

22

NEUROPROTEÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS: ESTRATÉGIAS E AVANÇOS NA PREVENÇÃO DE LESÕES NEUROLÓGICAS

▶ **Gabriele de Souza Ildefonso**

Graduanda de Enfermagem – UFRJ

▶ **Robson Gonçalves de Oliveira Filho**

Graduando em medicina – FAMENE

▶ **Daniel Laiber Bonadiman**

Doutor em Ciências Médicas, Mestre em Ciências da Saúde,

 <https://orcid.org/0009-0003-9696-9886>

▶ **Heloize Cordeiro Adão**

Graduanda de Enfermagem - Universidade Federal do Rio de Janeiro

 <https://orcid.org/0009-0004-6828-9792>

▶ **Angélica Aparecida de Rezende**

Graduanda em Enfermagem,

 <https://orcid.org/0009-0005-6311-1589>

▶ **Eric Murilo de Souza Andrade Santos**

Enfermeiro, Esp em UTI, Universidade Paulista

 <https://orcid.org/0009-0008-1061-3085>

RESUMO

INTRODUÇÃO: Lesões neurológicas em recém-nascidos prematuros representam um desafio crítico na neonatologia, estando associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade. **OBJETIVO:** Analisar criticamente as evidências científicas sobre estratégias de neuroproteção em prematuros, com foco na prevenção de lesões neurológicas. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada no método de Whitemore e Knafl, com busca sistemática nas bases PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science e BVS, entre março e maio de 2025. Foram incluídos estudos originais publicados entre 2019 e 2024, que abordassem intervenções farmacológicas e não farmacológicas em prematuros com menos de 37 semanas de gestação. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram analisados dez estudos internacionais que destacaram a eficácia de intervenções como bundles de cuidados neonatais, sulfato de magnésio, eritropoietina, melatonina, cafeína, terapias celulares e monitoramento com espectroscopia de infravermelho próximo e EEG. Os resultados evidenciam que abordagens combinadas e precoces promovem melhores desfechos neurológicos e redução de complicações como hemorragia intraventricular e paralisia cerebral. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A neuroproteção neonatal exige a implementação integrada de estratégias baseadas em evidências. As terapias analisadas, embora ainda demandem validação em larga escala, representam avanços significativos na prevenção de danos neurológicos em prematuros

PALAVRAS-CHAVES: Neuroproteção; Prematuro; Recém-Nascido; Terapêutica; Transtornos Neurológicos.

22 NEUROPROTECTION IN PREMATURE NEWBORNS: STRATEGIES AND ADVANCES IN THE PREVENTION OF NEUROLOGICAL INJURIES

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neurological injuries in premature newborns represent a critical challenge in neonatology, being associated with high morbidity and mortality rates. **OBJECTIVE:** To critically analyze the scientific evidence on neuroprotection strategies in premature infants, focusing on the prevention of neurological injuries. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review based on the Whittemore and Knafl method, with a systematic search of the PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, and BVS databases between March and May 2025. Original studies published between 2019 and 2024 that addressed pharmacological and non-pharmacological interventions in premature infants with less than 37 weeks of gestation were included. **RESULTS AND DISCUSSION:** Ten international studies were analyzed that highlighted the effectiveness of interventions such as neonatal care bundles, magnesium sulfate, erythropoietin, melatonin, caffeine, cell therapies, and monitoring with near-infrared spectroscopy and EEG. The results show that combined and early approaches promote better neurological outcomes and reduce complications such as intraventricular hemorrhage and cerebral palsy. **FINAL CONSIDERATIONS:** Neonatal neuroprotection requires the integrated implementation of evidence-based strategies. The therapies analyzed, although still requiring large-scale validation, represent significant advances in the prevention of neurological damage in preterm infants.

KEYWORDS: Neuroprotection; Premature; Newborn; Therapy; Neurological Disorders.

INTRODUÇÃO

A lesão cerebral perinatal representa uma das principais causas de mortalidade e morbidade a longo prazo em recém-nascidos prematuros, sendo particularmente prevalente em recém-nascidos prematuros nascidos antes da 30ª semana de gestação que estão especialmente em risco de dano cerebral perinatal, que geralmente é resultado de isquemia cerebral ou uma infecção intrauterina ascendente (Berger; Söder, 2015). A lesão cerebrovascular é uma das principais consequências prejudiciais do nascimento prematuro, enquanto a lesão cerebral perinatal frequentemente complica o nascimento prematuro e leva à morbidade significativa a longo prazo (McAdams; Juul, 2012; Viaroli *et al.*, 2018).

