

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

---

R696a Rodrigues, Ana Luíza Ribeiro, 1999 -

Análise da mortalidade em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à terapia de hipotermia / Ana Luíza Ribeiro Rodrigues e Syria Beatriz Portela Darub ; orientador: Prof. Dr. Francisco Naildo Leitão Cardoso e coorientador: Prof. Dr. Mauro José de Deus Moraes. – 2023.  
27 f. :il; 30cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Curso de Medicina, Rio Branco, 2023.  
Inclui referências bibliográficas.

1. Doenças mamárias. 2. Aleitamento materno. 3. Puerpério. I. Darub, Syria Beatriz Portela . II. Cardoso, Francisco Naildo Leitão (orientador). III. Moraes, Mauro José de Deus (coorientador). IV. Título.

---

CDD 610

Bibliotecário: Uéilton Nascimento Torres CRB-11º/1074.

ANA LUÍZA RIBEIRO RODRIGUES  
SYRIA BEATRIZ DARUB PORTELA

**ANÁLISE DA MORTALIDADE EM RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA  
HIPÓXICO-ISQUÊMICA SUBMETIDOS À TERAPIA DE HIPOTERMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito obrigatório  
para obtenção de título em Bacharel de  
Medicina pela Universidade Federal do  
Acre.

Orientadores: Prof. Dr. Francisco Naildo  
Leitão Cardoso e Prof. Dr. Mauro José  
de Deus Morais.

Rio Branco  
2023

## **MORTALIDADE EM RECÉM-NASCIDOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA SUBMETIDOS À TERAPIA DE HIPOTERMIA:**

Ana Luíza Ribeiro **RODRIGUES**<sup>1,4</sup>, Syria Beatriz Portela **DARUB**<sup>1,4</sup>, Renan Ferreira **AMORIM**<sup>2,4</sup>, Jarine Camilo Landim **NASSERALA**<sup>3,4</sup>, Mauro José de Deus **MORAIS**<sup>4</sup>, Francisco Naildo Cardoso **LEITÃO**<sup>4</sup>.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil;
2. Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UNINORTE (UNINORTE), Rio Branco, AC, Brasil;
3. Hospital do Rim, Rio Branco, AC, Brasil.
4. Laboratório Multidisciplinar de Estudos e Escrita Científica em Ciências da Saúde (LaMEECCS) da Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil.

### **Síntese dos autores**

#### **Por que este estudo foi feito?**

Este estudo foi feito com o intuito de analisar a mortalidade em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à terapia de hipotermia e assim contribuir com a saúde pública.

#### **O que os pesquisadores fizeram e encontraram?**

Foi realizada uma busca ativa nas plataformas mais robustas de literatura em ciências, com o objetivo de analisar a mortalidade em recém nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica após terapia de hipotermia. Neste trabalho, os 17 artigos selecionados instituíram resfriamento nos neonatos acometidos e avaliaram a mortalidade após a terapia. Evidenciou-se que a terapia de hipotermia possui papel importante na redução da mortalidade neonatal.

#### **O que essas descobertas significam?**

São informações importantes para o estabelecimento da terapia de hipotermia em nível global, além de possibilitar instituir protocolos bem elucidados para o resfriamento desses neonatos, impactando na redução de sequelas neurológicas, além de diminuir mortalidade infantil.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma condição de hipoperfusão tecidual significativa e diminuição de oxigênio ofertado aos tecidos decorrentes das mais diversas etiologias. Quando há diminuição da pressão arterial de oxigênio, ocorre mudança do padrão aeróbio para um padrão de anaerobiose, culminando nas mais diversas manifestações orgânicas, incluindo um grande espectro de doenças neurológicas, além de ser grande causa de morte em recém-nascidos. A terapia de hipotermia surge nesse cenário como terapêutica para redução de dano neurológico, além de ser considerada uma alternativa para aumento de sobrevivência dos pacientes acometidos. **OBJETIVO:** Analisar mortalidade em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à terapia de hipotermia nos anos de 2013 a 2023. **MÉTODO:** Estudo de Revisão Sistemática sem metanálise baseada no protocolo PRISMA, a partir das mais robustas e confiáveis bases de literatura em ciências da saúde. Ressaltamos que em meados do mês maio deste ano, esta Revisão foi submetida na Plataforma PROSPERO sob o número 426646, para evitar duplicidade e plágio científico. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos de acesso livre; (2) realizados entre os anos de 2013 a 2023; (3) que tenham como temática a avaliação da mortalidade em recém nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à terapia de hipotermia até 6h após o nascimento. **RESULTADOS:** Dos 492 artigos encontrados, 17 cumpriram os critérios de inclusão. Critérios como idade gestacional maior ou igual a 37 semanas e peso ao nascer superior a 1800g, além de hipotermia terapêutica em até 6h após o nascimento do lactente com EHI moderada a grave contribuem na diminuição da mortalidade e sequelas neurológicas desse grupo. **CONCLUSÃO:** A hipotermia terapêutica contribui para a redução da mortalidade de recém nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

**Descritores:** Hypothermia, Neonatal, Hypoxic, Encephalopathy, Mortality.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Hypoxic-ischemic encephalopathy is a condition of significant tissue hypoperfusion and decreased oxygen offered to tissues due to various etiologies. When there is a decrease in arterial oxygen pressure, a shift from an aerobic to an anaerobic pattern occurs, culminating in several organic manifestations, including a wide spectrum of neurological diseases, besides being a major cause of death in newborns. Hypothermia therapy appears in this scenario as a therapy to reduce neurological damage, besides being considered an alternative for increased survival of these affected patients. **OBJECTIVE:** To analyze mortality in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy submitted to hypothermia therapy from 2013 to 2023. **METHODS:** Systematic Review Study without meta-analysis based on the PRISMA protocol, from the most robust and reliable literature bases in health sciences. We emphasize that in mid-February of this year, this Review was submitted on the PROSPERO Platform under number 426646, to avoid duplicity and scientific plagiarism. The inclusion criteria were: (1) open access articles; (2) conducted between 2013 and 2023; (3) that have as their theme the evaluation of mortality in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing hypothermia therapy up to 6 h after birth. **RESULTS:** Of the 492 articles found, 17 met the inclusion criteria. Criteria such as gestational age greater than or equal to 37 weeks and birth weight greater than 1800g, in addition to therapeutic hypothermia within 6 hours after the birth of the infant with hypoxic-ischemic encephalopathy moderate to severe contribute to decreased mortality and neurological sequelae in this group. **CONCLUSION:** therapeutic hypothermia contributes to the reduction of mortality of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.

