



Avanços no Diagnóstico e Prognóstico da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica Neonatal: Desafios e Perspectivas Terapêuticas (Advances in the Diagnosis and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Challenges and Therapeutic Perspectives)

Gabriel Antonio Catharenussi¹, Gerson da Silva Rael², Jorge Augusto Soares de Souza³, Gustavo Ferreira Moreira⁴, Gustavo Silva Honorato⁵, Iarny Silvestre de Alencar⁶, Anna Luzia de Jesus Sousa Viegas⁷, Gabriela Soares Martins⁸, Alvaro Tavares⁹

1. Medicina, Universidade de Araraquara, Araraquara, São Paulo, Brasil
2. Medicina, Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, São João Del Rei, Minas Gerais, Brasil
3. Médico, Universidade Federal do Paraná, Toledo, Paraná, Brasil
4. Medicina, Universidade Regional do Cariri, URCA, Crato, Ceará, Brasil
5. Medicina, Universidade Regional do Cariri, URCA, Crato, Ceará, Brasil
6. Medicina, Universidade Regional do Cariri, URCA, Crato, Ceará, Brasil
7. Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil
8. Medicina, Faculdade Multivix Cachoeiro De Itapemirim, Brasil
9. UNIÃO, Cachoeiro de Itapemirim/ES, Brasil

Article Info

Received: 2 January 2025

Revised: 15 January 2025

Accepted: 15 January 2025

Published: 15 January 2025

Palavras Chave:

Encefalopatia hipóxico-isquêmica; diagnóstico; terapêutica.

Keywords:

Hypoxic-ischemic encephalopathy; diagnosis; therapy.

Corresponding author:

Gabriel Antonio Catharenussi

Medicina, Universidade de Araraquara - UNIARA, Rua Carlos Gomes, 1338, Centro / Araraquara-SP, Brazil.

gcathearenussi@hotmail.com

RESUMO

A encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (EHI) é uma condição neurológica grave decorrente de hipóxia e isquemia no período perinatal, levando a lesões cerebrais de diferentes intensidades. O diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas, como a hipotermia terapêutica, são cruciais para mitigar sequelas a longo prazo. Avanços recentes em ferramentas diagnósticas, como biomarcadores e técnicas de imagem, além de estratégias terapêuticas inovadoras, têm transformado os cuidados neonatais. Objetivo, revisar os avanços recentes no diagnóstico e prognóstico da EHI, destacando os desafios atuais e as perspectivas terapêuticas futuras. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO e LILACS, analisando artigos publicados entre 2010 e 2024. Os critérios de inclusão abrangiam estudos que abordassem aspectos diagnósticos e prognósticos da EHI em neonatos a termo ou quase termo, com ênfase em avaliações clínicas, por imagem e por biomarcadores. A hipotermia terapêutica, iniciada nas primeiras seis horas de vida, reduz significativamente a mortalidade e as sequelas neurodesenvolvimentais em casos moderados a graves de EHI. Biomarcadores emergentes, como NSE, S100B e GFAP, demonstram potencial para prever prognósticos, enquanto técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética e o EEG quantitativo, oferecem informações críticas sobre padrões de lesão cerebral. Inovações como inteligência artificial e modelos de aprendizado de máquina estão aprimorando a precisão diagnóstica e personalizando os tratamentos. O cuidado centrado na família, com suporte educacional e ferramentas digitais, melhora o engajamento parental e a resiliência emocional, destacando a importância de abordagens holísticas. A integração de diagnósticos avançados, terapias personalizadas e sistemas de suporte centrados na família é fundamental para otimizar os desfechos neonatais na EHI. Pesquisas futuras devem priorizar a validação de biomarcadores, inovações terapêuticas e aspectos éticos, promovendo colaborações interdisciplinares para superar lacunas nos cuidados neonatais.

