



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

GEOVANNI EDUARDO SOUZA LOPES

**EVIDÊNCIAS E DESAFIOS DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NA  
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NEONATAL: uma revisão de literatura**

ALTAMIRA – PA  
2025

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

L864e Lopes, Geovanni Eduardo Souza.  
Evidências e Desafios da Hipotermia Terapêutica na  
Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal: uma revisão de  
literatura / Geovanni Eduardo Souza Lopes. — 2025.  
44 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Me. Diana Albuquerque Sato  
Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade Federal do  
Pará, Campus Universitário de Altamira, Faculdade de Medicina,  
Altamira, 2025.

1. Hipotermia terapêutica. 2. Encefalopatia hipóxico-  
isquêmica. 3. Neonatal. I. Título.

CDD 618.9201

---

GEOVANNI EDUARDO SOUZA LOPES

**EVIDÊNCIAS E DESAFIOS DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NA  
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NEONATAL:** uma revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
faculdade de Medicina da UFPA, Campus de  
Altamira, como requisito para a formação de  
bacharel em Medicina.

**Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Msc. Diana Albuquerque  
Sato**

ALTAMIRA  
2025

GEOVANNI EDUARDO SOUZA LOPES

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
faculdade de Medicina da UFPA, Campus de  
Altamira, como requisito para a formação de  
bacharel em Medicina.

Orientação: Prof<sup>a</sup>. Msc. Diana Albuquerque  
Sato

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Orientadora: Profa. Msc. Diana Albuquerque Sato – UFPA

---

Profa. Hemily da Silva Sales - UFPA

---

Dr. Sebastião de Oliveira Junior – Preceptor UFPA

ALTAMIRA – PA  
2025

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por toda iluminação que conduziu minha trajetória até este momento.

À minha mãe, Vânia Cristina Barbosa de Souza, que é minha grande referência como ser humano. Obrigado por acreditar em mim, na educação, e por sempre fazer de tudo pelo sonho dos seus filhos. Sem você essa realização não seria possível, és nossa fortaleza.

Ao meu pai, Geovane Chaves Lopes, meu principal exemplo de humildade, honestidade e perseverança. Aprendi com você os valores que me guiam. Essa vitória é nossa.

À minha irmã, Gabriela Cristina Souza Lopes. Obrigado pelo apoio incondicional, você é o pilar da nossa família.

À minha namorada, Jeiceane Alencar, com a qual tenho a sorte de poder compartilhar os mesmos sonhos e vitórias. Me inspiro em você todos os dias, és minha paz.

Ao meu avô, Valter Florentino, que me acolheu nos 4 anos que antecederam a graduação. Seu apoio foi crucial para essa conquista.

À minha família Souza e Lopes, que sempre me acolheram com carinho e vibraram com minhas vitórias.

Aos meus amigos, que acreditaram que esse sonho seria possível. Em especial aos meus amigos de grupo Mateus, Kaio, Marcelo, Leandro e Renan, foi uma satisfação aprender e viver essa etapa com vocês.

À minha orientadora e conterrânea, Dra. Diana Sato. Obrigado por toda paciência, ensinamentos e por acreditar nesse trabalho. És uma grande referência.

Em memória de meu tio, José Eduardo, com quem compartilho o nome e o orgulho desta conquista. Tenho certeza de que está vibrando em outro plano.

## RESUMO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma condição neurológica resultante de eventos de hipóxia e isquemia no período perinatal, caracterizada por lesão cerebral que pode comprometer gravemente o desenvolvimento neuropsicomotor do neonato. Essa síndrome afeta principalmente recém-nascidos a termo ou próximos do termo, manifestando-se em graus variados de gravidade. Devido ao seu potencial de causar sequelas neurológicas a médio e a longo prazo, ou levar a óbito, a encefalopatia hipóxico-isquêmica é considerada uma das principais causas de morbimortalidade neonatal, sobretudo em países com recursos limitados. Desse modo, a hipotermia terapêutica se consolidou como a única intervenção com eficácia comprovada na proteção neurológica, promovendo a redução do metabolismo cerebral e inibindo mecanismos lesivos. Objetivou-se investigar o papel da hipotermia terapêutica no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica. Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e descritiva. Foram incluídos 29 artigos científicos publicados entre 2019 e 2025, em que 9 abordam os conceitos da hipotermia terapêutica; 12 os desfechos clínicos após a utilização da técnica; e 7 os desafios para implementação da hipotermia terapêutica como tratamento. A análise dos estudos constatou que hipotermia terapêutica apresenta eficácia significativa na redução da mortalidade e das sequelas neurológicas quando iniciada precocemente em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada ou grave. No entanto, sua aplicação ainda enfrenta desafios estruturais e logísticos, sobretudo em países de baixa e média-renda, onde a prevalência da patologia é mais elevada. A padronização de protocolos, a capacitação de profissionais e o acesso a tecnologias adequadas são pontos-chave para a ampliação do uso da hipotermia terapêutica de forma universal e eficaz.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hipóxico-isquêmica; Neonatos; Hipotermia Terapêutica.

## **ABSTRACT**

Hypoxic-ischemic encephalopathy is a neurological condition resulting from hypoxia and ischemia during the perinatal period, characterized by brain damage that can seriously compromise the neuropsychomotor development of the newborn. This syndrome mainly affects full-term or near-term newborns, manifesting itself in varying degrees of severity. Due to its potential to cause medium- and long-term neurological sequelae or lead to death, hypoxic-ischemic encephalopathy is considered one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality, especially in countries with limited resources. Thus, therapeutic hypothermia has established itself as the only intervention with proven efficacy in neurological protection, promoting a reduction in brain metabolism and inhibiting harmful mechanisms. The objective was to investigate the role of therapeutic hypothermia in the management of hypoxic-ischemic encephalopathy. This study is an integrative review with a qualitative and descriptive approach. Twenty-nine scientific articles published between 2019 and 2025 were included, of which 9 address the concepts of therapeutic hypothermia; 12 address clinical outcomes after using the technique; and 7 address the challenges of implementing therapeutic hypothermia as a treatment. The analysis of the studies found that therapeutic hypothermia is significantly effective in reducing mortality and neurological sequelae when initiated early in neonates with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. However, its application still faces structural and logistical challenges, especially in low- and middle-income countries, where the prevalence of the pathology is higher. Standardization of protocols, training of professionals, and access to appropriate technologies are key points for expanding the use of therapeutic hypothermia in a universal and effective manner.

**Keywords:** Hypoxic-ischemic encephalopathy; Newborns; Therapeutic hypothermia.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>10</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Geral .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2. Específicos .....</b>	<b>11</b>
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Encefalopatia Hipóxico Isquêmica.....</b>	<b>12</b>
4.1.1. Definição .....	12
4.1.2. Epidemiologia.....	12
4.1.3. Fisiopatologia .....	12
4.1.4. Etiologia .....	13
4.1.5. Diagnóstico.....	13
<b>4.2. Hipotermia Terapêutica.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3. Exames de imagem que subsidiam a hipotermia terapêutica e atuam como     marcador de prognóstico.....</b>	<b>16</b>
<b>5. METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1. Tipo de Estudo .....</b>	<b>17</b>
<b>5.2. Critérios de Inclusão .....</b>	<b>17</b>
<b>5.3. Critérios de Exclusão .....</b>	<b>18</b>
<b>5.4. Aspectos Éticos.....</b>	<b>18</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>6.1. Seleção de Estudos.....</b>	<b>19</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>7.1. Caracterização da hipotermia terapêutica no contexto da EHI.....</b>	<b>29</b>
7.1.1. Resfriamento corporal: diferentes métodos e suas eficácias .....	29
<b>7.2. O impacto da hipotermia terapêutica para eih e seus principais desfechos     clínicos.....</b>	<b>30</b>
7.2.1. Ressonância magnética: uma alternativa como marcador prognóstico após a HT       31	
7.2.2. Desfechos clínicos a curto, médio e longo prazo após a HT.....	32
<b>7.3. Fatores que limitam a implementação da ht no tratamento da ehi .....</b>	<b>33</b>
<b>7.3.1. A pouca infraestrutura, escassez tecnológica e baixa capacitação como         desafios para implementar a HT.....</b>	<b>33</b>

7.3.2. Indisponibilidade da hipotermia terapêutica como fator de impacto direto na taxa de mortalidade .....	35
<b>7.4. HT e suas diretrizes: aplicabilidade e principais divergências .....</b>	<b>35</b>
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>39</b>
<b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS .....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma condição neurológica grave resultante de asfíxia perinatal, caracterizada pela redução do suprimento de oxigênio e perfusão sanguínea ao cérebro do recém-nascido. Trata-se de uma importante causa de mortalidade e morbidade neonatal, especialmente em países de baixa e média renda, onde o acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos ainda é limitado (RANJAN; GULATI, 2023; SANTOS *et al.*, 2021).

Estima-se que a EHI afete de 1 a 3 neonatos a cada mil nascidos vivos em países desenvolvidos, com taxas ainda mais elevadas em regiões de maior vulnerabilidade social. Sua causa é multifatorial, e as consequências variam desde déficits neurológicos leves até paralisia cerebral (PC), epilepsia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, tornando-se um relevante problema de saúde pública global (ABATE *et al.*, 2021).

A redução do fluxo sanguíneo e da oxigenação cerebral no período perinatal inicia uma cascata de eventos que comprometem o metabolismo celular. O processo evolui em fases, começando pela queda na produção de ATP, liberação de radicais livres e acúmulo de cálcio intracelular. Em seguida, ocorre a fase latente, que dura de 1 a 6 horas, marcada por uma recuperação metabólica parcial. Essa fase representa a janela terapêutica ideal para intervenções neuroprotetoras, como a hipotermia terapêutica (HT). Se não tratada adequadamente, instala-se a fase secundária, com lesões irreversíveis por apoptose neuronal e inflamação persistente. (LEMYRE; CHAU, 2018).

O diagnóstico da encefalopatia hipóxico-isquêmica é baseado na associação de critérios clínicos e laboratoriais, como escore de Apgar  $\leq 5$  aos 5 e 10 minutos, necessidade de ventilação, acidose metabólica com déficit de base  $\leq -12$  e sinais neurológicos compatíveis. Alterações no estado de consciência, convulsões, disfunção cardíaca e dificuldades alimentares são manifestações frequentes. A gravidade da encefalopatia é classificada principalmente pela escala de Sarnat e Sarnat, ferramenta essencial para determinar a elegibilidade à hipotermia terapêutica (MAPHAKE *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, a HT emergiu como a principal estratégia neuroprotetora em casos de EHI nas últimas duas décadas. A técnica consiste na indução controlada da redução da temperatura corporal do neonato, visando minimizar os danos neurológicos desencadeados pelo insulto hipóxico-isquêmico. Sua eficácia foi validada por diversos estudos multicêntricos, e a técnica demonstrou reduzir significativamente a mortalidade e a incidência de sequelas graves em recém-nascidos (RNs) com EHI moderada a grave (KORF; MCCULLOUGH; CARETTI, 2023).