**KEYWORDS:** Hypothermia, Neonatal, Hypoxia, Encephalopathy, Mortality.

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome clínica neonatal provocada pela redução da oxigenação sanguínea, gerando hipóxia, associada à baixa e progressiva hipoperfusão tecidual, culminando em isquemia, que pode ocorrer como complicação à asfixia perinatal grave. Oferecer uma adequada quantidade de oxigênio aos tecidos é fundamental para o funcionamento celular. Quando a pressão de perfusão se torna insuficiente, a síndrome desencadeia uma série de alterações bioquímicas, biofísicas e fisiológicas, entre essas as manifestações neurológicas mais preocupantes.

Em países desenvolvidos, a asfixia neonatal afeta 3 a 5 em cada 1000 nascidos vivos, evoluindo para severidade em aproximadamente 1:1000, causando óbito em 10-60% dos afetados, além de gerar graves sequelas (KURINCZUK et al., 2010). A asfixia perinatal tem sido relatada em 9,7% das gestações de alto risco, com uma incidência de 31% de associação conjunta com encefalopatia hipóxico-isquêmica, além de ser a causa mais frequentemente envolvida no desenvolvimento da paralisia cerebral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No Brasil, é considerada uma das principais causas de mortalidade neonatal (PEDROSA et al., 2005), ainda que os dados sejam escassos. Estima-se que cerca de 15 recém-nascidos morrem, todos os dias, decorrente de asfixia perinatal (PEREZ et al., 2017). Ao delinear a Região Norte, segundo o IBGE, as diferenças regionais influenciam não apenas o acesso aos serviços de saúde, como também o aumento na mortalidade dessas crianças, estando a Região Norte dentre as com maior precariedade e, por conseguinte, com mais óbitos.

Nesse ínterim, surge a terapia de hipotermia como alternativa de neuroproteção na infância, sendo iniciada cerca de 6h após o nascimento, servindo como suporte para manutenção da perfusão cerebral (ARAÚJO et al., 2008). Todavia, embora haja avanço nas pesquisas acerca do tema, há pouca elucidação sobre a instituição de protocolos bem delimitados e sobre a redução na mortalidade desses recém-nascidos (SILVEIRA, PROCIANOY, 2001), o que dificulta estimar com

grande legitimidade o impacto global na redução dos óbitos, além de acentuar as diferenças regionais e o acesso precário à saúde de áreas menos privilegiadas.

Portanto, objetiva-se verificar a relação entre redução da mortalidade em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica após iniciação com terapia de hipotermia, estimando também o impacto no prognóstico desses neonatos afetados, como redução de sequelas e danos neurológicos graves.

## **MÉTODO**

### **Tipo de estudo**

Estudo de Revisão Sistemática sem Metanálise conduzido conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

O estudo foi norteado pela pergunta estruturada: “A mortalidade em recém nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica foi reduzida, após a implementação de hipotermia terapêutica?”. Foi utilizado o seguinte acrônimo: população de interesse ou problema de saúde (P): encefalopatia hipóxico-isquêmica; intervenção (I): hipotermia terapêutica; comparador (C): não se aplica; outcome (O): redução de mortalidade; e study (S): estudos que seguem os critérios de elegibilidade.

Em maio de 2023, foi realizada a submissão na Base de Protocolos de Revisões Sistemáticas PROSPERO, sob o número 426646, para evitar duplicidade involuntária e reduzir o risco de viés de relato seletivo de desfecho.

### **Estratégia de busca**

Esta é uma pesquisa sistemática de todos os artigos publicados nas bases National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science e LILACS, por palavras-chave obtidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS. Na Pubmed, foi realizada busca pelos descritores: *Hypothermia AND Neonatal AND Hypoxic AND Encephalopathy AND Mortality* em “Todos os campos”, adicionando os filtros de: Free full text + timeline (2013-2023) + Humans. Na Web of Science, utilizou-se os mesmos descritores, com filtros de: acesso aberto + timeline (2013-2023). Na BVS, a busca foi com os mesmos descritores, adicionando: Texto Completo + timeline (2013-2023) + Humans. Na LILACS, a busca foi realizada apenas com os três primeiros descritores, por título, resumo e assunto.



## **Estratégia de seleção**

Para a seleção dos artigos, as seguintes etapas foram seguidas: (I) busca de artigos nas bases de dados; (II) leitura de títulos e resumos, com análise de acordo com os critérios de elegibilidade e; (III) análise de texto completo dos trabalhos, sendo incluídos na revisão sistemática apenas aqueles que obedecessem a todos os critérios de inclusão e não possuíssem nenhum dos critérios de exclusão.

## **Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão serão: (1) artigos de acesso livre; (2) de pesquisa e revisão; (3) realizados entre os anos de 2013 a 2023; (4) que tenham como temática a avaliação da mortalidade em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica submetidos à terapia de hipotermia até 6h após o nascimento.

## **Critérios de exclusão**

Como critério de exclusão, serão: (1) artigos de outra base de dados ou de edição especial; (2) população que não incluía recém-nascidos; (3) terapias que não tenham ligação direta à temática (como colchões de resfriamento e exames de imagem); (4) artigos duplicados; (5) artigos que não diferencie condição clínica do paciente após instituição da terapia e (6) artigos que não avaliem mortalidade.

