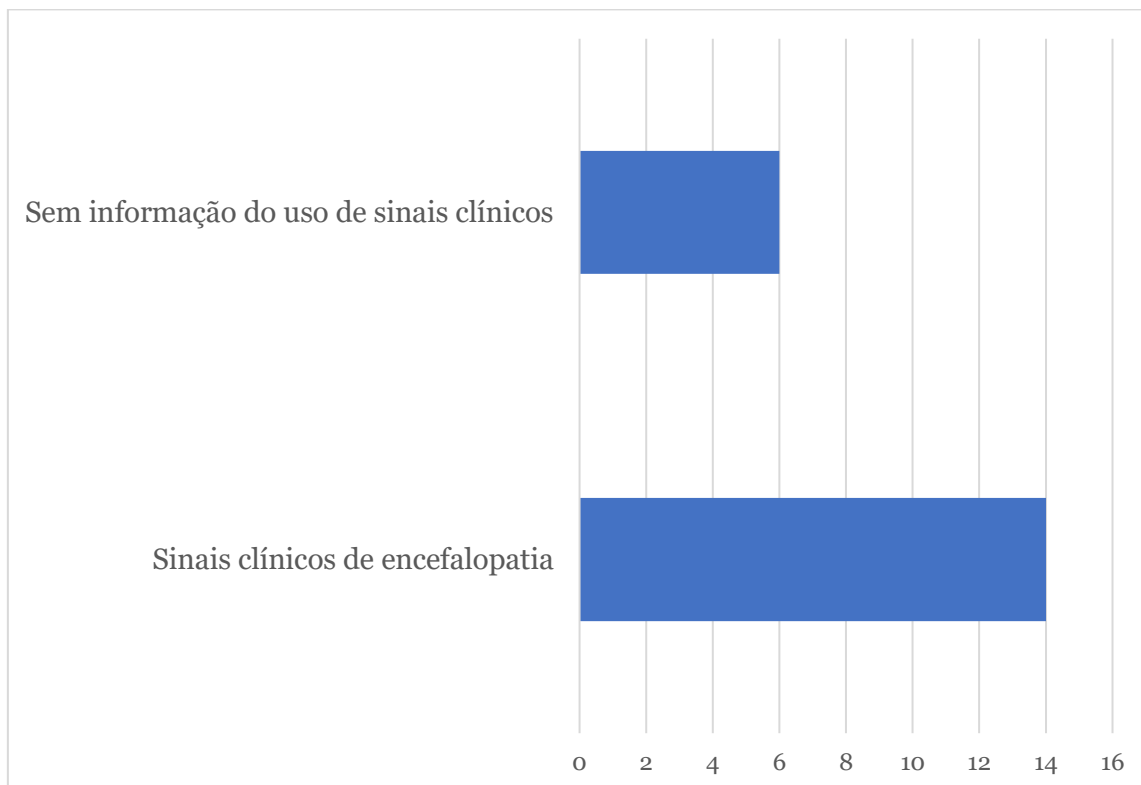


Figura 2- Análise de ensaios que indicaram o uso de sinais clínicos

Desta análise retira-se que 70% dos artigos^{11-14,17,18,25,26,34,40-44,51} aplicaram, como critério de seleção, um dos sinais clínicos.

4.3. Gasometria

Na figura 3, está analisado o número de ensaios que aplicaram, como critério de seleção do grupo de estudo, uma gasometria.

