

# Hipotermia induzida em recém-nascidos com diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica

## Induced hypothermia in newborns with a diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy

Mayla Pereira Cozendey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Uninorte, Enfermagem - Rio Branco - Acre - Brasil.

### Palavras-chave:

Encefalopatia hipóxica. Hipotermia induzida. Hipóxia-isquemia encefálica. Recém-nascido.

### Resumo

**Objetivo:** Elencar características gerais acerca da hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica. **Fonte de dados:** Revisão integrativa de literatura, realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico e PubMed/Medline, utilizando os descritores “Hipotermia induzida” e “Encefalopatia hipóxico-isquêmica” e “recém-nascido”. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos que abordassem de forma central a temática hipotermia induzida em recém-nascidos com o diagnóstico de EHI. **Síntese de dados:** Dos 22 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão, 19 citavam os critérios de inclusão e exclusão de pacientes aptos a receber a hipotermia induzida. Os principais critérios de inclusão foram: Idade gestacional >36s, ter início antes do recém-nascido completar 6 horas de vida, peso ao nascer >1.500g, apresentar clínica de encefalopatia moderada/grave de preferência confirmada por um neurologista. Critérios de exclusão encontrados foram traçados normal no aEEG, incapacidade de iniciar o resfriamento nas primeiras 6 horas após o nascimento, anomalias cromossômicas e congênitas graves e doenças infecciosas. Quatorze artigos abordavam os cuidados monitorização da temperatura cutânea, retal e esofágica continuamente, mudanças de decúbito, manter a manta da hipotermia seca, monitorar exames laboratoriais e estabilidade do recém-nascido; e 14 artigos concluíram que a hipotermia induzida apresenta benefícios, porém sua aplicação depende de protocolo institucional e treinamento das equipes com foco nas potenciais complicações. **Conclusão:** O uso da hipotermia induzida traz benefícios e é seguro para a neuroproteção em recém-nascidos com EHI, quando realizada com protocolo específico e equipe multidisciplinar treinada.

### Keywords:

Hypoxic encephalopathy. Induced hypothermia. Brain hypoxia-ischemia. Newborn.

### Abstract

**Objective:** Listing general characteristics about hypothermia induced in hypoxic-ischemic encephalopathy. **Data source:** Integrative literature review, carried out in the Virtual Health Library (VHL), Google Scholar and PubMed / Medline databases, using the descriptors “Induced hypothermia” and “Hypoxic-ischemic encephalopathy” and “ newborn “. Articles published in the last five years that addressed the theme of hypothermia induced in newborns with the diagnosis of EHI were selected. **Data synthesis:** Of 22 articles that met the inclusion criteria, 19 cited the inclusion and exclusion criteria for patients able to receive induced hypothermia. The main inclusion criteria were: gestational age > 36s, starting before the newborn completes 6 hours of life, birth weight > 1500g, presenting a moderate / severe encephalopathy clinic, preferably confirmed by a neurologist. The exclusion criteria found were normal in the aEEG, inability to start cooling in the first 6 hours after birth, severe chromosomal and congenital anomalies, and infectious diseases. Fourteen articles addressed care: continuous monitoring of skin, rectal and esophageal temperature, changes in decubitus, keeping the hypothermia blanket dry, monitoring laboratory tests and newborn stability. Fourteen articles concluded that induced hypothermia has benefits, but its application depends on institutional protocol and training of teams with a focus on potential complications. **Conclusion:** The use of induced hypothermia has benefits and is safe for neuroprotection in newborns with EHI when performed with a specific protocol and trained multidisciplinary team.

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia neonatal pode ser definida como um termo clínico não etiológico usado para descrever um estado neurocomportamental anormal que consiste na diminuição do nível de consciência e, geralmente, outros sinais de disfunção motora e/ou do tronco encefálico. Pode ser causada por condições reversíveis, como medicamentos utilizados pela gestante, alterações nas trocas gasosas placentárias, que podem ou não resultar em lesão irreversível. Muitas vezes, ocorre como consequência de um processo de hipóxia-isquemia durante o período neonatal, sendo então denominada encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI).<sup>1,2,3</sup>