O cenário atual da neuroproteção neonatal é desafiador, uma vez que atualmente não existem tratamentos para proteger ou reparar lesões cerebrais em recém-nascidos prematuros após gravidez comprometida por infecção intrauterina (Paton *et al.*, 2017). Além disso, atualmente não existem terapias terapêuticas para hemorragia intraventricular neonatal, e até o momento, devido aos mecanismos complexos multifuncionais de lesão cerebral, não há estratégia eficaz bem estabelecida para fornecer neuroproteção completa (Ahn; Chang; Park, 2014; Mohsenpour *et al.*, 2021).

Neste contexto, justifica-se a presente investigação pela necessidade de consolidar e sistematizar o conhecimento científico mais recente sobre as intervenções terapêuticas voltadas à neuroproteção neonatal, subsidiando a tomada de decisão clínica e orientando futuras pesquisas no campo da neonatologia. Assim, este capítulo tem como objetivo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre as estratégias de neuroproteção em recém-nascidos prematuros, com foco na prevenção de lesões neurológicas e na promoção de melhores desfechos neuropsicomotores.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, fundamentada no método proposto por (Whittemore; Knafl, 2005), o qual compreende seis etapas fundamentais: a formulação da questão de pesquisa; a definição de critérios e estratégias para localização dos estudos; a avaliação criteriosa das publicações; a extração dos dados; a análise crítica dos achados; e, por fim, a apresentação dos resultados com síntese reflexiva. A questão de pesquisa foi elaborada com base na estratégia PICO — População, Interesse e Contexto — orientada pela seguinte pergunta norteadora: quais as evidências científicas disponíveis sobre intervenções terapêuticas que promovem neuroproteção em recém-nascidos prematuros, com foco na prevenção de lesões neurológicas?

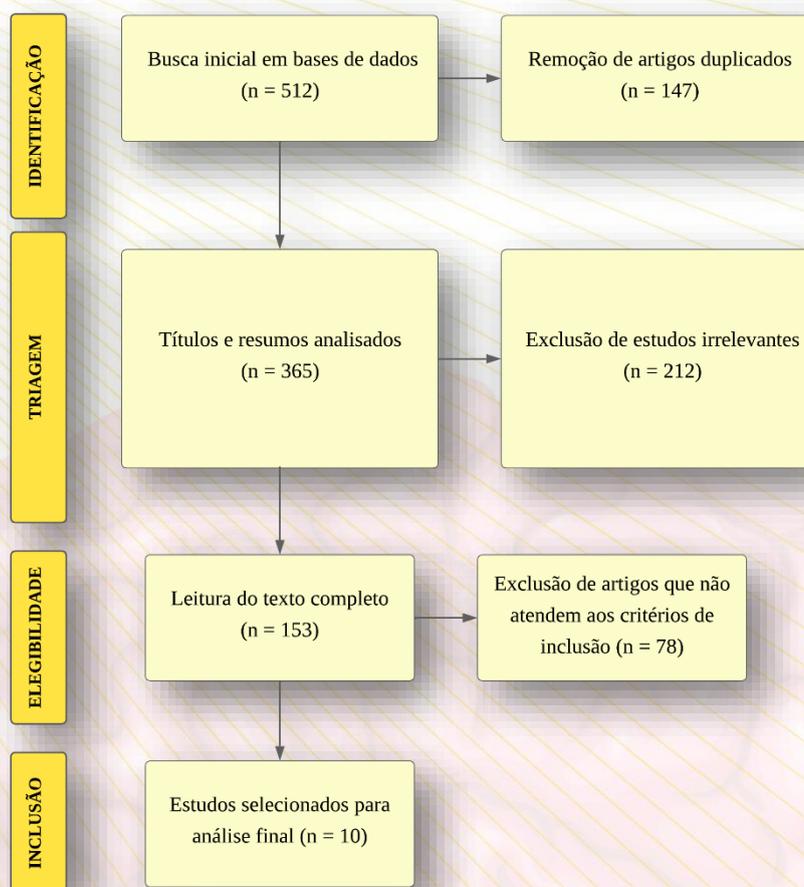
A busca foi realizada entre março e maio de 2025 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science, além das bases integradas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo LILACS e BDEF. Para a construção da estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados extraídos do MeSH (Medical Subject Headings) e do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), assim como termos livres para ampliar o alcance dos resultados. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”, com as devidas adaptações às características de cada base. Os principais descritores utilizados foram: “recém-nascido prematuro”, “neuroproteção”, “lesão neurológica”, “prevenção” e “intervenções terapêuticas”.

