

Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-iscêmica neonatal: revisão integrativa

Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: integrative review

Hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-iscémica neonatal: revisión integrativa

Patrícia Natália Monteiro Leite^I, Rosângela Barbosa Teixeira^{II}, Gustavo Dias da Silva^{III},
Adriana Teixeira Reis^{IV}, Marcelle Araujo^V

RESUMO

Objetivo: identificar evidências acerca do uso seguro da hipotermia terapêutica em recém-nascidos. **Método:** revisão integrativa realizada entre junho e julho de 2018, em fontes eletrônicas da Biblioteca Virtual de Saúde e PubMed, por meio da pergunta: “Que evidências podem subsidiar o cuidado de enfermagem voltado para a redução de sequelas em recém-nascidos submetidos à hipotermia terapêutica?”. Foram eleitos nove artigos para análise, sendo oito internacionais e um nacional.

Resultados: o resfriamento deve acontecer por 72 horas, com hipotermia leve. As indicações para inclusão no protocolo foram: primeiras seis horas de vida, idade gestacional maior que 35 semanas e acidose na primeira hora de vida. São cuidados essenciais: monitoração hemodinâmica, observação da pele, controle térmico retal, vigilância do Eletroencefalograma de Amplitude Integrada. **Conclusão:** a terapêutica apresenta benefícios, porém sua aplicação depende de protocolo institucional e treinamento das equipes com foco nas potenciais complicações.

Descritores: Hipotermia induzida; encefalopatia hipóxico-iscêmica; recém-nascido; enfermagem; segurança do paciente.

ABSTRACT

Objective: to identify the evidence on safe use of therapeutic hypothermia in newborns. **Method:** integrative review of the literature, conducted between June and July of 2018, in electronic sources from the Virtual Health Library and PubMed, through the question: “What evidence can support nursing care aimed at reducing sequelae in newborns undergoing therapeutic hypothermia?”. Analysis was conducted for nine selected article, being eight from international literature and one from Brazilian national literature. **Results:** cooling should occur for 72 hours with mild hypothermia. Indications for inclusion in the protocol were: first six hours of life, gestational age greater than 35 weeks and acidosis in the first hour of life. Essential care includes hemodynamic monitoring, skin observation, rectal thermal control, Integrated Amplitude Electroencephalogram surveillance. **Conclusion:** the therapy has benefits, but its application depends on institutional protocol and team training focusing on potential complications.

Descriptors: Hypothermia, induced; hypoxia-ischemia, brain; infant, newborn; nursing; patient safety.

RESUMEN

Objetivo: identificar la evidencia sobre el uso seguro de la hipotermia terapéutica en recién nacidos. **Método:** revisión integradora de la literatura, realizada entre junio y julio de 2018, en fuentes electrónicas de la Biblioteca Virtual de Salud y PubMed, a través de la pregunta: “¿Qué evidencia puede apoyar la atención de enfermería dirigida a reducir las secuelas en los recién nacidos que sufren hipotermia terapéutica?”. Se realizaron análisis para nueve artículos seleccionados, ocho de literatura internacional y uno de literatura nacional brasileña. **Resultados:** el enfriamiento debe ocurrir durante 72 horas con hipotermia leve. Las indicaciones para la inclusión en el protocolo fueron: primeras seis horas de vida, edad gestacional mayor de 35 semanas y acidosis en la primera hora de vida. El cuidado esencial incluye monitoreo hemodinámico, observación de la piel, control térmico rectal, vigilancia integrada de electroencefalograma de amplitud. **Conclusión:** la terapia tiene beneficios, pero su aplicación depende del protocolo institucional y del entrenamiento del equipo, enfocándose en posibles complicaciones.

Descriptores: Hipotermia inducida; hipoxia-isquemia encefálica; recién nacido; enfermería; seguridad del paciente.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hipóxico-iscêmica (EHI) é uma manifestação secundária à asfixia ao nascer que eleva indicadores de morbimortalidade neonatais. Cerca 60% dos recém-nascidos (RN) acometidos por esta condição morrem e, sua grande maioria, apresenta sequelas graves¹.