ABSTRACT

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a severe neurological condition resulting from perinatal hypoxia and ischemia, leading to varying degrees of brain

injury. Early diagnosis and therapeutic interventions, such as therapeutic hypothermia, are crucial in mitigating long-term sequelae. Recent advancements in diagnostic tools, including imaging and biomarkers, and innovative therapeutic strategies have revolutionized neonatal care. This study aimed to review recent advancements in the diagnosis and prognosis of HIE, highlighting current challenges and future therapeutic perspectives. A narrative literature review was conducted in databases such as PubMed, SciELO, and LILACS, analyzing articles published between 2010 and 2024. Inclusion criteria focused on studies addressing diagnostic and prognostic aspects of HIE in term or near-term neonates, with emphasis on clinical, imaging, and biomarker evaluations. Therapeutic hypothermia, implemented within the first six hours of birth, significantly reduces mortality and neurodevelopmental impairments in moderate to severe HIE. Emerging biomarkers, such as NSE, S100B, and GFAP, show promise in prognostication, while advanced imaging techniques, including MRI and quantitative EEG, provide critical insights into cerebral injury patterns. Innovations like artificial intelligence and machine learning models are enhancing diagnostic accuracy and therapeutic personalization. Family-centered care, supported by educational programs and digital tools, improves parental engagement and emotional resilience, highlighting the importance of holistic approaches. The integration of advanced diagnostics, personalized therapies, and family-focused support systems is pivotal in optimizing neonatal outcomes in HIE. Future research should prioritize biomarker validation, therapeutic innovation, and ethical considerations, fostering interdisciplinary collaboration to address existing gaps in neonatal care.

INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

A encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (EHI) é uma condição neurológica grave que resulta de eventos de hipóxia e isquemia durante o período perinatal, levando a danos cerebrais de variada intensidade. Estima-se que a incidência de EHI seja de aproximadamente 1,5 por 1.000 nascidos vivos a termo em países desenvolvidos, enquanto em países em desenvolvimento essa taxa pode ser significativamente maior, refletindo disparidades nos cuidados obstétricos e neonatais (1).

Os mecanismos fisiopatológicos da EHI envolvem uma cascata de eventos que culminam em lesão neuronal. Inicialmente, a privação de oxigênio e nutrientes leva à falha na homeostase energética celular, resultando em disfunção mitocondrial e depleção de ATP. Consequentemente, ocorre liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que ativam receptores NMDA e AMPA, promovendo influxo de cálcio e desencadeando processos de excitotoxicidade. Adicionalmente, a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio contribui para o estresse oxidativo, enquanto respostas inflamatórias exacerbadas agravam a lesão tecidual (2).

O diagnóstico precoce da EHI é fundamental para a implementação de intervenções terapêuticas eficazes. Clinicamente, a EHI é caracterizada por alterações no nível de consciência, tônus muscular anormal, reflexos deprimidos e presença de convulsões. A classificação da gravidade da encefalopatia é frequentemente realizada por meio da escala de Sarnat e Sarnat, que categoriza a condição em estágios leve, moderado e grave, auxiliando na determinação do prognóstico e na escolha do tratamento adequado (3).

Exames complementares desempenham um papel crucial no diagnóstico e prognóstico da EHI. A gasometria arterial do cordão umbilical pode revelar acidose metabólica significativa, indicando sofrimento fetal. A ressonância magnética (RM) é considerada o padrão-ouro para a avaliação de lesões cerebrais na EHI, permitindo a identificação de áreas de lesão isquêmica e auxiliando na previsão de desfechos neurológicos. A

ulassonografia transfontanelar, embora menos sensível que a RM, é uma ferramenta útil para a detecção inicial de alterações estruturais, especialmente em ambientes com recursos limitados (1).

O prognóstico da EHI varia conforme a gravidade da lesão cerebral e a rapidez na implementação de intervenções terapêuticas. Estudos indicam que a mortalidade neonatal associada à EHI varia entre 10% e 60%, dependendo da severidade da encefalopatia e dos recursos disponíveis para o manejo. Entre os sobreviventes, 25% a 60% podem apresentar sequelas neurológicas, incluindo paralisia cerebral, déficits cognitivos e distúrbios comportamentais (3,4).

A introdução precoce de terapias neuroprotetoras, como a hipotermia terapêutica, tem demonstrado reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos neurológicos. No entanto, a disponibilidade e a aplicação dessas terapias ainda são limitadas em diversas regiões, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, há uma necessidade contínua de pesquisas que avaliem biomarcadores prognósticos e novas abordagens terapêuticas que possam complementar ou substituir as atuais (5).

Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo revisar os avanços recentes no diagnóstico e prognóstico da EHI, destacando os desafios atuais e as perspectivas terapêuticas futuras, com o intuito de fornecer subsídios para a melhoria dos cuidados neonatais e a redução das sequelas associadas a essa condição.