No entanto, apesar da consolidação da HT como padrão-ouro de tratamento, sua implementação enfrenta barreiras consideráveis. A falta de infraestrutura adequada, a escassez de dispositivos servo-controlados, a capacitação insuficiente das equipes e a ausência de protocolos adaptados à realidade local são obstáculos frequentes, principalmente em regiões com alta prevalência de EHI. Além disso, a variabilidade nos critérios de elegibilidade e nos métodos utilizados — como o arrefecimento seletivo da cabeça (ASC) versus o arrefecimento corporal total (ACT) — também dificulta a padronização da prática clínica (PROIETTI; BOYLAN; WALSH, 2024).

## 2. JUSTIFICATIVA

Considerando a encefalopatia hipóxico-isquêmica uma das principais causas de mortalidade neonatal em escala global, especialmente em países em desenvolvimento, torna-se necessário investigar seu principal meio de manejo, sendo este trabalho uma revisão de literatura que busca demonstrar por meio de estudo de diversos autores os avanços recentes que visam um melhor desfecho da doença (DOMÍNGUEZ-DIEPPA *et al.*, 2021).

A patogênese da EHI está diretamente associada à redução do suprimento de oxigênio ao cérebro perinatal, resultando em deficiência energética, sendo a isquemia o principal fator de privação nesse contexto. A hipóxia, ao causar escassez de glicose e outros nutrientes, desencadeia danos mitocondriais, aumento de radicais livres intracelulares e um processo de excitotoxicidade, que resulta em apoptose neuronal e na morte irreversível dos neurônios. (SHE *et al.*, 2023).

Atualmente, a única técnica aprovada para a proteção neuronal, que visa reduzir o edema cerebral citotóxico, controlar a pressão intracraniana e inibir a apoptose celular, é a aplicação de hipotermia terapêutica. No entanto, o uso dessa abordagem está em estágio inicial em países em desenvolvimento, sendo ainda mais restrita em áreas com limitações de acesso a recursos em saúde (CHAN *et al.*, 2025).

Assim, torna-se fundamental a necessidade de ampliar o conhecimento sobre a hipotermia terapêutica e seus desfechos. Logo, por meio deste trabalho, foram analisados os recentes estudos sobre o papel da hipotermia terapêutica e seus benefícios para o prognóstico dos neonatos. Diante do exposto, questiona-se: “Qual o impacto da hipotermia terapêutica no prognóstico de recém-nascidos com encefalopatia-hipóxico isquêmica?”

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Investigar o papel da hipotermia terapêutica no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica

#### **3.2. Específicos**

- a) Caracterizar a hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica;
- b) Descrever o impacto do uso da hipotermia terapêutica nos desfechos clínicos de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquêmica;
- c) Identificar fatores que limitaram o emprego da hipotermia terapêutica no nas áreas de maior prevalência de encefalopatia hipóxico-isquêmica;
- d) Comparar os protocolos de hipotermia terapêutica mais utilizados entre países desenvolvidos com os de média e baixa renda.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1. Encefalopatia Hipóxico Isquêmica

#### 4.1.1. Definição

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome clínica decorrente da asfixia perinatal, caracterizada pela redução do fluxo sanguíneo e oxigenação cerebral durante o parto, o que pode ocasionar lesão cerebral aguda. A gravidade da EHI varia desde quadros leves até formas severas, sendo reconhecida como a principal causa de mortalidade neonatal e de incapacidades neurológicas irreversíveis, especialmente em recém-nascidos a termo ou próximos do termo. Esse impacto expressivo evidencia a importância do diagnóstico precoce e da implementação de estratégias terapêuticas eficazes para minimizar as sequelas e melhorar o prognóstico dos neonatos acometidos (FASCE *et al.*, 2021).

#### 4.1.2. Epidemiologia

A incidência da EHI varia entre 1 e 6 casos para cada mil nascidos vivos, apresentando diferenças significativas conforme o nível de desenvolvimento dos países. Em nações desenvolvidas, essa taxa situa-se entre 1 e 2 por mil, enquanto em países em desenvolvimento pode alcançar até 26,5 por mil nascidos vivos. Entre os neonatos afetados, aproximadamente 15 a 20% correm risco de óbito durante o período neonatal inicial. Além disso, cerca de 25 a 30% dos sobreviventes desenvolvem comprometimentos neurológicos graves, incluindo paralisia cerebral, déficits cognitivos, epilepsia, além de prejuízos sensoriais, comportamentais, intelectuais e sociais. Esses desdobramentos evidenciam que a EHI um importante desafio de saúde pública (RISTOVSKA; STOMNAROSKA; DANILOVSKI, 2022).

#### 4.1.3. Fisiopatologia

A redução do fluxo sanguíneo cerebral, ocasiona lesões que podem ser irreversíveis. No estágio inicial, a falta de oxigênio e nutrientes provoca falha no metabolismo celular, acidose e morte celular necrótica devido à perda da integridade da membrana. Em seguida, ocorre a fase latente, na qual há recuperação parcial do fluxo sanguíneo e do metabolismo, constituindo a janela terapêutica para intervenções neuroprotetoras, como a hipotermia terapêutica. Caso não haja tratamento, a fase secundária se instala entre 6 e 48 horas após o insulto, caracterizada por estresse oxidativo, inflamação, convulsões e morte celular progressiva. Finalmente, a fase terciária envolve processos de reparo e reorganização cerebral que podem persistir por semanas ou anos, incluindo inflamação crônica e alterações epigenéticas que impactam o prognóstico a longo prazo (ZHOU *et al.*, 2020).

O evento hipóxico-isquêmico do primeiro estágio, seguido da reperfusão, desencadeia uma intensa resposta inflamatória caracterizada pela ativação da microglia, recrutamento de leucócitos e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6. Essas citocinas promovem a ativação endotelial e a produção de mediadores inflamatórios que intensificam o dano neuronal por necrose e apoptose. Além disso, estimulam a síntese de óxido nítrico, contribuindo para efeitos neurotóxicos. A hipotermia terapêutica atua bloqueando essa cascata inflamatória, reduzindo a ativação celular e os processos apoptóticos, especialmente quando aplicada precocemente e mantida por períodos prolongados, o que favorece a neuroproteção (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

#### 4.1.4. Etiologia

A causa da EHI é muito fatorial, mas seus principais fatores etiológicos pré-natais incluem complicações placentárias, como insuficiência placentária e descolamento prematuro de placenta, além de condições maternas como hipertensão, diabetes e infecções intrauterinas, especialmente a corioamnionite. Durante o período perinatal, destacam-se eventos como sofrimento fetal agudo, asfixia periparto, compressão do cordão umbilical e complicações no trabalho de parto, que provocam episódios de hipóxia e isquemia cerebral. Esses fatores, ao interagirem com a maturação cerebral e a capacidade de autorregulação do RN, influenciam diretamente a extensão e a gravidade da lesão neurológica (CHAKKARAPANI *et al.*, 2025).

#### 4.1.5. Diagnóstico

Atualmente, não há um padrão ouro ou biomarcadores precoces para o diagnóstico da EHI, que é fundamentado principalmente em sinais clínicos e critérios definidos pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, com suporte da Academia Americana de Pediatria. Entre os principais critérios para diagnóstico estão: escore de Apgar inferior a 5 aos 5 e 10 minutos; acidose metabólica com pH arterial abaixo de 7,0 e/ou excesso de base igual ou inferior a  $-12$  mmol/L na amostra umbilical na primeira hora de vida; evidência de lesão cerebral aguda por ressonância magnética durante a primeira semana; falência multissistêmica nas primeiras 48 horas; ocorrência de evento sentinela, como descolamento prematuro de placenta ou prolapso do cordão umbilical; necessidade de ventilação mecânica por mais de 72 horas sem causa respiratória ou neuromuscular; e acidose metabólica prolongada. A avaliação da gravidade do quadro é realizada pela Escala de Sarnat (Quadro 1), que classifica a EHI em leve, moderada ou grave (ANDRADE, 2023).

A Escala de Sarnat & Sarnat, amplamente reconhecida, avalia aspectos como nível de

consciência, tônus muscular, reflexos neurológicos, funções autonômicas e alterações eletroencefalográficas persistentes, classificando a EHI em leve, moderada e grave. A presença de dois ou mais sinais compatíveis com EHI moderada ou grave, ou a ocorrência de convulsões nas primeiras seis horas de vida, indica a necessidade imediata de intervenção neonatológica e consideração do início precoce da hipotermia terapêutica. Enquanto o estágio leve geralmente requer suporte mínimo, com recuperação neurológica favorável em poucos dias, os estágios moderado e grave implicam comprometimento significativo da vitalidade neonatal, demandando intervenções mais intensas e monitoramento rigoroso dos órgãos afetados (QUEENSLAND, 2021).

**Quadro 1:** Escala de Sarnat e Sarnat 1976 (modificada)

CATEGORIA	NORMAL	EHI LEVE	EHI MODERADA	EHI GRAVE
Nível de consciência	0 - alerta/responsivo a estímulos externos	1 - hiper alerta ao mínimo estímulo	2 - letárgico	3 - estupor ou coma
Atividade espontânea	0 - normal/ muda de posição	1 - normal ou diminuída	2 - diminuída	3 - sem atividade
Postura	0 - predominante em flexão quando calmo	1 - leve flexão das articulações distais	2 - flexão distal ou extensão completa	3 - descerebração
Tônus	0 - tonus em flexão em todas as extremidades	1 - normal ou levemente aumentado	2a = hipotonia focal ou geral/ 2b = hipertonia	3a = flacidez/ 3b = rígido
<b>Reflexos primitivos</b>				
Sucção	0 - forte	1 - fraca ou incompleta	2 - fraca/ incompleta com ou/e mordida	3 - ausente
Moro	0 - completo	1 - limítrofe para completo	2- incompleto	3 - ausente
<b>Sistema autonômico</b>				
Pupilas	0 - fotorreagentes	1 - midríase	2 - mióticas	3 - variável/ não reativas a luz
Frequência cardíaca	0 - 100 - 160 BPM	1 - taquicardia	2 - bradicardia	3 - variável
Respiração	0 - regular	1 - hiperventilação	2 - respiração periódica	3 - apneia ou necessidade de ventilação

Fonte: (MARGOTTO; MOURA, 2020) Adaptada pelo autor.

