

BIANCA GALVÃO VALVASSORI

Universidade Anhembi Morumbi, ANHEMBI, São Paulo, SP, Brasil.

BEATRIZ CRIVELARO SHINYA

Universidade Anhembi Morumbi, ANHEMBI, São Paulo, SP, Brasil.

TERESA URAS BELÉM

Universidade Anhembi Morumbi, ANHEMBI, São Paulo, SP, Brasil.

*Recebido em agosto de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À HIPOTERMIA TERAPÊUTICA EM NEONATOS COM ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA: UMA REVISÃO DE METANÁLISE

RESUMO

INTRODUÇÃO: A asfíxia perinatal é definida como um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN), ocasionado por falta de oxigênio e/ou falta de perfusão de vários órgãos, de magnitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais, com múltiplas repercussões sistêmicas. Como consequência, pode resultar na encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), que corresponde à sua principal complicação e encontra-se entre as principais causas de mortalidade e morbidade perinatal. Nos últimos anos, a hipotermia terapêutica foi alvo de múltiplos estudos, os quais demonstraram segurança e eficácia dessa técnica como tratamento de RN com encefalopatia hipóxico-isquêmica. **METODOLOGIA:** Estudo analítico retrospectivo acerca de neonatos que foram diagnosticados com encefalopatia hipóxico-isquêmica e submetidos à hipotermia terapêutica entre os anos de 2015 e 2020. Foram incorporados ao estudo, as metanálises de trabalhos clínicos randomizados, e excluídos os estudos de metanálises que não utilizaram o método cochrane ou metanálises que continham trabalhos em que a terapia de escolha principal não foi a hipotermia terapêutica. **RESULTADO:** Foram selecionados apenas os artigos de metanálise dos anos de 2015 a 2020, sendo encontrados dez estudos. Dois foram excluídos por não cumprirem com os critérios de inclusão. Dos oito artigos restantes englobam 120 estudos de diferentes países, totalizando um N de 7193 pacientes. **CONCLUSÃO:** Essa técnica parece estar associada a desfechos clínicos não previsíveis, que necessitem de mais estudos para analisá-los mais adequadamente de forma isolada, visto que pode comprometer o prognóstico do tratamento. Ainda não há evidências o suficiente para comprovar que os casos leves se beneficiem dessa intervenção, sendo necessário elucidar melhor a conduta frente a eles.

Palavras-Chave: hipotermia terapêutica, asfíxia perinatal, encefalopatia hipóxico-isquêmica, prognóstico.

CLINICAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY: A META-ANALYSIS REVIEW

ABSTRACT

INTRODUCTION: The perinatal asphyxia is defined as a damage to the fetus or newborn caused by lack of oxygen and/or lack of perfusion of several organs of sufficient magnitude to produce biochemical and/or functional with multiple systemic repercussions. As a consequence, it can result in hypoxic-ischemic encephalopathy (EHI), which corresponds to its main causes of perinatal mortality and morbidity. In recent years, therapeutic hypothermia has been the subject of multiple studies, which have demonstrated the safety and efficacy of this technique as a treatment for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **METHODOLOGY:** Retrospective analytical study of neonates who were diagnosed with hypoxic ischemic encephalopathy and underwent therapeutic hypothermia between the years 2015 and 2020. It was incorporated into the study of meta-analyses that didn't use the Cochrane method or meta-analysis studies in which the main therapy of choice was not the therapeutic hypothermia. **RESULT:** Only the meta-analyses articles from the years 2015 to 2020 were selected, and ten studies were found. Two of them were excluded for not meeting the inclusion criteria. The remaining eight articles encompass 120 studies from different countries, totaling an N of 7193 patients. **CONCLUSION:** This technique seems to be associated with unpredictable clinical outcomes that require further isolated studies to analyze them more adequately, since it can compromise the treatment prognosis. There is still not enough evidence to prove that the mild cases benefit from the intervention, and it's necessary to explain better the conduct toward as them

Keywords: therapeutic hypothermia, perinatal asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, prognosis.