Foram incluídos na revisão os estudos originais publicados entre os anos de 2019 e 2024, disponíveis na íntegra, redigidos em português, inglês ou espanhol, que abordassem intervenções neuroprotetoras, farmacológicas ou não farmacológicas, aplicadas a recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas. Foram excluídos os trabalhos que não abordavam diretamente a população neonatal prematura, os estudos cujo foco estava em outras faixas etárias, artigos de revisão sem rigor metodológico, trabalhos com texto incompleto, bem como duplicatas identificadas entre as bases consultadas.

A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas: inicialmente, dois revisores analisaram os títulos e resumos, e, na sequência, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra. A organização das referências e a exclusão de duplicatas foram conduzidas por meio do gerenciador EndNote Web. Para a extração dos dados, utilizou-se um instrumento estruturado contendo informações como título do artigo, autores, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, características da amostra, tipo de intervenção neuroprotetora empregada e os principais desfechos observados. Os dados extraídos foram sistematizados em quadros comparativos, agrupados por similaridade temática conforme o tipo de intervenção.

O processo de seleção dos estudos foi descrito em um fluxograma elaborado conforme as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), representando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, até a definição da amostra final composta por dez estudos. Ressalta-se que, por se tratar de uma revisão integrativa, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, todos os estudos incluídos respeitaram as diretrizes éticas internacionais para pesquisas com seres humanos, especialmente aquelas definidas pela Declaração de Helsinque e pelas normativas éticas dos países em que foram conduzidos.

Fluxograma 1. Seleção dos Estudos



Fonte: autores, 2025

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 sistematiza diferentes estudos internacionais que investigaram intervenções neuroprotetoras em recém-nascidos, com destaque para estratégias tanto farmacológicas quanto não farmacológicas. Observa-se a predominância de abordagens não farmacológicas, como bundles de cuidados e contato pele a pele, associadas à redução de lesões cerebrais, hemorragias e mortalidade. Estudos com intervenções farmacológicas, como o uso de sulfato de magnésio e transplante autólogo, focaram em desfechos como prevenção de paralisia cerebral e viabilidade terapêutica. A diversidade metodológica evidencia a crescente preocupação com a neuroproteção precoce e seus efeitos nos desfechos neonatais.

Quadro 1. Estudos sobre Neuroproteção em Prematuros

Autores/Ano	País	Tipo de Estudo	Intervenção Neuroprotetora	Desfecho Principal
(Murthy <i>et al.</i> , 2020)	Canadá	Observacional prospectivo	Care bundle (não farmacológica)	Redução de lesões cerebrais e morte
(Shukla <i>et al.</i> , 2022)	Estados Unidos	Observacional (melhoria da qualidade)	Pacote de cuidados (não farmacológica)	Redução a zero da lesão cerebral grave
(Malhotra <i>et al.</i> , 2020)	Austrália	Protocolo de estudo (fase 1)	Transplante autólogo (farmacológica)	Avaliação de segurança e viabilidade
(Rizzolo <i>et al.</i> , 2020)	Canadá	Observacional multicêntrico	Práticas baseadas em evidências (não farmacológica)	Redução de mortalidade e morbidades graves
(De Bijl-Marcus <i>et al.</i> , 2020)	Países Baixos	Coorte multicêntrico	Bundle de cuidados (não farmacológica)	Redução de hemorragia intraventricular
(Ferreira <i>et al.</i> , 2020)	Brasil	Quase-experimental	Bundle de cuidados (não farmacológica)	Redução de hemorragia peri-intraventricular
(Wallau <i>et al.</i> , 2021)	Brasil	Intervencional pré-pós	Bundle de cuidados (não farmacológica)	Redução de hemorragia peri/intraventricular
(Oliveira <i>et al.</i> , 2023)	Brasil	Relato de caso	Hipotermia terapêutica (não farmacológica)	Melhora no desenvolvimento neurológico
(Shepherd <i>et al.</i> , 2024)	Internacional	Revisão sistemática Cochrane	Sulfato de magnésio (farmacológica)	Redução da paralisia cerebral e hemorragia IV
(Lopes <i>et al.</i> , 2024)	China	Revisão sistemática e meta-análise	Contato pele a pele, sucção (não farmacológica)	Redução da dor e melhora fisiológica