Mesmo com o avanço dos cuidados de saúde perinatais nos países desenvolvidos, sua incidência continua sendo elevada (1 a 2 casos por mil nascimentos). No Brasil, ainda não existem números publicados que permitam avaliar a realidade atual. Sabe-se, entretanto, que a incidência de EHI é inversamente proporcional à qualidade dos cuidados perinatais e que, com a implementação de protocolos de hipotermia em recém-nascidos asfixiados, pode-se reduzir a morbimortalidade por asfixia em países em desenvolvimento, como o Brasil. Além disso, a presente técnica traz benefícios na qualidade de vida de um número significativo de bebês.<sup>4,43</sup>

Estima-se que a incidência em Portugal seja comparável aos melhores resultados publicados na literatura atualmente, baseado no pressuposto de que pelo menos 100 recém-nascidos (RN) nascem anualmente em Portugal com essa situação clínica.<sup>5,6</sup>

Na fisiopatologia da lesão celular que ocorre na EHI, ocorre uma depleção de adenosina trifosfato (ATP) que posteriormente leva à morte celular por falência energética provocada pela hipóxia, originando a morte celular necrótica. Isso resulta em lesão de membrana, acumulação intracelular de cálcio, sódio e água, edema citotóxico e morte celular necrótica.<sup>5,6</sup>

Durante a manobra de reanimação, ocorre a reperusão dos tecidos que já estavam comprometidos. Com isso, esses tecidos, já pobres em oxigênio, são novamente oxigenados, o que desencadeia uma série de processos bioquímicos interligados entre si que acabam levando a uma nova morte celular secundária. Radicais livres, acúmulo de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e citocinas pró-inflamatórias são formados durante esse processo e condicionam a disfunção microcirculatória cerebral,

lesão celular direta e estimulação da apoptose. Essa agressão celular secundária tem potencial para durar horas ou até dias, permitindo intervenções terapêuticas durante esse período.<sup>2,7</sup>

Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos aleatorizados têm estudado a hipotermia induzida.<sup>8,9,10,11</sup> Com base nos resultados encontrados em várias revisões sistemáticas disponíveis na literatura,<sup>12,13,14,15</sup> observou-se que a hipotermia demonstrou ser uma técnica segura e eficaz que atua reduzindo o risco de morte e sequelas na EHI moderada a grave em recém-nascidos (RN) a termo sujeitos à asfixia perinatal aguda. A hipotermia induzida atua através dos mecanismos de diminuição do metabolismo cerebral, redução do edema cerebral citotóxico, pressão intracraniana e inibição da apoptose.<sup>6,15,16</sup>

Os primeiros relatos sobre a hipotermia terapêutica foram realizados há aproximadamente 200 anos em pacientes pós-parada cardiorrespiratória (PCR) e em experimentos com cães. Porém, devido a problemas operacionais, como recursos e complicações como a coagulopatia, a técnica não foi amplamente divulgada e somente por volta da década de 90 voltou a ser utilizada novamente após PCR e em unidades de terapia intensiva neonatal para o tratamento de EHI.<sup>17,18,19</sup>

Ainda existem muitas dúvidas sobre sua efetividade, cuidados e real indicação do uso da hipotermia terapêutica<sup>19</sup> em recém-nascidos com EHI. Diante disso, o presente estudo contribuirá para expor características gerais sobre a hipotermia induzida em recém-nascidos com EHI. Assim, o objetivo do presente estudo é listar características gerais sobre a hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica.

## FONTE DE DADOS

Para alcançar o objetivo do presente estudo, optou-se pelo método da revisão integrativa de literatura, considerando que é o mais abrangente em relação às revisões, pois permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, levando, assim, a uma compreensão completa do fenômeno analisado. A revisão integrativa combina dados da literatura teórica e empírica, abrangendo também uma ampla gama de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias, evidências e análise de problemas metodológicos de um tópico particular.<sup>20</sup>

Para a construção da presente revisão integrativa, foram seguidas seis etapas: 1) identificação do tema ou

questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão.