INTRODUÇÃO

A asfixia perinatal é definida como um agravo ao feto ou ao recém-nascido (RN), ocasionado por falta de oxigênio e/ou falta de perfusão de vários órgãos, de magnitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais, com múltiplas repercussões sistêmicas ⁽¹⁾; é capaz de causar diminuição da perfusão do tecido fetal, hipóxia, hipercapnia e acidose ⁽²⁾. Como consequência, pode resultar na encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), que corresponde à sua principal complicação e encontra-se entre as principais causas de mortalidade e morbidade perinatal ⁽³⁾. Por definição, a EHI é a complicação imediata que pode causar lesão cerebral em escala variada, pronunciadas mais na zona central do que na zona de penumbra nos primeiros cinco minutos pós isquemia ⁽⁴⁾. A zona de penumbra consiste em um território onde há disfunção celular decorrente da redução do fluxo sanguíneo; porém não há morte celular, permitindo a recuperação dessa área. A EHI é uma síndrome caracterizada por uma disfunção neurológica com início no primeiro dia de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar ou manter a respiração, diminuição do tônus e reflexos primitivos, depressão do estado de consciência e convulsões ⁽⁵⁾. A encefalopatia neonatal responde por cerca de 20% das mortes neonatais e em 25% dos casos, deixam sequelas permanentes ^(3,6). A incidência dessa síndrome varia de um a oito para cada mil nascimentos ⁽⁷⁾ e essa taxa tem-se mostrado constante nas últimas décadas, apesar dos avanços em neonatologia ⁽⁶⁾.

Dentre outras consequências da asfixia neonatal, encontra-se lesões neurológicas e nas células ciliadas da cóclea, sendo uma das principais causas de falha no exame de triagem auditiva neonatal ⁽⁹⁾. Há, ainda, disfunção cardíaca devido a hipóxia tecidual possivelmente associada a distúrbios eletrolíticos ⁽¹⁰⁾ e insuficiência renal aguda, em função do aumento do potássio excretado pelos rins e diminuição dos níveis séricos ⁽¹¹⁾.

Nos últimos anos, a hipotermia terapêutica foi alvo de múltiplos estudos, os quais demonstraram segurança e eficácia dessa técnica como tratamento de RN com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Devido a isso e à ausência de outras intervenções disponíveis, a hipotermia terapêutica é considerada o método de eleição para a abordagem desses casos ⁽⁷⁾. A hipotermia com resfriamento do corpo inteiro entre 33-34°C, realizada nas primeiras seis horas após o nascimento e continuada por 72 horas reduz a morte e as sequelas graves e moderadas em RN de termo com encefalopatia ⁽⁴⁾. É de suma importância atuar nas primeiras seis horas, que correspondem à janela terapêutica, visto que ocorrem antes da lesão moderada a grave e, portanto, os neurônios ainda estão passíveis de recuperação. Não obstante, reduz o edema vasogênico, a hemorragia, a infiltração de neutrófilos e a produção de radicais livres; inibe a cascata inflamatória; diminui a taxa metabólica; limita a liberação de neurotransmissores excitatórios, assim como o acúmulo de cálcio intracelular. Dessa forma, atua interrompendo ou reduzindo o processo de lesão causado pela hipoxemia ^(2,12).

JUSTIFICATIVA

Há evidências de que a hipotermia é eficaz para o tratamento da encefalopatia hipóxico-isquêmica e, desde que iniciada até seis horas após o nascimento (janela terapêutica), mostra-se eficaz para redução da mortalidade e melhora do prognóstico neurológico desses neonatos. Ademais, existem fatores capazes de influenciar a eficácia da hipotermia terapêutica, visto que estão associados a inúmeras complicações e maior mortalidade neonatal. Situações como hipertermia materna, corioamnionite e síndrome da resposta inflamatória fetal podem limitar o resultado da hipotermia. Além disso, sabe-se que seguir corretamente os protocolos, resfriar e reaquecer adequadamente esses pacientes influenciam no resultado final; como por exemplo, resfriamentos abaixo de

30°C estão associados a efeitos adversos graves e aumento da mortalidade, e reaquecimentos rápidos podem cursar com hemorragia cerebral ⁽¹²⁾.

Visto sua importante associação com a mortalidade, um estudo realizado no Brasil ⁽¹³⁾ trouxe que a mortalidade neonatal tem como contribuição crianças prematuras com asfixia, principalmente de baixo peso; outro estudo apontou que entre os 3 milhões de nascidos vivos no Brasil por ano, a hipóxia intrauterina e asfixia representaram 7% das causas de óbitos até seis dias após o nascimento, em 2014 de acordo com o Ministério da Saúde ⁽¹⁴⁾.

