

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

MANUELY PEREZ LAGE ANTUNES

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS FRENTE ÀS SEQUELAS NEUROLÓGICAS
APÓS HIPÓXIA-ISQUEMIA PERINATAL**

RIO DE JANEIRO

2023

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

MANUELY PEREZ LAGE ANTUNES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Marta Cristina da Cunha Rodrigues,
PhD

**RIO DE JANEIRO
2023**

MANUELY PEREZ LAGE ANTUNES

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS FRENTE ÀS SEQUELAS NEUROLÓGICAS
APÓS HIPÓXIA-ISQUEMIA PERINATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Marta Cristina da Cunha Rodrigues.

Aprovada em:

Barra da Tijuca, _____ de _____ de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Marta Cristina da Cunha Rodrigues (orientadora)

Msc. Kethely Lima Marques

Prof. Newton Junior

AGRADECIMENTOS

Mesmo em meio a um mar de intermináveis dúvidas e incertezas, conclui-se uma etapa importantíssima. Após quatro árduos anos, vivendo a montanha-russa pandêmica, dedico este momento a todos que estiveram ao meu lado nessa jornada eletrizante, repleta de desafios, decisões e aprendizados. Uma jornada que não conseguiria atravessar sozinha.

Agradeço a todos que contribuíram para a realização desse sonho. Primeiramente, agradeço a Deus, por seu cuidado nos mínimos detalhes. Aos meus professores, indescritivelmente inspirações e incentivos nas mais adversas situações passadas, exemplificando o real trabalho com propósito e por amor. Aos meus colegas de turma e célula, agradeço pela compreensão e companheirismo nos momentos bons e nos desafiadores. Ao corpo docente inesquecível desta instituição, dos estágios, do laboratório de neurobiologia e do HAAF, meu profundo agradecimento pelo acolhimento, conhecimento e exemplo profissional que me foram concedidos. São eternas inspirações e lições de vida pelas quais sou muito grata pelas oportunidades vivenciadas!

Expresso meu carinho e eterna gratidão à minha orientadora, tenho grande admiração pelo ser humano e profissional que é, paixão pelo o que faz, por toda sua disponibilidade, paciência em todos os momentos. Estendo aos meus companheiros de laboratório, por todo o acolhimento e incentivo que obtive desde o início, que fizeram toda a diferença! Agradeço pela paciência, carinho, puxões de orelha e compartilhamento de ensinamentos em todos os momentos.

Um agradecimento especial vai para meus pais, Marcele e Marcelo, minha base e fonte de inspiração em todos os âmbitos da vida. Por toda a paciência, pelo constante incentivo, suporte e crença em mim, pelos investimentos e apoio incondicionais. À minha irmã, agradeço por me aturar e por ser uma inspiração de garra e decisão. Aos meus avós, tios e primos, meu reconhecimento pelo carinho e motivações, especialmente ao meu inesquecível avô Heitor, sempre presente em nossas mentes e corações, um grande exemplo de vida.

Com o encerramento deste ciclo, chega-se ao fim, ou melhor dizendo, ao início de uma etapa importantíssima, recheada de desafios e novos conhecimentos. Como

dizem, o que importa é a caminhada, as vivências, as trocas e as pessoas que permanecem e as que tivemos oportunidade de conviver. Minha eterna gratidão a cada pessoa e ensinamento que moldou esta futura biomédica. Tenham certeza de que, por toda a minha vida, levarei um pedacinho de cada um comigo.

Sem vocês, nada teria sido possível. Esta vitória é nossa! Muito obrigada. Amo vocês!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases da hipóxia-isquemia	17
Figura 2 - Principais fatores desencadeados pela hipóxia-isquemia, responsáveis por sequelas neurológicas	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca ²⁺	Íons cálcio
CO ₂	Dióxido de carbono
5-HT _{1A}	Receptor serotoninérgico 1A
AMPA	Ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico
AMPA _r	Receptor AMPA
AMP _c	Monofosfato cíclico de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAT	Capacidade Antioxidante Total
CB ₁	Receptores canabinóides do tipo 1
CB ₂	Receptores canabinóides do tipo 2
CBD	Canabidiol
CEA	Comissão de Ética para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais
COVID-19	Doença associada a SARS-CoV-2
DG	Giro denteado
DMFP	Deposição de fibrina perivillosa
EOT	Estado Oxidante Total
EROs	Espécies reativas de oxigênio
fMRI	Ressonância magnética por imagem funcional
FISH	Hibridização fluorescente in situ
g	Grama
GABA	Ácido gama-aminobutírico
h	Hora
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
S1	Glicoproteína Spike 1
HI	Hipóxia-isquemia
EHI	Encefalopatia hipóxico-isquêmica
HIF-1 α	Fator induzível por hipóxia 1 alfa
IGF	Fator de crescimento similar à insulina
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

IL	Interleucina
Kg	Quilograma
m	Metro
min	Minuto
MIP-1 β	Proteína inflamatória de macrófagos 1 β
mL	Mililitro
NLRP1	Domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeos contendo domínios ricos em repetição de leucina e domínio pirina
NMDA	N-metil D-aspartato
NMDAr	Receptor NMDA
NO	Óxido nítrico
NOR	Reconhecimento de novos objetos
NR n	Receptor NMDA tipo n
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2
s	Segundo
SDFc	Fator 1 derivado de células estromais
SH	<i>Sham</i> /Controle cirúrgico
SNC	Sistema nervoso central
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
VAMP	Proteína associada à membrana da vesícula sináptica
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	12
2	16
3	17
3.1	17
3.1.1	20
3.2	22
3.2.1	22
3.3	24
3.3.1	24
3.3.2	24
3.3.3	25
4	26
5	36
6	38

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS FRENTE ÀS SEQUELAS NEUROLÓGICAS APÓS HIPÓXIA-ISQUEMIA PERINATAL

Manuely Perez Lage Antunes¹

Marta Cristina Da Cunha Rodrigues²

RESUMO

A hipóxia isquemia perinatal é um evento lesivo resultante da redução do fluxo sanguíneo e oferta de oxigênio aos órgãos durante a gestação, parto ou após o nascimento. A HI perinatal pode levar à encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), impactando o sistema nervoso central, resultando em danos duradouros. A interação materno-fetal, mediada pela placenta e cordão umbilical, é essencial para o desenvolvimento fetal, com períodos críticos suscetíveis a insultos. Fatores como anemia, tabagismo e exposição a substâncias teratogênicas aumentam a probabilidade de complicações. As causas obstétricas associadas à asfixia incluem interrupção da circulação umbilical, alterações placentárias e deterioração da oxigenação materna ou neonatal. Sintomas como dificuldades respiratórias e convulsões podem resultar em sequelas cognitivas e/ou motoras que podem persistir para além da fase adulta e, em casos extremos, culminar em óbito. A EHI é uma das principais causas de mortalidade neonatal global, especialmente em países de baixa renda. A hipotermia terapêutica emerge como uma opção de tratamento eficaz em países de alta renda, embora suas limitações em nações de baixa e média renda sejam evidentes. Este estudo visa relatar formas de exposição à HI, como a influência da infecção por SARS-CoV-2, investigar danos perinatais e analisar estratégias terapêuticas para reduzir sequelas, considerando neuroinflamação, excitotoxicidade e estresse oxidativo. De igual modo, a pandemia causada pelo vírus sinaliza a necessidade de novas terapias mais eficazes e abrangentes serem exploradas, para o uso também, em prematuros. Estuda-se, no entanto, a realização de exercícios físicos pela gestante, terapia medicamentosa com cafeína, melatonina e canabidiol.

Palavras-chave: “hipóxia-isquemia”, “sistema nervoso”, “sequelas”, “perinatal” e “terapêuticas”.

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

² Professora Adjunta, Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental - UERJ

ABSTRACT

Perinatal hypoxic-ischemia is a detrimental event resulting from reduced blood flow and oxygen supply to organs during gestation, childbirth, or after delivery. Perinatal HI can lead to hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), impacting the central nervous system and resulting in lasting damage. Maternal-fetal interaction, mediated by the placenta and umbilical cord, is crucial for fetal development, with critical periods susceptible to insults. Factors such as anemia, smoking, and exposure to teratogenic substances increase the likelihood of complications. Obstetric causes associated with asphyxia include interruption of umbilical circulation, placental changes, and deterioration of maternal or neonatal oxygenation. Symptoms such as respiratory difficulties and seizures can lead to cognitive and/or motor sequelae into adulthood and, in extreme cases, result in death. HIE is a leading cause of global neonatal mortality, especially in low-income countries. Therapeutic hypothermia emerges as an effective treatment option in high-income countries, although its limitations in low- and middle-income nations are evident. This study aims to report forms of HI exposure, such as the influence of SARS-CoV-2 infection, investigate perinatal damage, and analyze therapeutic strategies to reduce sequelae, considering neuroinflammation, excitotoxicity, and oxidative stress. Similarly, the virus-caused pandemic signals the need for more effective and comprehensive therapies to be explored, for use in premature infants as well. The study also examines the feasibility of physical exercise during pregnancy and pharmacological therapy with caffeine, melatonin, and cannabidiol.

Keywords: "hypoxic-ischemia", "nervous system", "sequelae," "perinatal," and "therapeutic".

1 INTRODUÇÃO

A hipóxia-isquemia (HI) é um evento lesivo, provocado pela redução de fluxo sanguíneo e consequente oferta de oxigênio e nutrientes aos órgãos do corpo humano, de forma permanente ou momentânea (Berger *et al.*, 1999 apud Korf *et al.*, 2023). A HI perinatal é considerada um dos insultos mais comuns aos neonatos, podendo ocorrer durante a gestação, durante o parto e/ou após o nascimento. Por uma ampla gama de causalidades, é capaz de afetar os neonatos de forma sistêmica e duradoura (Lu-Emerson; Khot, 2010; Van Handel *et al.*, 2007; Perlman, 1997 apud Wastnedge *et al.*, 2023). A condição clínica decorrente desses eventos perinatais com principal etiologia a asfixia é designada por encefalopatia hipóxico isquêmica (EHI) (Sun *et al.*, 2020).