Em 2014, a asfixia/hipóxia foi a terceira causa de mortalidade entre RN, seja no primeiro dia ou na primeira semana de vida. Foi responsável por 18% e 15% dos óbitos nesses períodos, respectivamente².

^IEnfermeira. Especialista. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Brasil. E-mail: patricianatalialeite@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9871-230X>

^{II}Enfermeira. Mestre. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Brasil. E-mail: rosabt@terra.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3659-5996>

^{III}Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem. Professor Assistente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Brasil. E-mail: prof.gustavouerj@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9727-9359>

^{IV}Enfermeira. Doutora. Professora Adjunta, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: adriana.reis@iff.fiocruz.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7600-9656>

^VEnfermeira. Mestre. Doutoranda em Enfermagem. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: enf.marcelle@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-7187>

A EHI decorrente de um agravo ao feto ou RN ocorre em duas fases. Na primeira, o cérebro neonatal responde convertendo-se em metabolismo anaeróbico. Na segunda fase da EHI, há o acúmulo de neurotransmissores excitatórios e apoptose celular. Se a segunda fase iniciar, qualquer lesão cerebral é considerada irreversível^{3,4}.

A fase de latência da lesão ocorre entre 6 a 15 horas após a injúria hipóxica, dando lugar a uma fase de deterioração que conduz à lesão cerebral definitiva. Esta fase secundária pode durar dias e caracteriza-se pelo aparecimento de convulsões, edema citotóxico secundário, acumulação de citotoxinas excitatórias, falência mitocondrial e morte celular. É nesta fase de latência, antes do início da deterioração secundária irreversível (denominada “janela terapêutica”), que é possível interromper o processo de lesão neuronal e recuperação da zona de penumbra através da aplicação da hipotermia terapêutica (HT)⁴.

A HT é uma técnica utilizada para neuroproteção, mediante mecanismos de diminuição do metabolismo cerebral, redução do edema cerebral citotóxico, da pressão intracraniana e inibição da apoptose celular. Consiste em submeter o RN a termo ou pré-termo tardio (a partir de 36 semanas) a uma temperatura de 33,5°C dentro das 6 primeiras horas de vida e, durante 72 horas de resfriamento, reaquecer o mesmo de forma lenta e progressiva^{3,4}.

O uso desta tecnologia ainda é incipiente no Brasil, impactando em baixa produção sobre o tema. Em publicações internacionais, destaca-se como efeitos positivos da HT: o aumento da sobrevivência de RN e a diminuição de sequelas neurológicas em RN asfíxicos¹. Assim, torna-se necessário a realização de mais pesquisas sobre o tema em âmbito nacional, a fim de contribuir para a geração de evidências que possam colaborar para melhorias no âmbito da assistência, ensino e pesquisa em saúde.

O início da utilização da HT ocorreu há aproximadamente 200 anos, onde são descritos primeiros relatos em tratamento pós- parada cardiorrespiratória (PCR), em experimentos com animais caninos⁵.

Devido a problemas operacionais/recursos e complicações como infecção e coagulopatia, a técnica não foi amplamente difundida. Sendo assim, a partir dos anos 90, o uso da HT voltou às emergências em PCR e em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) para o tratamento da EHI⁶.

Diante do cenário ainda incipiente de uso da hipotermia como uma ferramenta terapêutica em RN asfíxicos, objetivamos com este estudo identificar as principais evidências que possam subsidiar o cuidado de enfermagem voltado para a redução de sequelas neurológicas em RN submetidos à HT.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem descritiva e exploratória. Esse método inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando, assim, a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto⁷. A construção da revisão integrativa, seguiu seis etapas distintas, sendo elas: Primeira etapa - identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; Segunda etapa - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; Terceira etapa - definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; Quarta etapa - avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; Quinta etapa - interpretação dos resultados; Sexta etapa-apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A busca foi realizada nos meses de junho e julho de 2018, nas fontes eletrônicas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed, sendo usados como descritores (DeCS): “encefalopatia hipóxico-isquêmica”, “hipotermia induzida”, “recém-nascido” e “enfermagem”. Também foram cruzados os correspondentes em inglês do *Medical Subject Headings* (MeSH) da *National Library: Hypothermia, Induced, Encephalopathy, Hypoxicischemic, Newborn; Hypothermia, Induced, Encephalopathy, Hypoxicischemic e Nursing*. Os descritores foram combinados em pares e trios, utilizando o operador booleano AND.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponibilizados na íntegra e *online*, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Como filtros, utilizou-se o público-alvo com idade de 0 a 28 dias e o período entre 2014 a 2018. A pergunta de pesquisa, baseada na estratégia PICO⁸ foi a seguinte: “Que evidências podem subsidiar o cuidado de enfermagem voltado para a redução de sequelas em RN submetidos à HT?”. Desta forma, considerou-se: P (paciente) = RN; I (intervenção) = Hipotermia Terapêutica; C (Contexto) = Estratégias de cuidado e O (desfecho) = redução de sequelas neurológicas. Foram excluídos artigos repetidos, que não eram textos completos, teses, dissertações e artigos que não responderam à questão de pesquisa.