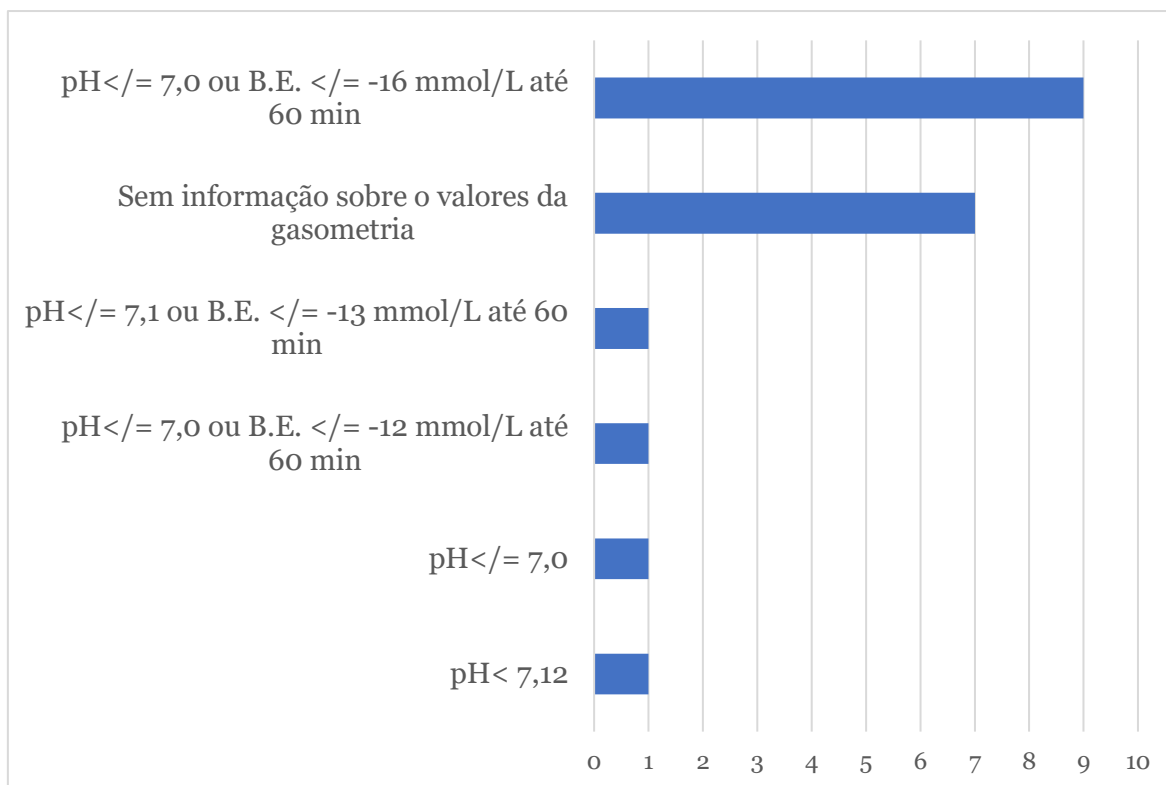


Figura 3- Análise de ensaios que indicaram uso e valores da gasometria

Desta análise, compreende-se que 45% dos ensaios^{10,13,14,16,25,34,40,44,51} aplicaram o valor de pH menor ou igual a 7 e um B.E. menor ou igual a -16 mmol/L, enquanto 35%^{17,18,26,27,43,46,53} não indicou nenhum valor. Retira-se, também, que 1 ensaio¹¹ aplica os valores de B.E. conforme a NOC, enquanto 55%^{10-14,16,25,34,40,44,51} aplica o valor de pH indicado pela NOC e 2 ensaios^{12,22} não refere o tempo a realizar a gasometria.

4.4. APGAR

Relativamente à avaliação da aplicação do valor de APGAR e ao intervalo de valores definido foram obtidos os dados representados na figura 4.

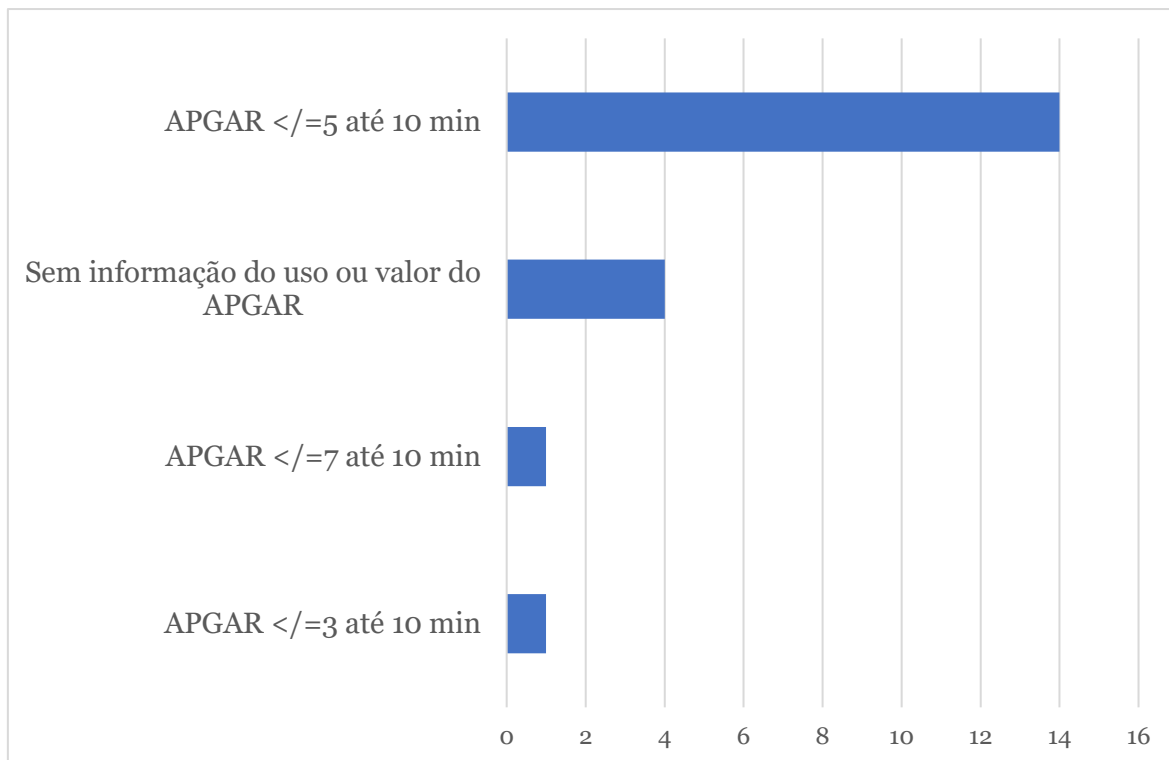


Figura 4- Análise dos ensaios que utilizaram o índice APGAR e os seus respetivos valores

Realça-se nesta análise que 70%^{10,11,13,14,17,18,25,26,34,40,42-44,51,53} dos ensaios consideraram um valor da escala APGAR até aos 10 minutos menor ou igual 5 como critério para diagnóstico de HIE, e que 20%^{16,22,27,46} não indicava nenhuma informação sobre o uso do índice APGAR. Um ensaio refere um valor 2 pontos acima do definido pela NOC, enquanto outro ensaio refere um valor 2 pontos abaixo. Os ensaios que usam um APGAR com valor menor ou igual a 5 estão de acordo com a NOC de Queensland.