Baixo peso e escore de Apgar são fatores que contribuem para um pior prognóstico da asfixia e conseqüentemente fazem com que os neonatos precisem de acompanhamento por mais tempo, sobretudo em casos de sequelas. Como por exemplo, índices menores que 4 no primeiro minuto e/ou menores do que 6 no quinto minutos, são considerados indicadores de risco para deficiência auditiva ⁽⁹⁾.

Logo, conclui-se que existem fatores que podem comprometer a eficácia da hipotermia terapêutica e o desfecho neurológico de pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica; porém, muitos são modificáveis e permitem a intervenção precoce. Dessa forma, é de suma importância identificar e atuar nas situações que limitam a atuação eficaz dessa terapêutica, a fim de melhorar a morbimortalidade dos neonatos com EHI, além de estratificar precocemente o risco, orientando a gestão clínica.

OBJETIVO

Analisar, através de estudos de metanálise, os fatores que foram associados ao melhor prognóstico de neonatos previamente submetidos à hipotermia terapêutica devido ao quadro de encefalopatia hipóxico-isquêmica

METODOLOGIA

Consiste em um estudo analítico retrospectivo acerca de neonatos que foram diagnosticados com encefalopatia hipóxico-isquêmica e submetidos à hipotermia terapêutica entre os anos de 2015 e 2020. Como fonte da pesquisa, foi utilizado o site PubMed e os termos “Hypothermia therapy and Ischemic encephalopathy” foram as palavras-chaves usadas. A partir disso, foram incorporados ao estudo, as metanálises de trabalhos clínicos randomizados, e excluídos os estudos de metanálises que não utilizaram o método cochrane ou metanálises que continham trabalhos em que a terapia de escolha principal não foi a hipotermia terapêutica.

RESULTADOS

Foram selecionados apenas os artigos de metanálise dos anos de 2015 a 2020, sendo encontrados dez estudos. Dentre esses, dois foram excluídos por não cumprirem com os critérios de inclusão. Um deles, não utilizou o método Cochrane e o outro teve como foco de estudo o uso da eritropoetina. Sendo assim, os oito artigos restantes englobam 120 estudos de diferentes países, totalizando um N de 7193 pacientes de acordo com a tabela 1.

A hipotermia terapêutica consiste em uma intervenção neuroprotetora que se mostra eficaz para o melhor prognóstico de neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave, reduzindo significativamente o risco de morte e a morbidade neurológica desses neonatos ⁽¹⁵⁾. Por outro lado, as evidências atuais ainda são insuficientes para concluir o benefício da hipotermia terapêutica para os casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica leve ⁽¹⁶⁾.

Embora esses resultados não sejam conclusivos, a hipotermia terapêutica parece estar associada a efeitos adversos como trombocitopenia e arritmias cardíacas durante a intervenção, sendo que essa última complicação pode ter seus dados subestimados devido

a sua baixa morbidade ^(17, 18). Também foi relatado que cerca de um quarto de neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica leve tiveram prognósticos ruins como óbito ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor durante o seguimento até os 18 meses de idade ⁽¹⁹⁾.

Além disso, concluiu-se que a hipotermia terapêutica pode interferir em demais tratamentos quando realizados concomitantemente, visto que essa intervenção mostrou-se interferir no metabolismo da Gentamicina, reduzindo a depuração dessa droga nos neonatos também diagnosticados com sepse ⁽²⁰⁾.