A busca capturou 1.769 publicações e, após aplicação dos critérios de inclusão, elegibilidade e exclusão, foram selecionados 9 (nove) estudos para análise. Os artigos foram obtidos na íntegra para categorização, avaliação e síntese dos estudos, conforme disposto no Diagrama de Seleção da Figura 1.

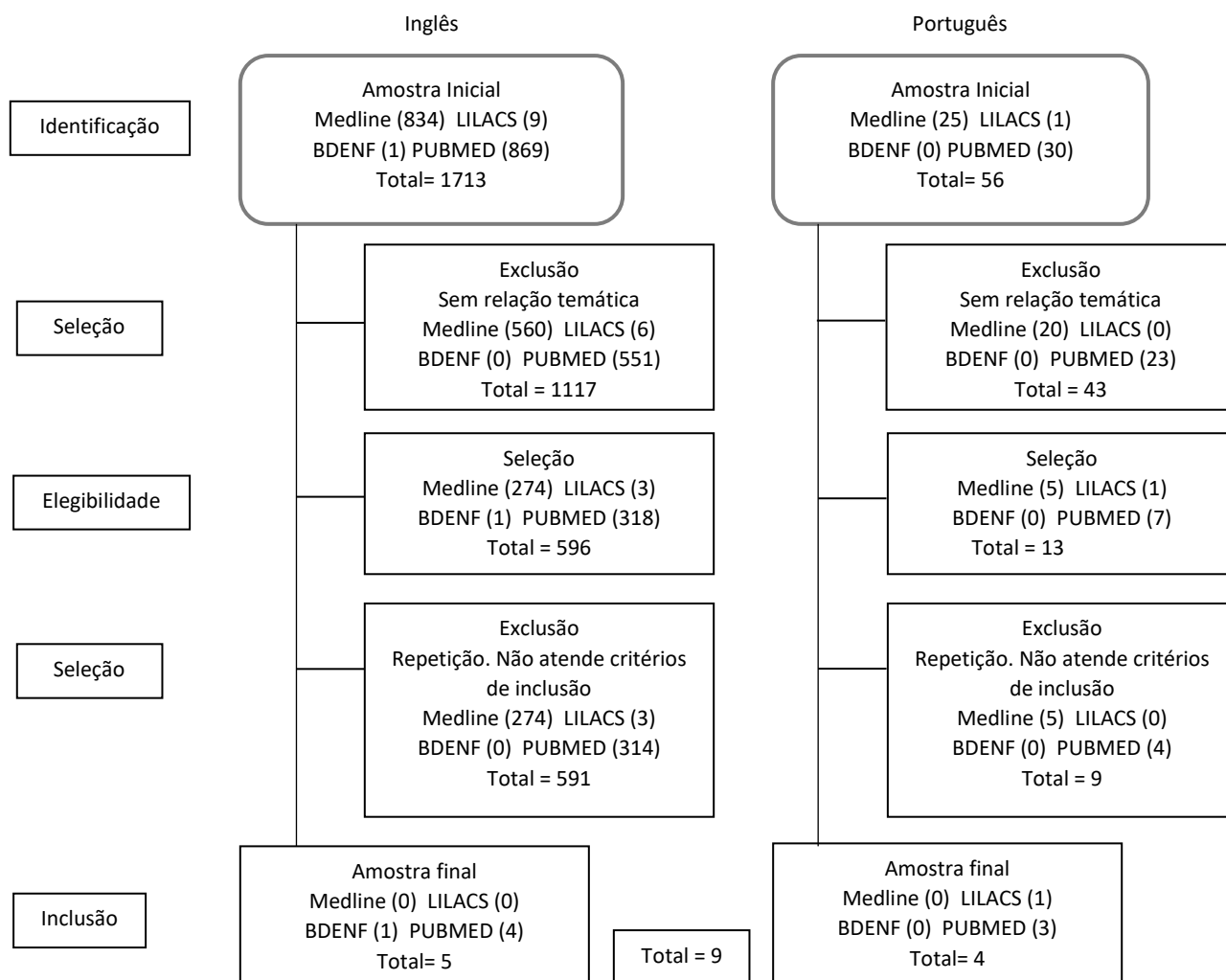


FIGURA 1: Diagrama de seleção dos estudos de acordo com Fluxograma de PRISMA⁹. Rio de Janeiro- RJ, Brasil, 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para revisão encontram-se demonstrados na Figura2. Entre os nove estudos, foram encontrados oito em revistas internacionais e um em revista nacional. Dos estudos selecionados, seis eram de categoria médica e três da enfermagem. Há uma tendência de publicações norte-americanas (n=5) seguidas por canadenses (n=2) e apenas uma produção brasileira.

Os artigos apresentam os fundamentos clínicos que embasam a HT. Em suma, podemos afirmar que a terapêutica consiste em interromper a evolução do processo de lesão cerebral induzida pela isquemia. Na fase inicial da lesão acontece necrose neuronal por hipóxia e, após reanimação e reperfusão do sistema nervoso central, há um período de latência de até 6 horas, seguido da fase tardia, caracterizada por apoptose neuronal⁶.

A técnica consiste em baixar a temperatura central entre 33 a 34°C durante um período de 72h com objetivo de diminuir as sequelas neurológicas e melhorar o prognóstico nos bebês asfíxiados^{10,11}.

Dois ensaios clínicos randomizados controlados, um americano e outro canadense, foram realizados mostrando a HT como uma estratégia clinicamente viável para minimizar os danos cerebrais e a mortalidade nos RN após asfixia aguda que evoluem com EHI moderada a grave^{1,12}.

Recomenda-se a realização da HT por meio de equipamento próprio com uso de manta térmica e/ou colete apropriado para a clientela neonatal. Entretanto, na ausência de equipamentos de resfriamento servo-controlados, o