4.5. EEG

A figura 5 representa os dados obtidos da análise do uso do EEG como critério para o diagnóstico de HIE.

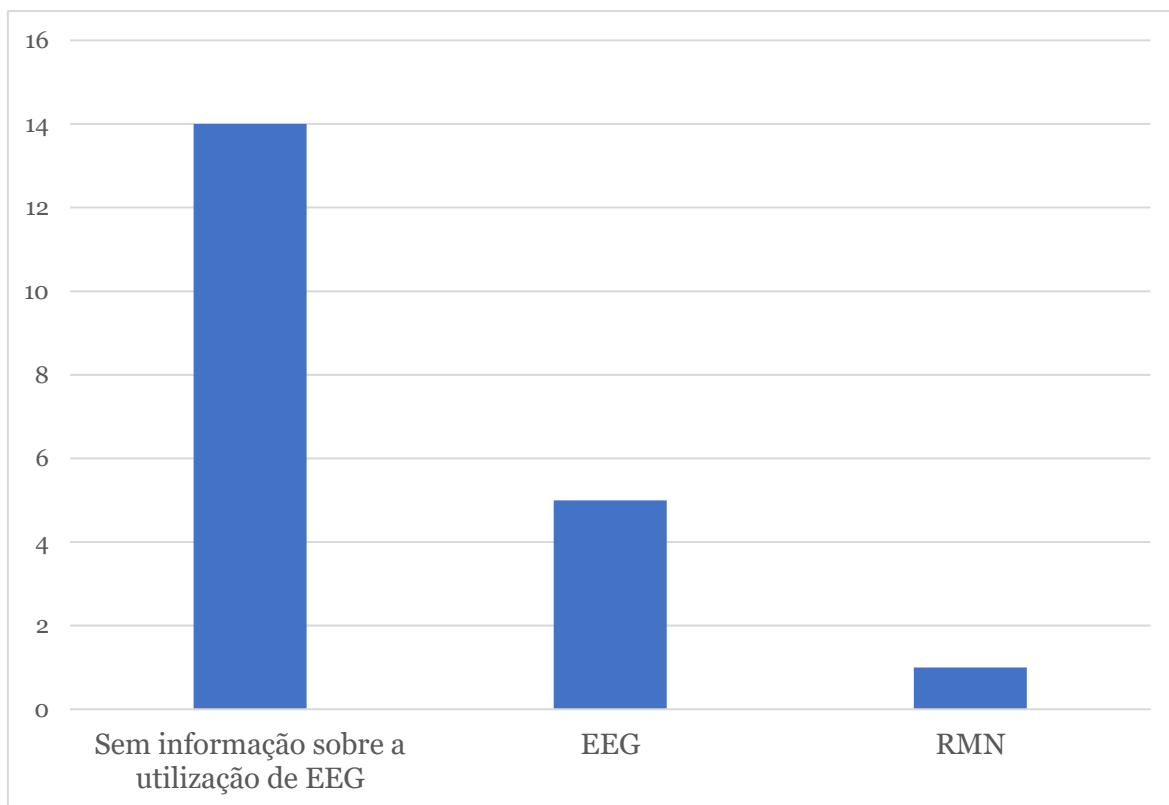


Figura 5- Análises dos ensaios que usaram um EEG

Desta análise retira-se que 25%^{10,11,34,44,46} dos ensaios usam recorrem ao uso de dados de EEG para o diagnóstico, em concordância com a NOC, e 75% não usam ou não incluem informação a este respeito De realçar que um dos ensaios⁴⁶ referiu o uso de ressonância magnética, RMN, como critério de seleção.

4.6. Classificação da HIE

A figura 6 avalia quais os ensaios que recorreram ao uso da escala de Sarnat modificada para seleção do seu grupo de estudo.