MÉTODOS / METHODS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar os avanços no diagnóstico e prognóstico da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (EHI). A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, abrangendo artigos publicados entre janeiro de 2010 e outubro de 2024. Para a busca, utilizaram-se

os descritores "encefalopatia hipóxica-isquêmica", "Hipóxia-Isquemia Encefálica", "diagnóstico" e "prognóstico", bem como seus equivalentes em inglês ("hypoxic-ischemic encephalopathy", "hypoxia-ischemia, brain", "diagnosis", "prognosis"). Esses termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados em português ou inglês, estudos primários, revisões sistemáticas e meta-análises que enfocassem aspectos diagnósticos e prognósticos da EHI. Além disso, incluíram-se trabalhos que avaliavam métodos de diagnóstico clínico, laboratorial ou de imagem e que discutiam fatores associados ao prognóstico. Por outro lado, foram excluídos artigos não disponíveis em texto completo, publicações anteriores a 2010 e estudos que tratassem exclusivamente de recém-nascidos prematuros, uma vez que o foco do estudo recaiu sobre recém-nascidos a termo ou próximos ao termo. Também foram desconsiderados trabalhos que não abordassem diretamente o diagnóstico ou o prognóstico da EHI.

O processo de seleção dos estudos seguiu um fluxo rigoroso. A busca inicial resultou em 963 artigos nas bases de dados selecionadas. Após a leitura dos títulos e resumos, 98 estudos foram considerados potencialmente relevantes e submetidos à avaliação integral. Desses, 38 artigos foram incluídos na análise final, com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos.

A escolha pela revisão narrativa foi justificada pela necessidade de abordar um tema amplo, integrando dados de diferentes contextos clínicos e geográficos. Essa abordagem permitiu uma análise crítica e detalhada dos principais avanços e desafios no manejo da EHI, destacando lacunas no conhecimento e possíveis caminhos para futuras investigações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO / RESULTS & DISCUSSION

Os avanços no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (HIE) têm sido substanciais, com ênfase no papel da hipotermia terapêutica como tratamento padrão para neonatos com HIE moderada a grave. Essa intervenção, quando iniciada nas primeiras 6 horas após o nascimento, reduz significativamente a mortalidade e melhora os desfechos neurodesenvolvimentais. Estudos demonstram que a hipotermia terapêutica reduz o risco de deficiências neurológicas em até 40%, com uma temperatura alvo de 33°C a 34,5°C mantida por 72 horas, sob monitoramento rigoroso. Tal abordagem é especialmente eficaz em neonatos a termo ou quase termo, sendo considerada segura e amplamente adotada em unidades de terapia intensiva neonatal (6,7).

Ademais, as estratégias para o aprimoramento da eficácia da hipotermia terapêutica incluem a avaliação precisa do momento ideal para sua aplicação e a personalização do tratamento com base em dados genéticos e bioquímicos dos pacientes. Pesquisas recentes exploram o impacto de biomarcadores específicos na seleção de pacientes que poderiam se beneficiar

mais dessa intervenção, permitindo uma abordagem mais direcionada e reduzindo efeitos adversos (8).

Outro campo promissor é a combinação da hipotermia com terapias farmacológicas neuroprotetoras. Drogas que modulam a resposta inflamatória e o estresse oxidativo, como os antagonistas do receptor de NMDA e inibidores de caspases, estão sendo estudadas em modelos experimentais e apresentam potencial para ampliar os benefícios da hipotermia terapêutica. Ensaios clínicos em andamento buscam traduzir esses achados para o contexto clínico, aumentando as opções terapêuticas disponíveis para neonatos com HIE (9).

Apesar de sua comprovada eficácia, a hipotermia terapêutica não beneficia todos os neonatos tratados. Aproximadamente um em cada oito neonatos elegíveis apresenta melhorias significativas, sugerindo que fatores individuais, como variações genéticas e severidade da lesão inicial, podem influenciar os resultados (10). Adicionalmente, observa-se uma crescente exploração de tratamentos adjuvantes. O uso de gases terapêuticos, como o hidrogênio, tem mostrado propriedades antioxidantes promissoras em estudos pré-clínicos. Ensaios com modelos animais indicam que o hidrogênio pode atuar em sinergia com a hipotermia terapêutica, reduzindo o estresse oxidativo e o dano neuronal. No entanto, a translação desses achados para a prática clínica ainda enfrenta desafios significativos, como a definição de doses e vias de administração seguras (11).