resfriamento passivo por meio da exposição do RN despido em unidade de calor radiante desligada, associada ao uso de compressas frias ou pacotes de gelo é uma opção. Esta alternativa pode ser usada até seis horas após o evento e até que o RN tenha condições de ser transferido para um centro de referência em HT^{1,12}.

Título	Ref	Revista	Qualis	Ano	País	Amostra
Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial	1	JAMA	A1	2014	Canadá	364 RN randomizados. 185 para 72 horas e 179 para 120 horas de HT.
Electroencephalography Interpretation during therapeutic hypothermia: an educational program and novel teaching ^(c)	3	Neonatal Network/Journal of Neonatal Nursing	B3	2016	EUA ^(b)	13 estudos: 1 meta-análise, 5 ensaios clínicos randomizados, 1 controle, 3 revisões sistemáticas.
Resfriamento para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica ^(c)	4	REUOL	B2	2016	Brasil	revisão sistemática.
Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant	10	Am J Obst Gynecol	A1	2014	EUA ^(b)	98 crianças submetidas à HT.
Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial	11	JAMA	A1	2017	Canadá	168 crianças: 83 que receberam tratamento com HT e 85 padrão.
Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial	12	JAMA	A1	2017	Canadá	168 crianças: 83 que receberam tratamento com HT e 85 padrão.
Neuroprotección en pacientes con asfíxia perinatal	13	Arch Pediatr Urug	B5	2016	Uruguai	20 RN submetidos à HT.
The use of whole body cooling in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. ^(c)	14	Neonatal Network/Journal of Neonatal Nursing	B3	2017	EUA ^(b)	44 estudos primários, revisão, meta-análises e capítulos de livro.
Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis.	18	Journal of Perinatology	B1	2017	EUA ^(b)	9 estudos de meta-análise.