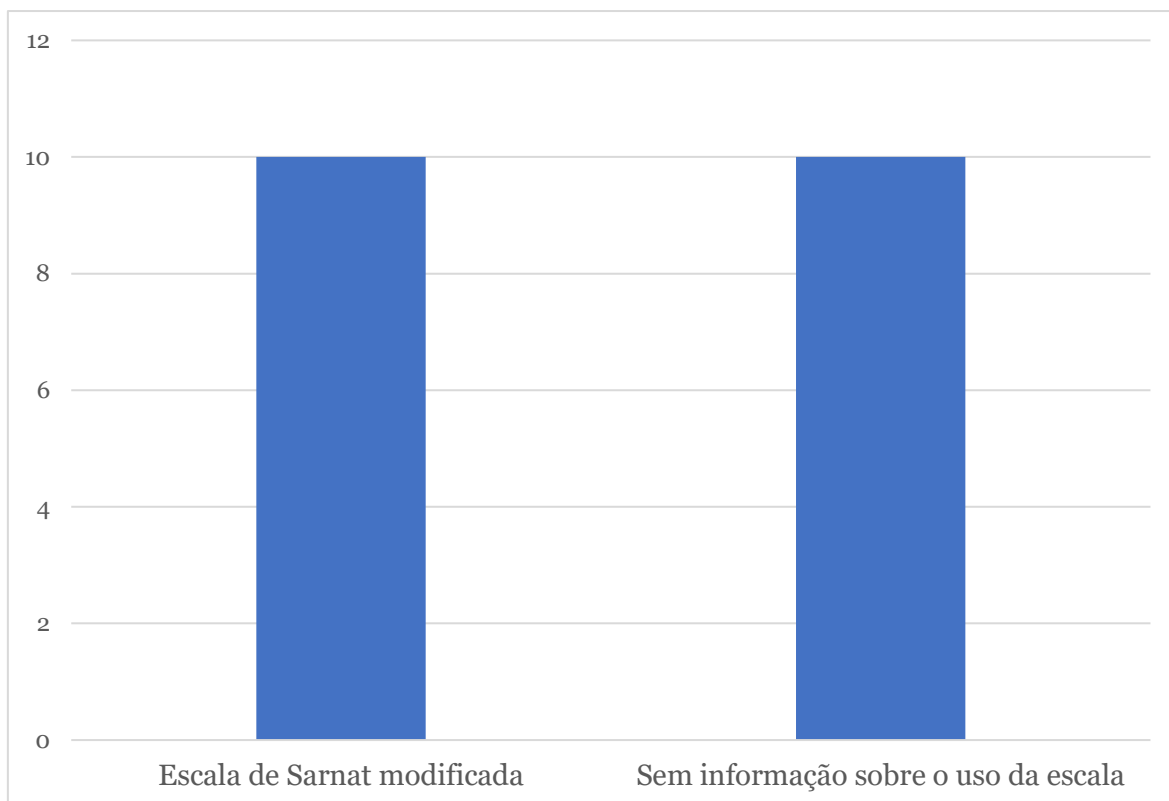


Figura 6- Escala de Sarnat modificada

Desta análise, conclui-se que 50%^{10,11,13,14,18,25,27,43,46,51} dos ensaios recorreram à escala de Sarnat modificada para classificação da severidade da HIE, e que os 50% não indicavam nenhuma informação sobre esta escala.

4.7. Comparação com a NOC

A NOC de *Queensland* define que o diagnóstico da HIE assenta no uso de sinais clínicos, uma gasometria, com pH inferior ou igual a 7 ou B.E. inferior ou igual a -12 mmol/L, e um índice APGAR até aos 10 minutos igual ou inferior a 5. Embora a presença de lesão multiorgão seja uma forte apoiante de HIE, na realidade não é um fator decisivo à exclusão do diagnóstico de HIE, pelo que apenas os 3 critérios acima são considerados essenciais para um diagnóstico correto.⁷

A figura 7 mostra as associações dos diferentes critérios, indicados acima, utilizados pelos ensaios em análise. Tendo em conta que na NOC indicam que gasometria terá de ter apenas um dos valores igual, considerou-se que havia concordância se usassem um dos valores igual (pH ou B.E.)

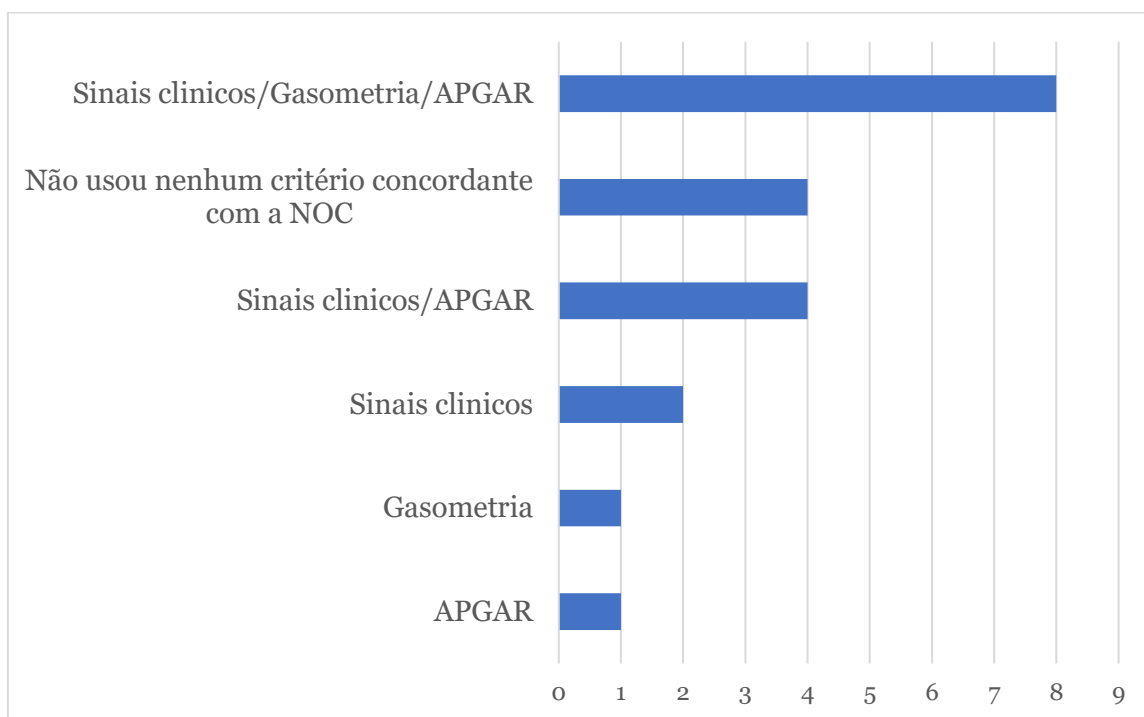


Figura 7- Análise à associação de critérios pelos ensaios

Desta análise, 40%^{11,13,14,34,40,42,44,51} dos ensaios utilizaram os 3 critérios, enquanto 20% usaram apenas 2 critérios, “Sinais clínicos/APGAR” e 20%^{22,27,46,53} não mencionaram nenhum critério concordante com a NOC.