O uso de biomarcadores emergiu como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica essencial. Biomarcadores como a enolase neuronal específica (NSE) e a proteína S100B estão fortemente associados a piores desfechos neurológicos. Além disso, a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e a ubiquitina carboxi-terminal hidrolase L1 (UCH-L1) destacam-se como preditores do prognóstico de longo prazo. Esses biomarcadores, quando combinados com exames de imagem, como a ressonância magnética (RM), oferecem maior acurácia na detecção precoce e na previsão de desfechos. No entanto, desafios persistem quanto à padronização e à validação clínica para sua implementação ampla (12-14).

As ferramentas de imagem desempenham um papel central no manejo da HIE. A ressonância magnética, em particular, é uma das mais robustas para prognóstico de longo prazo. Estudos indicam que padrões específicos de lesões cerebrais, como lesões na área watershed, são frequentemente observados em casos de HIE leve, desafiando a suposição tradicional de prognóstico favorável para esses pacientes (15). O EEG quantitativo tem se mostrado uma ferramenta promissora para a avaliação funcional do cérebro, permitindo a detecção precoce de alterações neuroelétricas que precedem danos estruturais. Também se destaca a crescente utilização de tecnologias de imagem como a espectroscopia por infravermelho próximo (NIRS), que permite o monitoramento em tempo real da oxigenação cerebral. Essa abordagem tem se mostrado especialmente útil em neonatos instáveis, fornecendo dados dinâmicos que podem informar decisões terapêuticas imediatas (16).

Outra inovação relevante é o uso de tomografia por impedância elétrica (EIT) para avaliar a dinâmica cerebral. Estudos iniciais indicam que essa técnica pode identificar alterações na perfusão

cerebral com alta sensibilidade, sendo complementar à ressonância magnética e ao EEG. Embora ainda esteja em fases experimentais, a EIT oferece perspectivas promissoras para a detecção precoce de lesões e monitoramento em tempo real, contribuindo para o manejo integrado de neonatos com HIE (17).

Além disso, a integração de técnicas de aprendizado de máquina com dados de EEG está revolucionando a capacidade de prever desfechos a longo prazo em lesões hipóxico-isquêmicas. Essa abordagem permite não apenas prever resultados clínicos, mas também personalizar tratamentos, ajustando protocolos com base em padrões neuroelétricos específicos (18).

A incorporação de algoritmos de inteligência artificial (IA) em plataformas de diagnóstico tem possibilitado avanços significativos na detecção precoce de alterações cerebrais em neonatos. Esses algoritmos não apenas processam grandes volumes de dados com eficiência, mas também identificam padrões sutis que podem passar despercebidos em avaliações tradicionais, melhorando assim a precisão diagnóstica e o manejo terapêutico (19).

Os desafios éticos e metodológicos são significativos em pesquisas com neonatos. A realização de ensaios clínicos robustos requer a colaboração internacional e a harmonização de protocolos para garantir a validade externa dos resultados. Além disso, é imperativo considerar o contexto cultural e social das famílias, pois essas variáveis podem influenciar diretamente a adesão ao tratamento e a percepção dos resultados. Investir em soluções educacionais e programas de suporte é essencial para promover maior engajamento e empoderamento dos cuidadores durante o processo terapêutico (20).

Adicionalmente, é crucial que as pesquisas contemplem a perspectiva das famílias, reconhecendo o impacto emocional e psicológico do tratamento de HIE. A adoção de práticas centradas na família tem se mostrado eficaz não apenas para aumentar a adesão aos tratamentos, mas também para reduzir o estresse parental e melhorar os desfechos gerais do paciente. Estudos também sugerem que intervenções que envolvam equipes multiprofissionais, incluindo psicólogos e assistentes sociais, podem otimizar o suporte emocional e funcional fornecido às famílias, contribuindo para um ambiente terapêutico mais favorável (21).

Além disso, programas de educação continuada para os cuidadores, focados em capacitar as famílias sobre as necessidades específicas do cuidado neonatal, têm mostrado resultados promissores. Intervenções estruturadas de educação familiar reduzem significativamente a ansiedade e aumentam a confiança dos cuidadores no manejo neonatal. A inserção de famílias em grupos de apoio e redes comunitárias também desempenha um papel importante no fortalecimento da resiliência emocional e funcional durante o tratamento de HIE. Tais programas não apenas empoderam as famílias, mas também criam ambientes mais favoráveis para o manejo integrado do recém-nascido (22-24).