Sabe-se inicialmente, que a intercomunicação materno-fetal ocorre pela placenta materna, na qual o feto é ligado pelo cordão umbilical que intermedia o intercâmbio, transporte e filtração gasosa e nutricional entre as circulações, para a manutenção do desenvolvimento fetal. A placenta é responsável pela transferência de substâncias, secreção endócrina e metabolismo placentário, principalmente na fase inicial da gestação, permanecendo em constante crescimento de tamanho até o feto completar a 18ª semana de idade (Sanchez-Trujillo *et al.*, 2022).

É ligada pelo cordão umbilical que comumente apresenta uma veia e duas artérias integrados pela geleia de Wharton em todo o percurso, que é revestido por uma camada de revestimento amniótico (Benirschke, Kaufmann, Baerge, 2012). A veia oferece ao feto sangue oxigenado, rico em nutrientes como aminoácidos, água, vitaminas, glicose, hormônios, anticorpos, eletrólitos, podendo apresentar agentes infecciosos, dentre outros. Já as artérias são responsáveis por retornar o sangue rico em monóxido e dióxido de carbono (CO₂), resíduos metabólicos para a placenta materna, que logo serão eliminados pelo seu fluxo sanguíneo (Moore; Persaud, 2013).

Durante o desenvolvimento fetal, por meio desse aporte e filtração de nutrientes, órgãos específicos, como o cérebro, se preparam para a vida extrauterina e a completa maturação dos sistemas do neonato, que se mantém até alguns anos após o nascimento. O sistema nervoso central (SNC), de elevada sensibilidade, apresenta períodos críticos de maior suscetibilidade à ocorrência de insultos hipóxico-isquêmicos durante as fases da gestação, parto e pós-nascimento. Dos quais, sofrem significativa influência do ambiente em que a gestante está inserida, que permite

desencadear ou exacerbar irregularidades no desenvolvimento do SNC e por conseguinte, comprometer o seu funcionamento, com efeitos que podem perdurar muito além da fase da adolescência. Isto ocorre em virtude da diversidade dos períodos, intensidades, áreas e tipos de lesões que ocorrem (Mcintyre *et al.*, 2013).

No caso dos bebês nascidos a termo (entre a 37^a e a 42^a semana de gestação), qualquer processo que o intervenha, ou se torne gatilho à ocorrência de hipóxia isquemia extra ou intra uterina, dependendo da fase, pode resultar em danos ao SNC do feto. Nascidos antes de 37 semanas de gestação, pré-termo, enfrentam desafios adicionais devido à imaturidade de seus órgãos. Em exponencial desenvolvimento, tornam-se extremamente vulneráveis a graves lesões, incluindo paralisia cerebral e retardo no desenvolvimento. Ademais, ressalta-se também, os pós-termos, nascidos após a 42^a semana, que enfrentam potenciais riscos devido a fatores fisiológicos, ao passo que o fornecimento de nutrientes da placenta pode diminuir, aumentando o risco de hipóxia intrauterina (Rosa *et al.*, 2023; Figueredo *et al.*, 2021).

As causas obstétricas mais frequentes associadas à asfixia são:

- Interrupção da circulação umbilical seja por dobras no cordão umbilical ou processos mecânicos ou trabalho de parto prolongado (De Haan *et al.*, 2006; Martinez-Biarge *et al.*, 2012);
- Alterações entre as trocas sanguíneas/gasosas a nível placentário, por possível descolamento prematuro da placenta, insuficiência placentária, hipertensão arterial, sangramento materno, pré-eclâmpsia (Paolo, 2012), hipotensão materna ou alterações na contratilidade uterina;
- Deterioração da oxigenação materna e/ou incapacidade do recém nascido em estabelecer uma transição exitosa da circulação fetal ou cardiopulmonar por possível comorbidade materna e/ou fetal (Volpe, 2008; Binkowski; Weinmann, 2015).

Variáveis referentes ao indivíduo, ambiente ou ambos, podem contribuir para aumento da probabilidade de desenvolvimento de complicações (Luthar; Sawyer; Brown, 2006 apud Cunha-Rodrigues, 2018). Dentre eles, é possível citar anemia, tabagismo, consumo de drogas, hipotensão e elevado número de gestações. Alguns outros possíveis desencadeadores são a exposição às substâncias teratogênicas

como radiações ionizantes, drogas, dentre outros fatores genéticos ou não, capazes de interferir no intercâmbio nutricional entre a mãe e o feto (Salge *et al.*, 2017).

Quando desenvolvida de forma intermitente, a hipóxia pode estimular mudanças que levem à persistência do estresse oxidativo, excitotoxicidade, apoptose e danos teciduais na região afetada e posteriores manifestações de doenças e/ou lesões gerando incapacidades (Nanduri *et al.*, 2012). Acredita-se na capacidade da hipóxia, como um possível modificador epigenético de padrões de ativação de genes essenciais para que a célula sobreviva e se adapte à pressão baixa de oxigênio (Ragel *et al.*, 2007 apud Cunha-Rodrigues, 2018).

Os sinais e sintomas associados podem apresentar-se de diferentes maneiras, como dificuldades respiratórias, insuficiência miocárdica, tônus muscular anormal, reflexos anormais, ansiedade, consciência deprimida, e convulsões prolongadas, muitas vezes resistentes a fármacos antiepiléticos (Novak; Ozen; Burd, 2018), sequelas de habilidades cognitivas, motoras ou até a óbito (Silveira *et al.*, 2015). Muitos pacientes com lesão encefálica apresentam alterações comportamentais, tais como transtornos de humor, síndromes depressivas e perdas de memória, com taxa de prevalência variando entre 20 a 50% dos casos (Raglio *et al.*, 2015).

Acredita-se que sequelas e sintomas mais agudos podem ser desenvolvidos após exposição à dor e consequente estresse, principalmente em recém nascidos prematuros (Linhares *et al.*, 2009 apud Klein *et al.*, 2011). Essa complexidade de sintomas reflete a diversidade de impactos que a EHI pode exercer sobre o sistema nervoso e outros sistemas corporais, influenciando na sua qualidade de vida, destacando a importância de uma abordagem mais abrangente na compreensão e manejo desta condição clínica.

De acordo com a UNICEF (2009), cerca de 86% dos falecimentos em recém nascidos no mundo advém de três principais causas, das quais 36% ocorrem por infecções graves, 23% por asfixia e 27% devido a partos prematuros. A EHI é uma das principais causalidades de morte, se apresenta como uma das maiores contribuidoras à propensão de profundas incapacidades, desencadeadores de encefalopatias e permanentes lesões cerebrais nas crianças a diversos níveis (Korf *et al.*, 2023; Pellegrino *et al.*, 2022). No Brasil, a prematuridade é a segunda maior etiologia de mortalidade neonatal no país (Namusoke Johnston *et al.*, 2011; Volpe, 2012 apud Binkowski; Weinmann, 2015).

A EHI afeta de 1 a 3 a cada mil nascidos a termo (Lai; Yang, 2011). Destas crianças, em torno de 15 a 20% morrem no período pós-natal, definindo a EHI como uma das mais expressivas causas de mortalidade neonatal. Dos sobreviventes, 25% desenvolvem consequências neurofisiológicas permanentes (Chen *et al.*, 2009; Vannucci, 2000 apud Namusoke *et al.*, 2018). Em torno de 60% dos bebês que apresentam EHI grave desenvolvem profunda incapacidade ou falecem ao nascer ou apresentam funções anormais nas primeiras horas após o nascimento (Lai; Yang, 2011; Doyle, 2015; apud De saúde).

Alertando-se aos recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, os números são mais alarmantes, visto uma incidência de 60% de asfixia pré-natal. Dentre os sobreviventes, entre 20 e 50% apresentam déficits cognitivos, dificuldade de concentração (Du Plessis *et al.*, 1997; Gross *et al.*, 2005), distúrbios perceptivos, visuais e motores (Perlman, 2006; Vannucci, 2000). Relatam-se casos de epilepsia e paralisia cerebral em casos graves (Nelson *et al.*, 2003). Associa-se como fator de risco a paralisia, a corioamniotite e a prematuridade (Spinillo *et al.*, 1998; Terzidou; Bennett, 2001; Wu; Colford, 2000 apud Cunha-Rodrigues, 2018).

No início do ano de 2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou sobre uma emergência silenciosa de nascimento prematuros, especialmente após recente pandemia pelo vírus SARS-CoV-2. No Brasil, por exemplo, registraram-se cerca de 38 milhões de casos confirmados em uma população de 214 milhões de habitantes. Atualmente estuda-se a influência viral à propensão hipóxico-isquêmica, prematuridade e deficiências cognitivas. A EHI é responsável por uma taxa significativa de mortalidade e morbidade neonatal em escala global, apresenta mais de 85% dos casos ocorrendo em países de baixa e média renda (Secretarias Estaduais de Saúde, 2023; Jatobá *et al.*, 2019).

Algo que era limitado ao tratamento de sintomas, atualmente, a hipotermia terapêutica (HT), também reconhecida como hipotermia induzida, tem sido apresentada como a única alternativa para a EHI (Silveira *et al.*, 2015), sendo aprovada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) como uma terapia neuroprotetora. Estudos científicos demonstram a sua capacidade da HT em reduzir ou interromper de maneira substancial os processos de necrose e apoptose neuronal correlatos a essa condição clínica, promovendo notória melhoria nos seus desfechos neurológicos.

Sua recomendação terapêutica depende de critérios de inclusão, tais como o nascimento do neonato a termo ou próximo, apresentar crise convulsiva e índice de Apgar entre 0-3, um índice que analisa a vitalidade por meio da atribuição de notas de 0 a 10 nos primeiros 1, 5 e 10 minutos de vida, observando a cor da pele, esforço respiratório, tônus muscular, frequência cardíaca e irritabilidade. Ademais, ser iniciada nas primeiras 6 horas após o insulto, com neonato apresentando 3 dentre as 6 categorias da classificação de Sarnat, a qual evidencia o nível de consciência, atividade, postura, tônus, reflexos e sistemas autônomos, capaz de categorizar o grau da EHI, dentre outras.

Apesar dos critérios mencionados, não existe um protocolo de hipotermia estabelecido a nível mundial. A congruência entre a monitorização neonatal, equipamentos e equipe multidisciplinar qualificada é essencial, para assegurar a eficácia e o sucesso da implementação no cuidado neonatal. Embora nos dias atuais represente a única opção de tratamento segura e eficaz disponível para a EHI advindos da asfixia perinatal em países de alta renda, seus benefícios são limitados quando analisados quanto à sua aplicabilidade, segurança e eficácia em países de baixa e média renda (Sabir; Mayer *et al.*, 2023; Pellegrino *et al.*, 2022).