## 4.2. Hipotermia Terapêutica

Atualmente, a hipotermia terapêutica é reconhecida como a principal estratégia

neuroprotetora para o manejo da EHI em neonatos com idade gestacional maior ou igual a 36 semanas. Seu uso se consolidou como padrão ouro devido à sua comprovada eficácia na redução de lesões cerebrais e melhora dos desfechos neurológicos (AKER *et al.*, 2020).

A intervenção consiste na redução controlada da temperatura corporal, visando minimizar o dano celular desencadeado pelo insulto hipóxico-isquêmico, especialmente quando iniciada precocemente nas primeiras horas de vida. Uma meta-análise evidenciou uma redução de 19% no risco combinado de morte ou comprometimento neurológico nos primeiros dois anos de vida, bem como um aumento de 53% na sobrevivência sem paralisia cerebral em crianças acompanhadas até os 5 a 7 anos (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

A HT consiste na redução controlada da temperatura corporal do recém-nascido para um intervalo entre 33 e 34 °C, mantida por aproximadamente 72 horas, com o objetivo de minimizar as sequelas neurológicas decorrentes da asfixia perinatal e melhorar o prognóstico. Essa técnica atua reduzindo o metabolismo cerebral em cerca de 5% para cada grau Celsius de diminuição da temperatura, promovendo efeito neuroprotetor ao limitar processos celulares associados à apoptose (TORRES *et al.*, 2019).

Ademais, a HT diminui a liberação de aminoácidos excitatórios, como glutamato e dopamina, atenuando o dano isquêmico por meio da modulação da absorção de glutamato e da diminuição da produção de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, fatores que contribuem para a morte neuronal. Além disso, a redução da taxa metabólica implica menor consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono, favorecendo a proteção cerebral (SOUZA *et al.*, 2023).

A janela terapêutica ideal corresponde à fase latente após o evento hipóxico-isquêmico, período no qual os mecanismos de lesão ainda podem ser retardados, sendo recomendada a iniciação da HT nas primeiras 6 horas de vida. Em relação ao método, destacam-se duas modalidades igualmente eficazes: o resfriamento seletivo da cabeça, com temperatura alvo de 34,5 °C, e o resfriamento corporal total, com temperatura entre 33 e 34 °C (SMITH; HUGHES DRISCOLL, 2020).

Independentemente do método adotado, o reaquecimento deve ser gradual, com aumento da temperatura em 0,5 °C por hora ao longo de 4 a 5 horas, até atingir 36,5 °C. Ademais, a implementação adequada da HT requer o uso de dispositivos especializados, como mantas térmicas ou coletes específicos para neonatos, garantindo o controle rigoroso da temperatura corporal e a segurança do procedimento (LEITE *et al.*, 2020).

A hipotermia terapêutica exige equipamentos específicos, como colchões ou capacetes de resfriamento e berço aquecido para o reaquecimento após 72 horas. Em ambientes com

recursos limitados, podem ser usadas compressas geladas adaptadas. A temperatura central deve ser monitorada continuamente com termômetros esofágicos ou retais, além do monitor multiparamétrico para sinais vitais e, preferencialmente, cardioscópio. O tratamento deve ser interrompido em casos de hipotermia profunda persistente ( $<33\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), hipotensão refratária, hipertensão pulmonar grave ou coagulopatia não controlada (SBP, 2019).

Hoje a HT é indicada principalmente para casos moderados e graves de encefalopatia hipóxico-isquêmica, com dúvidas sobre sua eficácia nos estágios leves. Apesar dos benefícios, cerca de 40% dos neonatos tratados ainda apresentam complicações neurológicas graves ou evoluem para óbito. Por isso, estudos recentes têm investigado a associação da HT com agentes neuroprotetores, como xenônio e eritropoietina, visando ampliar a proteção cerebral e melhorar os desfechos clínicos (OORSCHOT; SIZEMORE; AMER, 2020).

#### **4.3. Exames de imagem que subsidiam a hipotermia terapêutica e atuam como marcador de prognóstico**

A ressonância magnética (RM) é uma ferramenta essencial na avaliação da EHI neonatal, pois oferece informações valiosas para o prognóstico a longo prazo. A detecção de lesões em áreas críticas como núcleos da base, tálamos e substância branca por meio de técnicas como difusão (DWI) e sequências convencionais (T1 e T2), realizadas entre o 5º e 7º dia de vida, está fortemente associada a desfechos neurológicos adversos, como paralisia cerebral e atrasos no desenvolvimento. A padronização na interpretação das imagens, com uso de escores validados, melhora a precisão na predição dos resultados clínicos, sendo, portanto, fundamental para guiar o tratamento e o acompanhamento dos recém-nascidos com EHI (HUNG *et al.*, 2024).

O eletroencefalograma integrado por amplitude (aEEG) é outra ferramenta frequentemente utilizada no manejo da EHI neonatal, ao possibilitar o monitoramento contínuo e acessível da atividade elétrica cerebral diretamente à beira-leito. Essa técnica permite a detecção precoce de convulsões, frequentemente subclínicas, além de facilitar a avaliação da gravidade e evolução da lesão cerebral. Ademais, o aEEG é valioso para analisar a resposta do neonato à hipotermia terapêutica, apoiando a tomada de decisões clínicas e a individualização do tratamento. Padrões específicos identificados no aEEG demonstram correlação significativa com desfechos neurológicos em curto prazo, consolidando seu papel na estratificação do risco e no planejamento do acompanhamento neurodesenvolvimental dos recém-nascidos com EHI (CHOWDHURY *et al.*, 2025).

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. Tipo de Estudo

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura de abordagem qualitativa e descritiva, que visa investigar o papel da hipotermia terapêutica no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica. Foi feita a análise de estudos primários, revisões e protocolos que evidenciam os efeitos da hipotermia terapêutica em neonatos com EHI, permitindo, dessa forma, integrar estudos com diferentes abordagens metodológicas, promovendo um aprofundamento do tema selecionado.

### 5.2. Critérios de Inclusão

A revisão integrativa foi estruturada com base no acrônimo PICOS, que coordenou a definição dos critérios para a seleção dos estudos. A população alvo (P) compreende recém-nascidos diagnosticados com EHI de grau moderado a grave, com IG maior ou igual a 36 semanas. A intervenção (I) avaliada é a hipotermia terapêutica, caracterizada pela aplicação supervisionada de resfriamento corporal. O comparador (C) consiste em cuidados que não incluem o uso da hipotermia ou não realizaram da forma preconizada ou na comparação entre diferentes protocolos adotados em contextos nacionais e internacionais (SOUSA; BEZERRA; EGYPTO, 2023).

Os desfechos (O) de interesse englobam indicadores como mortalidade, sequelas neurológicas, e investimentos na infraestrutura para implementação da técnica. Os tipos de estudos (S) contemplados abrangem tanto abordagens quantitativas quanto qualitativas, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, integrativas ou narrativas, e meta-análises (SOUSA; BEZERRA; EGYPTO, 2023).

As bases de dados pesquisas foram PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, e ScienceDirect, sendo incluído estudos dos últimos 7 anos (2019 - 2025), período o qual foi escolhido arbitrariamente. Para estratégia de busca foi utilizada a combinação dos unitermos “encefalopatia hipóxico isquêmica (“Hypoxic-ischemic Encephalopathy”) AND neonatos (“Newborns”) AND hipotermia terapêutica (“therapeutic hypothermia”)”, nos idiomas português, inglês e espanhol, considerando as terminologias dos sistemas DeCS e MeSH, avaliados independentemente pelo autor, e que responderam a pergunta norteadora do estudo “Qual o impacto da hipotermia terapêutica no prognóstico de recém-nascidos com encefalopatia-hipóxico isquêmica?”

Após a filtração dos estudos nas bases de dados, a seleção dos estudos foi realizada uma análise inicial foi realizada pela leitura do título e resumo. Após isso, usou-se os critérios que constam no Apêndice A — para identificar os artigos dentro dos critérios de elegibilidade. Para identificação de artigos duplicados foi utilizado o software Zotero. Ademais, foi realizada uma busca complementar de protocolos específicos, sendo selecionados os 3 protocolos mais citados dos artigos incluídos no trabalho, assim como o protocolo da Sociedade Brasileira de Pediatria, já que o estudo é feito no Brasil.

### **5.3. Critérios de Exclusão**

Foram excluídos trabalhos com foco exclusivo em EHI leve ou sem definição clara do grau; artigos com população não neonatal ou em modelos animais/in vitro; relatos de caso, editoriais, cartas ao editor ou resumos de congresso; estudos que não abordassem diretamente a hipotermia terapêutica como intervenção; e artigos duplicados.