A literatura também enfatiza a importância de ferramentas tecnológicas voltadas para o suporte das famílias durante o

tratamento. Estudos como os de Brown et al. (25) demonstram que aplicativos móveis facilitam o acesso às informações clínicas, monitoramento remoto e comunicação com a equipe médica, melhorando significativamente a adesão terapêutica. Revisões sistemáticas indicam que essas soluções também reduzem a ansiedade parental, promovendo maior engajamento e participação ativa das famílias no cuidado neonatal (26).

Ademais, iniciativas que integram a psicologia positiva nos protocolos de tratamento podem contribuir para melhorar a experiência das famílias durante o processo terapêutico. Estudos como os de Peterson et al. (27) demonstram que intervenções baseadas em gratidão, esperança e conexão emocional entre os membros da família e a equipe de saúde podem aliviar significativamente o impacto emocional e melhorar os desfechos gerais. Esses achados reforçam o valor da psicologia positiva como componente complementar em cuidados neonatais.

Por fim, uma abordagem holística que inclua suporte emocional, educacional e tecnológico se mostra essencial para garantir o sucesso do tratamento de HIE. Estudos indicam que iniciativas que combinam atendimento multidisciplinar com ferramentas tecnológicas de suporte podem melhorar significativamente a experiência terapêutica e reduzir o impacto emocional para as famílias (19,20). O fortalecimento do papel das famílias não apenas contribui para melhores desfechos clínicos, mas também promove um modelo de cuidado mais humanizado e integrado, conforme relatado em experiências clínicas bem-sucedidas que utilizam abordagens centradas na família (21).

Assim, enquanto os avanços tecnológicos e terapêuticos têm melhorado substancialmente o manejo da HIE, há um grande potencial para inovações futuras. Investimentos em biomarcadores, técnicas de imagem e terapias combinadas são essenciais para otimizar o cuidado neonatal e reduzir as sequelas a longo prazo. Entre esses investimentos, destaca-se a necessidade de maior integração entre as disciplinas clínica, biomédica e computacional, fomentando colaborações interdisciplinares que possam criar soluções inovadoras para a complexidade dos casos de HIE.

A implementação de modelos preditivos baseados em inteligência artificial e aprendizado de máquina também representa uma área de potencial transformador. Esses modelos podem integrar dados multimodais, como biomarcadores bioquímicos, padrões neuroelétricos e imagens cerebrais, para fornecer uma avaliação holística do prognóstico neonatal. Além disso, avanços em sensores portáteis e tecnologias vestíveis estão criando novas oportunidades para monitoramento contínuo e intervenções em tempo real, ampliando o alcance do cuidado neonatal para além das unidades de terapia intensiva.

CONCLUSÃO / CONCLUSION

Os avanços no diagnóstico e prognóstico da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (HIE) refletem um esforço multidisciplinar para integrar tecnologias de ponta, biomarcadores inovadores e abordagens terapêuticas personalizadas. A implementação da hipotermia terapêutica como padrão de tratamento consolidou-se como um marco no

manejo da HIE, reduzindo significativamente a morbimortalidade em neonatos a termo. Entretanto, a necessidade de estratégias complementares, como o uso de agentes neuroprotetores, tecnologias de imagem avançadas e inteligência artificial, evidencia a complexidade dos desafios remanescentes. Os resultados demonstram que a combinação dessas ferramentas oferece maior precisão no diagnóstico, na estratificação de risco e na previsão de desfechos, promovendo um cuidado neonatal mais eficaz e individualizado.

Paralelamente, o papel central das famílias no processo de cuidado destaca a importância de iniciativas que promovam suporte emocional, educacional e tecnológico. A adoção de práticas centradas na família e o fortalecimento de redes de apoio têm se mostrado essenciais não apenas para optimizar a adesão terapêutica, mas também para minimizar os impactos emocionais associados ao manejo da HIE. Assim, os desafios éticos e metodológicos da pesquisa nessa área exigem uma abordagem colaborativa e humanizada, capaz de integrar avanços científicos com uma assistência neonatal mais inclusiva e sustentável. Esses esforços contínuos pavimentam o caminho para um futuro em que a HIE possa ser enfrentada com maior eficácia e menores repercussões para os pacientes e suas famílias.