Com a finalidade de avaliar possíveis estratégias como forma de tratamento frente às sequelas neurológicas decorrentes da HI perinatal, por meio de uma revisão da literatura, evidenciam-se como objetivos específicos deste trabalho: relatar as diferentes formas de exposição à insultos hipóxico-isquêmicos perinatais e sua relação como o SARS-CoV-2; assim como, investigar os danos produzidos pela privação do fluxo sanguíneo e oxigenação, ocorridas durante o período perinatal; e analisar formas de tratamento capazes de reduzir as sequelas consequentes da HI perinatal, por meio dos estudos da neuroinflamação, excitotoxicidade e estresse oxidativo (Jatobá *et al.*, 2019).

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, sobre estratégias terapêuticas capazes de atuarem reduzindo ou erradicando sequelas neurológicas após o sofrimento de eventos de HI antes, durante ou após a gestação. Foram utilizados os bancos de dados eletrônicos Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) e *Scientific Eletronic Library On-line* - Biblioteca Eletrônica Científica On-

line - (SciELO). As palavras-chaves foram “hipóxia-isquemia”, “sistema nervoso”, “sequelas”, “perinatal” e “terapêuticas”. Como critérios, foram analisados os artigos relacionados ao tema, publicados entre os anos de 2010 e 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol.

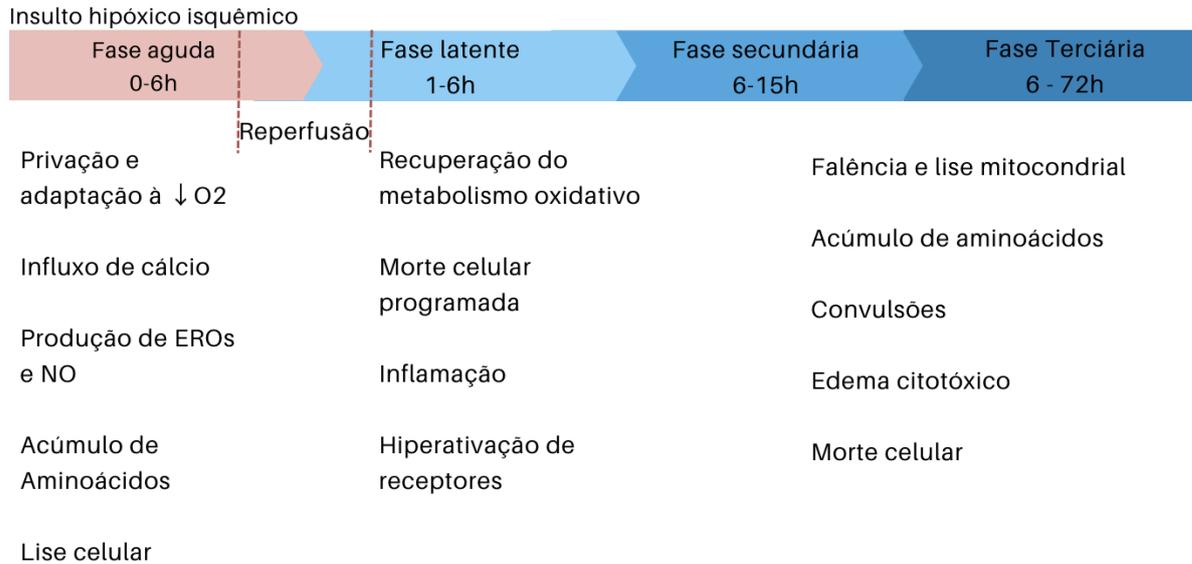
3 RESULTADOS

3.1 FISIOPATOLOGIA

A HI neonatal inicia-se por redução ou falta de oxigênio transmitida para a placenta, consequência da diminuição do fluxo sanguíneo passado da mãe para o feto, pelo cordão umbilical. A carência energética pode desencadear uma série de fatores por todos os órgãos (Jatobá *et al.*, 2019).

Korf, Sun e colaboradores (2023, 2020) descrevem 4 principais etapas da lesão, as fases: aguda, latente, secundária e terciária, conforme ilustrado pela figura 1. O encéfalo, altamente dependente do fluxo sanguíneo, após privação inicial de glicose e oxigênio dentro da célula, inicia a fase aguda, que pode durar desde o primeiro segundo até aproximadamente 6 horas após a lesão. O período de depleção da síntese e da disponibilidade de trifosfato de adenosina (ATP) exige uma compensação por meio de respostas celulares adaptativas. Dessa forma, a fosforilação oxidativa é substituída pela glicólise anaeróbica, quebra da glicose na ausência de oxigênio, que induz a redução dos estoques energéticos de glicogênio, pH celular e condensação da cromatina nuclear (Kumar *et al.*, 2010).

Figura 1 - Fases da hipóxia isquemia



Fonte: Própria autora, 2023

A glicólise é medida pelo acúmulo de íons lactato e piruvato e uma formação precoce de radicais livres - como superóxido, ferro não ligado a proteínas e óxido nítrico (NO) – e consequente aumento de ácido láctico. Devido à redução das reservas de energia como o ATP, dificulta-se a manutenção das atividades dependentes de energia. Dentre os afetados, ocorre falha da bomba de sódio e potássio Na⁺ /K⁺ ATPase, que desequilibra a membrana neuronal, despolarizando-a, que leva ao acúmulo de sódio e água no seu interior, causando tumefação celular, mitocondrial e no retículo endoplasmático rugoso (Volpe *et al.*, 2010; Sabir *et al.*, 2023).

Em resposta à falha energética, é estimulada a liberação e interrompida a captação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, acarretando na excitotoxicidade na glia e neurônios. Ao apresentar esse neurotransmissor em excesso na fenda sináptica, isso super estimulará os receptores pós sinápticos, comumente situados nas adjacências dos neurônios, como o N-metil-D-aspartato (NMDA) com efeito tóxico e indiretamente pelo ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA), ambos pertencentes à da classe de receptores ionotrópicos (iGluRs). A super ativação resulta na despolarização da membrana que leva à excitotoxicidade e induz ao acúmulo celular de íons de cálcio. Como reação ao aumento de neurotransmissores excitatórios, processos citotóxicos podem levar à necrose e à apoptose de células (Volpe *et al.*, 2010).

Os padrões moleculares associados a danos (DAMPs) liberados na fase aguda iniciam cascatas generalizadas de inflamação e morte celular programada. Ocorrendo

uma lesão maior que a anterior, é caracterizado pelo surgimento de convulsões e logo, em um posterior momento ao insulto, são freadas as lesões pelo período de transição, o latente. Neste, restaura-se o fluxo sanguíneo dos principais órgãos, com intuito de fornecer estabilidade sistêmica. Porém, os danos gerados pela fase aguda persistem, por lesão mitocondrial ou ação das oxidases nas células por transformação de substâncias químicas a metabólitos tóxicos, ou seja, ineficiência do metabolismo oxidativo, os radicais livres são produzidos (também influenciados pelos altos níveis intracelulares de cálcio), desencadeando cascatas de morte celular. Isso contribui à inflamação, à liberação de citocinas que exacerbam o influxo de cálcio e consequente permanência de glutamato nas fendas (Kumar *et al.*, 2008; Victor *et al.*, 2022).

O acúmulo dos íons lactato e piruvato aumenta a liberação das espécies reativas de oxigênio (EROs), induzindo danos e alterações de permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE), resultando em edema e vazamento. Esses efeitos combinados culminam em uma ocorrência de falha energética secundária, que se manifesta de 6 a 15 horas após a lesão e persiste por um período de 24 a 72 horas. Durante essa fase, observa-se uma lesão neuronal progressiva, excitotoxicidade e inflamação (Kumar *et al.*, 2008 apud Korf *et al.*, 2023).

Assim como a primeira onda de falha energética, a segunda também é demarcada pelo aumento intracelular de cálcio. A óxido nítrico sintase (NOS) desempenha um papel crucial nesse contexto, liberando óxido nítrico (NO) de maneira dependente de cálcio em células gliais, células endoteliais (eNOS) e células neuronais (nNOS). E também, ativa-se a isoforma imunológica (iNOS), atuando independente do cálcio, como ocorre pela produção persistente de NO após uma lesão inicial. O NO gera de radicais livres através da atividade da ciclooxygenase e pode interagir com o superóxido para formar peroxinitrito, uma substância ativada da peroxidação lipídica que culmina no vazamento da membrana celular e morte celular (Sabir *et al.*, 2023; Silveira *et al.*, 2015).

Além disso, há um aumento significativo na produção de radicais livres, incluindo superóxido, peróxido de hidrogênio e ferro, que se acumulam até sobrecarregar os sistemas antioxidantes endógenos. Esse processo resulta na fragmentação da membrana lipídica por peroxidação, contribuindo para a alteração celular (Kumar *et al.*, 2008). Essas complexas interações entre o cálcio intracelular, a

NOS e a produção de radicais livres desempenham um papel fundamental na lesão celular e nas alterações que ocorrem na sequência de lesões (Bustelo *et al.*, 2020; Korf *et al.*, 2023).

Após aparente estabilização da lesão, embora não desapareça por completo, a fase terciária, que ocorre aproximadamente de 72 horas a várias semanas após a lesão, é caracterizada pela ativação de processos de reparação e regeneração em neurônios e na glia previamente danificada (conforme ilustrado na Figura 1). Apesar da intensidade mais baixa da lesão quanto a inicial, ocorrem alterações persistentes na função celular e processos inflamatórios. A BHE permanece danificada, possibilita a passagem de substâncias inflamatórias reguladas, incluindo proteínas como IgG e albumina, bem como a migração de células inflamatórias para o tecido cerebral (Tayyill *et al.*, 2022; Korf *et al.*, 2023).

3.1.1 Infecção por SARS-CoV-2

Um recente estudo realizado por Benny e colaboradores (2023), relata o nascimento de 2 neonatos (Benny *et al.*, 2023). Ambas mães eram saudáveis e positivas para o SARS-CoV-2 durante a gestação pela reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa de swab nasofaríngeo (NP RT-PCR). A primeira mãe, na 27^a semana, internada na UTI por doença multissistêmica e pneumonia, feto normal por avaliação ultrassonográfica. Na 32^a semana de gestação, por decisão multidisciplinar, realizou-se uma cesariana após administração de corticosteroides para a maturação pulmonar fetal.