Fonte: autores, 2025

A análise das evidências científicas disponíveis indica que múltiplas intervenções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, têm sido estudadas com o objetivo de promover neuroproteção em recém-nascidos prematuros, com foco especial na prevenção de lesões neurológicas, como hemorragias peri/intraventriculares, lesões hipóxico-isquêmicas e paralisia cerebral.

Os chamados bundles de cuidados — pacotes estruturados de intervenções clínicas baseadas em evidências — demonstraram expressiva efetividade. Estudos conduzidos no Canadá (Murthy *et al.*, 2020; Rizzolo *et al.*, 2020), Brasil (Ferreira *et al.*, 2020; Wallau *et al.*, 2021) e Países Baixos (de Bijl-Marcus *et al.*, 2020) mostraram reduções significativas na incidência de hemorragias intracranianas e mortalidade, após a implementação de cuidados integrados nas primeiras 72 horas de vida dos prematuros. Os care bundles envolvem práticas como clampeamento tardio do cordão, ventilação não invasiva precoce, uso de cafeína, controle térmico e nutrição com leite humano.

Intervenções Farmacológicas Estabelecidas

Sulfato de Magnésio

Uma das intervenções farmacológicas mais bem documentadas na literatura é o uso do sulfato de magnésio. Estudos demonstram que sua administração intravenosa em mulheres com risco iminente de parto prematuro está associada à redução significativa na probabilidade de o recém-nascido desenvolver paralisia cerebral e disfunções motoras (Berger; Söder, 2015). Essa abordagem configura-se como uma das poucas estratégias neuroprotetoras com evidência clínica sólida de benefício.

Complementando essa evidência, uma revisão sistemática da Cochrane reforça o papel do sulfato de magnésio como intervenção eficaz, destacando sua contribuição também na redução de hemorragias intraventriculares em recém-nascidos prematuros (Shepherd *et al.*, 2024). No entanto, o estudo chama atenção para o aumento de efeitos adversos em gestantes, o que exige uma avaliação clínica cuidadosa antes da adoção dessa terapia.

Hipotermia Terapêutica

A hipotermia terapêutica constitui o padrão de cuidado atual para recém-nascidos a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Trata-se, até o momento, da única intervenção aprovada com finalidade neuroprotetora nesse contexto, embora seus efeitos sejam apenas parcialmente eficazes. Apesar de ter se consolidado como conduta para casos moderados a graves, a hipotermia não promove mudanças substanciais nos desfechos clínicos nas formas mais severas da condição (Hatayama; Stonestreet, 2021; Mohsenpour *et al.*, 2021; Nair; Kumar, 2018).

No campo das estratégias não farmacológicas, a hipotermia terapêutica também tem sido relatada como promissora em estudos de caso, contribuindo para melhores desfechos neurológicos após episódios de asfixia perinatal (Oliveira *et al.*, 2023). Além disso, práticas complementares como o contato pele a pele e a sucção não nutritiva têm demonstrado efeitos positivos na redução da dor e do estresse fisiológico, fatores que podem favorecer a proteção do desenvolvimento neurológico, especialmente em recém-nascidos prematuros (Lopes *et al.*, 2024).

Eritropoietina e Análogos

A eritropoietina emergiu como uma intervenção neuroprotetora promissora. Foi relatado que o tratamento com eritropoietina melhorou a conectividade da rede do cérebro, melhorando a transmissão local de informações e promovendo uma mudança na direção a uma arquitetura de rede mais integrada e consistente. Além disso, a eritropoietina também foi relacionada como associada à inibição da desmielinização de axônios, bem como à produção de proteínas inibitórias derivadas da mielina, que são fatores inibitórios envolvidos na extensão axonal (Richard, 2025).