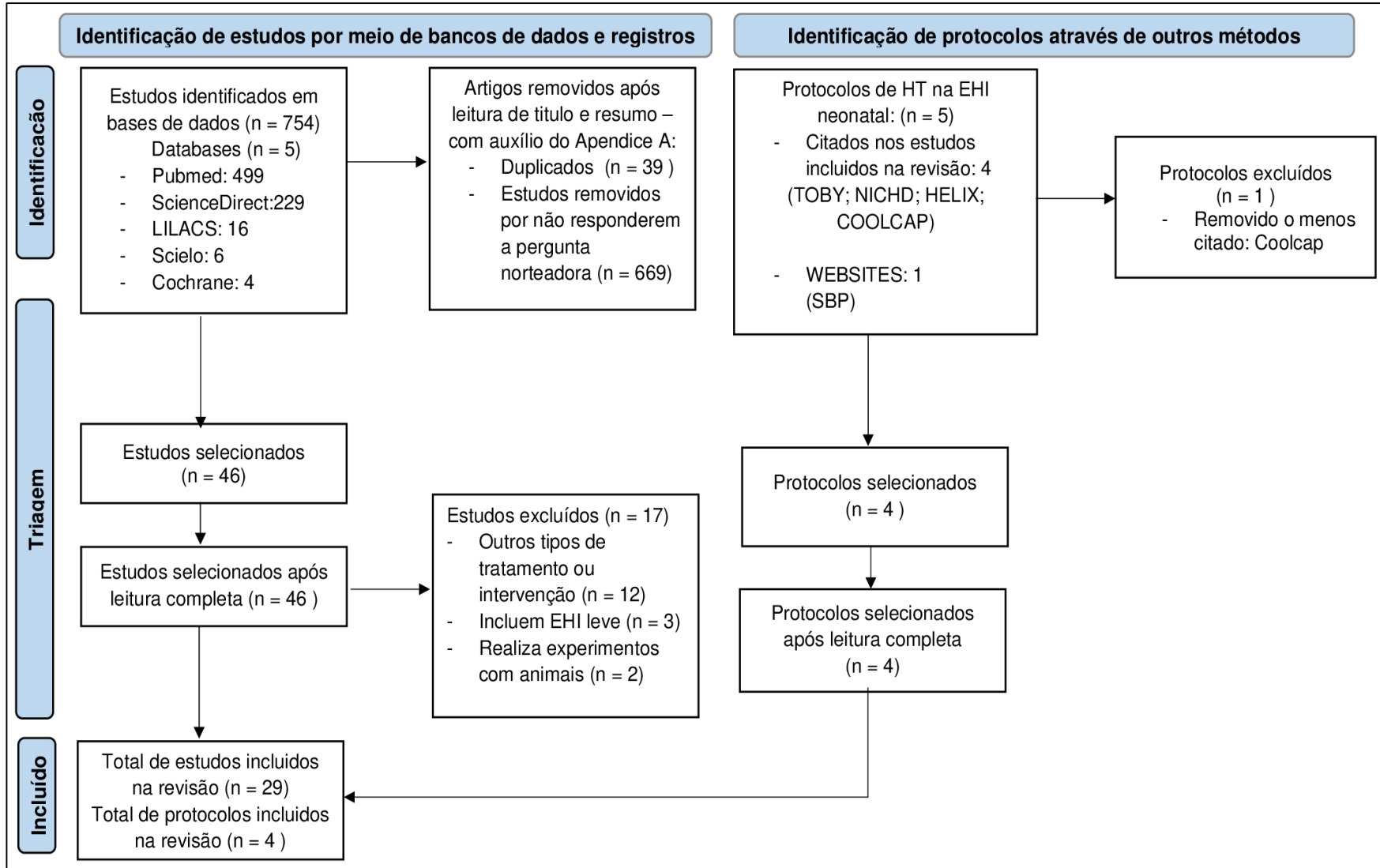
### **5.4. Aspectos Éticos**

De acordo com a resolução N° 510, de 7 de abril de 2016, artigo primeiro, parágrafo único, não houve a necessidade de submissão desse projeto no Conselho de Ética e Pesquisa (CEP).

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Seleção de Estudos

**Figura 1.** Fluxograma para seleção dos estudos conforme o modelo PRISMA 2020



Fonte: Adaptado de (PAGE *et al.*, 2021).

Um total de (n = 754) estudos foram identificados utilizando buscas eletrônicas nas bases de dados citadas anteriormente com os descritores encefalopatia hipóxico isquêmica (“Hypoxic-ischemic Encephalopathy”) combinada com neonatos (“Newborns”) e hipotermia terapêutica (“therapeutic hypothermia”). A partir dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 29 artigos. A figura 1 apresenta o fluxograma com a estratégia de busca.

Dos selecionados, um total de nove (30%) abordam os conceitos da hipotermia terapêutica. Destes, dois (6,6%) descreveram a técnica de HT; um (3%) se voltou para o efeito neuroprotetor do manejo com HT; e seis (20%) compararam a diferença entre modos de resfriamento corporal.

Já os que abordam a influência da HT nos resultados clínicos, foram doze (40%). Em que, três (10%) evidenciaram a associação de convulsões à técnica inadequada; um (3,3%) constatou melhores benefícios da HT se iniciada precocemente; dois (6,6%) indicam a ressonância como exame subsidiário a HT como preditor de lesões neurológicas a longo prazo; cinco (16%) abordam desfechos clínicos a curto, médio e longo prazo dos neonatos que receberam HT; e um (3,3%) associa a regulação térmica do colchão ao prognóstico.

Foram constatados sete (23,3%) estudos que se voltaram para investigar os desafios da implementação da hipotermia terapêutica como tratamento da EHI. Dentre esses, quatro (13,3%) identificaram a falta de investimentos em infraestrutura e capacitação técnica como fator limitante; um (3,3%) constatou que o custo médio utilizado em saúde nas crianças com EHI que receberam a HT foi menor; e 2 (6,6%) ligaram a indisponibilidade de técnica ao aumento dos índices de mortalidade. No Quadro 2, encontram-se as principais informações da análise inicial dos estudos.

**Quadro 2.** Caracterização dos estudos selecionados.

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
García-Alix, et al. (2020) Espanha	Revisão narrativa	Experiência nacional acumulada de hospitais terciários espanhóis com neonatos com EHI moderada ou grave	Avaliar a experiência de 10 anos com a HT em neonatos com EHI na Espanha e discutir aspectos técnicos e controvérsias	A HT deve ser iniciada de imediate; com temperatura de 33–34 °C por 72h; Casos moderados podem se beneficiar da HT mesmo quando iniciada entre 6–24h.	Caracteriza ção da hipotermia terapêutica

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
Leite, et al. (2020) Brasil	Revisão integrativa	9 artigos	Analisar a eficácia da HT na redução de mortalidade e das sequelas neurológicas em neonatos com EHI	A neuroproteção é mais efetiva quando o tratamento é iniciado até 6 horas após o nascimento.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Dallera, et al. (2022) Reino Unido	Revisão narrativa	66 artigos	Avaliar os colchões de resfriamento com materiais de mudança de fase (PCMs) como alternativa para indução de HT em RNs com EHI	A HT é consolidada como tratamento. Os principais métodos são: ASC e ACT. Colchão de resfriamento de mudança de fase é utilizado como alternativa.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Gulczynska, et al. (2019) Polônia	Observacional de coorte prospectivo	78 neonatos	Comparar a eficácia de dois métodos de resfriamento: ASC E ACT	A HT é realizada por 72h. O reaquecimento é feito de forma controlada. ASC em 51%; e ACT em 27%.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Arnautovic, et al. (2022) EUA	Revisão narrativa	76 artigos	Analisar a EHI e o uso da HT como tratamento, com foco em evidências e implicações clínicas.	ASC e ACT são usados igualmente.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Fascea, et al. (2021) Chile	Revisão narrativa	31 artigos	Atualização sobre as implicações clínicas da HT	ASC e ACT são usados igualmente, alguns profissionais preferem ACT.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Rajan e Gulati (2023) EUA	Revisão integrativa	164 artigos	Discutir a fisiopatologia	ASC e ACT são usados igualmente e a	Conceitos da

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
			da EHI e o uso da HT	HT deve iniciar o mais precoce possível.	hipotermia terapêutica
Silvera, et al. (2024) Uruguai	Revisão narrativa	44 artigos	Fornecer ferramentas para que os profissionais abordem diferentes cenários da EHI	ASC e ACT são usados porém ACT é mais popular.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Souza, et al. (2023) Brasil	Revisão sistemática	11 artigos	Verificar o potencial da HT, comparando os benefícios entre ACT e ASC	ACT mais implementada, porém, ambos são utilizados.	Caracterização da hipotermia terapêutica
Vargas-Vaca, et al. (2019) Colômbia	Observacional de coorte transversal sequencial	41 neonatos	Descrever as características clínicas de um grupo de RNs com EHI tratados com hipotermia terapêutica	65% apresentaram convulsões ao iniciarem a HT após as 6 horas preconizadas.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Nieves, et al. (2024) Argentina	Observacional descritivo de coorte retrospectivo	247 neonatos	Descrever uma população de pacientes com EHI que necessitou de HT e sua evolução até a alta hospitalar.	56% apresentaram convulsões ao iniciarem a HT; 52% com aEEG patológico, restando apenas 32% com traçado alterado ao final do tratamento.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Medina-Alva; Alvarado-Merino e Velasquez-	Observacional descritivo de coorte	30 neonatos	Comparação da HT em RNs com EHI	60% apresentaram convulsões no aEEG. Destes,	Desfechos clínicos e impacto da HT

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
Acosta (2022) Peru	retrospectivo		moderada e grave	87,7% com EHI grave.	
Dresbach, et al. (2024) Alemanha	Observacional analítico de coorte retrospectivo	68 neonatos	Correlacionar o início precoce da HT melhores resultados neurológicos de curto prazo	Melhores desfecho nos que iniciaram a HT nas primeiras 3 horas; o início tardio se relaciona a maior incidência de convulsões e lesões identificadas na RM.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Martínez-Hernández, et al. (2020) México	Observacional descritivo de coorte retrospectivo	12 neonatos	Descrever a evolução clínica de neonatos com EHI tratados com HT por 72 horas.	Alterações observadas na RM em 50% dos sobreviventes que realizaram HT; 25% com lesões difusas; e 25% com infarto cerebral.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Vega-del-val, et al. (2022) Espanha	Observacional descritivo de coorte retrospectivo	133 neonatos	Examinar a adesão aos padrões de manejo durante a HT dos RNs com EHI	72% tinham EHI moderada e 28% grave. Dos óbitos (21%), 79% eram graves.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Deveci, et al. (2023) Turquia	Observacional descritivo de coorte retrospectivo	20 neonatos	A avaliação do neurodesenvolvimento de pacientes submetidos à HT que receberam alta hospitalar	Foi observado atraso cognitivo em 55% dos neonatos; atraso da linguagem em 55%; e atraso da motricidade em 55%.	Desfechos clínicos e impacto da HT

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
Tran, et al. (2024) Vietnã	Observacional de coorte prospectivo longitudinal	135 neonatos	Avaliar os desfechos de neurodesenvolvimento aos 18 meses após HT em neonatos com EHI em um país de renda média-baixa	A mortalidade foi de 33%. 79% dos sobreviventes realizaram seguimento até 18 meses. Desses, 19 desenvolveram paralisia cerebral e tinham alterações em RM. 11 apresentaram atraso no neurodesenvolvimento.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Grossmann, et al. (2022) Suécia	Observacional descritivo de coorte prospectivo	66 neonatos	Resultados a longo prazo após EHI tratada com HT	17% desenvolveram PC; função intelectual limítrofe aumentou de 1% para 12% do início da idade escolar para a adolescência; QI médio normal dentro dos com EHI moderada.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Westblad, et al. (2023) Suécia	Observacional prospectivo longitudinal	45 sobreviventes tratados com HT aos nascerem com EHI moderada/grave	Descrever o desenvolvimento motor ao longo prazo em crianças tratadas com TH por EHI neonatal	Dos pacientes sem paralisia cerebral, 31% apresentaram dificuldades motoras e riscos de déficits motores no início da adolescência.	Desfechos clínicos e impacto da HT