Nascendo com índices de Apgar de 4 e 7 no 1^o e 5^o minuto, imediatamente apresentou atividade convulsiva e pouco esforço respiratório, exigindo intubação e ventilação assistida. A ressonância magnética cerebral (IRM) no 2^o dia de vida e 10^a semana demonstraram atrofia parenquimatosa grave e hemorragia intraventricular esquerda. Constataram-se distúrbio convulsivo e microcefalia adquirida, infecções respiratórias contínuas. O exame neurológico de 12 meses permaneceu anormal, incluindo não sustentação da cabeça, hipotonia troncular, aumento do tônus apendicular, hiperreflexia e atraso nos marcos do desenvolvimento (Benny *et al.*, 2023).

O segundo neonato, com 39 semanas de idade gestacional, nasceu de mãe assintomática, no momento do parto com corioamnionite clínica. Nasceu com índices de Apgar de 4 e 6 em 1 e 5 minutos, necessitou de ajuda respiratória, desenvolveu convulsões. Seu exame físico revelou hipotonia leve, acidose metabólica leve, pleocitose no LCR. A imagem de ressonância magnética realizada no 4º dia de vida e na 12ª semana demonstrou encefalomalácia cística grave bilateral. Aos 12 meses, com microcefalia, os exames neurológicos, apresentaram-se anormais, com atraso significativo no desenvolvimento sistema nervoso, baixo tônus axial, aumento do tônus apendicular, hiperreflexia, clônus e incapacidade de sentar sem apoio ou rolar (Benny *et al.*, 2023).

Em ambos recém natos, o RT-PCR SARS-CoV-2 de 24 horas foi negativo, mas SARS-CoV-2 IgG, reatividade combinada (total) de IgG, IgM e IgA a um derivado recombinante da proteína Spike 1 (S1) do SARS-CoV-2, marcadores inflamatórios e citocinas estavam elevadas. Por histologia e imunofluorescência cerebral (do neonato 1, apenas) e placentária (de ambos), constatou-se:

- Histologia cerebral

No caso 1, com 13 meses de idade, a autópsia revelou redução do peso cerebral, gliose extensa. Volume reduzido de substância branca e ventriculomegalia. Camada piramidal do corno de Ammon do hipocampo com redução significativa de células piramidais e vacuolização (Benny *et al.*, 2023).

- Imunofluorescência cerebral

Presença da S1, proteína do nucleocapsídeo e colocalização da proteína do nucleocapsídeo e da glicoproteína Spike ao redor do núcleo, também no citoplasma (Benny *et al.*, 2023).

- Achado placentário

Ambas placentas com alto grau de má perfusão vascular fetal, com trombose e recanalização dos vasos vilosos do tronco. Vilosidades coriônicas com perda de vasos estromais e apoptose, nas vilosidades coriônicas. Fibrose estromal e aumento da cariorrexe estromal das vilosidades terminais (Benny *et al.*, 2023).

- Proteínas virais e imunofluorescência placentária

Detectou-se a presença de S1 em ambas placentas, colocalizadas com a proteína do nucleocapsídeo do sinciciotrofoblasto. Comparadas as imunofluorescências de uma placenta controle e de ambos neonatos, constatou que todos os fatores citados abaixo apresentaram-se elevados, com exceção do hormônio hCG (Gorgij *et al.*, 2021):

- Fator α induzível por hipóxia (HIF- α);
- Proteína inflamatória de macrófagos 1 β (MIP-1 β);
- Domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeos contendo domínios ricos em repetição de leucina e domínio pirina (NLRP1);
- Fator 1 derivado de células estromais (SDF-1);
- Interleucina 13 (IL-13);
- Interleucina 10 (IL-10);
- Gonadotrofina coriônica humana (hCG).

Schwartz e colaboradores (2022) analisaram placentas de 64 natimortos e 4 mortes neonatais. Por análise microscópica, 65 placentas foram diagnosticadas com placentite por infecção pelo SARS-CoV-2, coexistindo intervilosite histiocítica crônica, deposição de fibrina vilosa de forma maciça e necrose de trofoblastos. Dentre as 3 placentas que não receberam o diagnóstico foram: em duas delas, casos de prematuridade e ausência de intervilosite histiocítica crônica e na terceira, caso de trombo e infarto, sem deposição maciça de fibrina perivilosa (DMPF) conforme ilustrado pela tabela 1. Houveram 63 casos acima de 30% de deposição de fibrina vilosa de forma maciça, em todos eles também se observaram necrose de trofoblastos e apenas em 61 delas, intervilosite histiocítica crônica.

3.2Estratégias Terapêuticas

3.2.1 Exercícios físicos

Em um estudo realizado por Gorgij e colaboradores (2021) foi avaliada a realização de exercício físico em esteira como agente contribuinte à redução da

vulnerabilidade hipóxico-isquêmica por redução inflamatória. As ratas grávidas realizaram o exercício em esteira protocolada em: inicialmente durante 15 minutos, percorriam 5 a 7 m/min sem inclinação; em uma segunda fase, de 35 minutos, com cerca de 18 m/min de velocidade e inclinação zero; após uma semana, 18 m/min, realizados em 40 min com inclinação de 5° graus; e na quarta fase, na semana seguinte, com velocidade de 18 m/min em 45 minutos com inclinação de 10° graus. (padronizar: ou metros por minuto ou m/min)

Foram observados níveis elevados do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), da capacidade Antioxidante Total (CAT), ambos com diferença significativa em cada uma de suas proles macho e fêmea e elevada expressão do gene Bcl-2, nos grupos HI exercitados em comparação aos HI que não realizaram exercício físico. Da mesma forma, encontraram-se elevados no grupo sham que realizou exercício físico em esteira, em comparação ao grupo sham que não realizou, porém com diferenças brandas. O BNDF apresentou-se com o maior nível no grupo HI exercitado em comparação com os demais em ambas proles. A CAT apresentou maiores níveis na prole fêmea (Gorgij *et al.*, 2021).

o exercício levou à redução destes fatores: estado oxidante total (EOT), proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), genes Bax, edema e o volume de infarto, quando comparados aos seus grupos HI e Sham. Na prole de filhotes machos, os níveis da PCR no grupo HI e nos exercitados, apresentaram pequena distinção entre ambos, porém superiores à prole fêmea. De forma inversa, os níveis de EOT. O teste de aversão a precipício apresentou valores elevados nas fêmeas (Gorgij *et al.*, 2021).

O níveis da expressão do gene bax elevados no grupo HI também foram observados no estudo realizado por Azabdakht e colaboradores (2018), assim como a diminuição os genes Bcl-2, advindos de mães diabéticos, ressaltando sua influência direta pelo aumento inflamatório gerado pela hipóxia.

Sanches e colaboradores (2018) realizaram treinamento de 4 dias de natação de ratas antes do acasalamento, com o aumento do tempo de exposição no tanque (5, 10, 15 e 20 min/dia), em seguida, sessões diárias de 20 minutos do 1° ao 21° dia de gravidez. Os pesquisadores relataram um aumento no peso dos filhotes de mães que se exercitaram, em comparação com os provenientes de mães sedentárias. Ademais, nas mães submetidas ao exercício físico, foi observada a preservação das concentrações da PCR, uma redução da intensidade da astrogliose e da morte por

apoptose. Adicionalmente, a prática de exercício físico promoveu maior expressão proteica de macrófagos/monócitos e aumento na expressão do BDNF nos grupos que sofreram HI e realizaram exercício físico, em comparação aos grupos sham. Além disso, constatou-se uma redução da lesão da substância branca e redução da ansiedade e efeito depressivos, após a realização da natação. No teste comportamental de reconhecimento de novos objetos (NOR), foi possível observar a preservação da memória.

3.3 Terapias medicamentosas

3.3.1 Cafeína

Em ratos Wistar, administrando-se através da via intraperitoneal solução de cafeína 1 hora antes da hipóxia e 24 e 48 horas após a primeira dose, obteve-se mediana da perda de área cerebral menor ao compará-la com seu grupo controle (Sabir *et al.*, 2023). Os estudos de Winerdal, Di Martino e colaboradores (2017; 2020) também demonstraram redução da perda tecidual/atrofia cerebral. Xu (2015) relata maior volume da substância branca subcortical no grupo exposto tratado com cafeína.

Foram observados a limitação da ativação do inflamassoma NLRP3, inibição da expressão no iNOS e transcrição de TNF-alfa e IL-1beta (Yang *et al.*, 2022). Lei e colaboradores (2023) descreveram a regulação da expressão de HIF-alfa, além dos receptores de adenosina influenciando o influxo de cálcio e consequente aumento da frequência cardíaca, maior fluxo sanguíneo e metabolismo aeróbico (Fiani *et al.*, 2021). Também em modelo HI neonatal, observou-se a expressão das enzimas citocromo-6-oxidase, neurotransmissores e glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) (Owolabi *et al.*, 2017).

3.3.2 Melatonina

Foram administrados 25 mg de melatonina por quilo de peso corporal imediatamente após HI e 12, 24, 36 e 48 horas após a 1ª dose. Os resultados revelaram que essa abordagem teve um efeito significativo na redução da perda de área cerebral, em comparação com os grupos de controle, constituídos por indivíduos

submetidos à HI e tratados com solução salina. Além disso, achados indicaram que a melatonina reprime a ativação do inflamassoma NLRP3 (Xiong *et al.*, 2023).

Em modelo de HIE em leitões, por ligação bilateral da artéria carótida exposta, junto à indução hipotérmica, o tratamento foi capaz de reduzir a morte neuronal, porém dependente de tempo e dose (Pang *et al.*, 2022). Também foi observado que a substância regula a produção de citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , inibe a ativação de NF- κ B, reduz a produção de ROS de forma indireta, além de agir na barreira hematoencefálica (Wang *et al.*, 2020; Carretero *et al.*, 2023).

3.3.3 Canabidiol

Após a administração de canabidiol (CBD) durante 21 dias, em modelo hipóxico isquêmico de ratos adultos, observaram-se o aumento do citocromo C oxidase e G-6-PHD, assim como de neurotransmissores como o GABA e glutamato, influenciando a atividade de neurotransmissores no cérebro (Owolabi *et al.*, 2017). A administração tardia do canabidiol demonstrou efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios em modelo de acidente vascular cerebral isquêmico, após oclusão de artéria cerebral média em ratos (Franco *et al.*, 2019). Em modelo HI por oclusão de artéria carótida esquerda, o insulto em ratos Wistar tratados com canabidiol causou aumento significativo dos receptores CB₂ e 5HT_{1A} (Lillo *et al.*, 2022).