A administração de eritropoietina humana recombinante em ratos neonatais apresentou neuroproteção contra o estresse oxidativo induzido por hiperóxia, e a eritropoietina foi capaz de bloquear a estimulação microglial, proporcionando a fagocitose *in vitro*, bem como inibindo a geração de citocinas inflamatórias *in vitro* e *in vivo* (Richard, 2025). Dos listados, apenas análogos da eritropoietina estão sendo avaliados atualmente em grandes ensaios clínicos avaliados controlados (Nair; Kumar, 2018).

Melatonina

A melatonina representa outra abordagem farmacológica promissora. Suas propriedades intrínsecas, incluindo alta permeabilidade celular, capacidade de atravessar facilmente tanto as barreiras hematoencefálicas quanto a placentária, seu papel como reservatório endógeno de eliminadores de radicais livres (com atividades extras indiretas), conferem-lhe usos benéficos como adjuvante no campo biomédico (Tarocco *et al.*, 2019).

A suplementação com melatonina pode reduzir o dano oxidativo induzido por isquemia no cérebro fetal, aumentar a sobrevivência da prole em estados inflamatórios, pressão arterial da prole (Chitimus *et al.*, 2020). A melatonina também está incluída entre modificadores de vias endógenas, como analógicos da eritropoietina, melatonina, pós-condicionamento remoto que são considerados promessas para neuroproteção (Nair; Kumar, 2018).

Cafeína

A cafeína foi identificada como uma intervenção com potencial neuroprotetor. Abordagens preventivas e terapêuticas, incluindo tempo correto de clampeamento do cordão, monitoramento de mudanças fisiológicas durante a ressurreição na sala de parto usando oximetria de pulso, monitoramento da função respiratória, espectroscopia de infravermelho próximo e EEG alfa, podem minimizar lesões cerebrais (Viaroli *et al.*, 2018). Além disso, a administração pós-natal de cafeína ou outros tratamentos novos potenciais (por exemplo, terapias pró-angiogênicas, antioxidantes, hormonais ou células-tronco) podem melhorar os resultados neurodesenvolvimentais a longo prazo em recém-nascidos prematuros.

Anti-inflamatórios

Terapias Anti-Interleucina-1

Uma revisão sistemática recente demonstrou evidências promissórias para terapias anti-inflamatórias. Notavelmente, 10/10 (100%) estudos investigando terapias anti-interleucina (IL)-1 dizendo melhores resultados, enquanto metade dos estudos usando corticosteróides (5/10; 50%) não relataram nenhuma melhoria ou piores resultados com o tratamento (Kelly *et al.*, 2023). Estes dados sugerem que terapias anti-inflamatórias são candidatos promissores para tratamento ou até mesmo prevenção de lesão cerebral perinatal.

Proteína HMGB1 como Alvo Terapêutico

A proteína de alta mobilidade do grupo box-1 (HMGB1) emergiu como um alvo potencial terapêutico. As terapias anti-HMGB1 ganharam interesse crescente para tratar distúrbios relacionados à inflamação no cérebro. Esta perspectiva enfatiza o potencial para terapêuticas combinacionais para hipotermia com anticorpos monoclonais anti-HMGB1 em lesão cerebral hipóxico-isquêmica perinatal (Hatayama; Stonestreet, 2021).

Terapias Celulares

As células-tronco mesenquimais (CTMs) representam uma das abordagens terapêuticas mais promissoras na neuroproteção neonatal. Em experimentos com modelos animais, essas células demonstraram potencial significativo para regenerar áreas cerebrais lesionadas, especialmente em contextos de hemorragia intraventricular. Estudos recentes revelam que o transplante intraventricular de CTMs em ratos recém-nascidos regula citocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano e reduz a progressão da hidrocefalia pós-hemorragica (Ahn; Chang; Park, 2014).

Além disso, esse tipo de transplante mostrou-se eficaz na atenuação de lesões cerebrais associadas à hemorragia intraventricular grave, reduzindo gliose reativa, morte celular, mielinização inadequada e déficits funcionais comportamentais (Ahn; Chang; Park, 2014). Esses resultados reforçam o potencial terapêutico das CTMs como uma alternativa relevante para recém-nascidos prematuros com acometimentos neurológicos severos.

