

Influência da hipotermia terapêutica no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-iscêmica

Therapeutic hypothermia influence on the motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy

Eliane Alves de Oliveira Juvenal¹, Arthur dos Santos²

Recebido da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência da hipotermia no desenvolvimento motor de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-iscêmica. **MÉTODOS:** Foi realizada pesquisa nas bases de dados LILACS, MEDLINE, SciELO, Bireme e PubMed, em português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** A encefalopatia hipóxico-iscêmica é uma das principais causas de morte neonatal e de deficiência a longo prazo. Todos os estudos utilizaram a hipotermia leve, e os critérios para inclusão de recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-iscêmica não se diferenciaram entre si. A redução de taxa de mortalidade foi de 15%, e houve redução de deficiências a longo prazo. **CONCLUSÃO:** A técnica foi eficaz e segura, quando iniciada no prazo de 6 horas após o nascimento em crianças a termo. Ela reduziu a taxas de mortalidade e melhorou da gravidade neurológica, reduzindo a presença de deficiência motora e cognitiva na infância. São de grande importância a intervenção precoce e o acompanhamento do desenvolvimento.

Descritores: Hipóxia-isquemia encefálica; Deficiências do desenvolvimento; Hipotermia induzida/métodos; Doenças do recém-nascido/terapia

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the influence of hypothermia on motor development of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. **METHODS:** Research was conducted in the databases LILACS, MEDLINE, SciELO, Bireme and PubMed, in Portuguese, English

and Spanish. **RESULTS:** Hypoxic-ischemic encephalopathy is a major cause of neonatal death and the presence of long-term disability. All studies used mild hypothermia, and the criteria for inclusion of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy did not differ among themselves. The reduction of mortality rate was 15%, and decreased long-term disabilities. **CONCLUSION:** The technique was safe and effective when started within 6 hours after birth in full-term infants. She has reduced mortality rates and improved neurological severity of, reducing the presence of motor and cognitive impairment in children. They are of great importance to early intervention and monitoring of development.

Keywords: Hypoxia-ischemia, brain; Developmental disabilities; Hypothermia, induced/methods; Infant, newborn, diseases/therapy

INTRODUÇÃO

A encefalopatia neonatal (EN) é definida como uma síndrome caracterizada por uma disfunção neurológica com início no primeiro dia de vida, que se manifesta por dificuldade em iniciar ou manter a respiração, diminuição do tônus e reflexos primitivos, depressão do estado de consciência e convulsões.⁽¹⁾ Quando resultante de um processo hipóxico-iscêmico, é denominada encefalopatia hipóxico-iscêmica (EHI).⁽²⁾ Sua incidência em países desenvolvidos está estimada em um a dois por nascidos vivos, constituindo causa importante de morte e incapacidade nos recém-nascidos, (RN) além de ser responsável por cerca de 20% de indivíduos com paralisia cerebral.⁽³⁻⁶⁾

Vários estudos e esforços têm sido realizados com objetivo de diminuir sequelas e deficiências futuras. Nos últimos 20 anos, pesquisadores observaram que a hipotermia terapêutica iniciada precocemente (resfriamento do corpo inteiro ou resfriamento seletivo da cabeça) pela redução da temperatura do corpo por 72 horas pode trazer benefícios para o recém-nascido com idade gestacional de 36 semanas e EHI moderada a grave.^(5,7)

A hipotermia terapêutica tem sido objeto de diversos estudos controlados e randomizados. Os resultados divulgados têm sido amplamente difundidos na prática clínica.⁽¹⁾ O dispositivo de hipotermia cerebral selectiva Coolcap® foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico em 2006. No Reino Unido, a hipotermia é utilizada neste contexto, desde o fim do recrutamento do estudo TOBY, em 2008, e foi incluído nas recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em 2010.⁽⁸⁾

1. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 02/09/2015 – Data de aceite: 10/09/2015

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Eliane Alves de Oliveira Juvenal

Rua Dr. Henrique Calderazzo, 321 – Paraíso

CEP: 09190-615 – Santo André, SP, Brasil

Tels.: (11) 2829-5000/98060-4811 – E-mail: elianedeoliveira@live.com

Apesar da grande quantidade de estudos envolvendo os benefícios da hipotermia terapêutica, é necessário que estes RN tenham acesso a essa terapêutica. Seu sucesso irá depender do reconhecimento precoce dos RN em risco, assim como da melhor forma de estabilizá-los e, principalmente, da aplicação de protocolos homogêneos e confiáveis de hipotermia.⁽³⁾ O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da hipotermia no desenvolvimento motor de recém-nascidos com EHI.