O efeito antidepressivo e o aumento de neurotransmissão foram observados após o tratamento crônico com CBD em modelo de bulbectomia olfatória em depressão. O mesmo autor observou rápida resposta anti-anedônica e reversão hiperativa na primeira semana de em altas doses (Linge *et al.*, 2016). Schiavon e colaboradores (2016) relataram aumento da proliferação celular e neurogênese nas zonas subventricular e giro dentado, no hipocampo, após tratamento crônico com dose de 3mg/kg em camundongos que não sofreram estresse. Em um trabalho que realizou administração de 1 mg de CBD por quilo de peso corporal 1 hora antes da hipóxia no modelo de Rice-Vannucci, 24 e 48 horas após a 1ª dose, a perda de área cerebral reduzida foi constatada, ao compará-la com o grupo controle (Sabir *et al.*, 2023).

4 DISCUSSÃO

A redução do fluxo sanguíneo e nutrientes durante a gestação pode se tornar fatal, ao passo que, o feto em crescente desenvolvimento, necessita do aporte necessário de energia para se formar. Em distintas fases, durante a gestação, o parto ou após, fetos/neonatos apresentam graves riscos de desenvolverem sequelas neurológicas, visto que seus sistemas são ainda imaturos. A redução da oferta de energia para o feto o induz a se adaptar, estimulando complexas interações entre neurotransmissores, inflamações iniciais, ativação da microglia, citocinas inflamatórias liberadas, aumento dos níveis de cálcio intracelular, que tentam se restabelecer. Durante a reperfusão, em que se redistribui o sangue aos órgãos vitais, estabelece-se uma janela terapêutica para intervir, possivelmente com a hipotermia terapêutica, melatonina, sangue do cordão umbilical, dentre outros (Rosa *et al.*, 2023)

Sem êxito na intervenção acima mencionada, os efeitos pausados restabelecem, ativam o NO e a produção de radicais livres, desempenhando um papel fundamental e altamente tóxico para a célula. O excesso de radicais livres e neurotransmissores ativa a resposta inflamatória que ocorre após a reperfusão (Lai & Yang, 2011). A barreira hematoencefálica permite a regulação anti-inflamatória, porém danificada, permite aumento de citocinas inflamatórias acumuladas e a alterações epigenéticas na expressão genética cerebral, que contribuem ainda mais para a disfunção neurológica a longo prazo (Bustelo *et al.*, 2020).

Oliveira (2020) relata que a entrada viral no SNC por BBB ou BHE fraca resulta na ativação da microglia, que ativa citocinas inflamatórias, contribuindo para a desmielinização e morte neuronal. A infiltração de neutrófilos impacta na função neuronal, induzindo à apoptose de oligodendrócitos por redução de oxigênio, danos a proteínas e consequente aumento da expressão de citocinas pró-apoptóticas, ocorrendo a apoptose. Após um evento de asfixia neuronal, normalmente a apoptose pode ocorrer em 5 diferentes situações: destruição programada, morte celular por cumprimento de objetivo, perda celular, involução de tecidos por privação de hormônios e/ou eliminação de linfócitos autorreativos potencialmente nocivos.

Estudos comprovam que a intervenção hipotérmica, principalmente na fase latente, durante o período de reperfusão, está associada à atenuação da 2ª falha de energia, reduzindo glutamato, íons de cálcio, ativação da microglia, produção de radicais livres e consequentes cascatas inflamatórias, lesões, apoptose e necrose

celular. Ressalta-se, portanto, a necessidade de ser iniciada nas primeiras 6 horas após o insulto. A eficácia desse procedimento se evidencia por meio da submissão do recém-nascidos a termo ou próximo desse período, à temperatura de 33,5°C durante 72h e conseguinte reaquecimento de forma gradual e lenta (Silveira; Procianoy, 2015; Perlman *et al.*, 2015).

Não obstante sua eficácia, apresenta limitada aplicabilidade tendo em vista seus critérios para a indicação terapêutica, dos quais são: o nascimento fetal a partir de 35 semanas de gestação, peso maior que 1800 gramas, pH do cordão umbilical acima ou igual a 7 ou déficit de base menor ou igual a -16, índices de Apgar abaixo de 5 em até 10 minutos, convulsão e/ou evidências de encefalopatia moderada a grave - no mínimo 3 critérios da clínicos nas escala modificada de Sarnat - (Wang *et al.*, 2020; Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, 2018).

Tomando-se como base o último evento causado pelo SARS-CoV-2, foram observadas algumas complicações durante a gestação, que visivelmente prolongaram-se pós parto. Os achados neurológicos são indicativos de atrasos significativos no desenvolvimento neuropsicomotor, além da diminuição do tônus e força muscular, acarretando moleza e não sustentação da cabeça. A presença de clônus permite caracterizar a lesão histológica em neurônios (Oiseth, 2022; Smid, 2008). Isso também se comprova pelos baixos índices de Apgar obtidos por Benny e colaboradores (2023), que medem cor, frequência cardíaca, respiração, irritabilidade reflexa e tônus muscular, abaixo do aceitável.

Cascella (2023) evidencia a presença do vírus todo o cérebro e placenta (Benny *et al.*, 2023; Schwartz *et al.*, 2022), ao confirmar a proteína S1 colocalizada com a proteína do nucleocapsídeo, analisado por imunofluorescência e histologia, assim como Ganguili e Chavali (2021) observaram. A glicoproteína de superfície (S) é clivada em duas subunidades, uma S1 e outra S2. A S1, que foi encontrada em ambos neonatos, contribui para a incorporação do vírus na célula hospedeira, por ligação ao receptor ACE2 no epitélio respiratórios, dentre outros órgãos e consequente domínio transmembrana, alvos potenciais para o desenvolvimento de vacinas ou soros.

Assim como relatam Wang, Azkur e colaboradores (2020), em estágio inicial, ocorre dano tecidual mediado pelo vírus, que logo ativa uma resposta do sistema imunológico, adaptativa e inata. Além do recrutamento de linfócitos T, neutrófilos e monócitos, Azkur (2020) retrata a doença como uma tempestade de citocinas – TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, interferon (IFN)- γ , resultando em resposta inflamatória sistêmica e

local por difusão, assim como pode ser constatado em ambos os estudos (Benny *et al.*, 2023; Schwartz *et al.*, 2022).

O fator α induzível por hipóxia (HIF- α), um fator regulador da homeostase de O₂, apresentou-se elevado, responsivo à hipóxia celular, capaz de produzir alterações placentárias, tal como a capacidade de induzir a contração. Tian e colaboradores (2021) confirmaram sua expressão durante a hipóxia sistêmica aguda, podendo utilizá-lo como um marcador indireto para a HI cerebral fetal, quando elevado na placenta.

A proteína NLRP1, que participa da montagem de inflamassoma, contribui para a lesão neuronal. Quando unida à proteína MIP-1 β , uma citocina quimiotática, e IL-13, uma citocina inflamatória, é capaz de prejudicar o desenvolvimento fetal, assim como afirmam Thürmann e colaboradores (2019). O fator 1 derivado de células estromais (SDF-1), uma quimiocina angiogênica e quimiotática, recruta células do sistema imune, contribuindo para a produção de citocinas inflamatórias.

Por sua vez, o hormônio hCG, atua contra a neurodegeneração, de modo oposto aos marcadores recém citados. Ele promove a vasculogênese e angiogênese uterina, garantindo aporte sanguíneo suficiente à placenta. Quando reduzidos, como em ambos estudos, podem sugerir comprometimento placentário, sendo considerado um marcador da função placentária interessante para acompanhamento (Cascella *et al.*, 2023).

Apesar da ausência da transmissão vertical do vírus, não presentes nos esfregaços nasofaríngeos dos bebês, os mesmos apresentavam achados neuropatológicos, mediadores inflamatórios e anticorpos elevados. As proteínas de defesa IgG, IgM e IgA são transmitidas pela placenta mesmo sem infecção fetal. A persistência de marcadores sorológicos e a presença de vírus no cérebro demonstram a natureza prolongada e sistêmica dos efeitos da infecção perinatal por SARS-CoV-2, enfatizando a necessidade de uma abordagem cuidadosa e acompanhamento extenso em bebês expostos. É possível ressaltar o SARS-CoV-2 como propulsor da lesão neurológica ao mimetizar a EHI do recém nato (Baker, 2021).

A saúde fetal exige uma comunicação coordenada entre a mãe e o feto, mediada pelo sistema imunológico e vias de sinalização de citocinas que, caso não ocorra, pode resultar em efeitos duradouros. A hipóxia tecidual e estresse oxidativo advindos de insultos placentários desencadeiam a liberação de mediadores pró-inflamatórios,

causando danos endoteliais, alterações no fluxo sanguíneo placentário e lesões corporais fetais (Shook *et al.*, 2022 apud Korf *et al.*, 2023).

A intensidade da lesão na unidade feto-placentária propicia o surgimento da síndrome de resposta inflamatória fetal, induzindo hipóxia fetal, lesões vasculares e comprometimento da barreira hematoencefálica, culminando em danos à substância branca do cérebro fetal. Em estados pró-inflamatórios, as citocinas atravessam diretamente a barreira hematoencefálica, provocando lesões neuronais. Esses processos destacam a complexa interconexão entre inflamação intra-uterina e efeitos potenciais no desenvolvimento cerebral fetal, assim como destaca Ganguili (2021).

Em estudo executado por Schwartz e colaboradores (2022), o exame anatomopatológico das placentas diagnosticou a infecção por SARS-CoV-2 após o parto, por uma combinação de técnicas. Como critério de diagnóstico de uma placenta infectada pelo SARS-CoV-2, determinou-se a coexistência de 3 achados microscópicos placentários: intervilosite histiocítica crônica, necrose trofoblástica das vilosidades e aumento da deposição perivilosa de fibrina, junto à sua deposição maciça de fibrina perivilosa, acima de 30%.