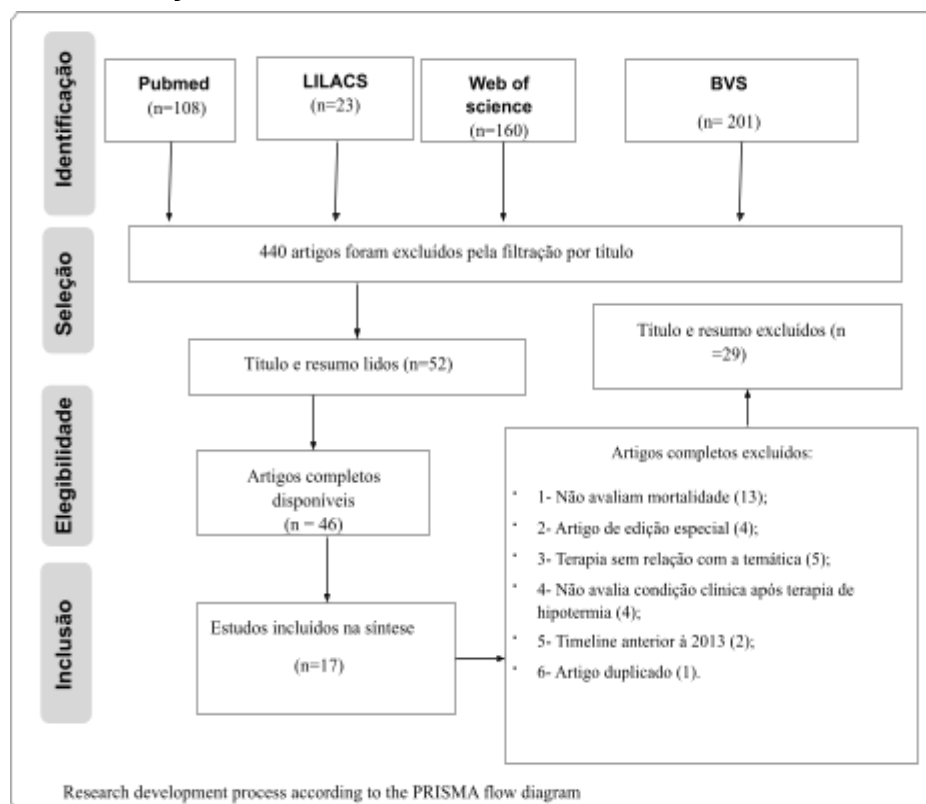
## **Aspectos Legais e éticos**

Por se tratar de uma revisão sistemática, a partir de artigos publicados, não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP), entretanto, foi integralmente respeitado de acordo com o que se preconiza a resolução 466/2012 e suas prerrogativas institucionais.

## RESULTADOS

As buscas foram realizadas nas bases *Pubmed*, *Biblioteca Virtual em saúde (BVS)*, *Web of Science* e *Lilacs* resultaram em 492 artigos. O principal motivo de exclusão na filtragem por título foi o foco em outros assuntos, (terapias que não sejam a terapia de hipotermia, adultos, exame de imagem, colchões de resfriamento, entre outros). Excluiu-se 1 artigo por duplicidade. O fluxograma abaixo demonstra cada etapa da inclusão dos artigos (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da estratégia de busca e seleção de artigos de acordo com a recomendação do PRISMA.



Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

Após filtração por leitura de títulos, 53 artigos passaram para leitura do resumo. Nesta etapa, artigos foram excluídos principalmente por não avaliar mortalidade após terapêutica (n=13), artigo de revisão ou edição especial (n=4), terapia sem relação com a temática (n=5), não avaliar condição clínica do paciente (n=4), timeline anterior a 2013 (n=2) e artigo duplicado (n=1).

Ao final da coleta, foram selecionados 17 artigos para leitura na íntegra.

### **Características dos estudos**

Os 17 estudos incluídos nesta revisão estão sistematizados na tabela 1 com amostra, objetivo e resultados.

Dos artigos incluídos, seis foram estudos de revisão sistemática<sup>7,11,15,16,19,20</sup>, quatro foram análises retrospectivas<sup>13,14,21,23</sup>, outros quatro foram estudos prospectivos<sup>8,9,10,17</sup>, dois estudos descritivos retrospectivos<sup>12,18</sup> e um estudo observacional retrospectivo<sup>22</sup>.

Embora haja um número frequente de revisões sistemáticas, há, cada vez mais, crescimento no número de estudos observacionais, como os de caso controle, coorte e prospectivo. Dessa forma, estudos que avaliam sequelas neurológicas após terapia de hipotermia (TH), mas não sobre redução de mortalidade foram excluídos. Também, terapias hormonais ou exames de imagem como preditores de prognóstico clínico foram descartados. Além disso, relatos de casos que não avaliavam sobrevida após TH foram desqualificados.

A realização do estudo ocorreu em um período entre 2013 a 2023. Todos os artigos que foram incluídos tinham como amostra pacientes com encefalopatia moderada a grave que foram submetidos à TH até 6 horas de vida, embora um deles aborda especificamente o resfriamento no centro cirúrgico (SHIPLEY, 2022), enquanto outro aborda sequelas neurológicas como convulsões, surdez e cegueira (DEBILLON, 2018).

Dos 17 artigos avaliados, apenas dois afirmam ter poucas evidências na redução de mortalidade e aumento nas reações adversas associadas à hipotermia terapêutica<sup>20,22</sup>.

Apenas cinco<sup>11,12,16,18,19</sup> dos 19 estudos incluídos foram realizados em países em desenvolvimento, como Índia, Brasil, África do Sul e Etiópia, evidenciando a desigualdade ao acesso à saúde em um contexto global.

Natarajan (2013), estabeleceu-se como temperatura ideal de resfriamento, definida como janela terapêutica, valores entre 33°C e 34°C, evidenciando que temperaturas fora deste intervalo possuem significância negativa quanto ao prognóstico neonatal.