Legenda: ^(a)Ref. – referência, ^(b)EUA – Estados Unidos da América, ^(c)Publicação de Enfermagem

FIGURA 2: Quadro demonstrativo das publicações incluídas no estudo, em ordem cronológica de publicação. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 2018

Existem duas técnicas igualmente eficazes para resfriamento corporal: a hipotermia seletiva da cabeça com temperaturas reduzidas à 34,5°C e hipotermia corpórea total com temperaturas reduzidas à 33,5°C por 72 horas. Entretanto, independente da técnica que for utilizada, a fase de reaquecimento deve ser lenta e gradual, ao longo de 4 a 5 horas, com aumento de 0,5°C por hora até atingir temperatura de 36,5°C. Esta recomendação objetiva evitar complicações do súbito reaquecimento após a hipotermia. Cabe ressaltar que flutuações abruptas do fluxo sanguíneo cerebral estão associadas à hemorragia cerebral^{11,12}.

Todos os estudos utilizaram a hipotermia leve e os critérios para inclusão de RN com EIH se diferenciou quanto à idade gestacional em ≥ 35 e ≥ 36 semanas.

Indica-se o controle de temperatura central por meio de termômetro retal, que deve ser inserido de 5 a 6cm^{1,12}. Um estudo indica o uso de termômetro esofágico com temperatura de 33,5°C (33-34°C)¹¹.

O controle de uma hipotermia leve por meio de um termômetro central para interromper efetivamente a evolução do processo de lesão cerebral induzida pela isquemia é fundamental, já que grandes variações de temperaturas podem desencadear novas lesões neurológicas no RN.

Três estudos^{1,12,13} destacam recomendações inerentes ao procedimento: primeiras 6 horas de vida para idade gestacional (IG) ≥ 35 semanas, que apresentem EHI moderada ou grave definida por escore de Thompson ≥ 8 , que apresentem um índice de Apgar ≤ 5 no 10º minuto de vida, necessidade de reanimação aos 10 minutos de vida e/ou acidose na primeira hora de vida, com pH $< 7,0$ ou déficit de base de 16 ou mais dentro de 60 minutos após o nascimento e não tenham peso < 1800 g ou malformações congênitas incompatíveis com a vida.

Outro estudo randomizado mostrou que o resfriamento mais intenso (32,0°C) ou maior duração do resfriamento (120 horas) em comparação com a hipotermia a 33,5°C por 72 horas não reduziu a mortalidade na UTIN, indicando, assim, a necessidade de realização de novas pesquisas clínicas¹¹.

O estudo TOBY¹², multicêntrico e randomizado, realizado com 325 RN cadastrados de vários hospitais do Reino Unido objetivou acompanhá-los até aos 18 meses de idade a fim de avaliar os benefícios tardios da hipotermia terapêutica na infância. Concluiu que embora a redução na taxa combinada de morte e incapacidade grave não tenha sido significativa entre os bebês resfriados e não resfriados (RR: 0,86 [IC 95% 0,68-1,07]; p=0,17), os bebês resfriados tiveram um aumento na taxa de sobrevivência sem anormalidade neurológica (RR 1,57 [IC 95% 1,16-2,12]; p=0,003). Aos 18 meses de acompanhamento, dos 325 RN recrutados, 44% sobreviveu sem anormalidade neurológica comparado a 28% no grupo não resfriado¹².

No que diz respeito à proteção cerebral a longo prazo, os estudos ainda são escassos. Resultados dos primeiros ensaios clínicos de hipotermia corporal total para EHI entre pacientes de 6 a 7 anos de idade foram recentemente relatados. Os dados mostram diminuição da mortalidade e melhor resultado do neurodesenvolvimento na infância no grupo resfriado¹².

Uma coorte retrospectiva americana¹⁰ buscou avaliar antecedentes obstétricos de RN submetidos à hipotermia terapêutica evidenciando a idade materna de 15 anos ou menos, baixa paridade, diabetes, pré-eclâmpsia, indução, analgesia epidural e corioamnionite como fatores associados. Este estudo mostra uma relação direta da história materna na incidência de complicações no parto e nascimento como a asfixia perinatal.