Desse modo, primeiramente, definiu-se como questão norteadora do estudo: “O procedimento de hipotermia induzida é eficaz? Quais são os cuidados, critérios de inclusão e exclusão dos pacientes aptos a realizar o procedimento de hipotermia induzida?”. Para a busca dos artigos, utilizaram-se termos selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram selecionados os descritores em português “Hipotermia induzida”, “Encefalopatia hipóxico-isquêmica” e “recém-nascido”, sendo que, para o rastreamento dos artigos, o operador booleano “AND” foi utilizado entre estes.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: ser documento do tipo artigo científico com disponibilidade de texto completo; ter sido publicado nos últimos cinco anos (2015-2020); e abordar, de forma central, a temática da hipotermia induzida em recém-nascidos, especificamente em pacientes com o diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquêmica. A investigação exploratória foi realizada no mês de outubro de 2020 por meio de consulta nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico e PubMed/Medline. Excluíram-se as repetições encontradas nas bases de dados e os artigos que não condiziam com o tema proposto.

## SÍNTESE DOS DADOS

Foram identificados, inicialmente, 36 artigos na BVS, 14 na PubMed/Medline e 38 no Google Acadêmico. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, restaram oito artigos na BVS, seis na PubMed/Medline e oito no Google Acadêmico. Ao todo, foram excluídos 66 artigos e selecionados 22. Posteriormente, foi realizada uma leitura seletiva de todos os artigos selecionados.

Durante a análise dos artigos, foram coletadas as seguintes variáveis: critérios de inclusão e exclusão dos pacientes aptos a participar da hipotermia induzida, cuidados realizados durante o procedimento e eficácia do procedimento. Posteriormente, procedeu-se à avaliação e interpretação dos resultados, os quais foram sintetizados e organizados, orientando a discussão e elaboração do documento final.

Apesar de a temática da hipotermia terapêutica ser um tema atual e relevante para o contexto de saúde nacional, a produção científica a respeito do tema ainda é pequena. Dos 22 artigos selecionados, apenas cinco eram produções brasileiras e estavam disponíveis em língua portuguesa. A Espanha foi o país que mais pesquisou sobre a temática, com um total de sete publicações.

Observando o ano de publicação, 2015 e 2018 foram os anos em que ocorreram mais publicações, com um total de nove artigos. Nenhum dos 22 autores esteve presente em mais de um artigo selecionado. Em relação aos periódicos, os *Anais de Pediatria* tiveram cinco dos seus artigos selecionados e o *Jornal de Pediatria*, três.

Dos 22 artigos, 19 citavam os critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção de recém-nascidos aptos a participar da hipotermia induzida. Os critérios de inclusão encontrados foram: o recém-nascido deve possuir mais de 36 semanas de idade gestacional; a hipotermia induzida deve ser iniciada antes do recém-nascido completar 6 horas de vida; ter nascido com índice de Apgar  $\leq 5$  aos 10 minutos de vida; necessidade de reanimação contínua ao nascimento por pelo menos 10 minutos; e possuir peso ao nascer superior a 1.500g, pH inferior a 7,0 na primeira hora de vida com déficit de bases  $\geq 16$  mEq/L. Ao exame físico, deve apresentar clínica de encefalopatia moderada/grave, de preferência confirmada por um neurologista, ou convulsões; possuir alterações no estado de consciência; apresentar convulsões identificadas por um aEEG; hipotonia generalizada ou focal; e reflexos primitivos reduzidos. Em relação aos critérios de inclusão, os resultados encontrados no presente estudo corroboraram o encontrado nos estudos de Azzopardi,<sup>21,22,23</sup> em que se observa que os critérios de inclusão para realizar hipotermia terapêutica são os critérios sugestivos de asfixia.

Sabendo da importância do início do resfriamento corporal o mais precoce possível, algumas exceções devem ser avaliadas. Alguns autores discutem a realização da hipotermia em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 35 semanas, com mais de 6 horas de vida, algumas malformações congênitas, patologias que necessitam de procedimentos cirúrgicos, parada cardiorrespiratória pós-natal e casos de enfarte cerebral.<sup>24,25,26</sup>

Os critérios de exclusão encontrados foram recém-nascidos enquadrados em um dos seguintes

itens: exclusão de acordo com julgamento do neurologista; traçado normal no aEEG; incapacidade de iniciar o resfriamento nas primeiras 6 horas após o nascimento; anomalias cromossômicas e congênitas graves; infecções virais congênitas sistêmicas sintomáticas; infecções bacterianas sistêmicas sintomáticas; diástase hemorrágica; hemorragia intracraniana grave; necessidade de cirurgia nos três primeiros dias de vida; e ausência de vaga nos centros de tratamento. Os resultados encontrados são semelhantes aos critérios de exclusão citados por diversos autores, que na maioria das vezes observaram idade superior a 6 horas de vida, cromossomopatias e malformações congênitas maiores e restrição de crescimento intrauterino,<sup>4,27,28,29,30</sup> houve divergência apenas a respeito do crescimento restrito intrauterino, que não apareceu em nenhum dos 22 estudos como critério de exclusão.