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
Vicente, et al. (2025) Portugal	Observacional prospectivo longitudinal	50 sobreviventes tratados com HT aos nascerem com EHI moderada/grave	Descrever o neurodesenvolvimento de crianças tratadas com HT durante a transição para o ambiente escolar e avaliar o valor prognóstico da RM	22% apresentaram déficits do neurodesenvolvimento moderados; e 12% déficits graves a longo prazo.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Mietzsch, et al. (2023) EUA	Observacional analítico de coorte retrospectivo com análise secundária de dados de um ensaio clínico	167 neonatos	Avaliar a regulação da temperatura do colchão térmico como mau prognóstico a longo prazo	Neonatos com a temperatura do colchão > 1,5-3,0° C da média, apresentam risco de mortalidade e atraso no neurodesenvolvimento a longo prazo.	Desfechos clínicos e impacto da HT
Wang, et al. (2021) China	Transversal, descritivo, com questionário online aplicado a profissionais da área neonatal	274 pediatras/neonatólogistas de 273 instituições	Investigar o status atual do diagnóstico e tratamento da EHI na China	54% dos hospitais utilizam a HT; Barreiras para implementação: redução de casos (39%), custo dos dispositivos (31%), falta de treinamento (26%), pouca confiabilidade (4%).	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência
Fajardo, et al. (2025) 6 países da América Latina	Observacional de coorte retrospectivo multicêntrico	518 neonatos	Avaliar a aplicação da hipotermia terapêutica em neonatos com EHI ao longo de 8 anos	Apenas 47% das UTINs ofereciam HT; A HT foi aplicada em 29% dos casos.	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
Naburi, et al. (2024) 43 países da África Subsaariana	Transversal, descritivo, com questionário online aplicado a profissionais da área neonatal	148 respondentes de 43 países da África Subsaariana	Investigar como é realizado o tratamento da EHI em países da África Subsaariana	64% das unidades não utilizam a HT no manejo da EHI. Dentre os 36%, relatam o uso de algum tipo de HT, sendo 21% com limitações.	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência
Kinoshita, et al. (2021) Brasil	Estudo observacional de coorte retrospectivo	71 neonatos	Avaliar a viabilidade e eficácia do uso de dispositivos de baixo custo para atingir temperatura alvo em neonatos com EHI moderada/grave	61 RN completaram HT por 72h com bolsas de gelo; O tempo médio para atingir temperatura alvo: $1,5 \pm 1,3$ h; 82,32% das medições na faixa 33-34 °C. O método se mostrou eficaz.	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência
Rivero-Arias, et al. (2019) Reino Unido	Estudo econômico observacional associado ao ensaio clínico randomizado TOBY Children	130 neonatos (67 no grupo de HT e 63 no grupo controle)	Avaliar o impacto da HT nos custos de saúde dos sobreviventes aos 6–7 anos de idade e quantificar a relação entre os custos e os níveis gerais de incapacidade.	O custo médio de saúde por criança foi menor no grupo de HT em relação ao controle, com uma economia média de 1.005 libras. Crianças submetidas à HT apresentaram maiores taxas de função neurológica normal e $QI \geq 85$ .	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência
Dominguez-Dieppa, et al. (2021) 6 países da América Latina	Observacional descritivo de coorte retrospectivo	146 neonatos	Avaliar prevalência, mortalidade e uso de HT em neonatos	Mortalidade de 42% nos neonatos com EHI; apenas 13% receberam HT; dos que	Fatores que limitam a HT em locais de alta

<b>Autores/ Ano/ País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados principais</b>	<b>Categoria</b>
			≥36 sem com EHI	receberam HT, 79% sobreviveram.	prevalência
Nakwa, et al. (2023) África do Sul	Estudo observacional de coorte retrospectivo	595 neonatos	Determinar as características clínicas e a taxa de mortalidade hospitalar em neonatos com EHI moderada a grave em um hospital público terciário que oferece HT	A mortalidade foi de 17,0% no grupo resfriado e 53,4% no grupo não resfriado. A HT não foi utilizada por: condição clínica muito grave (54%), falta de equipamento (11,1%) e admissão tardia (8,7%).	Fatores que limitam a HT em locais de alta prevalência
Proietti, J.; Boylan, G.B.; & Walsh, B.H (2024) Itália e Irlanda	Revisão narrativa com análise comparativa	10 protocolos internacionais de HT para neonatos com EHI	Analisar a variabilidade internacional nos critérios de elegibilidade para hipotermia terapêutica em neonatos com EHI	Divergência entre sinais perinatais usados, valores de corte, interpretação distinta dos graus de encefalopatia, e papel heterogêneo da avaliação eletrofisiológica entre os protocolos.	Comparação entre os principais protocolos que utilizam HT como manejo da EHI

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Dos 29 artigos incluídos, onze citaram o protocolo Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (TOBY); oito o protocolo National Institute of Child Health and Human Development (NICHD); e cinco o protocolo Hypothermia for Moderate or Severe Neonatal Encephalopathy in Low-income and Middle-income Countries (HELIX). Sendo estes os três mais citados, foram incluídos na revisão. Além disso, foi incluído o protocolo de HT da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), visto que o trabalho está sendo realizado no Brasil. No Quadro 3, encontram-se as informações preliminares dos protocolos incluídos.

**Quadro 3.** Caracterização dos protocolos selecionados

<b>Protocolo/Ano/País</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Observações</b>
TOBY (2008) Reino Unido	Hipotermia corporal total iniciada até 6h de vida por 72h; randomizado	Redução significativa de morte ou deficiência grave aos 18 meses	Comprovada	Protocolo referência em países desenvolvidos; uso de dispositivos controlados
NICHD (2014) EUA	Hipotermia corporal total iniciada entre 6–24h de vida; randomizado com análise bayesiana	Redução discreta da morte ou deficiência; não estatisticamente significativa	Potencial benéfico; sem comprovação robusta	Alternativa para casos com diagnóstico tardio; evidência limitada
HELIX (2021) Índia, Bangladesh e Sri Lanka	Hipotermia corporal total até 6h de vida; estudo multicêntrico em países de baixa/média renda	Resultado final mostrou ausência de benefício e aumento de mortalidade	Ineficaz ou prejudicial	Contexto com alta carga de infecção neonatal; limitações de infraestrutura
SBP (2020) Brasil	Diretriz baseada em evidências internacionais adaptadas ao Brasil; inicia-se até 6h de vida	Aplica evidência consolidada de eficácia em encefalopatia moderada	Eficácia reconhecida com estrutura adequada	Reforça necessidade de equipe treinada e centro especializado; recomenda monitoramento rigoroso

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. Caracterização da hipotermia terapêutica no contexto da EHI

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma condição neurológica grave decorrente de asfixia perinatal, com elevado risco de mortalidade e sequelas. A hipotermia terapêutica é a principal estratégia neuroprotetora indicada para neonatos a termo e prematuros tardios com EHI moderada a grave, sendo mais eficaz quando iniciada até a 6ª hora de vida. Estudos como os de García-Alix et al. (2020), na Espanha, e a revisão de Rajan e Gulati (2023) demonstram que a eficácia da HT está associada ao início precoce, à adesão a protocolos bem estabelecidos e à atuação de uma equipe multidisciplinar treinada (GARCIA-ALIX *et al.*, 2020; RANJAN; GULATI, 2023).

Na prática espanhola, mais de 85% dos neonatos elegíveis recebem o tratamento, conforme protocolo internacional que prevê temperatura entre 33–34 °C por 72 horas e reaquecimento gradual (0,2–0,5 °C/hora). Embora o início nas primeiras horas seja o ideal, há evidências de que neonatos com EHI moderada ainda podem se beneficiar da terapia mesmo quando iniciada entre 6 e 24 horas após o nascimento (GARCIA-ALIX *et al.*, 2020). A rápida identificação da gravidade da EHI e a estruturação adequada dos serviços são, portanto, cruciais para a efetividade da intervenção.

Aliado a isso, Dallera et al. (2022) e Leite, et al. (2020) reforçam a HT como padrão ouro no tratamento da EHI moderada ou grave em recém-nascidos a termo ou quase a termo, a partir de 36 semanas de gestação. O início precoce é fundamental, pois visa coincidir com a janela terapêutica entre as fases de insuficiência energética primária e secundária, denominada latente. A ação neuroprotetora da hipotermia é multifatorial: ao reduzir a atividade metabólica cerebral, diminui a demanda por oxigênio e atenua mecanismos lesivos como inflamação, morte neuronal programada e sinalização celular deletéria. Embora não elimine completamente o risco de mortalidade ou incapacidades, a HT tem se associado a um prognóstico mais favorável, reduzindo a incidência de óbitos e de lesões a longo prazo que serão discutidas mais à frente neste estudo (DALLERA *et al.*, 2022; LEITE *et al.*, 2020).

#### 7.1.1. Resfriamento corporal: diferentes métodos e suas eficácias

A HT pode ser realizada através do arrefecimento seletivo da cabeça com toucas, ou do corpo inteiro com cobertores, colchões térmicos ou sacos de gelo, ou ambos (DALLERA *et al.*, 2022; FASCE *et al.*, 2021). Em relação ao resfriamento seletivo da cabeça, alguns profissionais a preferem pela prerrogativa de que 70% do calor corporal total é produzido pelo cérebro do

bebê, além disso, o método evita efeitos maléficos no arrefecimento sistêmico. Porém, não existem provas que sugiram que uma técnica seja melhor do que a outra (FASCE *et al.*, 2021).