O resfriamento do corpo inteiro tem efeitos fisiológicos em outros sistemas. Alguns desses efeitos são benéficos, enquanto outros podem complicar a condição hemodinâmica do RN submetido ao resfriamento. Um estudo observou-se efeitos cardiovasculares, respiratórios, metabólicos, hematológicos e dermatológicos¹⁴⁻¹⁵.

Neste sentido, dentre as complicações inerentes ao tratamento, destacam-se: arritmias, bradicardia (FC < 80 bpm), hipotensão (PAM < 40 mmHg), trombocitopenia, inibição dos fatores de coagulação, hemorragia intracraniana, anemia, leucopenia, hipoglicemia, hipocalcemia, oligúria e hipertensão pulmonar. O insulto hipóxico e a hipotermia também causam vasoconstricção podendo levar à degradação e necrose da pele e do tecido subcutâneo^{1,11}.

Efeitos dermatológicos são notados em RN tratados com resfriamento de corpo inteiro. O corpo tenta conservar o calor, respondendo à terapia com vasoconstricção periférica. O insulto hipóxico também causa vasoconstricção, desvio de sangue da pele para os órgãos vitais. Essa vasoconstricção causa diminuição da perfusão tissular e pode levar à degradação da pele. Em casos raros, perfusão tissular diminuída pode implicar em necrose da gordura subcutânea. Anecrose gordurosa subcutânea ocorre mais frequentemente por conclusão do arrefecimento¹⁶.

Estudo descritivo realizado na Colômbia mostrou a ocorrência de convulsão e estridor entre RN submetidos à HT¹⁵. Neste estudo, dos 34 neonatos submetidos à HT, 12 (35,3%) apresentaram estridor. Os casos de estridor em pacientes sem manipulação da via aérea sugerem não ser exclusivamente a um processo inflamatório, mas sim secundário a mudanças nas condições fisiológicas das vias aéreas devido a mudanças na temperatura central e redistribuição de água¹⁵.

A troca multidisciplinar em uma UTIN pode contribuir significativamente para qualidade e segurança da assistência ao RN asfíxico, já que é uma clientela vulnerável e suscetível a agravos à saúde, principalmente por apresentar o risco para comprometimento de órgãos vitais após EHI. Uma assistência de enfermagem voltada para a prevenção de incidentes relacionados à HT pode ser considerada meta do cuidado e contribui para a segurança do RN na UTIN.

Para aplicação da técnica de HT em RN com EHI, recomenda-se que as UTIN que ainda não possuam um protocolo instituído, estabeleçam e implementem protocolos claramente definidos semelhantes aos utilizados em ensaios clínicos randomizados, publicados e em instalações com capacidade para atendimento multidisciplinar e acompanhamento longitudinal¹⁷.

Nesta ótica, um estudo norte americano³ criou um programa educativo e nova ferramenta de ensino para a interpretação do Eletroencefalograma de Amplitude Integrada (aEEG) buscando fornecer aos enfermeiros evidências baseadas em justificativa para o uso da interpretação do exame durante HT. O aEEG é um monitor de função cerebral que comprime o tempo, retifica e filtra o eletroencefalograma convencional (cEEG)¹⁸, onde pode ser visualizado e interpretado pelo profissional à beira-leito. A monitoração configura-se como um importante complemento na previsão de resultados neurológicos a longo prazo para bebês com EHI. O uso de aEEG permite ao profissional identificar a atividade convulsiva, que nem sempre é reconhecida pela avaliação visual¹⁶.

CONCLUSÃO

AHT é indicada nas primeiras seis horas de vida; entretanto, novos estudos estão avaliando RN submetidos à hipotermia iniciada entre seis e 24 horas após o nascimento. Os resultados têm demonstrado que pode ser benéfica, mas ainda há incertezas quanto à sua eficácia.