**Tabela 1.** Fichamento da literatura encontrada nas bases de dados, sobre hipotermia terapêutica em RN com EHI.

| AUTOR/ANO                       | PRINCIPAIS RESULTADOS  |
|---------------------------------|--|
| Mathew et al., 2022.            | Através de uma revisão sistemática com metanálise, nas plataformas Medline, Biblioteca Cochrane, Embase, LIVIVO, Web of Science, Scopus, CINAHL, registros de estudos principais e literatura cinza, durante o ano de 2021 e 2022, incluindo RCTs envolvendo recém-nascidos com idade gestacional $\geq 35$ semanas com asfixia perinatal e encefalopatia, que receberam TH com temperatura $\leq 34^{\circ}\text{C}$ . Dessa forma, a análise da tendência indica que a realização da TH tem papel importante na redução da mortalidade infantil.   |
| Jacobs, Susan et al., 2013.     | Foram incluídos 11 ensaios clínicos e randomizados nesse estudo, compreendendo 1.505 com hipóxia neonatal. A mortalidade reduziu em aproximadamente 30 por cento nesses recém-nascidos, e os benefícios no resfriamento e na sobrevida superaram os colaterais.  |
| Laptook, Abade R. et al., 2017. | 21 Centros de Pesquisa Neonatal dos EUA foram avaliados entre 2008 a 2016, com inclusão de lactentes acima de 36 semanas de idade gestacional. A TH mostrou redução de até 76 por cento de mortalidade em relação aos neonatos com EHI que não foram beneficiados pela terapêutica. Lactentes hipotérmicos eram em maioria do sexo masculino e a termo, demonstrando também a redução de sequelas neurológicas em 64% dos pacientes.   |
| Shankaran, Seetha et al., 2016. | Através do protocolo NICHD Neonatal Research Network (NRN) de hipotermia de corpo inteiro para neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica, foi comparado em relação à neuroproteção contra hipotermia. Artigos de 10 anos foram descritos avaliando biomarcadores clínicos, genéticos e bioquímicos. Ao avaliar função cognitiva e redução de mortalidade, o grupo resfriado apresentou redução em 15% no número dos óbitos em relação ao grupo controle. Após seguimento clínico, com 24 e 48 h de intervenção do estudo, os lactentes do grupo resfriado com hipotermia apresentaram diminuição da gravidade no caso de HIE em relação ao grupo não resfriado. A persistência de HIE grave em 72 h foi fator importante para óbito e lesão cerebral nos neonatos. |
| Abate, Biruk B. et al., 2021.   | Um total de 28 ensaios clínicos randomizados com uma amostra total de 3592 pacientes, sendo 1832 hipotérmicos e 1760 neonatos não-hipotérmicos, com encefalopatia hipóxico-isquêmica foram utilizados para a análise. A análise do subgrupo conseguiu diferenciar a HT em países de renda alta, média, média-baixa e baixa, além de comparar os métodos de resfriamento da cabeça do neonato e os de corpo inteiro. Constatou-se que os métodos são equivalentes quanto à redução da mortalidade, e que países de renda baixa são os que mais se beneficiam da terapêutica.  |
| Kumar, Chanchal. et al., 2019   | Evidências segundo a Indian Neonatal Collaborative (INC), uma rede de 28 unidades neonatais na Índia, por meio de uma Coorte retrospectiva, conseguiu-se avaliar participantes são pré-termo tardio (34-36 semanas) e termo (37-42 semanas) com EHI moderada a grave durante os anos de 2018 a 2019. De 352 bebês submetidos à terapia, a sobrevida até a alta entre lactentes com EHI moderada ou grave foi de 82%. Outros fatores, como a EHI grave, a exigência de epinefrina durante a ressuscitação e uso de HPPN diminuíram as chances de sobrevivência desses neonatos.   |
| Debilon, Thierry et al., 2018.  | A hipotermia terapêutica (HT) melhora com o desfecho de sobrevida e desenvolvimento de lactentes com encefalopatia hipóxico-isquêmica, reduzindo a mortalidade ou a incapacidade importante do neurodesenvolvimento aos 18 % 0,68 meses de idade com uma razão de risco (RR) de 0,75. Como desfecho durante a primeira infância, 10-12% irão desenvolver epilepsia pós-neonatal, 9% terão perda auditiva ou surdez e 26% visão prejudicada ou cegueira.  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Rao, Rakesh et al., 2016.           | Trinta e um neonatos prematuros e 32 a termo foram identificados. Complicações terapêuticas associadas à hipotermia foram observadas em 90% dos prematuros e 81,3% dos nascidos a termo. Nos prematuros, a hiperglicemia (58,1% vs 31,3%) e o reaquecimento antes da conclusão da hipotermia terapêutica (19,4% vs 0,0%) foram mais prováveis em comparação com os recém-nascidos a termo. Os óbitos ocorreram no grupo pré-termo (12,9% vs 0%). A neuroimagem mostrou a presença de lesão em 80,6% dos prematuros e 59,4% dos nascidos a termo, sem diferenças na gravidade da lesão. Foi demonstrado que uso de HT permanece viável, porém, os riscos de mortalidade e efeitos colaterais preconizam cautela para o uso de hipotermia terapêutica em neonatos pré-termos.   |
| Natarajan, Girija et al., 2018.     | Seis ensaios clínicos randomizados de HT a 33,0°C a 34,0°C por 72 horas para encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) neonatal moderada ou grave demonstraram diminuição da morte ou incapacidade até os 24 meses de idade. Essa neuroproteção continua até a infância. A taxa de morte ou incapacidade no grupo resfriado variou de 44% a 55% nesses ensaios clínicos. No mais recente ensaio clínico randomizado do Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network de resfriamento padrão de 33,0 ° C a 34,0 ° C por 72 horas em comparação com resfriamento mais profundo ou mais longo, a taxa de morte ou incapacidade no grupo de cuidados habituais após EHI neonatal moderada ou grave foi de 29%. Essa menor taxa pode ser devida a menos lactentes com EHI grave no estudo recente, menor acuidade dos recém-nascidos e início mais precoce do resfriamento. |
| Silveira, Rita et al., 2015.        | Indica-se o início da hipotermia terapêutica até seis horas após o nascimento, pois estudos evidenciaram que essa é a janela terapêutica da agressão hipóxico e isquêmica. A hipotermia deve ser mantida por 72 horas com rigorosa monitoração da temperatura corporal do recém-nascido. A hipotermia tem sido efetiva em reduzir sequelas neurológicas, principalmente em recém-nascidos de termo ou próximo do termo com encefalopatia hipóxico isquêmica moderada e em melhorar o prognóstico em longo prazo dos recém-nascidos com EHI.   |
| Tsuda, Kennosuke et al., 2017.      | De 485 recém-nascidos resfriados, 96,5% tinham >36 semanas de gestação e 99,4% pesavam >1.800g. Acidose grave estava presente em 68,9% e 96,7% necessitaram de ressuscitação por > 10 min. A encefalopatia no estágio II/III foi evidente em 88,3%. Presença de hipotonia, convulsões e eletroencefalograma de amplitude integrada anormal foram observados na maioria dos demais. A mortalidade intra-hospitalar foi de 2,7%, e 90,7% tiveram alta para casa. A taxa de mortalidade de neonatos resfriados foi significativamente menor do que a relatada em estudos anteriores.   |
| Nakwa, Firdose et al., 2022.        | A asfíxia intraparto foi diagnosticada em 856 recém-nascidos, sendo três sem status de EHI registrado; 30% (258/853) tiveram EHI leve e 595/853 (69%) com EHI moderada a grave. A mortalidade geral em recém-nascidos com EHI moderada a grave foi de 29% e 17% naqueles que foram resfriados. O resfriamento não foi oferecido a todos os recém-nascidos principalmente devido à condição clínica grave, indisponibilidade de equipamentos e atraso na apresentação, dificultando a avaliação do impacto geral dessa intervenção.  |
| Amboiram, Prakash. et al., 2022.    | As evidências de HT para asfíxia perinatal têm sido benéficas. Não é recomendado inibir uma intervenção importante para neonatos afetados em países de baixa e média renda. Entretanto, a HT deve ser realizada apenas em centros com infraestrutura, experiência e mão de obra apropriadas. As unidades de saúde que realizam partos sem infraestrutura adequada devem considerar a transferência precoce de bebês com asfíxia para centros com instalações para HT.   |
| Diggikar, Shivashanka et al., 2022. | Embora haja evidências suficientes em LMIC favorecendo o resfriamento para a redução da mortalidade e melhoria dos resultados do neurodesenvolvimento, esses estudos não dispõem de um protocolo para termos de método de resfriamento, de ferramentas para avaliar os resultados do desenvolvimento, idade na avaliação e variabilidade nas ferramentas de neuroimagem e produção de relatórios.   |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Shiple, Lara et al., 2022. | O nascimento em um CC foi associado a uma melhor sobrevida sem convulsões, e mortalidade semelhante. Quase metade dos bebês do Reino Unido com encefalopatia hipóxico isquêmica (EHI) nasceram em um ambiente sem disponibilidade de resfriamento precoce, o que foi associado a tratamento hipotérmico abaixo do ideal e redução da sobrevida livre de crises. É destacado a necessidade de considerar o fornecimento de HT ativo em hospitais não CC antes da transferência para centros com maior infraestrutura.  |
| Xu, Eh et al., 2020.       | Um total de 2.187 recém-nascidos foram admitidos para EHI, sendo 52% foram tratados com hipotermia e 40% desenvolveram resultado adverso. Gravidade inicial da encefalopatia, hipotensão tratada com inotrópicos e insuficiência renal foram significativamente associados a um risco aumentado de morte e/ou lesão cerebral.   |
| Yieh, Leah et al., 2022    | Um total de 1.364 bebês preencheram os critérios de inclusão para EHI leve de 2010 a 2018. A proporção de bebês com EHI leve que receberam HT aumentou de 46% em 2010 para 79% em 2018. O uso de HT aumentou ao longo do tempo para bebês com EHI leve, apesar da falta de estudos baseados em evidências. A mortalidade geral é baixa nesta população vulnerável, mas a morbidade da doença e a utilização de recursos durante a hospitalização inicial são significativas. Os benefícios e riscos de HT em resultados de neurodesenvolvimento de longo prazo permanecem obscuros. |