Atualmente, vem-se discutindo sobre realizar a hipotermia induzida em recém-nascidos entre 32 e 36 semanas, porém o resfriamento é realizado apenas na cabeça, e a temperatura corporal deve ser mantida entre 36,1-37°C, já que o resfriamento completo pode levar o paciente a apresentar um quadro de hipotermia.<sup>31</sup>

Em relação aos cuidados com o recém-nascido durante o resfriamento, 14 artigos abordavam os seguintes cuidados: monitorizar a temperatura cutânea, retal e esofágica continuamente; verificar a integridade da pele e realizar mudanças de decúbito frequentemente; manter a manta da hipotermia seca; ficar atento à oximetria de pulso, já que a mesma pode não ser fidedigna; realizar gasometria arterial, glicemia, níveis de lactato; monitorar líquidos, eletrólitos, nutrição/renal/gaстрintestinal; monitorizar células sanguíneas, doenças infecciosas, aEEG e/ou EEG completo de 20 derivações; realizar ressonância magnética nas primeiras 24 horas de resfriamento; manter sedação adequada; realizar acesso vascular central antes do início da hipotermia; fazer monitoração hemodinâmica; observar cuidados gerais com a estabilização do recém-nascido; preparar o material antes de dar início ao procedimento; administrar o tratamento médico em todas as suas fases; e oferecer apoio emocional à família. Após 7-10 dias da realização do procedimento, deve-se realizar uma ressonância magnética do encéfalo para detectar lesões cerebrais.

Em um estudo de metanálise realizado por Procianoy,<sup>32</sup> os cuidados ao recém-nascido durante a hipotermia foram semelhantes aos encontrados no presente estudo. Houve divergência em alguns aspectos, como a monitorização da temperatura, que em seu estudo recomendava apenas a monitorização da pele e esofágica a cada hora nas primeiras 12 horas e depois de 4 em 4 horas, sinais vitais a cada 15 minutos por 4 horas, a cada hora por 8 horas e cada 2 horas até o final do esfriamento. No presente estudo, não foram encontrados detalhes a respeito da frequência da monitorização dos sinais vitais. Gasometria arterial e monitorização de células sanguíneas, bem como os demais exames laboratoriais, devem ser realizados no início do procedimento e posteriormente com 24, 48 e 72 horas. O recém-nascido deverá permanecer apenas com fralda em incubadora aberta ou fechada desligada, com todas as fontes de calor desligadas. O exame físico e a avaliação das respostas a estímulos, esforço respiratório, movimentos espontâneos devem ser realizados diariamente. Também deve-se realizar diariamente a medição do perímetro cefálico e ficar atento para a presença de convulsões clínicas em crianças não sedadas, e quando estiverem sedadas, é necessário a monitorização com aEEG.<sup>32</sup>

De acordo com os resultados encontrados, o resfriamento deve ter a duração de 72 horas de hipotermia terapêutica e reaquecimento. O objetivo do resfriamento deve ser alcançar temperatura esofágica-alvo de 33,5°C (33 a 34°C), com intervalo aceitável de 32,5° a 34,5°C. Duas técnicas foram encontradas: hipotermia seletiva da cabeça a 34,5°C e a corporal total a 33,5°C. Temperaturas inferiores a 32°C são menos neuroprotetoras e abaixo de 30°C há efeitos adversos sistêmicos graves.

Estudos randomizados e ensaios clínicos demonstram que a hipotermia induzida (33,5°C a 34,5°C), quando iniciada na janela de 6 horas após o nascimento de recém-nascidos a termo asfíxiados, apresenta benefícios e atua reduzindo a mortalidade e atraso do neurodesenvolvimento, avaliado pela escala Bayley no acompanhamento aos 18 meses de vida. Observou-se que, quando há protocolos bem-organizados para a indicação da hipotermia induzida e reaquecimento adequado, obtêm-se melhores resultados.<sup>10,22</sup>