Em contrapartida, estudos conduzidos na Polônia e nos Estados Unidos reforçam a preferência atual pelo método de Arrefecimento Corporal Total (ACT) em detrimento do Arrefecimento Seletivo da Cabeça (ASC) na hipotermia terapêutica. Um estudo de coorte prospectivo polonês destaca que, no ACT, o resfriamento cerebral ocorre por meio da transferência térmica sistêmica, promovendo uma redução homogênea da temperatura central e cerebral. Em contraste, o ASC apresenta maior vulnerabilidade a flutuações térmicas e risco de hipertermia durante o reaquecimento, tornando-se menos eficiente. Afirmado esses achados, uma revisão narrativa norte-americana evidenciou que a touca de resfriamento não reduz adequadamente a temperatura central para atingir o cérebro profundo, razão pela qual o método perdeu espaço. Assim, o resfriamento corporal total é atualmente o mais recomendado e amplamente utilizado (ARNAUTOVIC; SINHA; LAPTOOK, 2024; GULCZYNSKA *et al.*, 2019)

Todavia, Souza *et al.* (2023) e Silvera *et al.* (2024) apontam que, embora o arrefecimento de todo o corpo seja atualmente mais popular, o arrefecimento seletivo da cabeça ainda é utilizado, visto que os estudos não demonstram diferenças significativas quanto à segurança ou aos desfechos clínicos entre os métodos. Inicialmente, considerava-se que o ACT oferecia maior proteção sistêmica; no entanto, evidências mais recentes mostram que ambos os métodos promovem melhora na sobrevida e no desenvolvimento neurológico dos neonatos com EHI, desde que iniciados precocemente após o evento hipóxico. A hipotermia terapêutica, independentemente da técnica utilizada, é segura e estabelecida como padrão de tratamento, sendo recomendada em conjunto com um seguimento multidisciplinar prolongado para melhores resultados (SILVERA *et al.*, 2024; SOUZA *et al.*, 2023).

## **7.2. O impacto da hipotermia terapêutica para EHI e seus principais desfechos clínicos**

A eficácia da HT no manejo da EHI está diretamente relacionada à gravidade do quadro e, sobretudo, ao início precoce da intervenção. A inadequação desses fatores pode comprometer os resultados do tratamento, estando associada a desfechos neurológicos desfavoráveis, como convulsões, paralisia cerebral e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor. Nesse sentido, Vargas-Vaca, *et al.* (2019) em um estudo retrospectivo realizado na Colômbia, analisaram neonatos com EHI moderada ou grave submetidos à hipotermia terapêutica seletiva entre 2015 e 2017. Foi observado que 65% dos recém-nascidos apresentaram convulsões, sendo que a maioria iniciou a HT após o período ideal de 6 horas preconizado pelos protocolos

internacionais. Essas evidências confirmam, que a efetividade da hipotermia depende fortemente de sua aplicação precoce e adequada (VARGAS-VACA *et al.*, 2019).

Nieves *et al.* (2024) realizaram um estudo descritivo em um hospital público de alta complexidade na Argentina, acompanhando uma coorte de 247 neonatos com EHI ao longo de dez anos. Os autores relataram que 56% dos pacientes apresentavam convulsões no início da HT e que 52% tinham traçado eletroencefalográfico patológico. Foi constatado ao fim do tratamento, que apenas 32% mantinham alterações no aEEG, sugerindo melhora neurológica associada à intervenção. Esses resultados indicam que, quando aplicada de forma adequada, a HT pode favorecer a estabilização da atividade cerebral e contribuir para melhores desfechos clínicos neonatais, especialmente em relação ao controle das manifestações elétricas agudas da EHI (NIEVES *et al.*, 2024).

Em contraste com os achados positivos observados na Argentina, foi realizado uma coorte, no Peru, avaliando 30 recém-nascidos com EHI moderada ou grave submetidos à hipotermia terapêutica. Os resultados revelaram que 60% dos neonatos apresentaram convulsões detectadas por eletroencefalograma, sendo a maioria (87,7%) pertencente ao grupo com EHI grave. Apesar da implementação da HT, os autores identificaram desfechos clínicos desfavoráveis a curto prazo, especialmente entre os casos mais graves, sugerindo que fatores como gravidade inicial da encefalopatia, estrutura assistencial e tempo de início da intervenção podem influenciar significativamente a resposta terapêutica e os resultados clínicos da HT. (MEDINA-ALVA; ALVARADO-MERINO; VELÁSQUEZ-ACOSTA, 2022)

Seguindo essa perspectiva, uma pesquisa observacional analítica com 68 RNs diagnosticados com EHI na Alemanha, investigou a associação entre o tempo de início da HT e os desfechos neurológicos de curto prazo. Os resultados indicaram que o início da HT nas primeiras três horas de vida esteve relacionado a melhores prognósticos neurológicos, enquanto o início tardio, especialmente após seis horas, associou-se a maior incidência de convulsões e lesões cerebrais evidenciadas por ressonância magnética. Esses achados reforçam a importância da janela terapêutica precoce como fator determinante para o sucesso do tratamento, corroborando o papel neuroprotetor da HT quando administrada oportunamente (DRESBACH *et al.*, 2024).

#### 7.2.1. Ressonância magnética: uma alternativa como marcador prognóstico após a HT

No que se refere aos exames de imagem no auxílio a HT, um estudo observacional realizado no México, Martínez-Hernández *et al.* (2020) acompanharam a evolução clínica de doze recém-nascidos com EHI moderada a grave submetidos à hipotermia terapêutica por 72

horas. Os achados revelaram alterações neurológicas em metade dos sobreviventes avaliados por ressonância magnética, sendo 25% com lesões cerebrais difusas e outros 25% com infarto cerebral. Isso fortalece o papel da ressonância como ferramenta prognóstica importante, além de sugerirem que, embora a hipotermia terapêutica seja uma intervenção protetora, nem todos os pacientes evoluem sem sequelas estruturais detectáveis, indicando a necessidade de seguimento clínico e neurológico prolongado (MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2020).

A importância da ressonância magnética como instrumento prognóstico também foi evidenciada no estudo multicêntrico retrospectivo de Vega-del-Val *et al.* (2022). Foram avaliados 133 neonatos na Espanha, e observaram que, embora a maioria apresentasse EHI moderada (72%), os óbitos se concentraram nos casos graves (79% dos 28 que evoluíram para óbito). Em 86% dessas mortes, a suspensão do suporte intensivo ocorreu sem o uso da RM como auxílio prognóstico, evidenciando lacunas significativas na avaliação clínica. Esses achados corroboram com o estudo acima, em que a HT, embora fundamental, deve ser acompanhada de ferramentas complementares — como a ressonância magnética — especialmente em quadros mais severos (VEGA-DEL-VAL *et al.*, 2022).

#### 7.2.2. Desfechos clínicos a curto, médio e longo prazo após a HT

Estudos conduzidos na Turquia e no Vietnã reforçam que, embora a HT proporcione benefícios importantes na EHI, ela não elimina completamente o risco de sequelas neurológicas. Deveci *et al.* (2023), em uma coorte retrospectiva com 20 neonatos com EHI moderada a grave, avaliados entre 18 e 24 meses pela Escala Bayley-III, identificaram atraso no desenvolvimento cognitivo, de linguagem e motor em 55% dos casos, destacando que o início precoce da HT foi o principal fator associado a melhores prognósticos (DEVECI *et al.*, 2023).

De forma complementar, Tran *et al.* (2024), ao acompanhar 130 neonatos submetidos à HT no Vietnã, observaram que 28% dos sobreviventes apresentaram paralisia cerebral ou atraso no desenvolvimento aos 18 meses de idade, sendo todos os casos de paralisia cerebral correlacionados a alterações em ressonância magnética, especialmente nos gânglios da base e na substância branca. Esses resultados indicam que, apesar dos benefícios da HT, a presença de sequelas ainda é significativa, sobretudo quando há lesões estruturais cerebrais e início tardio da intervenção (TRAN *et al.*, 2024).

Já em relação a sequelas a longo prazo, estudos recentes demonstram que, apesar da HT ter promovido avanços importantes no manejo da EHI, ainda são recorrentes. Westblad *et al.* (2023), em uma coorte de 45 sobreviventes tratados com HT, observaram que, embora a maioria das crianças não tinha desenvolvido paralisia cerebral, aproximadamente 31% apresentaram

dificuldades motoras e riscos de déficits motores no início da adolescência. Paralelamente, Grossmann et al. (2023), em estudo com 66 neonatos submetidos à HT na Suécia, avaliaram desfechos desde o início da idade escolar (6 - 7 anos) até a adolescência (13 - 15 anos) e identificaram que 17% desenvolveram paralisia cerebral, além de um aumento significativo na prevalência de função intelectual limítrofe — de 1% na infância para 12% na adolescência. Mesmo crianças sem comprometimento neuromotor evidente inicialmente puderam manifestar déficits cognitivos sutis com o passar dos anos (GROSSMANN *et al.*, 2023).

Em Portugal, Vicente et al. (2025), reforçaram essa avaliação. Os resultados demonstraram que a maioria das crianças que receberam HT como tratamento apresentou desenvolvimento típico nos primeiros anos de vida, reforçando o impacto positivo da intervenção precoce. No entanto, 22% desenvolveram déficits moderados e 12% apresentaram déficits graves, o que destaca a persistência de risco neurológico mesmo após a terapia. Esses achados evidenciam que, apesar da proteção inicial conferida pela HT, sequelas motoras e cognitivas podem emergir ou persistir em longo prazo, destacando a importância do acompanhamento multidisciplinar prolongado para a detecção precoce e intervenção adequada (VICENTE *et al.*, 2025).

Um estudo observacional analítico retrospectivo de Mietzsch et al. (2023) investigou a importância da regulação térmica do colchão de aquecimento durante a HT em uma coorte de 167 neonatos com EHI. Foi relatado que neonatos cuja temperatura do colchão térmico desviou mais de 1,5 a 3,0°C da média nas primeiras 72 horas de tratamento apresentaram maior risco de mortalidade e comprometimento do neurodesenvolvimento a longo prazo (MIETZSCH *et al.*, 2023).

Assim, a capacidade do RN de manter a temperatura do colchão dentro de limites estritos durante o período de hipotermia terapêutica se configura como um preditor robusto de desfechos favoráveis. A disfunção na regulação térmica, evidenciada por variações significativas na temperatura do colchão, configura-se como um marcador importante de mau prognóstico, evidenciando que a estabilidade térmica é crucial para o sucesso do tratamento e para a melhora dos resultados clínicos a longo prazo nesses pacientes (MIETZSCH *et al.*, 2023)

### **7.3. Fatores que limitam a implementação da HT no tratamento da EHI**

#### **7.3.1. A pouca infraestrutura, escassez tecnológica e baixa capacitação como desafios para implementar a HT**

Os principais desafios para implementação da HT na EHI, especialmente em contextos de alta demanda, envolvem infraestrutura inadequada associadas à falta de investimentos em

capacitação profissional e na ausência de conformidade com as diretrizes padronizadas. Nesse sentido, Wang et al. (2021) realizaram um levantamento na China com 274 pediatras e neonatologistas de 273 instituições para investigar o status atual do diagnóstico e tratamento da EHI (WANG *et al.*, 2021).