### Países em que os dados foram analisados

A população dentre os artigos encontrados envolveu vários países do mundo, o que predispõe uma maior qualidade à revisão sistemática. Sendo assim, seis deles foram analisados nos Estados Unidos<sup>7,9,10,14,15,23</sup>; um no Brasil<sup>16</sup>; um no Japão<sup>17</sup>; dois na Índia<sup>19,12</sup>; três no Reino Unido<sup>8,20,21</sup>; um no Canadá<sup>22</sup>; um na Etiópia<sup>11</sup>; um África do Sul<sup>18</sup>; e um na França<sup>13</sup>.

## DISCUSSÃO

Levando em consideração que a incidência da encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos é elevada em vários países do mundo, demonstrando que, por muitas vezes, há a influência de fatores sociais e ambientais que influenciam no prognóstico e mortalidade desses, surge a terapia de hipotermia como terapêutica para redução de mortalidade e dano neurológico infantil. Foram analisados artigos realizados em vários países, estados e cidades. A mortalidade desses pacientes apresentou fatores influenciadores, como a iniciação da terapêutica de hipotermia até 6h após o nascimento, baixo peso, prematuridade (<37 semanas) e necessidade de reanimação do neonato. Dessa forma, urge a necessidade de que haja o controle desses fatores para melhorar o prognóstico desses recém-nascidos.

Abate et al. (2021) estimou o risco de mortalidade de neonatos asfisiados ao nascer, com encefalopatia isquêmica, após hipotermia em uma circunstância global. Demonstrou-se que há influência dos fatores socioeconômicos na redução da mortalidade desses RN, uma vez que o risco relativo de morte em países de baixa, média, média alta e alta renda foi, respectivamente: 0,32; 0,5; 0,62 e 0,76. Nessa conjuntura, há a percepção de que os países de baixa renda são os que mais foram beneficiados com a terapia de hipotermia precoce (até 6 horas após o nascimento), já que há falha no reconhecimento e terapêutica inicial em países menos favorecidos.