A hipotermia seletiva da cabeça é realizada utilizando um capacete, e a hipotermia corporal total,

um colchão térmico em que o recém-nascido deve ser acomodado. A temperatura do colchão deve ser regulada com um aparelho de servocontrole para mais ou para menos, de acordo com a temperatura do paciente.<sup>9,11</sup>

Durante o processo de reaquecimento, o recém-nascido é reaquecido 0,5°C a cada 2 horas até alcançar 36,5°C, devendo o procedimento ter a duração de cerca de 10 horas. Durante esse período, se o paciente vier a se enquadrar em qualquer critério de exclusão ou sofrer eventos adversos graves, ele deve ser reaquecido. Os resultados encontrados diferem do mencionado por Procianoy,<sup>32</sup> em que ele recomenda que, independentemente da evolução clínica, deve ocorrer a um ritmo de 0,1-0,4°C/h até 36,5°C de temperatura retal, o que pode ser feito manualmente, quando se deve aumentar passo a passo a temperatura-alvo em 0,1-0,2°C a cada 30 minutos, ou utilizando o algoritmo de reaquecimento automático do Criticool, que reaquece 0,2°C a cada 30 minutos de forma automática, e que pode ser interrompido para manual em qualquer ponto.

Frente aos resultados encontrados em relação à eficácia do procedimento, 14 artigos concluíram que a hipotermia induzida apresenta benefícios, porém sua aplicação depende de protocolo institucional e treinamento das equipes com foco nas potenciais complicações. Apresenta-se eficaz na redução da morbimortalidade em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica, redução na presença de deficiência motora e cognitiva na infância, redução de sequelas neurológicas, melhora do cuidado inicial do recém-nascido, ajuda no controle de alterações do metabolismo ácido-básico, do metabolismo dos carboidratos, do sódio e, principalmente, dos distúrbios da coagulação como os fenômenos mais graves associados, melhora a sobrevivência e o desenvolvimento neurológico tanto nos bebês com encefalopatia moderada quanto severa. Qualquer modalidade, seja seletiva ou total, é eficiente.

Os resultados encontrados no presente estudo corroboram seis ensaios clínicos randomizados em bebês com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave,<sup>9,10,11,37,38,39</sup> em que a hipotermia foi associada a uma redução na mortalidade e incapacidade na infância e tem sido amplamente adotada pela comunidade neonatal.<sup>40,41</sup>

Segundo dados do Interfisio, através de estudos randomizados, a técnica de hipotermia se comprovou eficaz e enfatizou a importância do

acompanhamento dos bebês até os 18 meses de vida, sendo essencial para se ter informações profundas a respeito do desenvolvimento neuropsicomotor dos recém-nascidos submetidos ao procedimento, a fim de comprovar a veracidade do tratamento da EHI por hipotermia neuroprotetora.<sup>5,33,42</sup>

Hoje, sabe-se que a hipotermia terapêutica reduz significativamente a morbimortalidade para muitos recém-nascidos asfixiados. Apesar das vantagens que o uso da mesma traz, ainda restam 40% de morte ou incapacidade grave nos RN com encefalopatia moderada a grave tratados com hipotermia.<sup>5,33,42</sup> Com isso, enfatiza-se e justifica-se a importância de que se invista na investigação de outras terapêuticas neuroprotetoras complementares à hipotermia e se realize continuamente a avaliação da segurança e efetividade dos protocolos já existentes aplicados em centros de referência.

## CONCLUSÃO

Uma forma de tornar a terapia mais acessível e amplamente utilizada poderia ser a adoção de modalidades mais simples de hipotermia terapêutica. Isso pode envolver o desenvolvimento de dispositivos mais acessíveis e fáceis de usar, que não exijam infraestrutura sofisticada para sua aplicação. Por exemplo, sistemas de resfriamento simples e portáteis, que possam ser operados por profissionais de saúde com treinamento básico, poderiam permitir que a hipotermia terapêutica fosse aplicada em uma variedade de configurações, incluindo unidades de saúde em áreas remotas.

Além disso, programas de capacitação e educação para profissionais de saúde em todo o país poderiam ajudar a aumentar o conhecimento sobre a hipotermia terapêutica e sua implementação adequada. Isso poderia ser feito por meio de *workshops*, cursos *on-line* e material educativo acessível, adaptado às necessidades e recursos locais.