A figura 8 mostra quantos ensaios usaram 1, 2 ou os 3 critérios definidos pela NOC de *Queensland*, simplificando os dados anteriores (figura 7).

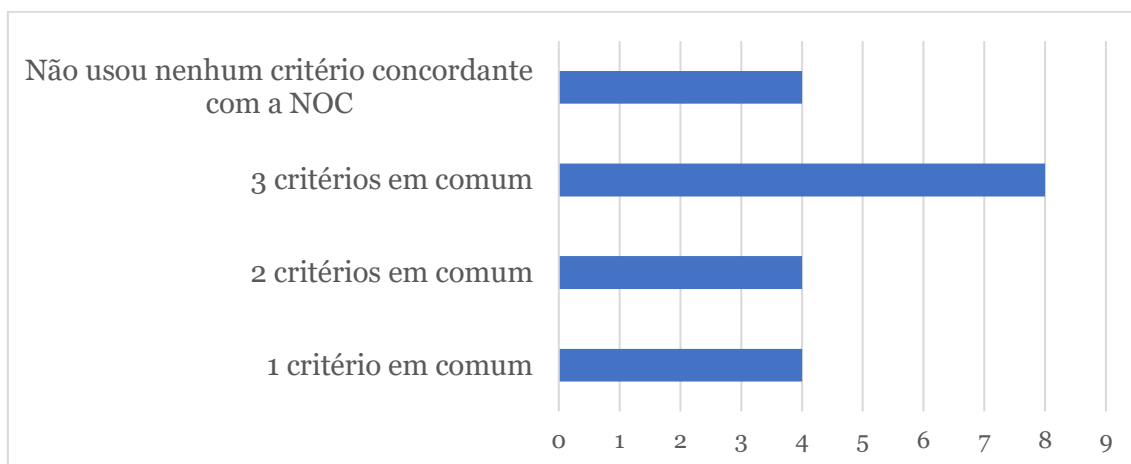


Figura 8- Critérios em comum com NOC de Queensland

Assim, 40%^{11,13,14,34,40,42,44,51} dos ensaios utilizaram os 3 critérios definidos pela NOC e os restantes, com percentagem igual, 20%, aplicaram 2^{17,18,26,43}, 1 ou nenhum critério^{22,27,46,53}.

5. Discussão

A implementação de critérios de diagnóstico universais é essencial para uma boa prática clínica, pois ao permitir um diagnóstico rápido, assertivo e coerente estamos a garantir um tratamento uniformizado, melhorando os cuidados aplicados ao doente e o seu prognóstico. Esta implementação também permite obter melhores dados epidemiológicos, sem viés. O objetivo deste trabalho é perceber se existe homogeneidade nos critérios de diagnóstico da HIE.

Começando por analisar a figura 1, verifica-se que 37,5% dos 32 estudos sobre a HIE não mencionavam os critérios usados, referindo utilizarem casos de HIE diagnosticados em hospitais afiliados com o projeto. Durante o trabalho de pesquisa, tentou-se encontrar se estes hospitais disponibilizavam os critérios de diagnóstico ou se estavam associados a outros projetos ou ensaios sobre a HIE, em que estivesse explícito os critérios utilizados, informação que não foi possível obter. Assim, não se consegue inferir que critérios de diagnóstico os hospitais utilizaram, o que torna difícil avaliar a qualidade destes diagnósticos e dos resultados apresentados por estes ensaios.

Ao analisarmos a figura 2, verificamos que 70% dos ensaios clínicos considera relevante o uso de sinais clínicos para a seleção dos casos para estudo. Na prática clínica, a presença de sinais clínicos é o que orienta um diagnóstico correto. Se a classe médica descartasse os sinais clínicos de uma doença, teriam de realizar todo o tipo de MCDs aos seus doentes, o que punha em causa não só a sustentabilidade de qualquer serviço de saúde, mas também o diagnóstico correto da patologia que levou o doente a procurar ajuda médica, pois poderia apresentar MCDs alterados que em nada de relevante teriam, mas que poderiam induzir em erro o tratamento do doente, para não falar, também, na iatrogenia provocada no uso excessivo de MCDs, como por exemplo, exames que usem radiação. Sendo assim, embora seja preocupante que 6 destes 20 estudos clínicos não considerem os sinais clínicos como critério, uma concordância de 70% entre ensaios e a NOC é boa, mas com espaço de melhoria.

Na figura 3, verificamos que 55% dos ensaios aplicam como critério a presença de um pH menor ou igual 7 na gasometria. Relativamente ao valor de B.E., apenas um ensaio aplica o valor descrito na NOC. Este MCD é o único exame considerado pela NOC como essencial ao diagnóstico de uma HIE e, tendo em conta, que 13 dos ensaios recorreram à gasometria, dos quais 11 usaram o valor de pH referido pela NOC, podemos questionar se a população em estudo terá mesmo sofrido uma HIE ou outra encefalopatia que não a HIE, discutidas na introdução.