Mathew et al. (2022) visualizaram os efeitos da terapia de hipotermia terapêutica em 2.926 neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica e a redução de mortalidade após a instituição do procedimento em até seis horas após o nascimento. Foi demonstrado que a hipotermia terapêutica é capaz de reduzir a incapacidade neurológica e os casos de paralisia cerebral, evidenciando uma redução de 38% na mortalidade neonatal comparado aos recém-nascidos que não tiveram acesso à terapêutica.

Segundo um estudo realizado na Universidade de Oxford, por Jacobs et al., após a inclusão de onze ensaios clínicos randomizados compreendendo 1505

prematuros a termo e pós termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica, a hipotermia terapêutica instituída até 6 horas após o nascimento se mostra benéfica nesses recém-nascidos, possibilitando reduzir a mortalidade sem aumentar a incapacidade neurológica nesses sobreviventes, com um RR típico 0.75 (IC 95% -0,13 a -0,04). Esses dados demonstram como é fundamental a detecção e terapêutica precoce dos recém-nascidos acometidos.

Shankaran (2016) procuraram elucidar sobre mortalidade e redução de danos neurológicos em recém-nascidos com EHI, descrevendo os estudos secundários publicados nos últimos 10 anos, avaliando marcadores biológicos, químicos e genéticos envolvidos no desfecho da encefalopatia. A hipotermia evidenciou-se como protetora contra lesão cerebral grave, além de impactar na função cognitiva, de atenção e visuoespacial dos acometidos. Após inclusão de 97 crianças em hipotermia e 93 no grupo controle, mostrou-se a redução de 60% para 41%, evidenciando também a redução de 36% na incapacidade neurológica grave dentre os pacientes com EHI grave ou moderada.

As características neonatais e maternas associadas ao risco de morbidade e morbimortalidade influenciam no desfecho e na instituição da terapêutica. Durante o estudo, marcadores como a capacidade preditiva do estágio de EHI para morte ou incapacidade neurológica grave ou moderada também foram estudados, evidenciando que conforme haja a prematuridade no nascimento do RN (<37 semanas) e terapêutica de hipotermia até 6h após o nascimento, há melhor resposta ao tratamento, enquanto necessidade de epinefrina e ressuscitação do neonato prejudicaram a sobrevida desse (KUMAR, 2022).

Na África do Sul, Nakwa et al. (2021), avaliaram recém-nascidos com asfixia intraparto, utilizando peso ao nascer >1800g, idade gestacional acima de 36 semanas e EHI moderada ou grave como critérios de inclusão, comparando a sobrevida após resfriamento. Assim, a incidência geral de asfixia intrapartidária foi de 8,8 a cada mil nascidos vivos. Após inclusão de 595 neonatos com EHI moderada a grave, 399 foram submetidos ao resfriamento. Dos que não foram resfriados, os motivos mais comuns foram neonato em cuidados paliativos (54%), equipamentos indisponíveis para iniciação da terapêutica (11%), hipertensão



pulmonar (9,5%), idade do RN acima de 6h para hipotermia (8,7%) e melhora na gravidade da EHI, classificando-o como EHI leve (8,7%).

Houve a diminuição de 36% na mortalidade geral entre lactentes resfriados e não resfriados, demonstrando que há a mudança no desfecho e internações de pacientes com EHI grave e moderada após terapia, além de avaliar o mau prognóstico de neonatos com baixo peso ao nascer, e influência de parâmetros como a idade gestacional e condições clínicas associadas ao parto. Essas observações permitem prever a importância do acompanhamento clínico durante o parto e na consolidação de um protocolo que possibilite a instituição precoce e eficiente da terapêutica.

A incorporação sob forma rotineira de um protocolo bem estabelecido na hipotermia, sobretudo em países em desenvolvimento, retarda a possibilidade de redução de mortalidade em neonatos com EHI, uma vez que a falta de equipamentos necessários ao resfriamento, além de demora na instituição da terapia são fatores comumente presentes em locais menos favorecidos. De fato, conforme predisposto acima, a associação de cuidados clínicos precoces e redução de mortalidade no grupo controle pode ser justificada pelo tratamento imediato e cuidado interdisciplinar.

Segundo um ensaio clínico publicado por Laptook et al. (2017), analisando resfriamento e encefalopatia, estimando o risco de mortalidade, métodos e dispositivos de refrigeração em relação à gravidade da encefalopatia, a hipotermia também foi capaz de reduzir o risco de morte nesses lactentes, demonstrando que tanto o resfriamento seletivo da cabeça quanto o método de resfriamento do corpo inteiro do neonato foram suficientemente eficazes para redução da mortalidade no grupo controle, evidenciando um risco de mortalidade de 74%, em comparação aos neonatos não resfriados. Dessa forma, ratificou-se que a diminuição da lesão neurológica é possível se o diagnóstico e o tratamento forem instituídos em tempo hábil.

Os países de renda baixa, mormente, como a África do Sul, ao vivenciar ainda mais a dificuldade na instituição de protocolos bem estabelecidos, são os que

mais se beneficiam da terapêutica se bem feita, já que a letalidade por EHI nesses países é alta. Portanto, os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade do oferecimento da terapia como parte do atendimento de rotina do neonato com EHI moderada a grave, como forma de estabelecer precocemente e de forma protetora neurológica efetiva a essas crianças.

Conforme Amboiram et al. (2022) utilizando HELIX realizado na Índia, não se deve suspender a terapia em países de baixa ou média renda, mas é preciso que se realize em centros bem estruturados, uma vez que carece de experiência e mão de obra adequados. As unidades de saúde que realizam partos sem esses requisitos, devem considerar a transferência desses lactentes para centros de referência, visto que esses centros devem desenvolver um registro central para ajudar na análise dos resultados do tratamento.