Conclui-se que, apesar dos riscos, a HT apresenta substanciais benefícios. Contudo, a aplicação do protocolo de hipotermia terapêutica no RN com EHI com segurança exige meses de treinamento da equipe multidisciplinar, com ênfase na compreensão do comprometimento multissistêmico que envolve a asfixia perinatal, associado às potenciais complicações inerentes a essa modalidade de tratamento.

Como assistência de enfermagem podemos destacar a importância da monitoração hemodinâmica do RN em HT, o controle térmico retal, observação da pele e a vigilância do Eletroencefalograma de Amplitude Integrada para captação de atividade convulsiva precoce.

O estudo apresenta como limitação a busca nas fontes de dados selecionadas, podendo haver estudos mais recentes em outras fontes de informação não apresentadas nesta revisão. Recomenda-se, assim, a ampliação da busca e novos estudos que possam conferir um corpo mais robusto de conhecimentos que garanta a utilização de diretrizes clínicas seguras em unidades neonatais.

REFERÊNCIAS

1. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, Poindexter BB, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 14]; 312(24):2629-39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536254>
2. Ministério da Saúde (Br). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e promoção da saúde. Saúde Brasil 2015/2016: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 [cited 2019 Jun 14] 386p. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/12/2017-0135-vers-eletronica-final.pdf>
3. Sacco L. Amplitude-Integrated electroencephalography interpretation during therapeutic hypothermia: an educational program and novel teaching tool. Marc H. Neonatal Network [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 14]; 35(2):78-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.35.2.78>
4. Silva GD, PDB, Matos PBC, Melo IDF, Catão ACSM, Silvino Z. Resfriamento para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-iscêmica. *Rev. enferm. UFPE online* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 14]; 10(7):1804-5. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=BDENF&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=31231&indexSearch=ID>
5. Rodrigues JHS, Silva I de F, Faico-Filho KS, Givisiez BS, Ulhoa MA. Benefits in neuronal injury prevention after cardiopulmonary arrest (CPR) using the hypothermia therapy: a brief review. *Research Gate* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 14]; 6(2):1774-85. Available from: https://www.researchgate.net/publication/317405190_Beneficios_na_prevencao_de_lesao_neuronal_pos-parada_cardiorrespiratoria_PCR_na_hipotermia_terapeutica_breve_revisao
6. Raman R. Hypothermia for brain protection and resuscitation. *Cur Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 18]. 19(5): 487-491. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960479>
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto Contexto Enferm.* [Internet]. 2008 [cited 2019 Sep 18]; 17(4):758-64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018
8. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-am Enfermagem* [Internet]. 2007 [cited 2019 Jun 14]; 15(3). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

9. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 14]; 24(2):335-342. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000200335&lng=en.
10. Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, Sánchez PJ, Leveno KJ, Chalak LF. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* [Internet] 2014 [cited 2019 Jun 14]; 211(2): 155.e1-155.e6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117807/>
11. Laptook AR, Shankaran S, Tyson J, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 14]; 318(16):1550-1560. Available from: <http://doi.org/10.1001/jama.2017.14972>.
12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* [Internet] 2014; [cited 2019 Jun 14]. 371:140-149. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1315788>
13. Silvera F, Gesuele JP, Oca RM de, Vidal G, Martínez V, Lucas L, et al. Neuroprotection in patients with perinatal asphyxia. *Arch. Pediatr. Urug. Montevideu* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 14]; 87(3): 221-233. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000300004&lng=es&nrm=iso
14. Harriman T, Bradshaw WT, Blake SM. The use of whole body cooling in the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. Springer Publishing Company [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 14]; 36(5):273-279. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847350>
15. Castaño-Jaramillo LM, Mesa-Muñoz C, Giraldo-Ardila N, Vásquez-Trespalcacios EM. Estridoren neonatos con encefalopatía hipóxicasometidos a hipotermia terapêutica. *Acta. Neurol. Colomb.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 14]; 32(4): 285-289. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-949590>.
16. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Pediatr. (Rio J)*. [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 14]; S91:78-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.004>
17. American Heart Association. Guideline da Heart American Association. Atualização da Diretrizes de RCP e ACE [internet]. 2015 [cited 2019 Jun 14]; 36p. Available from: <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/>
18. 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* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 14]; 37(6):684-689. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28252661>