MÉTODOS

Levantamento bibliográfico nacional e internacional sobre a influência da hipotermia induzida em recém-nascidos com EHI utilizando-se as palavras-chave: “recém-nascido”, “hipóxia-isquêmica” e “hipotermia”, em português, inglês e espanhol. A pesquisa baseou-se em artigos publicados entre os anos de 2010 e 2012, nas bases de dados: LILACS, MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), BIREME e PubMed. Referências conhecidas pelo autor também foram utilizadas. Estudo experimental, experimental com animais, hipotermia em uso pediátrico e cirurgias cardíacas foram excluídos deste estudo.

RESULTADOS

Após levantamento nas bases de dados, foram selecionados 11 artigos nos idiomas inglês, espanhol e português. Seis destes estudos visaram avaliar o desenvolvimento neuropsicológico de crianças submetidas à hipotermia meses e/ou anos mais tarde. A tabela 1 apresenta as características básicas destes estudos. Foram incluídos nos estudos recém-nascidos com idade gestacional de 36 semanas ou mais e 2.000g de peso, menos de 6 horas de idade, EHI moderada a grave, índice de Apgar <7 ou necessidade de ventilação nos primeiros 10 minutos de vida, história obstétrica sugestiva de hipóxia intraparto e achados eletrofisiológicos com encefalograma de amplitude integrada. Houve variação de inclusão quanto à idade gestacional e ao peso, sendo incluídos recém-nascidos de 35 a 39 semanas de gestação com peso >2.500g; Thompson >5 nas primeiras 3 horas e 30 minutos assim como APGAR <6 nos primeiros 5 minutos foram critérios de inclusão.

Foram excluídos recém-nascidos com idade gestacional <36 semanas e peso <2.000g ao nascer; morte iminente na avaliação, má formação e admissões externas. Anomalias congênitas, hemorragia ativa, sepse, hipertensão pulmonar persistente, necessidade de fração inspirada de oxigênio (FiO₂) acima de 0,8 para manter a saturação de oxigênio de 94%, hipoglicemia grave ou anormalidades em eletrólitos que não respondessem à terapia usual.

DISCUSSÃO

A EHI continua a ser uma das principais causas de morte neonatal e, em longo prazo, de deficiências. O recém-nascido apresenta um quadro multissistêmico com acometimento de vários sistemas e diferentes graus de gravidade.⁽¹³⁾

O mecanismo fisiológico da EHI é iniciado por um insulto que leva à diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro, seguido de restauração do fluxo e iniciação de cascata de vias, acumulando glutamato extracelular que, de forma excessiva, ocasiona o influxo de cálcio e a produção de oxigênio reativo, levando à morte celular e a danos cerebrais definitivos. O principal alvo das intervenções neuroprotetoras é a cascata bioquímica, que acompanha o reestabelecimento da perfusão cerebral, minimizando a lesão de reperfusão, reduzindo o metabolismo cerebral de ativação e basal, diminuindo o edema cerebral citotóxico e a pressão intracraniana, e inibindo a apoptose.^(14,15,20) O resfriamento terapêutico tem sido empregado nas primeiras horas de vida. Dentre os 11 artigos revisados, apenas quatro definiram hipotermia terapêutica.⁽⁹⁻¹¹⁾ A definição comum de hipotermia foi redução da temperatura entre 33 e 34° iniciada no prazo de 6 horas de nascimento e mantida durante 12 horas.^(9,10) O estudo de Zhou et al. define hipotermia como resfriamento da cabeça iniciado dentro de 6 horas de vida com temperatura nasofaríngea de 34°C e retal 34,5 a 35°C durante 72 horas. Robertson et al. determinam hipotermia como resfriamento central do corpo a uma temperatura de 33 a 34°C utilizando-se água dentro das 3 primeiras horas de vida.^(11,12)