Partindo desse pressuposto, um estudo feito exclusivamente em países de média e baixa renda, Diggikar et al. (2022) observaram que, embora haja mudança nas complicações e desenvolvimento neurológico durante a internação, não se consegue elucidar bem acerca da redução de mortalidade a curto e longo prazo nesses pacientes, uma vez que há heterogeneidade quanto aos métodos e ferramentas utilizadas para o desenvolvimento da técnica, além de variações em idade e ferramentas de neuroimagem possuírem papel importante no prognóstico desses neonatos. Por essa razão, há o benefício na redução de danos neurológicos, mas baixa evidência de melhora dos resultados de mortalidade.

Ao avaliar as práticas da terapêutica de hipotermia em uma população de 2.187 neonatos no Canadá, em que 52% foram submetidos à terapia, Xu et al. (2020) demonstrou resultados adversos e maior gravidade da encefalopatia quando comparados ao quadro inicial antes da terapia, associando a hipotermia ao maior risco de morte ou lesão cerebral.

Além disso, não houve apenas um aumento na gravidade inicial da encefalopatia, mas também mostrou a associação ao risco de morte e lesão cerebral, além de complicações cardíacas e renais durante os primeiros dias de vida do recém-nascido. Esses dados refletem a demanda em haver um monitoramento

cauteloso a fim de evitar complicações e instituir a terapia de hipotermia de acordo com protocolos bem elucidados.

Shippley et al. (2022) ao analisar o desfecho neonatal de acometido com EHI moderada ou grave em centros de resfriamento do Reino Unido e em unidades com neonatos com idade gestacional maior ou igual a 36 semanas, observaram que aproximadamente 50% dos bebês que nasceram fora do ambiente com controle da temperatura apresentaram redução de sobrevida e diminuição de sequelas neurológicas.

Há redução de crises convulsivas, perdas auditivas parciais ou surdez e cegueira após 18 meses de vida do neonato, com uma razão de risco (RR) de 0,75. Durante a primeira infância, cerca de 10% dos pacientes desenvolvem epilepsia pós-neonatal, enquanto cerca de outros 10% terão perda auditiva ou surdez e 30% alterações visuais.

Dessa maneira, o fornecimento da hipotermia terapêutica também foi capaz de reduzir convulsões durante a internação comparado a um bebê com o nascimento em áreas não centro cirúrgicas. Analisando, pois, consegue-se perceber que bebês que chegaram a realizar a TH antes das 6 horas de vida tiveram redução na quantidade de crises convulsivas ao longo dos anos. Também, há a informação de que lactentes que nasceram em locais de atenção especializada, como áreas de centro cirúrgico, tiveram melhor prognóstico em relação aos neonatos que não puderam ter acesso à terapia especializada.

Portanto, a ausência de atenção clínica especializada, além de amplo contato dos pacientes à terapia demonstra a fragilidade do sistema de saúde de forma unificada, uma vez que existe a urgência de acesso igualitário às práticas clínicas. Ressalta-se, por sua vez, que a avaliação de dados epidemiológicos são importantes para modificação das práticas atuais, tendo em vista que pode auxiliar na definição de prioridades de políticas públicas. Nesse ínterim, os profissionais de saúde devem receber qualificação e treinamento para instituição de práticas clínicas e laboratoriais de forma igualitária.

No Brasil, por sua vez, Silveira (2015) realizou uma revisão sistemática que analisou o desfecho desses recém-nascidos com EHI submetidos à TH, procurando diferenciar duas técnicas de resfriamento corporal: hipotermia seletiva da cabeça e hipotermia corporal total. Após instituir a terapia em até 6 horas após o nascimento, mantendo por 72h de forma rigorosa e sempre a controlar a temperatura basal do neonato, concluiu-se que temperaturas inferiores a 32°C são menos neuroprotetoras e abaixo de 30°C há efeitos adversos sistêmicos graves, devendo manter a temperatura de resfriamento dentro dessa média, sendo essa a janela terapêutica que consegue melhorar o prognóstico em longo prazo dos recém-nascidos com EHI.

Nessa revisão, embora haja evidências de redução na morbimortalidade para muitos recém-nascidos asfixiados, há também a persistência de sequelas em alguns neonatos, mesmo que submetidos à terapêutica (YIEH et al., 2022). Isso demonstra que há necessidade de implementação de técnicas auxiliares à hipotermia, como forma a maximizar a estratégia neurológica protetora.

Avaliando a situação regional, em 6 países em desenvolvimento, como influência de maior mortalidade e sequelas neurológicas graves no neonato, Dominguez et al. (2021), mostraram que a prevalência da mortalidade foi de 5,1% com uma taxa de mortalidade de 42% em recém nascidos com EHI. Embora essa tenha sido moderada ou grave em mais da metade dos pacientes relatados, o tratamento de hipotermia não foi realizado em 87% dos RN. Esses dados evidenciam a forte influência regional no prognóstico desses neonatos.

Ao elucidar sobre as práticas e os resultados da terapia de hipotermia em Unidades de Terapia Intensiva no Canadá, observou-se que o resfriamento em áreas com controle severo de temperatura, além de estabelecimento de protocolos bem organizados foi benéfico em relação à sobrevivência dos neonatos acometidos (BELTEMPO, 2022).

Por isso, reforça a necessidade de haver um seguimento adequado dos recém-nascidos, além de segurança e efetividade na aplicação dos protocolos em centros de referência, demandando avaliação contínua e treinamento adequado dos profissionais à linha de frente. Embora seja possível encontrar evidências suficientes

e que a hipotermia terapêutica em recém-nascidos com EHI seja capaz de reduzir significativamente a mortalidade e danos neurológicos ao lactente, há a preocupação em estabelecer formas de melhorar a efetividade dessa terapêutica.