Apesar de 85% dos hospitais reportarem conhecimento das diretrizes nacionais para manejo da EHI, apenas 54% utilizavam a HT, e somente 27% seguiam os protocolos recomendados de forma adequada. As principais barreiras relatadas para a não implementação da HT incluíram a percepção de redução no número de casos elegíveis (39%), o alto custo dos equipamentos necessários (31%), a falta de treinamento das equipes (26%) e preocupações com a segurança do procedimento (4%). Esses dados revelam que, mesmo em um país com ampla rede hospitalar e conhecimento técnico disseminado, ainda há barreiras significativas para a implementação da HT (WANG *et al.*, 2021).

Em uma coorte retrospectiva conduzida em seis países da América Latina, por meio da rede EpicLatino, observou-se que apenas 150 dos 518 neonatos com EHI moderada a grave (29%) receberam HT, evidenciando desigualdade no acesso ao tratamento. Menos da metade das 21 UTINs participantes (47%) dispunha da técnica, e a mortalidade entre os tratados foi de 10%, enquanto nas unidades sem HT o índice foi mais de dez vezes maior (Farjado, et al. 2025). De modo semelhante, um levantamento conduzido por Naburi et al. (2024), com 148 profissionais de 43 países da África Subsaariana, identificou que apenas 36% das 31 unidades pesquisadas utilizavam HT, das quais 21% relataram dificuldades como escassez de equipamentos, ausência de protocolos padronizados e falta de capacitação. Ambos os estudos demonstram que limitações estruturais e ausência de diretrizes adaptadas à realidade local são barreiras recorrentes à implementação da HT nos cenários de alta carga de EHI (FAJARDO *et al.*, 2025; NABURI *et al.*, 2024).

Em contrapartida, Kinoshita et al. (2021) em uma coorte realizada no Brasil, avaliaram o uso de bolsas de gelo em 71 neonatos com EHI moderada/grave, com 61 completando o protocolo por 72 horas. A temperatura alvo foi atingida em média em  $1,5 \pm 1,3$  horas, com 82,32% das medições dentro da faixa ideal (33–34 °C), demonstrando que métodos de baixo custo podem ser eficazes e viáveis em contextos com infraestrutura limitada, quando associadas a monitoramento rigoroso, representando uma alternativa viável para ampliar o acesso a HT (KINOSHITA *et al.*, 2021).

No que se refere aos gastos de saúde associados ao prognóstico, um estudo econômico no Reino Unido (Rivero-Arias et al., 2019) avaliou 130 crianças com EHI aos 6–7 anos, comparando 67 tratadas com HT e 63 controles. Os resultados mostraram que o custo médio de

saúde por criança foi 1.005 libras menor no grupo HT. Além disso, as crianças tratadas apresentaram melhores desfechos neurológicos, com maior proporção de função neurológica normal e  $QI \geq 85$ , e os cuidadores desses pacientes estavam mais frequentemente empregados (64% versus 47%). Esses achados indicam que a HT é não só eficaz clinicamente, mas também custo-efetiva, reforçando sua importância para decisões de políticas públicas que visem ampliar o acesso ao tratamento em áreas de alta prevalência de EHI (RIVERO-ARIAS *et al.*, 2019).

### 7.3.2. Indisponibilidade da hipotermia terapêutica como fator de impacto direto na taxa de mortalidade

Domínguez-Dieppa *et al.* (2021) investigaram a prevalência, mortalidade e uso da HT em 146 neonatos com EHI atendidos por unidades vinculadas à Rede da Sociedade Ibero-Americana de Neonatologia. A mortalidade encontrada foi de 42%, enquanto apenas 13% dos recém-nascidos receberam HT. Dentre os tratados, a taxa de sobrevivência foi de 79%, o que reforça a efetividade do tratamento. No entanto, o acesso extremamente limitado à HT evidencia barreiras significativas à sua implementação, relacionadas possivelmente à infraestrutura inadequada, falta de capacitação e ausência de protocolos estabelecidos. Isso evidencia um cenário de urgência, destacando a necessidade de políticas para ampliação da técnica (DOMÍNGUEZ-DIEPPA *et al.*, 2021).

No estudo de Nakwa *et al.* (2023), que avaliou 595 neonatos com EHI moderada a grave em um hospital público terciário da África do Sul, 67% receberam HT, resultando em redução significativa da mortalidade hospitalar (17,0% no grupo tratado versus 53,4% no não tratado). Entretanto, a aplicação da HT foi limitada por fatores importantes, como condição clínica muito grave que contraindica o tratamento (54%), falta de equipamentos adequados (11,1%) e admissão tardia dos neonatos (8,7%). Esses dados evidenciam que, apesar da eficácia comprovada da HT em países de renda média, sua utilização permanece restrita em ambientes com infraestrutura limitada e em neonatos com gravidade clínica elevada, indicando barreiras relevantes para a implementação do tratamento em regiões com alta prevalência de EHI (NAKWA *et al.*, 2023).

## 7.4. HT e suas diretrizes: aplicabilidade e principais divergências

A eficácia da HT no manejo da EHI tem sido validada em diversos estudos multicêntricos, os quais deram origem a protocolos internacionais que hoje fundamentam as diretrizes adotadas por países com diferentes níveis de recursos. Os protocolos — TOBY (2008), NICHD (2014), HELIX (2021) e SBP (2020) — adotam o resfriamento corporal total

com temperatura alvo entre 33–34 °C, utilizando dispositivos servo-controlados. O tempo de resfriamento varia entre 72 horas (TOBY, HELIX e SBP) e 96 horas (NICHD). O TOBY, com 325 neonatos, demonstrou redução de 19% no desfecho combinado de morte ou deficiência grave aos 18 meses. A diretriz da SBP segue esse modelo, com adaptações à realidade brasileira, e reforça a necessidade de critérios clínicos rigorosos e reanimação prolongada como indicadores de início (AZZOPARDI *et al.*, 2008; LAPTOOK, 2008; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015; THAYYIL *et al.*, 2021).

O protocolo NICHD avalia o uso da HT entre 6 e 24 horas de vida, incluindo 168 neonatos, com uma probabilidade de 76% de benefício. Essa proposta amplia a janela terapêutica, sendo útil em cenários onde o diagnóstico precoce não é possível (LAPTOOK, 2008). Já o protocolo HELIX, desenvolvido para países de baixa e média renda (Índia, Bangladesh e Sri Lanka), incluiu 408 neonatos e mostrou aumento da mortalidade no grupo tratado com HT (42% vs. 31%), sem redução nas sequelas, o que levou à conclusão de ineficácia da terapia nesses contextos (THAYYIL *et al.*, 2021).

A aplicabilidade da HT depende diretamente da infraestrutura disponível. Protocolos como TOBY e SBP exigem UTIN de nível terciário, com equipe treinada, monitorização contínua da temperatura central, suporte ventilatório e exames laboratoriais de emergência. (AZZOPARDI *et al.*, 2008; SILVEIRA; PROCIANOY, 2015) Por outro lado, o HELIX, embora tenha utilizado dispositivos avançados no estudo, refletiu uma realidade onde esses recursos nem sempre estão disponíveis, e demonstrou que, mesmo com o uso da técnica, a ausência de estrutura adequada pode comprometer os resultados (THAYYIL *et al.*, 2021). O NICHD reforça a importância de ampliar critérios sem negligenciar a segurança do paciente (LAPTOOK, 2008).

Sendo assim, embora a HT tenha eficácia comprovada em ambientes controlados, sua implementação deve considerar a viabilidade técnica, a capacitação da equipe e os recursos institucionais disponíveis. A análise realizada evidencia que a simples seleção de protocolos sem considerar o contexto pode não só ser ineficaz, como também prejudicial. A escolha do modelo a ser adotado deve ser baseada tanto na evidência científica sólida quanto na realidade operacional de cada serviço (SILVEIRA; PROCIANOY, 2015).

Por outro lado, a variabilidade nos critérios de elegibilidade para HT dificulta a padronização do tratamento. Segundo Proietti, Boylan e Walsh (2024), há divergência entre diretrizes quanto aos marcadores de hipóxia-isquemia e à avaliação da gravidade da encefalopatia, incluindo diferenças nos valores de Apgar, gasometria, domínios clínicos e uso de eletrofisiologia. Essa heterogeneidade compromete a uniformidade do cuidado, afeta os

desfechos e dificulta a comparação entre estudos. Os autores defendem a adoção de uma classificação universal da EHI para padronizar a indicação da HT e aprimorar os resultados globais (PROIETTI; BOYLAN; WALSH, 2024).

## 8. CONCLUSÃO

Com base nessa revisão, foi possível compreender que a hipotermia terapêutica tem papel central no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave, sendo associada a melhores desfechos clínicos, como a redução da mortalidade e das sequelas neurológicas. Ainda que os protocolos analisados sigam diretrizes semelhantes, observam-se diferenças relevantes em sua aplicação prática, especialmente quando se considera a realidade estrutural e assistencial de cada região.

Essa disparidade também ajuda a explicar as dificuldades enfrentadas por unidades neonatais de países em desenvolvimento, onde o acesso à terapia ainda é limitado por barreiras técnicas, logísticas e econômicas. Mais do que reafirmar a eficácia da técnica, o presente trabalho reforça a importância de ampliar o acesso, adaptar os protocolos à realidade local e fortalecer a rede de cuidado neonatal. Apesar dos desafios, entender esses pontos já representa um avanço importante para pensar soluções mais amplas e eficazes na assistência ao recém-nascido com EHI.

## REFERÊNCIAS

ABATE, Biruk Beletew *et al.* Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxicischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 2 February 2021, p. 1–20, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247229>

AKER, Karoline *et al.* Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): A randomised controlled trial. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 105, n. 4, p. 405–411, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317311>

ANDRADE, Edgard. Artículo especial - Revisión ENCEFALOPATIA HIPOXICA ISQUEMICA NEONATAL AVANCES Y NUEVOS TRATAMIENTOS BASADOS EN LAS BASES. [s. l.], p. 25–30, 2023.