A hipotermia pode ser classificada como leve (34 a 33°C), moderada (32 a 28°C) ou profunda (menor que 28°C). O tempo de duração de arrefecimento para então reaquecimento modifica-se entre si. Nos estudos analisados, todos fizeram uso de hipotermia leve durante o período de 72 horas e reaquecimento em seguida, porém somente dois estudos descrevem o procedimento com arrefecimento em temperatura ambiente, reduzindo de 2°C em 2°C a cada 1 hora, até a temperatura desejada. As formas para aplicabilidade da redução de temperatura foram uso de garrafas d'água e gel.^(9,10,13)

Zhou et al. apresentam estudos com animais e mostram efeitos protetor da hipotermia leve ao cérebro, com tempo crítico de 6 horas após lesão no período de 24 a 72 horas.⁽¹¹⁾

Todos os artigos utilizavam como método de avaliação o eletroencefalograma (EEG) sendo método simples e de baixo custo. Corbo et al. fizeram uso da espectroscopia e da ressonância magnética com objetivo de mensurar os metabólitos cerebrais e a lesão de substância branca e cinzenta, respectivamente, em recém-nascidos com EHI. O grupo de hipotermia apresentou pontuações mais baixas de ressonância magnética, ou seja, menos danos em todas as sequências de imagem; espectros mostraram níveis diminuídos de ANA metabólito comparado ao indivíduo saudável; o lactato foi detectado na massa cinzenta e no tálamo, sendo maior em recém-nascidos não submetidos à hipotermia - 31,6% e 35,3%, respectivamente, em comparação do grupo submetido a hipotermia, sendo 10,5% e 15,8%, respectivamente.

Wintemark demonstrou que a perfusão por marcação de *spin* arterial (ASL-PI) pode ser utilizada na identificação de recém-nascidos asfíxiados em risco de desenvolver lesão cerebral. A hipotermia pode não evitar lesão quando encontrada hiperperfusão no período de 72 horas do curso da encefalopatia, sugerindo outras terapias neuroprotetoras, pois a hiperperfusão encontrada parece não ter haver com lesões futuras.⁽¹⁴⁾

Tabela 1. Características básicas dos estudos

Autor	Título	Revista	Tipo do estudo	Objetivo	Amostra
Shankaran et al. ⁽⁹⁾	<i>Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy</i>	<i>The Journal of Pediatrics</i>	Prospectivo	Avaliar predição do estágio de encefalopatia hipóxico-isquêmica por morte ou deficiência moderada/grave em 18 meses, com a hipótese de avaliação nos 3 primeiros dias de vida	204 crianças (101 hipotermia e 103 controle)
Horn et al. ⁽¹⁰⁾	<i>Evaluating a simple method of neuroprotective hypothermia for newborn infants</i>	<i>Journal of Tropical Pediatrics</i>	Prospectivo	Determinar se a temperatura retal alvo foi alcançada dentro de um tempo aceitável, determinando se o método de controle de temperatura através da pele e colchão é uma forma adequada de monitoramento da temperatura retal	5 crianças
Zhou et al. ⁽¹¹⁾	<i>Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China</i>	<i>The Journal of Pediatrics</i>	Multicêntrico, controlado e randomizado	Investigar a eficácia e a segurança de resfriamento seletivo da cabeça com hipotermia leve	194 crianças (100 hipotermia e 94 controle)
Robertson et al. ⁽¹²⁾	<i>Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda: study protocol</i>	<i>Trials Journal</i>	Estudo piloto controlado e randomizado	Obtenção e consentimento para variabilidade da temperatura interior 33°C-34°C perfil da severidade e da evolução do tecido cerebral no ultrassom e acompanhamento 18-22 meses	36 crianças
Simbruner et al. ⁽¹³⁾	<i>Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT</i>	<i>Pediatrics</i>	Randomizado, controlado e multicêntrico	Determinar se a indução de hipotermia em recém-nascido a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica diminuiu as proporções de mortalidade ou sobrevida com incapacidade grave, em comparação com recém-nascidos mantidos a temperatura normal do corpo; determinar se o efeito protetor da hipotermia foi relacionado com a gravidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica	125 recém-nascidos
Wintermark et al. ⁽¹⁴⁾	<i>Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia</i>	<i>Neuroradiology</i>	Coorte prospectivo	Avaliar a perfusão cerebral na primeira semana de vida do recém-nascido	18 asfíxiado e 4 controle
Shankaran et al. ⁽¹⁵⁾	<i>Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy</i>	<i>The England Journal of Medicine</i>	Prospectivo	Avaliar taxa de morte, déficit cognitivo, atenção e executivo, função visuoespacial, saúde física, psicossocial e neurológica em criança com 6 e 7 anos	190 (97 hipotermia e 93 controle) encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada-grave (102 hipotermia, 106 tratamento usual)
Corbo et al. ⁽¹⁶⁾	<i>The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury</i>	<i>Pediatric Research</i>	Retrospectivo	Avaliar se a hipotermia melhorou a lesão por meio de ressonância magnética	19 grupo controle e 19 hipotermia