Avanços mais recentes exploram abordagens combinadas, envolvendo CTMs e células progenitoras endoteliais. Enquanto as CTMs exercem potente ação imunomoduladora — protegendo contra respostas neuroinflamatórias desencadeadas por infecções fetais —, as células progenitoras endoteliais apresentam propriedades angiogênicas e restauradoras do tecido vascular. A combinação de ambos os tipos celulares, visando tanto a modulação inflamatória quanto a promoção de angiogênese, configura uma proposta terapêutica promissora que demanda investigação adicional (Paton *et al.*, 2017).

Por fim, estudos inovadores, como o protocolo de Malhotra *et al.* (2020), têm proposto o uso de células-tronco autólogas do cordão umbilical como uma nova fronteira em terapias celulares neonatais, com ênfase inicial na avaliação de sua viabilidade e segurança clínica.

Intervenções no Momento do Parto

Clampeamento Tardio do Cordão Umbilical

Uma intervenção simples, mas eficaz é o clampeamento tardio do cordão umbilical. Também foi demonstrado que o clampeamento tardio do cordão umbilical após o nascimento reduz a taxa de hemorragia cerebral entre recém-nascidos prematuros em até 50% (Berger; Söder, 2015). Esta intervenção representa uma das estratégias mais facilmente implementáveis para neuroproteção.

Controle de Parâmetros Ventilatórios

O manejo adequado na sala de parto é crucial. Entre esses fatores, hipotermia e menor saturação de oxigênio cerebral durante a ressuscitação na sala de parto e altos volumes de correntes administradas durante suporte de infecções estão associados ao aumento do risco de lesão neurológica grave. Estes resultados enfatizam a importância do conhecimento sobre causas e prevenção de lesão cerebral deve ser aplicado antes e no nascimento em recém-nascidos prematuros (Viaroli *et al.*, 2018).

Monitoramento e Tecnologias de Prevenção

Espectroscopia de Infravermelho Próximo (NIRS)

A espectroscopia de infravermelho próximo emergiu cerebral como uma ferramenta de monitoramento promissor. A espectroscopia de infravermelho próximo cerebral permite estimativa contínua de oxigenação cerebral. Este método de diagnóstico combinado com disposições específicas se NIRS estiverem fora da faixa normal (ou seja, oxigenação cerebral dentro da faixa de 55% a 85%) pode oferecer benefícios sem causar mais danos (Hyttel-Sorensen *et al.*, 2017).

Embora os resultados dos estudos tenham sido confusos, o único ensaio clínico avaliado elegível não demonstrou efeitos consistentes de NIRS mais uma diretriz nos resultados clínicos avaliados, e ensaios clínicos avaliados adicionais com baixos riscos de viés e baixos riscos de erros aleatórios são necessários (Hyttel-Sorensen *et al.*, 2017).

Eletroencefalografia Neonatal

A análise espectral do EEG neonatal mostrou potencial para avaliação da função cerebral. A supressão do poder da onda delta correlacionou-se com avaliações da gravidade da lesão cerebral. Esses achados sugerem que a análise do poder espectral da onda delta melhorou a precisão da avaliação da função cerebral, fornecendo um complemento significativo aos métodos convencionais, como EEG integrado por amplitude. Esta abordagem tem potencial para melhorar o diagnóstico precoce e orientar intervenções terapêuticas para lesões neonatais (Kitase *et al.*, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu identificar e sistematizar as principais evidências científicas disponíveis sobre intervenções neuroprotetoras aplicadas a recém-nascidos prematuros, com foco na prevenção de lesões neurológicas. Os achados destacam que, embora não exista uma única estratégia universalmente eficaz, há um conjunto promissor de abordagens terapêuticas que, combinadas e adequadamente implementadas, podem reduzir significativamente a incidência de hemorragias intraventriculares, paralisia cerebral e outras complicações neurológicas associadas à prematuridade.

Dentre as intervenções analisadas, os bundles de cuidados neonatais demonstraram resultados consistentes, especialmente quando aplicados nas primeiras 72 horas de vida. Além disso, terapias farmacológicas como o sulfato de magnésio e a eritropoietina, bem como alternativas inovadoras como terapias celulares e o uso de tecnologias de monitoramento cerebral, mostram potencial para se consolidarem como pilares na neuroproteção neonatal.