Os dados epidemiológicos são de grande importância para reconhecimento da segurança da hipotermia nos pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica, mas também tem relevância em mostrar a efetividade da implementação dessas técnicas em um contexto global. Por isso, o reconhecimento de particularidades regionais quanto ao acesso à saúde traz cada vez mais a exigência de implementar protocolos adequados e bem definidos, além de treinamento adequado dos profissionais médicos que irão reconhecer e instituir precocemente a TH.

### **Limitações dos estudos**

Os estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática tiveram acesso às informações retiradas de prontuários fornecidos nos hospitais ou através de banco de dados secundários.

Dessa forma, pode-se haver limitações em relação à subnotificação dos casos recebidos, ou através do preenchimento incorreto das informações, além de informações destoantes em relação ao que fora relatado no caso e falta de informações clínicas sobre o estado neurológico do paciente.

No caso de banco de dados secundários, a qualidade das informações pode ser prejudicada, uma vez que informações podem ter pouco grau de confiabilidade. Todavia, nesta pesquisa, utilizamos diferentes bases de dados para a pesquisa (PUBMED, BVS, WEB OF SCIENCE e LILACS), com o intuito de conseguir minimizar essa problemática.

## **Contribuições para a saúde pública**

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma condição neurológica que pode causar sequelas graves em neonatos acometidos, como convulsões frequentes que podem culminar em óbito não raramente. Fatores como baixo peso ao nascer e baixa idade gestacional pioram ainda mais a condição neurológica desse lactente.

Além disso, trazendo para um contexto global, a instituição da terapia de hipotermia como medida para prevenir sequelas neurológicas vem se mostrando segura e fator decisivo na redução da mortalidade dessas crianças. Todavia, o acesso inadequado à saúde e terapêutica em alguns países subdesenvolvidos dificulta a instituição de protocolos bem fundamentados com posterior seguimento do acompanhamento clínico.

Essa revisão sistemática é de extrema importância, já que é preciso que haja o desenvolvimento de normas bem delimitadas e categorizadas acerca da hipotermia terapêutica, sobretudo em países mais pobres, com o fito de diminuir a mortalidade em neonatos acometidos com EHI.

Deve-se, também, fortalecer o sistema de saúde, especialmente no que diz respeito à igualdade no atendimento clínico e ambulatorial dessas crianças acometidas, incentivando o treinamento dos profissionais de saúde e expandir a instalação de equipamentos de resfriamento em áreas mais distantes dos grandes centros urbanos. Nesse sentido, somente assim será possível reduzir mortalidade e instituir protocolos seguros e efetivos em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica.

## **CONCLUSÃO**

A mortalidade em recém nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica foi reduzida após a implementação de hipotermia terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. KURINCZUK, J.J.; WHITE-KONING, M.; BADAWI, N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. **Early Human Development**, v. 86, n. 6, p. 329–338. 2010.
2. Ministério da Saúde (Brasil), Coordenação Geral de Informação e Análise Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. Brasília: **Ministério da Saúde**. 2011.
3. PEDROSA, L. D. C. DE O.; SARINHO, S. W.; ORDONHA, M. DE A. R. Óbitos neonatais: por que e como informar? **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. 4, p. 411–418. 2005.
4. PEREZ, J. M. R.; GOLOMBEK, S. G.; SOLA, A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 1, p. 64–69. 2017.
5. SILVA DE ARAÚJO, A. et al.. A hipotermia como estratégia protetora de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos com asfixia perinatal. **Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.** v. 18, n. 3, p. 346-357. 2008.
6. PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. DE C. Síndrome hipóxico-isquêmica. **Journal Pediatric**. p. S63–S70, 2001.
7. MATHEW, J. L.; KAUR, N.; DSOUZA, J. M. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 12, 9. 2022.
8. JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, p. CD003311, 2013.
9. LAPTOOK, A. R. et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. **Jama**, v. 318, n. 16, p. 1550–1560. 2017.
10. SHANKARAN, S. et al. Hypothermia for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. **Seminars in Perinatology**, v. 40, n. 6, p. 385–390. 2016.



11. ABATE, B.B. et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **Plos One**, v. 16, n. 2, p. e0247229, 25. 2021.
12. KUMAR, C. et al. Short-term Outcome and Predictors of Survival Among Neonates With Moderate or Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Data From the Indian Neonatal Collaborative. **Indian Pediatrics**, v. 59, n. 1, p. 21–24. 2022.
13. DEBILLON, T.; BEDNAREK, N.; EGO, A. LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1. 2018.
14. RAO, R. et al. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **The Journal of Pediatrics**, v. 183, p. 37–42. 2017.
15. NATARAJAN, G.; LAPTOOK, A.; SHANKARAN, S. Therapeutic Hypothermia: How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 2, p. 241–255. 2018.
16. SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. S78–S83. 2015.
17. TSUDA, K. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 39508. 2017.
18. NAKWA, F. L. et al. Characteristics and outcomes of neonates with intrapartum asphyxia managed with therapeutic hypothermia in a public tertiary hospital in South Africa. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 51. 2023.
19. B., U. et al. Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia in India—Experience and Evidence. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 8, p. 804–811. 2022.
20. DIGGIKAR, S.; KRISHNEGOWDA, R. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Literature Review. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 68, n. 2. 2022.
21. SHIPLEY, L.; MISTRY, A.; SHARKEY, D. Outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in centres with and without active therapeutic

hypothermia: a nationwide propensity score-matched analysis. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, p. fetalneonatal-2020-320966. 2021.

22. XU, E. H. et al. Neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia: Observations in a large Canadian population and determinants of death and/or brain injury. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 13, n. 4, p. 449–458. 2020.
23. YIEH, L. et al. Neonates with mild hypoxic-ischaemic encephalopathy receiving supportive care versus therapeutic hypothermia in California. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 107, n. 3, p. 324–328. 2022.
24. DOMINGUEZ-DIEPPA, F. et al. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Units Reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and Mortality. **MEDICC Review**, v. 23, n. 1, 2021.
25. BELTEMPO, M. et al. Variations in practices and outcomes of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia across tertiary NICUs in Canada. **Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association**, v. 42, n. 7, p. 898–906. 2022.