continua...

...Continuação

Tabela 1. Características básicas dos estudos

Autor	Título	Revista	Tipo do estudo	Objetivo	Amostra
Jacobs et al. ⁽¹⁷⁾	<i>Whole-body hypothermia for term and near-term newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled Trial</i>	<i>Journal Club</i>	Multicêntrico, internacional, randomizado, controlado	Determinar eficácia e segurança do corpo na hipotermia moderada	221 crianças (110 hipotermia e 111 convencional)
Guillet et al. ⁽¹⁸⁾	<i>Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy</i>	<i>Pediatrics Research</i>	Multicêntrico, randomizado e controlado	Avaliar crianças em idade escolar precoce para determinar se a avaliação motora aos 18 meses é preditiva de resultados funcionais aos 7 e 8 anos	234 lactentes; 83 morreram (38 hipotermia e 45 convencional); 16 não avaliadas aos 18 meses; 135 crianças; 62 avaliadas e 58 perdidas no <i>follow-up</i> e 14 recusa familiar
Koshy et al. ⁽¹⁹⁾	<i>Neurodevelopmental outcomes following whole body cooling for perinatal asphyxia</i>	<i>Indian Pediatrics</i>	<i>Follow-up</i>	Avaliação de desenvolvimento neurológico em crianças submetidas à hipotermia	20 crianças

Crianças submetidas à hipotermia apresentam redução das taxas de mortalidade com melhor prognóstico de vida quando comparadas ao uso de tratamento convencional.

No estudo de Shankaran et al., a mortalidade e um quociente intelectual (QI) abaixo de 70 ocorreu em 47% das crianças do grupo hipotermia e 58% das crianças do grupo controle. Das 122 crianças sobreviventes, 70 foram no grupo hipotermia e 52 no controle, com presença de deficiência moderada a grave em 35% e 38%, respectivamente.^(9,15,16)

A mortalidade em 2 anos foi reduzida significativamente nos bebês submetidos à hipotermia em comparação com crianças do grupo controle, e a maioria das mortes ocorreu dentro de 4 semanas, apresentando redução de 15% no resultado primário composto de morte ou invalidez neurossensorial.⁽¹⁷⁾

No estudo de Guillet et al., 62 recém-nascidos participaram da avaliação do neurodesenvolvimento aos 18 meses de idade, sendo 32 submetidos à hipotermia. Eles realizaram o *Functional Independence Measure* (WeeFIM) para avaliar a independência da criança na vida diária, e a taxa de êxito foi de 68% em crianças submetidas à hipotermia e de 54% a tratamento conservador. O tratamento obteve índices melhores na função motora do que na cognitiva. Com uma avaliação precoce, é possível obter a predição a longo prazo, prevendo resultados em idade escolar.⁽¹⁸⁾ Neste artigo, não houve observador neutro, o que poderia beneficiar ou aumentar os resultados a favor da técnica, e não houve delimitação do estudo, que foi realizado em 12 países diferentes, podendo ter alteração quanto ao ambiente. Existiu, porém, evidência de que a hipotermia em EHI leve a moderada pode reduzir a deficiência do desenvolvimento neurológico e melhorar asobrevivência sem deficiência em 18 meses.