Estudo	Autores	Ano de publicação	Nº trabalhos	Nº pacientes (N)
Safety of Moderate Hypothermia for Perinatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis, <i>Pediatric Neurology</i>	Zhang W, Ma J, Danzeng Q, Tang Y, Lu M, Kang Y	2017	13	1806
Effect of hypothermia treatment on gentamicina pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis	D. W. Choi B, J. H. Park B, S. Y. Lee B, S. H. An	2018	8	299
Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review	J.M. Conway, B.H. Walsh, G.B. Boylana, D.M. Murray	2018	20	341
Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis	Ujwal Kariholu, Paolo Montaldo, Theodora Markati, Peter J Lally, Russell Pryce, Justinas Teiserskas, Natasha Liow, Vânia Oliveira, Aung Soe, Seetha Shankaran, Sudhin Thayyil	2018	14	117
Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis	M Chandrasekaran, B Chaban, P Montaldo and S Thayyil	2017	9	420
Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis	Ye Han, Na Fu, Wenjie Chen, Jingjing Liang, Yanan Cui, Ying Zhang, Jiong Qin,	2018	18	940
Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis	Wei Zhang ¹ , Meizhu Lu ¹ , Chenlong Zhang, Ruwen Zhang, Xiaofeng Ou ¹ , Jianju Zhou, Yan Li, Yan Kang	2017	7	1322
EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review	Abdul Awal, Melissa M. Lai, Ghasem Azemi, Boualem Boashash, Paul B. Colditz	2015	31	1948

DISCUSSÃO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica encontra-se entre as principais causas de morte infantil no mundo e, diante desse cenário, a hipotermia terapêutica mostra-se como uma grande aliada para reduzir o risco de morbimortalidade ⁽¹⁸⁾. Essa intervenção também está associada a desfechos clínicos indesejados, como coagulopatias e arritmias

cardíacas; porém os estudos que analisaram esses fatores obtiveram resultados que precisam ser analisados com cautelas devido às suas limitações; como por exemplo, o tamanho da amostra ser pequeno e o acompanhamento de 12 a 24 meses de vida ser capaz de produzir resultados neurológicos variáveis. Além disso, os dados acerca da arritmia cardíaca podem ter sido subestimados devido a sua baixa morbidade e como fonte de dados, foram utilizados resumos, anais de simpósios, conferências, informantes especializados, reduzindo ainda mais o nível de evidência. ^(17, 18)

Além desses possíveis desfechos clínicos, a hipotermia terapêutica também foi associada a possíveis interferências com outras drogas. O estudo demonstrou que a hipotermia terapêutica, quando realizada concomitantemente ao tratamento com Gentamicina, causou diminuição na depuração dessa droga, sendo necessários ajustes posológicos. A diferença média entre a concentração e a depuração mínima de neonatos submetidos a hipotermia terapêutica e não submetidos foram de 0,81 mg / L (intervalo de confiança de 95% [-0,07, 1,69]) e -0,21 mL / kg / min (Intervalo de confiança de 95% [-0,31, -0,12]), respectivamente. Logo, são necessários ajustes na dosagem de Gentamicina, a fim de evitar o intoxicações relacionadas às concentrações mais elevadas durante a intervenção com hipotermia terapêutica; também, é recomendado que o intervalo entre dosagens seja de 36 horas ⁽²⁰⁾

Embora muito eficaz para os casos moderados a graves, a utilização da hipotermia terapêutica nos casos leves ainda não é preconizada, pois as evidências atuais ainda são insuficientes para concluir benefícios para esse grupo; sendo que até 20% dos neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica leve tiveram prognósticos ruins, como óbito e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ⁽¹⁶⁾. Um segundo estudo concluiu resultados semelhantes, nos quais um quarto de neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica leve também apresentou prognósticos ruins como óbitos ou atraso no desenvolvimento durante o acompanhamento até 18 meses de idade ⁽¹⁹⁾. Ambos os estudos tiveram um enfoque mais amplo, com o objetivo de recrutar dados acerca dos casos moderados e graves, e os dados sobre os casos leves foram recrutados inadvertidamente; logo, os estudos ainda são limitados e os dados, subestimados. Porém, todos os resultados corroboram que a hipotermia terapêutica não deve ser indicada para esse grupo.

Em relação aos exames utilizados, o eletroencefalograma de amplitude integrada é uma ferramenta muito utilizada para identificar os possíveis candidatos à hipotermia terapêutica após quadro de asfixia perinatal. É considerada um grande preditor de resultado neurológico quando feito nas primeiras seis horas de vida. Foi analisado a capacidade do eletroencefalograma de prever o prognóstico a longo prazo no desenvolvimento neurológico desses neonatos. Em 94% dos casos com traçados severamente anormais com 6 horas de vida, foram observados resultados adversos. Ao passo que tiveram bons resultados em 216 neonatos submetidos a hipotermia terapêutica, sendo que 39% desses tiveram histórico normal com 6 horas de vida. O eletroencefalograma persistentemente anormal entre 6-24 horas de vida foi associado a resultados adversos no pós-resfriamento. Concluiu-se também que só se observaram resultados adversos com eletroencefalograma severamente anormal durante 48 horas e que um exame anormal de 6 horas não implica morte precoce ou ressonância magnética anormal. É importante ressaltar que o eletroencefalograma de amplitude integrada apresenta boa sensibilidade até 6 horas de vida, porém baixa especificidade (39%), sendo preciso ter cuidado ao indicar a terapia com base apenas em um eletroencefalograma normal com 6h ⁽²¹⁾.