ARNAUTOVIC, Tamara; SINHA, Sanghamitra; LAPTOOK, Abbot R. Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Hypothermia Treatment. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 143, n. 1, p. 67–81, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005392>

AZZOPARDI, Dennis *et al.* The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 8, p. 1–12, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-8-17>

CHAKKARAPANI, Ela *et al.* Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. **Pediatric Research**, [s. l.], n. November 2024, p. 1–15, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03986-2>

CHAN, Natalie H. *et al.* Neuroprotection for neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: A review of novel therapies evaluated in clinical studies. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 591–599, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dmcn.16184>

CHOWDHURY, Rasheda Arman *et al.* Electroencephalography and optical neuromonitoring predict short-term outcomes in neonates undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–13, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04271-2>

DALLERA, Giulia *et al.* Review of a frugal cooling mattress to induce therapeutic hypothermia for treatment of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the UK NHS. **Globalization and Health**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12992-022-00833-5>

DEVECI, Mehmet Fatih *et al.* Neurodevelopmental evaluation of newborns who underwent hypothermia with a diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy based on the Bayley-III scale. **Turkish Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 1786–1793, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5748>

DOMÍNGUEZ-DIEPPA, Fernando *et al.* Hypoxic ischemic encephalopathy in units reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and mortality. **MEDICC**

**Review**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 30–34, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N1.7>

DRESBACH, Till *et al.* The Impact of Time to Initiate Therapeutic Hypothermia on Short-Term Neurological Outcomes in Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. **Children**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children11060686>

FAJARDO, Carlos *et al.* Therapeutic hypothermia success for hypoxic-ischaemic encephalopathy in Latin America: Eight-year experience in EpicLatino Neonatal Network. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [s. l.], v. 114, n. 5, p. 922–928, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apa.17504>

FASCE, Juan *et al.* Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Andes Pediatrica**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 831–837, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32641/ANDESPEDIATR.V92I6.4024>

GARCIA-ALIX, A. *et al.* Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. **Neurología (English Edition)**, [s. l.], v. 38, p. 364–371, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.024>

GROSSMANN, Katarina Robertson *et al.* Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: An observational, population-based study. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 108, n. 3, p. F295–F301, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324418>

GULCZYNSKA, Ewa Matylda *et al.* Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: Selective head cooling vs. whole body cooling - comparison of short term outcomes. **Ginekologia Polska**, [s. l.], v. 90, n. 7, p. 403–410, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0069>

HUNG, Sheng Che *et al.* MRI predictors of long-term outcomes of neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a primer for radiologists. **The British journal of radiology**, [s. l.], v. 97, n. 1158, p. 1067–1077, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bjr/tqae048>

KINOSHITA, Adriana Nishimoto *et al.* Effectiveness of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic–ischemic encephalopathy. **Anatomical Record**, [s. l.], v. 304, n. 6, p. 1217–1223, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ar.24615>

KORF, Janelle M.; MCCULLOUGH, Louise D.; CARETTI, Viola. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Translational Pediatrics**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1552–1571, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/tp-23-253>

LAPTOOK, Abbot. Evaluation of Systemic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age in Encephalopathy : A Bayesian Evaluation Principal Investigator : Abbot Laptook Final : July 31 , 2007 Revised : November 19 , 2007 Revised : January 03 , 2008 Revised January 23 , 2008 Re. **Nichd**, [s. l.], 2008.

LEITE, Patrícia Natalia Monteiro *et al.* Hipotermia terapêutica en encefalopatia hipoxico

isquemica: revision integrativa. **Revista de Enfermeria Rio de Janeiro**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 1–7, 2020.

LEMYRE, Brigitte; CHAU, Vann. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Paediatrics and Child Health (Canada)**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 285–291, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/pch/pxy028>

MAPHAKE, J M *et al.* SAMJ+220+(RESEARCH)\_web. [s. l.], v. 113, n. 7, p. 1269–1274, 2023.

MARGOTTO, P. R.; MOURA, M. D. R. Parâmetros utilizados para classificação de Encefalopatia Hipóxico Isquêmica. **Margotto**, [s. l.], v. 01, n. 01, p. 01, 2020. Disponível em: [http://paulomargotto.com.br/tabelas-sarnat-e-sarnat-1976-modificada\\_parametros-utilizados-para-classificacao-de-encefalopatia-hipoxico-isquemica/%5C](http://paulomargotto.com.br/tabelas-sarnat-e-sarnat-1976-modificada_parametros-utilizados-para-classificacao-de-encefalopatia-hipoxico-isquemica/%5C)

MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, Araceli *et al.* Therapeutic hypothermia in newborns with ischemic hypoxic encephalopathy. **Revista Mexicana de Pediatría**, [s. l.], v. 87, n. 5, p. 176–182, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.35366/97171>

MEDINA-ALVA, María del Pilar; ALVARADO-MERINO, Rosa; VELÁSQUEZ-ACOSTA, Pablo. Therapeutic hypothermia for the management of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns: Clinical, electrographic and radiologic features of newborns treated at Instituto Materno Perinatal. **Acta Medica Peruana**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 369–375, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.35663/amp.2022.394.2441>

MIETZSCH, Ulrike *et al.* Temperature dysregulation during therapeutic hypothermia predicts long-term outcome in neonates with HIE. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, [s. l.], v. 43, n. 7, p. 1180–1193, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0271678X231162174>

NABURI, H. E. *et al.* A survey on the diagnosis and management of neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy in sub-saharan Africa. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–13, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72849-3>

NAKWA, Firdose Lambey *et al.* Characteristics and outcomes of neonates with intrapartum asphyxia managed with therapeutic hypothermia in a public tertiary hospital in South Africa. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1–9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03852-2>

NIEVES, María N *et al.* Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad. **Archivos Argentinos de Pediatría**, [s. l.], v. 122, n. 5, p. 1–9, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2023-10264>

OORSCHOT, Dorothy E.; SIZEMORE, Rachel J.; AMER, Ashraf R. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: History, current status, and future research. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21041487>

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, [s. l.], v. 372, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

PROIETTI, Jacopo; BOYLAN, Geraldine B.; WALSH, Brian H. Regional variability in therapeutic hypothermia eligibility criteria for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 96, n. 5, p. 1153–1161, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03184-6>

QUEENSLAND, Clinical Guidelines. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Queensland Clinical Guideline**, [s. l.], v. 01, n. 01, p. 01–34, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.53347/rid-82827>

RANJAN, Amaresh K; GULATI, Anil. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 20, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12206653>

RISTOVSKA, Sanja; STOMNAROSKA, Orhideja; DANILOVSKI, Dragan. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. **Prilozi**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 77–84, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0013>

RIVERO-ARIAS, Oliver *et al.* Hypothermia for perinatal asphyxia: Trial-based resource use and costs at 6-7 years. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 104, n. 3, p. F285–F292, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314685>

SANTOS, Denise Teixeira *et al.* Asfixia perinatal: fatores de risco, morbidade e mortalidade em maternidade de referência no Estado do Piauí / Perinatal asphyxia: risk factors, morbidity and mortality in a reference maternity hospital in the State of Piauí. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 25958–25974, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-191>

SBP. Hipotermia terapêutica. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, [s. l.], v. 1, p. 1–7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.47385/cmedunifoa.778.1.2014>

SHE, Hong Qing *et al.* Current analysis of hypoxic-ischemic encephalopathy research issues and future treatment modalities. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 17, n. June, p. 1–17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1136500>

SILVEIRA, Rita C.; PROCIANOY, Renato S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, [s. l.], v. 91, n. 6, p. S78–S83, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2015.09.001>

SILVERA, Fernando *et al.* Escenarios para el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica e inicio de tratamiento con hipotermia controlada en recién nacidos con asfixia perinatal. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. e203, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.31134/ap.95.1.3>

SMITH, Hannah N.; HUGHES DRISCOLL, Colleen A. Improving the Timeliness and Safety of Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Pediatric Quality and Safety**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 1–6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000283>

SOUSA, Milena Nunes Alves de; BEZERRA, André Luiz Dantas; EGYPTO, Ilana Andrade Santos do. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatório De La Economía Latinoamericana**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 18448–18483, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/oelv21n10-212>

SOUZA, Guilherme Rangel e *et al.* Comparação entre resfriamento seletivo da cabeça e resfriamento de corpo inteiro na hipotermia terapêutica neonatal. **ABCS Health Sciences**, [s. l.], p. 1–6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7322/abcshs.2021015.1742>

THAYYIL, Sudhin *et al.* Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. e1273–e1285, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00264-3)

TORRES, Alcy R *et al.* Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Factores Predominantes De Encefalopatía Neonatal: Hipoxia E Isquemia, Un Problema Global. **Buenos Aires**, [s. l.], v. 79, p. 15–19, 2019.

TRAN, Hang Thi Thanh *et al.* Therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia in Vietnam: medium-term outcomes at 18 months – a prospective cohort study. **BMJ Paediatrics Open**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–7, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002208>

VARGAS-VACA, Yaris *et al.* Characterization of Newborns with Moderate or Severe Perinatal Asphyxia Managed with Selective Cerebral Hypothermia in the Newborn Unit of the Hospital Universitario San Ignacio from June 2015 to March 2017. **Universitas Medica**, [s. l.], v. 60, n. 4, 2019.

VEGA-DEL-VAL, Cristina *et al.* Adherence to hypothermia guidelines in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Anales de Pediatría (English Edition)**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 30–39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.07.007>

VICENTE, Inês Nunes *et al.* Neurodevelopment in the transition to school in children subjected to hypothermia due to neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A prospective study. **Early Human Development**, [s. l.], v. 207, n. March, p. 4–10, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2025.106305>

WANG, Zheng *et al.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy diagnosis and treatment: a National Survey in China. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02737-6>

ZHOU, Kelly Q. *et al.* Combination treatments with therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic neuroprotection. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1131–1137, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14610>

**APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS****Título do artigo:****Autores:****Ano de publicação:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_**Base de dados:** \_\_\_\_\_

1. O estudo envolve população neonatal (recém-nascidos até 28 dias)?  
 Sim  Não
2. O artigo está dentro do recorte temporal definido na revisão (2019-2025)?  
 Sim  Não
3. O artigo inclui apenas neonatos com EHI moderada ou grave?  
 Sim  Não
4. O estudo relaciona a hipotermia terapêutica como manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal?  
 Sim  Não
5. O estudo menciona desfechos clínicos neonatais (mortalidade, lesões e desenvolvimento neurológico, tempo de internação)?  
 Sim  Não
6. O estudo atende aos objetivos da pesquisa (conceituação da HT; desfechos clínicos e impacto da HT na EHI; fatores limitantes para implementar a HT; aborda algum protocolo)?  
 Sim  Não
7. O artigo apresenta disponibilidade na íntegra?  
 Sim  Não
8. O artigo é duplicado em outra base ou fonte?  
 Sim  Não
9. Após a triagem, o artigo foi considerado elegível para inclusão?  
 Sim  Não
10. Plataforma de origem:  
 PubMed  SciELO  LILACS  Cochrane  Outras: \_\_\_\_\_