Shankaran et al. apresentam resultado disponível em 190 crianças, correlacionando o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) com QI. A presença de paralisia foi significativamente menor na hipotermia na avaliação aos 6 e 7

anos de idade e demonstra que as crianças sobreviventes à paralisia foi de 30% versus 19% do grupo de hipotermia, com taxas correspondentes de cegueira de 14% versus 7% e deficiência auditiva de 6% versus 4%; toda criança que teve paralisia moderada a grave continuou afetada na infância.⁽⁹⁾

Taxa de incapacidade grave foi significativamente menor para os bebês tratados com hipotermia (51%) em comparação com normotermia (83%).⁽¹³⁾

No estudo realizado na China, foram feitos resfriamento da cabeça e hipotermia leve, apresentando benefícios em crianças com EHI moderada.

Alguns benefícios podem ser encontrados na EHI grave, não apresentando diferenças significativas em crianças com encefalopatia leve.⁽¹³⁾

O desenvolvimento da criança fica condicionado aos estímulos oferecidos. No estudo de Koshy et al., 60% das crianças apresentaram bom desenvolvimento mesmo em ambiente pobre em recursos para intervenções terapêuticas.⁽¹⁹⁾ A estimulação precoce visa possibilitar ao indivíduo desenvolver-se em todo seu potencial. Quanto mais imediata é a intervenção, maiores são as chances de prevenir ou minimizar a instalação de padrões posturais e movimento anormais. Esta intervenção baseia-se no desenvolvimento da criança, sendo realizado um conjunto de atividades eficazes na potencialização do desenvolvimento de criança com atraso.⁽²¹⁾

Oberg et al. propõem protocolo de intervenção precoce, relatando que o cérebro humano na infância é altamente plástico, e que há um crescimento ativo de dendritos e formação de sinapses. A atividade motora é altamente influenciada pela intervenção precoce. Poucos são os estudos que escrevem a fisioterapia precoce nos prematuros; o objetivo é sempre o de melhorar o desenvolvimento motor, o controle postural e os movimentos seletivos da criança. Em 2012, no estudo de Oberg et al., 150 crianças foram incluídas para intervenção duas vezes por dia.

A intervenção é realizada antes da idade do lactente a termo em semanas. O fisioterapeuta ensina os pais a realizarem a intervenção na criança e a avalia aos 3, 6, 12 e 24 meses. Ele ainda estimula a criança em todas as posturas com o objetivo de ganho de controle cervical e de tronco. A intervenção é realizada duas vezes por dia durante 10 minutos, ou finalizada na presença de estresse e desconforto, sendo utilizado o Teste Infantil de Desempenho Motor (TIMPS) com 34 semanas, que aborda os principais alvos para intervenção e função motora grossa.⁽²²⁾

O objetivo formal da intervenção precoce é reduzir os efeitos negativos de uma história de risco. As crianças com EHI que iniciam tratamento precoce apresentam melhor recuperação devido à plasticidade neuronal. Em conjunto com a hipotermia terapêutica, tais crianças apresentariam resultados benéficos com maior redução de anormalidades motoras.⁽²³⁾

A hipotermia demonstra ser uma técnica segura e eficaz na redução do risco de morte ou sequelas na EHI moderada a grave, em recém-nascidos de termo sujeitos à asfixia perinatal aguda, reduzindo a presença de déficit neurológico com melhor desempenho no desenvolvimento neuropsicomotor.⁽¹⁶⁾ Sugere-se que novos estudos sejam realizados associados à intervenção precoce e ao acompanhamento no desenvolvimento.