Em todas as 68 placentas encontrou-se deposição de fibrina. A deposição de fibrina ocorre de forma natural em uma gestação, porém o seu aumento e anormal evolução a uma DMPF interrompe a perfusão, a troca de nutrientes por obstrução das vilosidades coriônicas, resultando em isquemia e necrose, causando insuficiência placentária (Romero *et al.*, 2013 apud Rosa *et al.*, 2023). Ao apresentar intervilosite histiocítica crônica, ocorre o acúmulo de células inflamatórias nos espaços intervilosos da placenta, ocorrendo junto ao DMFP, pode resultar em uma interrupção da gravidez ou morte fetal (Victor *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022).

Relatam-se outras descobertas placentárias adicionais não predominantes, como hemorragias ou trombos intervilosos em 25 placentas, vilite em 22 placentas, corioamnionite em 9 e má perfusão vascular materna e fetal, respectivamente em 12 e 7. Em relação às 68 placentas, constatou-se uma média percentual de 77,7% do comprometimento tecidual placentário pelo SARS-CoV-2. Evidenciam-se a gravidade do insulto em mães que apresentam comorbidades, como diabetes (Schwartz *et al.*, 2022). Recentemente, Roberts e colaboradores (2021) *apud* Cascella *et al.*, 2023 relataram a associação de hemorragias ou trombos intervilosos e vilite à placentite e natimortalidade em decorrência da presença do vírus. Essas anormalidades podem

apresentar efeitos deletérios à função placentária, sendo de extrema importância o exame anatomopatológico. (Bouachba *et al.*, 2021 *apud* Schwartz *et al.*, 2022).

A autópsia realizada em 30 dos 68 casos revelou achados relacionados a hipóxia e asfixia intrauterina e hemorragia aguda de alguns órgãos. Quatro dos natimortos apresentaram COVID-19 em outros órgãos. Os partos dos natimortos foram realizados entre 15 a 39,2 semanas, obtendo apenas 8 dos nascimentos a termo sem anormalidades preocupantes (Schwartz *et al.*, 2022).

Antes mesmo da pandemia de COVID-19, já era descrita a natimortalidade, morte fetal após 28 semanas de gestação (Organização Mundial de Saúde - OMS), como um problema mundial. Alguns estudos relatados descobriram que placentas infectadas apresentaram um espectro destrutivo de achados, que incluía a necrose trofoblástica, intervilosite crônica e aumento da fibrina até o nível de DMFP, o que facilmente causariam um insulto hipóxico-isquêmico, em que, dependendo do período de ocorrência, poderia surtir em deficiências cognitivas duradouras (Lawn *et al.*, 2016).

Questões são levantadas acerca o momento de ocorrência de cada fator, recomendando-se o acompanhamento contínuo materno fetal durante as 3 primeiras semanas após contração da doença COVID-19. Acredita-se, atualmente, em um efeito sinérgico, cumulativo entre múltiplas lesões causadas pelo vírus, desde o insulto, cascata de citocinas, obstrução de fluxo sanguíneo e suas conseqüentes insuficiências placentárias. Compreende-se a morte entre neonatos e fetos por comprometimento placentário e não por direta infecção viral dos órgãos fetais. (Roberts *et al.*, 2021; Benny *et al.*, 2023; Schwartz *et al.*, 2022). Como possíveis alvos terapêuticos no contexto da ocorrência da cascata citotóxica, é possível destacar 4 principais pontos conforme a figura 2:

Figura 2 - Principais fatores desencadeados pela hipóxia isquemia, responsáveis por sequelas neurológicas

Mecanismos inflamatórios	Excitotoxicidade	Estresse oxidativo	Morte celular
<ul style="list-style-type: none"> • Ativação da microglia • Imunidade adaptativa • Astrócitos • Aumento das citocinas • Aumento de TNF-alfa • Morte celular 	<ul style="list-style-type: none"> • Despolarização de membrana • Acúmulo de neurotransmissores e excitatórios • Excessiva estimulação de receptores - NMDA e AMPA glutamatérgicos • Influxo de cálcio celular • Ativações citotóxicas • Morte celular 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada concentração de EROs • Excesso de radicais livres • Desequilíbrio na produção de EROs e defesa antioxidante • Morte celular • Expressão genética • Dano BHE • Ativação microglial 	<ul style="list-style-type: none"> • Produção de radicais livres • Influxo de cálcio e sódio • Produção de citocinas • Dano mitocondrial • Edema • Necrose • Apoptose por H2O2

Fonte: A própria autora (2023);

Como forma de tratamento, Gorji e colaboradores (2021) demonstraram a realização do exercício físico em esteira durante a gravidez como capaz de prevenir morte celular, reduzir o estresse oxidativo, a inflamação e a expressão genética pró apoptótica. Apresentou-se o BDNF em níveis elevados, o qual é responsável pela sobrevivência neuronal e desenvolvimento fetal, por aumentar a expressão de proteínas envolvidas na plasticidade sináptica. Aboutaleb e colaboradores (2015) o consideram como a principal neurotrofina.

No estudo de Gorgij (2021), o fator produzido pela mãe, BDNF, transmitido pela placenta, apresentou-se aumentado na prole que sofreu HI e realizou exercício físico, o que contribui ao fortalecimento do sistema antioxidante cerebral, reduzindo morte celular, recuperação sensório-motora e volume de infarto. Bornavard, Aboutaleb e colaboradores (2020; 2015) acreditam que o seu aumento esteja diretamente relacionado à velocidade no processo de cura após a lesão.

Acredita-se que redução da susceptibilidade a lesões por HI nos filhotes, pode ser mediada, também, pela expressão dos genes Bcl-2 e CAT, porém com possível influência do sexo para alguns fatores analisados. Aparício, Zhu e colaboradores (2018, 2020) demonstraram a redução de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-8 e TNF-alfa, no leite e colostro materno após o exercício físico, assim como ocorreu no citado estudo em esteira. Tinius (2017) revela a redução da inflamação sistêmica por diminuição de PCR ao final da gravidez.

Gorji e colaboradores (2021) mostraram aumento da expressão do genes Bcl-2, antiapoptótico, responsável pela proliferação equilibrada e morte celular, e ao

mesmo tempo, os genes Bax pró-apoptóticos diminuídos. Apresentando efeitos promissores para uma possível reversão, à nível genético, de fatores que estimulariam a produção anormal de inflamação, EROs, NO, morte neuronal, trazendo consequências deletérias ao sistema nervoso, assim como destacam Jatobá, Nakhaei e seus colaboradores (2019).

Dessa forma, por redução dos principais contribuintes responsáveis pela disseminação da lesão hipóxica, por respostas inflamatórias e estresse oxidativo, permite-se, assim, o aumento da potencialidade de terapias interventoras (Nakhaei *et al.*, 2019; Bornavard *et al.*, 2020 apud Gorgij *et al.*, 2021). Nakhaei e colaboradores (2019 apud Gorgij *et al.*, 2021), demonstraram também evidências de um equilíbrio entre as atividades anti-inflamatórias diante dos distúrbios. Ramírez-Vélez (2018) demonstrou o exercício regular no modelo de HI de Rice-Vannucci como agente redutor de ROS e promotor do aumento de antioxidantes.

O mesmo ocorre para diferentes tipos de exercício físico, Volpato, Sanches e seus colaboradores (2021; 2018) encontraram maior disponibilidade de antioxidantes durante a realização da natação em ratos Wistar. Evidenciaram a redução da neuroinflamação, reedução da morte apoptótica e da astrogliose, além da preservação do equilíbrio energético e tecido cerebral na idade adulta. Chan, Vannucci e Hanbeerg (1996; 2004 apud Stokkeland *et al.*, 2019), ressaltaram que, em relação ao cérebro adulto, o imaturo torna-se mais sensível ao dano oxidativo por alto armazenamento de ferro livre e baixas concentrações de antioxidantes.

Sanches e colaboradores (2018), em um modelo de oclusão das artérias carótidas em ratos, apontaram a prematuridade como uma das principais causas de comprometimento do neurodesenvolvimento. Ressalta-se que nadar durante a gravidez reduz os danos cerebrais após lesão HI. Além disso, comprovou-se que o exercício físico apresenta benefícios ao sistema nervoso fetal ao passo que aumenta a neurogênese e o estímulo de fatores de crescimento, ao melhorar o sistema antioxidante no cérebro dos ratos, semelhante ao exercício em esteira.

Candidatos a medicamentos foram estudados no modelo de HI de Rice-Vannucci de indução de HI no 7º dia de vida pós natal. Para medicamentos conhecidos por atravessarem a placenta, foram administradas as primeiras doses antes da hipóxia, e para os demais, administrou-se após, a fim de maximizar o potencial da identificação de agentes ativos. Com a finalidade de explorar o potencial

de intervenção terapêutica ainda antes do desencadeamento da condição de interesse, abriu-se caminho para a identificação precoce de compostos com potencial neuroprotetor nesse contexto crítico (Sabir *et al.*, 2023).

No grupo controle HI que recebia injeções de solução salina e o outro experimental HI que recebia injeções de cafeína, melatonina, CBD e outros agentes, foram administrados por via intraperitoneal (ip, 0,1 ml/10 g de peso corporal) as posologias para abranger as 72 primeiras horas de vida. Após a HI, os filhotes foram mantidos em diferentes condições térmicas: 37 °C com 21% de oxigênio para a normoterapia, enquanto o grupo HT permaneceu a 32 °C por 5 horas com 21% (Gale *et al.*, 2017; Sabir *et al.*, 2023). A perda mediana de área cerebral agrupada no grupo HI/solução salina foi de 41,46% em um total de 230 ratos, diminuída a porcentagem no grupo que foi tratado com os agentes terapêuticos. (Sabir *et al.*, 2023). (realoqueei algumas partes e apaguei um paragrafo repetitivo)

Dentre os agentes analisados, a cafeína foi uma delas. Ela tem sido amplamente utilizada no contexto neonatal para o tratamento da apneia, paralisia cerebral, atraso cognitivo e infarto, uma vez que afeta a regulação do aporte iônico às membranas celulares (Sun *et al.*, 2020) e reduz significativamente a perda de tecido cerebral global, demonstrando sua capacidade neuroprotetora a longo prazo quando administrada antes e após a HI neonatal em diferentes dosagens. Além disso, não são relatados efeitos colaterais, quando administrada em doses mais elevadas em prematuros. O antagonista inespecífico dos receptores de adenosina demonstrou reduzir a excitotoxicidade, inflamação e astrogliose, influenciando nos resultados motores e neurocognitivos a longo prazo (Gaillard *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2022; Bruschetti *et al.*, 2022).