Ao analisarmos a figura 4, verificamos que o valor de APGAR é, juntamente com os sinais clínicos, aquele critério referido pela NOC que mais ensaios clínicos aplicam, com um valor de 70% de concordância. Contudo, a escala APGAR não é uma escala específica para despistar a HIE, sendo, no entanto, útil para avaliar a condição fisiológica do recém-nascido e indicar a necessidade de repetir uma avaliação mais objetiva, bem como direcionar o diagnóstico e técnicas de suporte com base nas alterações encontradas na escala. É, portanto, extremamente útil para alertar para riscos que podem resultar de inúmeras patologias. Sendo assim, ter uma escala APGAR inferior a 5 pontos não é, por si só, indicativo de HIE, e mesmo que uma grande parte dos ensaios usem este valor como critério, este é insuficiente para um diagnóstico da HIE sendo necessário associar outros critérios mencionados. Devido à baixa especificidade a NOC recomenda o uso conjunto de 3 critérios, sinais clínicos, gasometria e APGAR, para o diagnóstico de HIE.

Relativamente ao uso do EEG, este exame é utilizado para confirmar o diagnóstico e avaliar a severidade da HIE. Apenas 25% dos estudos utilizaram o EEG para confirmar que a população em estudo sofria, de facto, de uma HIE. Da mesma forma, apenas 50% dos artigos aplicaram uma escala de classificação da HIE, a escala de Sarnat modificada. Esta é extremamente útil e necessária para uma boa orientação dos casos e do seu tratamento e deve associar-se à realização de um EEG, para melhor avaliação. Dos 20 ensaios, 7 não aplicaram nenhum destes métodos de classificação.^{2,16,17,22,26,40,4} Pode afirmar-se que poderia não interessar aos ensaios em causa uma caracterização da HIE. No entanto, alguns destes ensaios^{16,22,26,40,42}, que não usaram o EEG ou a escala de Sarnat modificada, pretendiam avaliar opções terapêuticas novas ou já existentes da HIE, pelo que é importante a classificação da HIE, para melhor caracterização desse tratamento em cada tipo de HIE.

Realça-se, então, que 40% dos ensaios aplicou os critérios defendidos pela NOC. Este valor é bastante baixo e, tendo em conta que, de forma geral, todos os critérios analisados apresentaram uma taxa de concordância com a NOC baixa, existe a necessidade de uma reflexão sobre:

- O rigor dos ensaios e a qualidade dos resultados destes; e o rigor dos diagnósticos efetuados pelos hospitais, pois não se consegue aferir com certeza que a amostra do estudo realmente sofreu uma HIE
- A orientação dos diagnósticos, e se esta é feita da melhor forma para o recém-nascido
- A precisão dos dados epidemiológicos sobre a HIE e a sua correspondência com a realidade

Desta forma, percebe-se, pelos resultados apresentados, que existe necessidade de implementar uma NOC para o diagnóstico da HIE, para reduzir as divergências nos critérios analisados.

É difícil inquirir sobre a realidade portuguesa sem se fazer um estudo de casos de HIE pois nenhum destes ensaios analisados era realizado em Portugal. Em Portugal, não existe nenhuma NOC direcionada ao diagnóstico da HIE, existe sim, um consenso nacional publicado em 2012, pela Sociedade Portuguesa de Neonatologia, sobre a aplicação de hipotermia induzida no tratamento de uma HIE.⁶³ Neste consenso abordam o diagnóstico da HIE, para recém-nascidos a propor para hipotermia induzida, indicando que deve preencher um dos critérios no ponto 1 e do ponto 2⁶³:

1. Índice de APGAR menor ou igual a 5, aos 10 minutos de vida ou necessidade mantida de manobras de reanimação aos 10 minutos ou acidose com pH menor que 7 ou B.E. igual ou menor que -16 mmol/L, ambos aos 60 minutos de vida
2. Sinais clínicos de encefalopatia (convulsões, alteração do estado de consciência, do tónus, dos reflexos ou da autonomia respiratória)

Assim, retira-se que este consenso difere da NOC de *Queensland* em:

- Apresentar apenas 2 critérios para diagnóstico da HIE, em comparação com os 3 sugeridos pelas NOC
- No valor de B.E., tal como a maioria dos ensaios aqui analisados

Denote-se as semelhanças entre o consenso e os ensaios aqui analisados, nomeadamente, no menor uso de critérios e no valor de B.E., o que pode indicar uma desatualização nas referências usadas, quer pelos ensaios quer pelos autores do consenso da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, redigida em 2012, face à NOC de *Queensland*.

Estas diferenças refletem que, não só em Portugal, mas também no resto do mundo, se deve considerar uma revisão dos critérios de diagnóstico para a HIE, de forma a uniformizar o diagnóstico da HIE e melhorar a prestação de cuidados aos recém-nascidos.

6. Conclusão

Existe uma necessidade de revisão dos critérios de diagnóstico da HIE. As discrepâncias encontradas nos critérios de seleção das populações de estudo nos ensaios clínicos, aqui analisados, deixa grande evidência desse mesmo facto. É de notar a pouca clarificação dos critérios usados e/ou a não aplicação de critérios suficientes e necessários para um diagnóstico fiável da HIE, o que levanta a questão de que estes ensaios podem incluir situações clínicas diversas.