Também foi mostrado que o eletroencefalograma normal com 6 horas de vida em neonatos resfriados apresenta melhor valor preditivo negativo, com 7% de pacientes com resultado neurológico negativo apesar do exame normal. A atividade do eletroencefalograma pode ser útil para prever resultado neurológico e a gravidade das complicações neurológicas nos neonatos após asfixia perinatal sob normotermia. Os padrões de base mais promissores foram a surto-supressão, baixa tensão e traços planos, mas não sendo possível distinguir entre os grupos de normotermia e hipotermia ⁽¹⁵⁾

O eletroencefalograma convencional e o de amplitude integrada apresentam bom desempenho tanto na previsão de resultados quanto no diagnóstico precoce e classificação da gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica e têm sensibilidade e especificidade semelhantes. Entretanto, mostrou-se que a interpretação desse exame é variável e dependente do usuário. Os estudos concluíram, também, que é necessário um acordo sobre as definições para implementação e uso efetivo do eletroencefalograma, já que há diferentes definições e falta de um sistema de classificação aceito para os padrões de base ⁽²¹⁾

CONCLUSÃO

Sabe-se que a hipotermia terapêutica consiste em um eficaz método neuroprotetor para os neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica, sobretudo nos casos moderados a graves. Porém, estudos mostraram que essa técnica parece estar associada a desfechos clínicos não previsíveis, que necessitem de mais estudos para analisá-los mais adequadamente de forma isolada, visto que pode comprometer o prognóstico do tratamento. Além disso, foi analisado que ainda não há evidências o suficiente para comprovar que os casos leves se beneficiem dessa intervenção, sendo necessário elucidar melhor a conduta frente a eles. Por fim, também se tornou evidente o deficiente arsenal de estudos brasileiros acerca desse assunto, o que corrobora com o fato de que mais estudos precisam ser feitos.

REFERÊNCIAS

1. VOLPE JJ. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.217-394.
2. MAGALHÃES, Mauricio; RODRIGUES, Francisco Paulo Martins; CHOPARD, Maria Renata Tollio; MELO, Victoria Catarina de Albuquerque; MELHADO, Amanda; OLIVEIRA, Inez; GALLACCI, Clery Bernardi; PACHI, Paulo Roberto; LIMA NETO, Tabajara Barbosa. Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. Sao Paulo Medical Journal, [S. l.], v. 133, n. 4, p. 314-319, 2014. DOI: 10.1590/1516-3180.2013.7740026. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000400314&lng=en&tlng=en.
3. SATRIANO, Angela; PLUCHINOTTA, Francesca; GAZZOLO, Francesca; SERPERO, Laura; GAZZOLO, Diego. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. Early Human Development, [S. l.], v. 105, p. 63-67, 2017. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005>.
4. ARAUJO, Adriana Silva De; PACHECO, Sídia Serotti; OLIVEIRA, Adriana Gonçalves De; IMAIZUMI, Caio; ABREU, Luiz Carlos De. A hipotermia como estratégia protetora de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos com asfixia perinatal. Journal of Human Growth and Development, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 346, 2017. DOI: 10.7322/jhgd.19896.
5. ELIANE ALVES DE OLIVEIRA JUVENAL1, Arthur dos Santos. Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Rev Soc Bras Clin Med, [S. l.], v. 14, n. 11, p. 145-150, 2016.