Sabir e colaboradores (2023) afirmaram que administração por via intraperitoneal, oral e dosagens via líquido consumido pelas mães e suas posologias diferem do padrão intravenoso em neonatos. As evidências demonstram que a cafeína em recém-nascidos possui farmacocinética distinta devido à circulação imatura e sistemas enzimáticos pouco desenvolvidos, o que pode impactar sua taxa de eliminação devido à perfusão renal limitada. No entanto, suas propriedades físico-químicas favorecem sua distribuição e permeação nos tecidos, consolidando-a como uma alternativa farmacológica a ser aprofundada para neonatos (Bruschetti *et al.*, 2022). Apesar de evidências benéficas ao neonato, em alguns países não é recomendado o consumo de cafeína por gestantes por estudos relatarem possíveis

efeitos maléficis à criança a longo prazo, como a baixa estatura (Modzelewska *et al.*, 2019 apud Sabir *et al.*, 2023).

A cafeína apresentou-se como principal neuroprotetor em comparação com os demais 21 medicamentos testados, ressaltando seus benefícios ao utilizá-la concomitantemente com a hipotermia (Sabir *et al.*, 2023). Owolabi e colaboradores (2017) observaram os efeitos da cafeína e de CBD, relatando maior efeito da primeira quando comparada à segunda, porém com efeitos mais significativos ao combiná-las, principalmente o nível de G-6-PHD, atuante na atividade metabólica. Ressalta-se que canabinoides, atualmente utilizados para o tratamento de epilepsia, possuem um complexo perfil farmacológico ao passo que atuam nos receptores endocanabinoides, canais iônicos, receptores nucleares e nos receptores acoplados à proteína G.

Franco (2019) relata elevada expressão dos receptores CB₂ e 5HT_{1A} após o nascimento e, então, diminuída com o desenvolvimento do sistema nervoso. Lillo e parceiros (2022), realizaram a indução de evento hipóxico-isquêmico por oclusão de artéria carótida esquerda e banho maria de 37°C durante 112 minutos. Observaram que nos animais que passaram por HI e receberam CBD, os citados receptores apresentaram-se elevados (Lillo *et al.*, 2022). Sartim e colaboradores (2016) (apud Franco *et al.*, 2019), sugerem o efeito antidepressivo por ação indireta do CBD na ativação CB₁ e 5HT_{1A}. Estes receptores, principalmente o CB₁ e CB₂, permitem a interação dos fitocanabinóides presentes na planta *Cannabis Sativa L*, com o sistema endocanabinóide - atuante na regulação da homeostase energética, moduladora do estresse, inflamação e controle motor (Sabir *et al.*, 2023).

Os receptores CB₁ são amplamente encontrados no SNC e também presentes no trato gastrointestinal e fígado, já os receptores CB₂ estão presentes em maior parte no sistema nervoso periférico, mas também presentes na micróglia. Estudos relatam possível expressão contribuidora para o tratamento da Doença de Alzheimer, assim como para a esclerose múltipla (Franco; Junior, 2017).

Schiavon e colaboradores (2016) analisaram doses de CBD entre 3mg/kg e 30mg/kg em camundongos Swiss, e demonstraram benefícios, como a neurogênese, em tratamento crônico com dose mínima, porém efeitos opostos quando tratados em altas doses. Lillo e parceiros (2022) afirmam semelhante efeito entre o CBD e do canabigerol (CBG) nos neurônios que sofreram privação de oxigênio e glicose durante 4 horas, porém menos benefícios relativos ao CBG. Indicou-se uma possibilidade de utilizar o CBD para a ativação neuroprotetora após insulto. Após a maturação dos

neurônios, recomendou-se a utilização do CBD por sua capacidade de modular a atividade de receptores específicos, como o receptor 5HT_{1A}. Embora, destaca-se a necessidade de investigação sobre o uso de antagonistas seletivos ao receptor-alvo 5HT_{1A}.

A melatonina em dose inicial de 25mg/kg, com administrações de dose de manutenção a cada 12 horas, na mesma concentração, reduziu significativamente a perda de área cerebral após o tratamento em recém nascidos que sofreram HI. Acredita-se na sua eficácia como agente único e como adjuvante da N-acetil-5-metoxitriptamina, um hormônio indolamina, é considerado um dos agentes neuroprotetores mais promissores, com efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antiapoptóticos (Sabir *et al.*, 2023). Victor e colaboradores (2022) ressaltaram o forte perfil de segurança, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e suas diversas propriedades pleiotrópicas.

Ao passo que a melatonina inibe a ativação do inflamassoma NLRP3, este deixa de contribuir para a maturação e secreção das interleucinas 1 beta e 18 que atuam a favor da inflamação e infiltração de células imunes que permitiriam o aumento de NO, ativado pelo iNOS. Devido a essa atuação da substância no estresse oxidativo, torna-se relevante às doenças neurodegenerativas, relacionadas à idade, passíveis de serem desencadeadas precocemente por influência de um insulto. Os efeitos neuroprotetores da melatonina são críticos em termos de tempo e dependentes da dose (Caretero *et al.*, 2023). Autores descrevem possíveis terapias triplas, entre a melatonina, hipotermia e eritropoetina, promissora para a reversão da cascata tóxica (Pang *et al.*, 2022).

Aly e parceiros (2015) confirmaram sua ação no estresse oxidativo dentro da célula por destruição dos radicais livres e promoção da expressão de enzimas antioxidantes. Devido à sua fotossensibilidade e reduzida solubilidade, são necessárias formas de armazenamentos específicas e intensificadores da solubilidade como sulfobutiléter beta-ciclodextrina, etanol 44, dentre outros, demonstrando a necessidade de investigação sobre os possíveis excipientes, suas concentrações e reações nos neonatos. Devido à sua síntese pela glândula pineal no organismo humano, com expressão predominantemente cerebral de seus receptores, a melatonina já demonstra funções neuroprotetoras.

Ao ser investigada como uma potencial intervenção para reverter consequências citotóxicas neuronais, a melatonina surge como um composto

apresentando perfil de segurança destacado em relação às respostas do corpo humano. Estudos comparativos entre o CBD e a melatonina revelam que esta última exerce um efeito neuroprotetor mais pronunciado, especialmente em relação à preservação da área cerebral.

Alguns autores relatam maior proteção do sistema nervoso após insulto hipóxico-isquêmico, quando utilizadas terapias combinadas. A nível de exemplo, alguns autores recomendam combinar o tratamento entre: hipotermia e melatonina (Pang *et al.*, 2022), hipotermia e cafeína/CBD após nascimento (Sabir *et al.*, 2023), exercício físico em esteira ou natação durante a gestação e hipotermia após nascimento (Gorgij *et al.*, 2021), dentre outros.

Estuda-se também, a utilização de células-tronco com efeitos promissores quanto a sua capacidade de diferenciação celular. Porém, ensaios clínicos com diferentes dosagens, idades, origens celulares e acompanhamento à longo prazo são necessários para obtenção de resultados mais robustos (Victor *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022).

Apesar das evidências de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, é fundamental conduzir ensaios clínicos de longo prazo em seres humanos. Estes ensaios não visam apenas avaliar as respostas a insultos de HI, mas também a potencial ocorrência de outros que podem ser desencadeados pelos tratamentos, sejam de natureza genética ou decorrentes de diversas infecções ao longo da vida, como uma nova pandemia de SARS-CoV-2 a fim de que, a curto e longo prazo, possa prevenir uma geração com graves sequelas neurológicas e irreversíveis (Victor *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022).

5 CONCLUSÃO

As consequências geradas pelo desencadeamento da complexa cascata de eventos inflamatórios gerados pela HI tornam-se um desafio crítico para a sobrevivência materna e fetal. Destaca-se a importância de estudos para explorar alternativas terapêuticas mais abrangentes, dada a lacuna terapêutica de limitada eficácia para o tratamento com a hipotermia terapêutica. A presença do SARS-CoV-2 durante a gestação adiciona uma camada complexa aos obstáculos já existentes, contribuindo ao aumento de casos de prematuridade e natimortalidade provocados

por insuficiência placentária. Em casos de sobrevivência, aumenta-se a susceptibilidade a sequelas de longo prazo, assim como observado pelos autores. Enfatiza-se a importância e dificuldade no acompanhamento de bebês expostos a um insulto HI ou mãe infectada pelo vírus.

A abordagem terapêutica utilizando cafeína, CBD e melatonina mostram-se promissoras, especialmente quando combinadas a outras terapias, com destaque para a melatonina e exercício físico. Ressalta-se a necessidade precoce de considerar a interconexão entre infecções e doenças a fatores como hipóxia tecidual, estresse oxidativo e sua influência na função placentária, realizando ensaios clínicos a longo prazo, investigando terapias combinadas, suas aplicações para os diferentes sexos e explorando novas abordagens para enfrentar os desafios persistentes associados à HI perinatal e suas sequelas persistentes em idades avançadas.

6 REFERÊNCIAS

ABOUTALEB, N.; SHAMSAEI, N.; KHAKSARI, M.; *et al.* O exercício pré-isquêmico reduz a apoptose em células CA3 do hipocampo após isquemia cerebral por modulação do Bax/ Bcl- Proporção de 2 proteínas e prevenção da ativação da caspase-3. **Jornal de Ciências Fisiológicas: JPS**, v. 65, n. 5, p. 435–443, 2015.

ALY, H. *et al.* Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**, v. 35, n. 3, p. 186–191, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393080/>>. Acesso em: 10 jul. de 2023.

AZKUR, A. K.; AKDIS, M.; AZKUR, D.; *et al.* Resposta imune ao SARS-CoV-2 e mecanismos de alterações imunopatológicas na COVID-19. **Alergia. julho**, v. 2020, n. 7, p. 1564–1581. Disponível em: <<http://dx.cov.alerg/10.7759/cureus.15032>>. Acesso em: 02 março 2023.

BAKER, Bernadette C.; HEAZELL, Alexander E. P.; SIBLEY, Colin; *et al.* Hypoxia and oxidative stress induce sterile placental inflammation in vitro. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 7281, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86268-1>>. Acesso em: 9 set. 2023.