Relativamente à prática clínica, sendo a medicina guiada por protocolos e algoritmos, de forma a sistematizar e procurar oferecer melhores cuidados de saúde às populações, considero importante a implementação de critérios de diagnóstico da HIE nas várias instituições mundiais dedicadas à saúde, procurando melhorar o diagnóstico desta doença que tem muitas comorbilidades associadas, especialmente se o tratamento for tardio, tratamento este que depende sempre de um diagnóstico correto.^{5,7}

Esta implementação, não só irá permitir que estudos realizados na área da HIE sejam mais coerentes na população de estudo, mas também que estes possam obter resultados mais fiáveis, para além de capacitar toda a prática clínica, no que concerne a HIE melhorando a prestação de cuidados de saúde aos recém-nascidos.

Por estes motivos, reforço a necessidade de implementação de critérios de diagnóstico da HIE, sugerindo os critérios presentes na NOC de Queensland como esboço para a elaboração de novos critérios ou, tendo em conta o trabalho de Amer et al (2024)⁴, artigo que reconhece a fiabilidade destes critérios, usar a NOC como versão final dos tão necessários critérios de diagnóstico.

Do meu ponto de vista, e baseando a minha opinião no trabalho de Amer et al (2024)⁴, a revisão sistemática sobre as NOCs da HIE, sugeria a implementação da NOC de Queensland nas diversas instituições de saúde, com os critérios definidos nesta:

- Sinais clínicos de HIE, definidos na introdução
- APGAR menor ou igual a 5, até aos 10 minutos
- Gasometria, com pH menor ou igual a 7 e/ou B.E. menor ou igual a -12 mmol/L
- Classificar a HIE, através de um EEG e da escala de Sarnat modificada

7. Bibliografia

1. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2019 [citado 23 de Fevereiro de 2024];162:217–37. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444640291000102?via%3Dihub>
2. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal encephalopathy: Need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Front Pediatr* [Internet]. 16 de Abril de 2019 [citado 23 de Fevereiro de 2024];7(MAR):430789. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00142/full>
3. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev* [Internet]. 9 de Setembro de 2011 [citado 23 de Fevereiro de 2024];11(3):125. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171747/>
4. Amer YS, Anabrees J, Abdelmawla M, Abdalgader A, Almazroei A, Alhifzi I, et al. Clinical practice guidelines for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review using the appraisal of guidelines for research and evaluation (AGREE) II instrument. *Front Pediatr* [Internet]. 2023 [citado 23 de Fevereiro de 2024];11:1092578. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10073446/>
5. Papazian O. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA NEONATAL. Buenos Aires [Internet]. 2018 [citado 23 de Fevereiro de 2024];78:36–41. Disponível em: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/30199363.pdf>
6. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddele nie za Med Nauk* [Internet]. 1 de Março de 2022 [citado 23 de Fevereiro de 2024];43(1):77–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451288/>
7. Health Q. Maternity and Neonatal Clinical Guideline Hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). [citado 23 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0014/140162/g-hie.pdf
8. O que é o índice de Apgar? | CUF [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/o-que-e-o-indice-de-apgar>
9. Brouwers MC. Instrumento de Avaliação de Normas de Orientação Clínica - AGREE II [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Portuguese.pdf
10. Neurodevelopmental Outcome in Newborn With Hypoxic-ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767476>

11. Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy : Safety and Feasibility Study of a Curative Treatment With Autologous Cord Blood Stem Cells [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02881970>
12. Radiological Evaluation of Hypoxic Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145256>
13. RIC in HIE: A Safety and Feasibility Trial [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379218>
14. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of RLS-0071 in Newborns With Moderate or Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05778188>
15. Healthy Little Eyes [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971446>
16. Prognostic Value of Arterial Spin Labeling Brain Perfusion MRI in Term Neonates With Hypoxic-ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04325230>
17. Antenatal and Intrapartum Risk Factors Associated With Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04364932>
18. The Clinical Trial of CL2020 Cells for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04261335>
19. Dexmedetomidine Use in Infants Undergoing Cooling Due to Neonatal Encephalopathy (DICE Trial) [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772222>
20. MLC901 in Hypoxic-ischemic Brain Injury Patients; A Double-blind, Randomized Placebo-controlled Trial [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621590>
21. The Role of Cardiac Markers in Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Long-Term Neurodevelopmental Follow Up [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04766541>
22. Identification of a Pool of miRNA to Improve Early Management of Perinatal Asphyxia and Hypoxic Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986994>
23. Transauricular Vagus Nerve Stimulation in Children [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06168071>

24. Development of a High-speed Multimodal Photoacoustic/Ultrasound System for Functional Imaging of the Neonatal Brain [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06139250>
25. TIME Study: Therapeutic Hypothermia for Infants With Mild Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176471>
26. Assess Safety and Efficacy of Sovateltide in Hypoxic-ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05514340>
27. Therapeutic Intervention Supporting Development From NICU to 6 Months for Infants Post Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130528>
28. Maternal and Neonatal Risk Factors of HIE [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749458>
29. Umbilical Cord Milking Versus Immediate Cord Clamping in Full Term Neonates (≥ 37 Weeks) Requiring Resuscitation [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06090968>
30. CEUS Evaluation of Hypoxic Ischemic Injury [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03549520>
31. Comparative Outcomes Related to Delivery-room Cord Milking In Low-resourced Countries Developmental Follow Up [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682042>
32. Umbilical Cord Milking in Neonates Who Are Depressed at Birth-Developmental Follow Up (MIDAB-FU) [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03681314>
33. Comparative Outcomes Related to Delivery-room Cord Milking In Low-resourced Countries [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03657394>
34. Cool Prime Comparative Effectiveness Study for Mild HIE [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04621279>
35. Build a Decision Aid Tool to Help Emergency Intensive Care Specialists in the Context of Hypoxic Ischemic Encephalopathy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114070>
36. Neonatal Brain Ultrasound With CEUS and Elastography [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05648812>
37. PK and Safety of Caffeine in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Therapeutic Hypothermia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024].

- Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05295784>
38. Functional Imaging of Baby Brains [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05514665>
39. A Dose Escalation Study of Levetiracetam in the Treatment of Neonatal Seizures [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05610085>
40. Whole-Body Hypothermia for Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy(HIE) [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581927>
41. Metformin Treatment in Infants After Perinatal Brain Injury [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590676>
42. Hypothermia's Effect on Hepatitis B Vaccination [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05787899>
43. Investigating Cerebral Oxygenation in the Newborn [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588960>
44. Hydrocortisone Therapy Optimization During Hypothermia Treatment in Asphyxiated Neonates [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05836610>
45. Neonate Cerebral Activity in Immediate Post Partum [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225975>
46. Early Virtual Intervention for Infants With CP Following HIE Diagnosis [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913324>
47. Spinal Stimulation and Mobility Devices [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520359>
48. Pediatric Influence of Cooling Duration on Efficacy in Cardiac Arrest Patients (P-ICECAP) [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376267>
49. Evaluation of Long-term Neurodevelopment in Neonatal Encephalopathy by Infant Treadmill [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03527498>
50. Evaluation of Long-Term Gait Development in Infants With Neonatal Encephalopathy Using Infant Treadmill [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03534466>
51. Treatment of Neonatal Encephalopathy With Oral Sildenafil Suspension to Repair Brain Injury Secondary to Birth Asphyxia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de

- 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06098833>
52. Neonatal Seizure Registry, GENetics of Post-Neonatal Epilepsy [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05361070>
53. Effects of a Physical Therapy Intervention on Motor Delay in Infants Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05568264>
54. Babies in Glasses; a Feasibility Study. [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048550>
55. Neonatal Seizure Registry - Developmental Functional Evaluation [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04337697>
56. Umbilical Cord Abnormalities in the Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05901688>
57. Antiseizure Medication in Seizure Networks at Early Acute Brain Injury [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081283>
58. Effect of Non-nutritive Sucking on Transition to Oral Feeding in Infants With Asphyxia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687708>
59. Systemic Biomarkers of Brain Injury From Hyperammonemia [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04602325>
60. The Pilot Experimental Study of the Neuroprotective Effects of Exosomes in Extremely Low Birth Weight Infants [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05490173>
61. Protecting Brains and Saving Futures - the PBSF Protocol [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03786497>
62. Cerebrum and Cardiac Protection With Allopurinol in Neonates With Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass [Internet]. [citado 23 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04217421>
63. Graça A, Pinto F, Vilan A, Dinis A, Sampaio I, Matos C, et al. Hipotermia Induzida no Tratamento da Encefalopatia Hipóxico-Isquémica Neonatal - Consenso Nacional da Sociedade Portuguesa de Neonatologia. [citado 23 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2012-Hipotermia.pdf>

8. Anexos

Anexo 1. Escala de Sarnat Modificada⁷

Critérios	Classificação da encefalopatia				Horas após o nascimento					
	Normal (N)	Ligeiro (L)	Moderado (M)	Grave (G)	1h	2h	3h	4h	5h	6h
					:	:	:	:	:	:
Consciência	Alerta/reage normalmente	Hiperalerta	Letárgico	Estupor ou coma						
Atividade espontânea	Normal	Normal ou aumentado	Diminuído	Inexistente						
Postura	Normal	Normal ou flexão distal ligeira	Extensão de todo o corpo com flexão distal	Descerebração						
Tónus	Normal	Normal ou aumentado no tórax e extremidades	Hipotonia (local ou generalizada)	Flácido						
Reflexo de sucção	Normal	Normal ou incompleto	Fraco	Inexistente						
Moro	Forte	Forte para estímulos ligeiros	Incompleto	Inexistente						
Sistema autônomo	Pupilas isoreativas à luz, ritmo cardíaco e respiratório normal	Pupilas isoreativas à luz, taquicardia e respiratório normal	Pupilas contraídas, bradicardia ou ritmo respiratório irregular ou periódico	Pupilas não reativas/dilatas, Ritmo cardíaco variável ou apneia						
Convulsões	Inexistentes	Inexistentes	Comum, focal ou multifocal	Pouco comum exceto em descerebrações						

Anexo 2: Índice de APGAR⁸

Índice APGAR				
Critérios	Pontos			
	0	1	2	
Respiração	Não respira	Respira lentamente e de forma irregular, fraca, com suspiros	Chora vigorosamente	
Frequência cardíaca	Não há batimento cardíaco	Menos de 100 batimentos por min.	Mais de 100 batimentos por min.	
Irritabilidade reflexa	Não responde a estímulos	Faz caretas em repostas a estímulos	Chora, espirra ou tosse em resposta a estímulos	
Tônus muscular	Músculos moles e caídos, sem atividade	Alguma tensão muscular e flexão dos músculos	Bebé ativo, músculos tensos e fletidos	
Cor	Pálido ou azulado	Rosado, mas azulado nas mãos e pés	Rosado	
			Total	