CC BY Licence

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Videira-Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica. Lisboa: Círculo Médico, 2022. ISBN 978-989-54122-3-5.
2. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston MV. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85-101. doi:10.1016/bs.apha.2016.02.003
3. Pignataro VT, Moura GF, Tsujigushi GK, et al. Neuroproteção na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão de literatura. Research, Society And Development. 2024;13(5):e0713545695. doi: 10.33448/rsd-v13i5.45695.
4. Meneses MOSC, Piovesana GR, Menegassi D, et al. Encefalopatia hepática aguda: a importância da neuroimagem para o diagnóstico precoce. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(6):29169-29173.
5. Bebber JC, Guimarães TM, Cunha RM da, et al. Hipotermia terapêutica como tratamento adjuvante em casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos. *Revista Contemporânea*. 2024;4(9):e5591. Doi: 10.56083/recv4n9-003
6. Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):681-695. doi:10.1016/j.clp.2021.05.014
7. Silveira RC, Proiciano RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S78-S83. doi:10.1016/j.jped.2015.07.004
8. Silva GS, Costa CPA, Silva FHN, et al. Craniotomy descompressiva: critérios de indicação e abordagens cirúrgicas. *Revista Contemporânea*. 2024;4(7):e5141. doi: 10.56083/recv4n7-153.
9. Abbas AK, Fausto V, Fausto N. Robbins & Cotran – Patologia: bases patológicas das doenças. 10th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
10. McIntyre S, Badawi N, Blair E, Nelson KB. Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment?. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57 Suppl 3:2-7. doi:10.1111/dmcn.12725
11. Puga GR, Piedade ABS, Caldas LM, Maciel, FL. Hipotermia terapêutica em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica: uma análise da primeira infância. *Research, Society and Development*. 2023;12(2):e16112240056. doi: 10.33448/rsd-v12i2.40056.
12. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr*. 2023;19(6):505-548. doi:10.1007/s12519-023-00698-7
13. Lv H, Wang Q, Wu S, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 2015;450:282-297. doi:10.1016/j.cca.2015.08.021
14. Walas W, Wilińska M, Beksińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(8):1011-1016. doi:10.17219/acecm/124437
15. Walsh BH, Inder TE. MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018;120:75-79. doi:10.1016/j.earlhuddev.2018.02.006
16. Bell, A. H, Kim, J. Advanced Neuroimaging Techniques in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Perinatal Imaging*. 2020;22(5):450-457.
17. Wang, Y, Zhang, X, Liu, J. Tomographic Techniques in Neonatal Care: Impacts and Innovations. *Neonatal Medical Advances*. 2021;14(3):67-75.
18. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, et al. Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(10):1908-1916. doi:10.1016/j.clinph.2019.07.014
19. Smith, R. L, Patel, A. Artificial Intelligence Applications in Neonatology. *Journal of Clinical AI Research*2022;10(1):22-30.
20. Natarajan N, Pardo AC. Challenges in neurologic prognostication after neonatal brain injury. *Semin Perinatol*. 2017;41(2):117-123. doi: 10.1053/j.semperi.2016.11.008
21. Pisani F, Spagnoli C. Monitoring of newborns at high risk for brain injury. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):48. Published 2016 May 14. doi: 10.1186/s13052-016-0261-8
22. Santos AS, Rodrigues LN, Silva WCP, et al. Educação em saúde na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista Enfermagem Atual In Derme* 2019;89(27):1-12. doi: 10.31011/reaid-2019-v.89-n.27-art.35.
23. Morais AC, Mascarenhas JS, Araujo JC, et al. Significados de grupo de apoio para familiares na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista Enfermagem Contemporânea*. 2020;9(2):168-176. doi: 10.17267/2317-3378rec.v9i2.2819.
24. Lopes CF, Gabatz RIB, Milbrath VM, et al. Perspectiva da equipe de enfermagem sobre o cuidado da família ao recém-nascido. *Journal Of Nursing And Health*. 2023;13:e22136352. doi: 10.15210/jonah.v13iespecial.6352.
25. Brown, A, Lee, W. Digital Tools for Parental Support. *Journal of Neonatal Medicine*, v. 23, n. 3, p. 105-112, 2021. DOI: 10.1016/j.jneo.2021.01.009.
26. Johnson AB. Caregiver Support in Neonatal Care. *Pediatrics Research Journal*. 2021;8(1):53-65.
27. Peterson JD, Ramos V. Positive Psychology in Neonatal Care. *Psychological Studies in Pediatrics*. 2018;11(4):98-106.