BINKOWSKI, Raquel Trautenmüller Kerber; WEINMANN, Angela Regina Maciel. HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM RECÉM-NASCIDOS COM DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO ISQUÊMICA: REVISÃO DE LITERATURA. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 37–48, 2015. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/10649>>. Acesso em: 2 ago 2023.

BRUSCHETTINI, Matteo; MOREIRA, Alvaro; PIZARRO, Ana Beatriz; *et al.* The effects of caffeine following hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review of animal studies. **Brain research**, v. 1790, n. 147990, p. 147990, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147990>>. Acesso em: 20 agosto. 2023.

BUSTELO, Martín; BARKHUIZEN, Melinda; VAN DEN HOVE, Daniel L. A.; *et al.* Clinical Implications of Epigenetic Dysregulation in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. **Frontiers in neurology**, v. 11, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00483>>. Acesso em: 20 set. 2023.

CAHILL E WT CADE; JORNAL, R. A.; TINIUS, A. G. A atividade física de baixa intensidade está associada à menor inflamação sistêmica materna durante o final da gravidez. **Jornal de Obesidade e Terapia para Perda de Peso**, v. 7, 2017.

CARRETERO, V. J. *et al.* Non-excitatory amino acids, melatonin, and free radicals: Examining the role in stroke and aging. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 10, p. 1844, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10603966/#B417-antioxidants-12-01844>>. Acesso em: 10 jul. de 2023.

CASCELLA, Marco; RAJNIK, Michael; ALEEM, Abdul; *et al.* **Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19)**. [s.l.]: StatPearls Publishing, 2023.

Coronavírus brasil. Gov.br. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

DE SAÚDE, Guia Para os Profissionais. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido**. Gov.br. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v3.pdf>. Acesso em: 20 agosto 2023.

FIANI, Brian; ZHU, Lawrence; MUSCH, Brian L.; *et al.* The neurophysiology of caffeine as a central nervous system stimulant and the resultant effects on cognitive function. **Cureus**, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.15032>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

FIGUEIREDO, Ana Paula Silva Antunes de; ALMEIDA, Viviviane Saraiva de; CHRISTOFFEL, Marialda Moreira; *et al.* Cuidados de enfermagem ao recém-nascido com asfixia perinatal submetido à hipotermia terapêutica: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n.1, p. e38910111893, 2021.

FRANCO, Rafael; VILLA, María; MORALES, Paula; *et al.* Increased expression of cannabinoid CB2 and serotonin 5-HT1A heteroreceptor complexes in a model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. **Neuropharmacology**, v. 152, p. 58–66, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.004>>. Acesso em: 01 set. 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER; DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA, da Criança e. Hipotermia Terapêutica. 2018. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/30167>>. Acesso em: 1 set. 2023.

GALE, Chris; STATNIKOV, Yevgeniy; JAWAD, Sena; *et al.* Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 103, n. 4, p. F301–F306, 2018.

GANGULI, Sourav; CHAVALI, Pavithra L. Corrigendum: Intrauterine viral infections: Impact of inflammation on fetal neurodevelopment. **Frontiers in neuroscience**, v. 15, p. 817697, 2021.

GORGIJ, Elahe; FANAIEI, Hamed; YAGHMAEI, Parichehr; *et al.* Treadmill exercise during pregnancy decreased vulnerability to neonatal hypoxia-ischemia through reducing inflammation and increasing antiapoptotic gene expressions and antioxidant capacity in rats. **Stroke research and treatment**, v. 2021, p. 1–10, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2021/5512745>>. Acesso em: 01 maio 2023.

GORJI, Ali; KHALEGHI GHADIRI, Maryam. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 82, n. 111047, p.

111047, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111047>>. Acesso em: 01 maio 2023.

JATOBÁ, Jéssica Nayara Pereira; CARDOSO, Carla Magda de Moraes; HORTA, Tatiane Pereira; *et al.* Hipóxia neonatal e ocorrência do diagnóstico de epilepsia na infância: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 24, p. e1136, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.25248/reas.e1136.2019>>. Acesso em: 01 agosto 2023.

KLEIN, Vivian Caroline; GASPARDO, Cláudia Maria; LINHARES, Maria Beatriz Martins. Dor, autorregulação e temperamento em recém-nascidos pré-termo de alto risco. **Psicologia**, v. 24, n. 3, p. 504–512, 2011.

KUMAR, Ashok; MITTAL, Roopali; KHANNA, Hari Dev; *et al.* Free radical injury and blood-brain barrier permeability in hypoxic-ischemic encephalopathy. **Pediatrics**, v. 122, n. 3, p. e722–e727, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18725389/>>. Acesso em: 02 maio 2023.

LILLO, Jaume; RAÏCH, Iu; SILVA, Laura; *et al.* Regulation of expression of cannabinoid CB2 and serotonin 5HT1A receptor complexes by cannabinoids in animal models of hypoxia and in oxygen/glucose-deprived neurons. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 17, p. 9695, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/9695>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

MOORE, Keith L.; PERSAUD, T. V. N. (2013). *A Embriologia Humana em Desenvolvimento Clinicamente Orientada* (Ed. 9). Filadélfia: Elsevier Saunders. Disponível em: <<https://handoutset.com/wp-content/uploads/2022/06/The-Developing-Human-Clinically-Oriented-Embryology-Keith-L.-Moore-T.-V.-N.-Persaud-etc.pdf>>. Acesso em: 6 maio 2023.

MORAL, Y.; ROBERTSON, N. J.; GOÑI-DE-CERIO, F. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. **Rev Neurol**, v. 68, p. 23–36, 2019. Acesso em: 02 maio 2023.

NAMUSOKE, H.; NANNYONGA, M. M.; SSEBUNYA, R. Incidência e resultados a curto prazo de neonatos com encefalopatia hipóxica-isquêmica em um hospital universitário Peri Urban, Uganda: um estudo de coorte prospectivo. **Saúde Materna Neonatol Perinatol**, v. 4, 2018. Acesso em: 02 maio 2023.

OWOLABI, J. O.; OLATUNJI, S. Y.; OLANREWAJU, A. J. Caffeine and cannabis effects on vital neurotransmitters and enzymes in the brain tissue of juvenile experimental rats. **Annals of neurosciences**, v. 24, n. 2, p. 65–73, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000475895>>. Acesso em: 02 jun. 2023.

PANG, R. *et al.* Efficacy of melatonin in term neonatal models of perinatal hypoxia-ischaemia. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 9, n. 6, p. 795–809, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413154/>>. Acesso em: 02 maio 2023.

PELLEGRINO, Roberta; CHIAPPINI, Elena; LICARI, Amelia; *et al.* Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. **European journal of pediatrics**, v. 181, n. 12, p. 3995–4009, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04600-x>>. Acesso em: 08 maio 2023.

ROSA, Juliana Alvarenga; MAGALHÃES, Juliana Macêdo; CABRAL, Letícia Rodrigues. Incidência do parto prematuro em gestantes com COVID 19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 11110–11123, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n3-217>>. Acesso em: 02 maio 2023.

SABIR, Hemmen; MAES, Elke; ZWEYER, Margit; *et al.* Comparing the efficacy in reducing brain injury of different neuroprotective agents following neonatal hypoxia–ischemia in newborn rats: a multi-drug randomized controlled screening trial. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-36653-9>>. Acesso em: 10 maio 2023.

SANCHES, Eduardo F.; VAN DE LOOIJ, Yohan; TOULOTTE, Audrey; *et al.* Brain metabolism alterations induced by pregnancy swimming decreases neurological impairments following neonatal hypoxia-ischemia in very immature rats. **Frontiers in neurology**, v. 9, 2018.

SÁNCHEZ-TRUJILLO, Lara; GARCÍA-MONTERO, Cielo; FRAILE-MARTINEZ, Oscar; *et al.* Considering the effects and maternofetal implications of vascular disorders and the umbilical cord. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 12, p. 1754, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/medicina58121754>>. Acesso em: 2 maio 2023.

SCHWARTZ, David A.; AVVAD-PORTARI, Elyzabeth; BABÁL, Pavel; *et al.* Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 146, n. 6, p. 660–676, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2022-0029-sa>>. Acesso em: 1 jun 2023.

SILVEIRA, Rita C.; PROCIANOY, Renato S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 91, n. 6, p. S78–S83, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/KS5XnNfv7DVz9V5LZrcyHvn/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 4 jun. 2023.

SUN, Haiyan; GONZALEZ, Fernando; MCQUILLEN, Patrick S. Caffeine restores background EEG activity independent of infarct reduction after neonatal hypoxic ischemic brain injury. **Developmental neuroscience**, v. 42, n. 1, p. 72–82, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000509365>>. Acesso em: 1 agosto 2023.

VICTOR, Suresh; ROCHA-FERREIRA, Eridan; RAHIM, Ahad; *et al.* New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **European journal of pediatrics**, v. 181, n. 3, p. 875–887, 2022.

WANG, J.; JIANG, M.; CHEN, X.; *et al.* Tempestade de citocinas e alterações leucocitárias na infecção leve versus grave por SARS-CoV-2: Revisão de 3.939

pacientes com COVID-19 na China e conceitos emergentes de patogênese e terapia. **J Leukoc Biol.** julho de, v. 108, 2020.

Wang K., Ru J., Zhang H., Chen J., Lin X., Lin Z., Wen M., Huang L., Ni H., Zhuge Q., et al. A melatonina aumenta o efeito terapêutico dos exossomos plasmáticos contra a piroptose induzida por isquemia cerebral através da via TLR4/NF- κ B. *Frente. Neurosci.* 2020; 14 :848. Disponível em: <doi:10.3389/fnins.2020.00848>. Acesso em: 5 maio 2023.

WASTNEDGE, Elizabeth A. N.; REYNOLDS, Rebecca M.; VAN BOECKEL, Sara R.; et al. Pregnancy and COVID-19. **Physiological reviews**, v. 101, n. 1, p. 303–318, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>>. Acesso em: 25 maio 2023.

YANG, Liu; YU, Xuefei; ZHANG, Yajun; et al. Proteomic analysis of the effects of caffeine in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic white matter damage. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 28, n. 7, p. 1019–1032, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/cns.13834>>. Acesso em: 29 maio 2023.

ZHU, X.; MA, Y.; YE E, Q.; et al. Efeitos da dieta rica em gordura e intervenção com exercícios na regulação do metabolismo de ratos infantis. **Pesquisa BioMed Internacional**, v. 2020, 2020.