Em suma, enfatizar a importância da hipotermia terapêutica e buscar formas de torná-la mais acessível e simples de implementar pode contribuir significativamente para melhorar os resultados de saúde de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica em todo o Brasil.

As limitações desta pesquisa estão relacionadas à coleta de dados nos bancos de dados, uma vez que algumas informações podem ter sido interpretadas de forma equivocada, o que pode ter influenciado os

resultados apresentados. No entanto, tais limitações não invalidam os achados encontrados e indicam a necessidade de pesquisas futuras sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

- Coherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual de Neonatologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan; 2015.
- Gluckman PD, Pinal C, Gunn A. The newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Seminars in fetal e Neonatol.* 2001; 6(2):109-120.
- Levene M, Evans D. In: hypoxic-ischaemic brain injury. [book auth.] Rennie JM. *Robertson's Textbook of Neonatology*. 5 ed. Elsevier; 2005.
- Gluckman PD, Pinal C. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Seminars in neonatology* 2001; 6(2):109-120.
- Graça AM, Sampaio I, Moniz C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxicoisquêmica. *Nascer e Crescer* 2011; 20(3):158-164.
- Drury P, Bennet L, Gunn A. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 5:287-292.
- Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther.* 2006; 28(9):1353-1365.
- Shankaran S, Pappas A, Laptook A. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008; 122:791-798.
- Shankaran S. *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353:1574.
- Gluckman PD. *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365:663-670.
- Azzopardi DV *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361:1349-58.
- Jacobs S. *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst.* 2007; 4.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161:951.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy are we there yet? *BMC Pediatr.* 2007; 7:30.
- Edwards AD. *et al.* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340: 363.
- Graça A. *et al.* Hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipoxico-isquêmica neonatal consenso nacional. *Secção de Neonatologia SPP*; 2012.
- Rodrigues JHS. *et al.* Benefits in neuronal injury prevention after cardiopulmonary arrest (CPR) using the hypothermia therapy: a brief review. *Research gate* 2015; 6(2):1774-1785.
- Raman R. Hypothermia for brain protection and resuscitation. *Cur Opin Anaesthesiol.* 2006; 19(5):487-491.
- Leite PNM. *et al.* Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa. *Revista Enfermagem UERJ* 2020; 28:e42281. doi:https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.42281.
- Whittemore R, Knaff K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs.* 2005; 52(5):546-530.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008; 17(4):758-764.
- Azzopardi DV. *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Eng J Med.* 2009; 361(14):1349-1358.
- Azzopardi DV. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Earl Hum Dev.* 2010; 86:345-350.
- Eicher DJ. *et al.* Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005; 32:11-17.
- US National Institute of Health. Pilot study of head cooling in preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614744>. Acesso em: 17 out. 2020.
- Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol.* 2008; 35(4):749-769.
- Roka A., Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Ear Hum Dev.* 2010; 86:361-367.
- Edwards AD. *et al.* Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commum* 1995; 106(3):1193-1199.
- Sarkar S., Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(5):270-275.
- Hoehn T. *et al.* Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal care units. *Resuscitation* 2008; 78:7-12.
- US National Institutes of Health. Late hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. Apr. 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614744>. Acesso em: 17 out. 2020.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipotermia terapêutica. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/hipotermia-terapeutica.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/hipotermia-terapeutica.pdf). Acesso em: 17 out. 2020.
- Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2015; 91:78-83.
- Tagin MA *et al.* Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166:558-566.
- Edwards AD *et al.* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340-363. doi: 10.1136/bmj.c363
- Shankaran S *et al.* Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012; 160:567-572.
- Zhou WH *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010; 157(3):367-372.
- Simbruner G *et al.* Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126(4):771-778.
- Jacobs SE *et al.* Whole-Body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(8):692-700.
- Shankaran S. *et al.* Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366(22):2085-2092.
- Azzopardi D *et al.* Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371(2):140-149.
- Interfisio. Uso da hipotermia neuroprotetora na encefalopatia hipóxico-isquêmica. Disponível em: <https://interfisio.com.br/uso-da-hipotermia-neuroprotetora-na-encefalopatiahipoxicoisquemica/>. Acesso em: 21 out. 2020.
- Da Silva EJC, Ferreira MER, Zaeyen EJB *et al.* Hipotermia terapêutica em um centro de referência terciário do Rio de Janeiro. *Curr Pediatr Rep.* 2023; 11:61-68.