REFERÊNCIAS

- AHN, So Yoon; CHANG, Yun Sil; PARK, Won Soon. Mesenchymal stem cells transplantation for neuroprotection in preterm infants with severe intraventricular hemorrhage. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 57, n. 6, p. 251, 2014.
- BERGER, R.; SÖDER, S. Neuroprotection in Preterm Infants. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–14, 2015.
- CHITIMUS, Diana Maria *et al.* Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1211, 20 ago. 2020.
- DE BIJL-MARCUS, Karen *et al.* Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 105, n. 4, p. 419–424, jul. 2020.
- FERREIRA, Daniela Monteiro *et al.* Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. **Journal of Perinatal & Neonatal Nursing**, v. 34, n. 2, p. E5–E11, abr. 2020.
- HATAYAMA, Kazuki; STONESTREET, BarbaraS. High mobility group box-1 protein as a therapeutic target in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 10, p. 2006, 2021.
- HYTTEL-SORENSEN, Simon *et al.* Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 10, 4 set. 2017.
- KELLY, Sharmony B. *et al.* A systematic review of immune-based interventions for perinatal neuroprotection: closing the gap between animal studies and human trials. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 241, 20 out. 2023.
- KITASE, Yuma *et al.* Spectral Power Analysis of Delta Waves in Neonatal Electroencephalography: A Tool for Assessing Brain Maturation and Injury. **Cureus**, 16 mar. 2025.
- LOPES, Tainá Costa Pereira *et al.* Effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing pain in preterm infants: A systematic review and network meta-analysis. **Intensive and Critical Care Nursing**, v. 84, p. 103742, out. 2024.
- MALHOTRA, Atul *et al.* Autologous transplantation of umbilical cord blood-derived cells in extreme preterm infants: protocol for a safety and feasibility study. **BMJ Open**, v. 10, n. 5, p. e036065, 11 maio 2020.
- MCADAMS, Ryan M.; JUUL, Sandra E. The Role of Cytokines and Inflammatory Cells in Perinatal Brain Injury. **Neurology Research International**, v. 2012, p. 1–15, 2012.

- MOHSENPOUR, Hadi *et al.* A Review of Plant Extracts and Plant-Derived Natural Compounds in the Prevention/Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 833, 15 jan. 2021.
- MURTHY, Prashanth *et al.* Neuroprotection Care Bundle Implementation to Decrease Acute Brain Injury in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 110, p. 42–48, set. 2020.
- NAIR, Jayasree; KUMAR, Vasantha H. S. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. **Children**, v. 5, n. 7, p. 99, 19 jul. 2018.
- OLIVEIRA, Nayara Rodrigues Gomes de *et al.* Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in newborns with perinatal asphyxia—case report. **Frontiers in Rehabilitation Sciences**, v. 4, 19 abr. 2023.
- PATON, Madison C. B. *et al.* Perinatal Brain Injury As a Consequence of Preterm Birth and Intrauterine Inflammation: Designing Targeted Stem Cell Therapies. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, 10 abr. 2017.
- RICHARD, Seidu A. Elucidating the Pivotal Neuroprotective Mechanisms and Therapeutic Variants of Erythropoietin in Neonatal Brain Injury. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 25, 30 abr. 2025.
- RIZZOLO, Angelo *et al.* Cumulative effect of evidence-based practices on outcomes of preterm infants born at <29 weeks' gestational age. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 222, n. 2, p. 181.e1-181.e10, fev. 2020.
- SHEPHERD, Emily S. *et al.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2024, n. 7, 10 maio 2024.
- SHUKLA, Vivek V. *et al.* Prevention of severe brain injury in very preterm neonates: A quality improvement initiative. **Journal of Perinatology**, v. 42, n. 10, p. 1417–1423, 1 out. 2022.
- TAROCCO, Anna *et al.* Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. **Cell Death & Disease**, v. 10, n. 4, p. 317, 8 abr. 2019.
- VIAROLI, Francesca *et al.* Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, 16 out. 2018.
- WALLAU, Cristiane Akemi Koyama *et al.* Impact of bundle implementation on the incidence of peri/intraventricular hemorrhage among preterm infants: a pre-post interventional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 139, n. 3, p. 251–258, jun. 2021.
- WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2 dez. 2005.