6. DATTA, Vikram. Therapeutic Hypothermia for Birth Asphyxia in Neonates. *Indian Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 219-226, 2017. DOI: 10.1007/s12098-016-2266-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-016-2266-0>.
7. SAMPAIO, Isabel; MONIZ, Carlos. Hipotermia induzida na encefalopatia. *Revista do hospital de crianças maria pia ano*, [S. l.], v. XX, p. 158-164, 2011.
8. SOUSA, Susana; VILAN, Ana. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica. *Nascer e crescer*, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 248-254, 2011.
9. RIBEIRO, Georgea Espindola; SILVA, Daniela Polo Camargo Da; MONTOVANI, Jair Cortez. Avaliação dos níveis de resposta das emissões otoacústicas em neonatos com asfixia perinatal. *Revista Paulista de Pediatria*, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 189-193, 2014. DOI: 10.1590/1984-0462201432307.
10. THAKUR, Jitendra; BHATTA, Nisha Keshary; SINGH, Rupa Rajbhandari; POUDEL, Prakash; LAMSAL, Madhab; SHAKYA, Anjum. Prevalence of electrolyte disturbances in perinatal asphyxia: A prospective study. *Italian Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 1-6, 2018. DOI: 10.1186/s13052-018-0496-7.
11. BELLOS, Ioannis; FITROU, Georgia; DASKALAKIS, Georgios; PERREA, Despina N.; PERGIALLOTIS, Vasilios. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 177, n. 10, p. 1425-1434, 2018. DOI: 10.1007/s00431-018-3221-z.
12. SILVEIRA, Rita C.; PROCIANOY, Renato S. Hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquêmica. *Jornal de Pediatria*, [S. l.], v. 91, n. 6, p. S78-S83, 2015. DOI: 10.1016/j.jped.2015.07.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.004>.
13. DE ALMEIDA, M. F. B.; MOREIRA, L. M. O.; VAZ DOS SANTOS, R. M.; KAWAKAMI, M. D.; ANCHIETA, L. M.; GUINSBURG, R. Early neonatal deaths with perinatal asphyxia in very low birth weight Brazilian infants. *Journal of Perinatology*, [S. l.], v. 35, n. 11, p. 954-957, 2015. DOI: 10.1038/jp.2015.114. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2015.114>.
14. ALMEIDA, Maria Fernanda Branco De; KAWAKAMI, Mandira Daripa; MOREIRA, Lícia Maria Oliveira; SANTOS, Rosa Maria Vaz Dos; ANCHIETA, Lêni Márcia; GUINSBURG, Ruth. Early neonatal deaths associated with perinatal asphyxia in infants ≥ 2500 g in Brazil. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 576-584, 2017. DOI: 10.1016/j.jpedp.2017.03.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2017.03.003>.
15. HAN, Ye; FU, Na; CHEN, Wenjie; LIANG, Jingjing; CUI, Yanan; ZHANG, Ying; QIN, Jiong. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, [S. l.], v. 93, n. 11, p. 3-10, 2019. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.013.
16. KARIHOLU, Ujwal et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, [S. l.], p. 1-4, 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315711.
17. ZHANG, Wei; MA, Jing; DANZENG, Quzhen; TANG, Yue; LU, Meizhu; KANG, Yan. Safety of Moderate Hypothermia for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *Pediatric Neurology*, [S. l.], v. 74, p. 51-61, 2017. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.023>.

18. ZHANG, Wei; LU, Meizhu; ZHANG, Chenlong; ZHANG, Ruwen; OU, Xiaofeng; ZHOU, Jianju; LI, Yan; KANG, Yan. Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. PLoS ONE, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 1-11, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0173006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173006>.
19. CONWAY, J. M.; WALSH, B. H.; BOYLAN, G. B.; MURRAY, D. M. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. Early Human Development, [S. l.], v. 120, n. xxxx, p. 80-87, 2018. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007>.
20. CHOI, D. W.; PARK, J. H.; LEE, S. Y.; AN, S. H. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 484-492, 2018. DOI: 10.1111/jcpt.12711.
21. CHANDRASEKARAN, M.; CHABAN, B.; MONTALDO, P.; THAYYIL, S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: A meta-analysis. Journal of Perinatology, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 684-689, 2017. DOI: 10.1038/jp.2017.14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2017.14>.
22. AWAL, Md Abdul; LAI, Melissa M.; AZEMI, Ghasem; BOASHASH, Boualem; COLDITZ, Paul B. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. Clinical Neurophysiology, [S. l.], v. 127, n. 1, p. 285-296, 2016. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.018>.