CONCLUSÃO

Crianças com encefalopatia hipóxico-iscêmica podem apresentar comprometimento no desenvolvimento neuropsicomotor. A hipotermia é um tratamento promissor para redução da lesão cerebral de forma eficaz e segura, quando iniciada no prazo de 6 horas do nascimento em crianças a termo, reduzindo a gravidade e as taxas de mortalidade, bem como presença de deficiência motora e cognitiva na infância, e obtendo melhor resultado neurológico. Desta forma, faz-se necessário o uso da técnica, identificando precocemente a criança com encefalopatia hipóxico-iscêmica moderada a grave, sendo de grande importância a implementação de protocolos e a inserção da intervenção precoce desde a internação, acompanhando o desenvolvimento motor do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio I, Graça AM, Moniz C. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(4): 184-90.
2. Graça A, Pinto F, Vilan A, Dinis A, Sampaio I, Matos C, et al. Hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipóxico-iscêmica neonatal: consenso nacional [Internet]. Lisboa, Sociedade Portuguesa de Neonatologia; Seção de Neonatologia SSP 2012. [citado 2016 Jan 21]. Disponível em: <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2012-Hipotermia.pdf>
3. Sousa S, Vilan A. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-iscêmica. *Nascer e Crescer.* 2011;20(4):248-54.
4. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(3):224-34.
5. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev.* 2012;34(2):165-70.
6. Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, Merritt TA, Peverini R, Wycliffe N, et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Res.* 2011;71(1):85-92.
7. Verklan MT. Hypothermia strategies: where is the evidence in your practice? *Neonatal Netw.* 2012;31(1):3-4.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury [Internet]. London(UK): NICE; 2010. [cited 2015 Nov 21]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/IPG34>
9. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, Higgins RD, Bara R, Pappas A, McDonald SA, Goldberg RN, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;160(4):567-572.e3.
10. Horn AR, Harrison MC, Linley LL. Evaluating a simple method of neuroprotective hypothermia for newborn infants. *J Trop Pediatr.* 2012;56(3):172-7.
11. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, Zhou CL, Du LZ, Cao Y, Yang Q, Wang LS; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.
12. Robertson NJ, Hagmann CF, Acolet D, Allen E, Nyombi N, Elborune D, et al. Pilot randomized trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in low resource hospital setting in Uganda: study protocol. *Trials.* 2011;12:138.
13. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mueche R; neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEuro. network RCT. *Pediatrics.* 2010;126(4):e771-8. Comment in: *J Pediatr.* 2011;158(3):514-5; *Pediatrics.* 2010;126(4):e965-6.
14. Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2023-9.
15. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, Gustafson KE, Leach TM, Green C, Bara R, Petrie Huitema CM, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Das A, Hammond J, Peralta-Carcelen M, Evans PW, Heyne RJ, Wilson-Costello DE, Vaucher YE, Bauer CR, Dusick AM, Adams-Chapman I, Goldstein RF, Guillet R, Papile LA, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-92. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(11):1073.
16. Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, Merritt TA, Peverini R, Wycliffe N, et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Res.* 2011;71(1):85-92.
17. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart KR, McNamara PJ, Wright IM, Kirpalani HM, Darlow BA, Doye LW; Infant Cooling Evaluation Collaborating. Whole-body hypothermia for term

- and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692-700.
18. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(2):205-9.
 19. Koshy G, Padankatti CS, George K, Thomas N. Neurodevelopmental outcomes following whole body cooling for perinatal asphyxia. *Indian Pediatr.* 2011;(11):982-3.
 20. Anjos CN, Cerqueira LA, Santiago GP, Moraes TM. O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítica. *O Mundo da Saúde.* 2008;32(1):74-8.
 21. Hallai CZ, Marques NR, Bracciali LM. Aquisição de habilidades funcionais na área de mobilidade em crianças atendidas em um programa e estimulação precoce. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.* 2008;18(1):27-34.
 22. Oberg GK, Campbell SK, Girolami GL, Ustad T, Jorgensen L, Kaaresen PI. Study protocol: an early intervention program to improve motor outcome in preterm infants: a randomized controlled trial and a qualitative study of physiotherapy performance and parental experiences. *BMC Pediatr.* 2012;12:15.
 23. Gusman S. Fisioterapia em paralisia cerebral: In: Ferraretto I, Souza AM, organizadores. *Paralisia cerebral: aspectos práticos.* São Paulo: Memmon; 1998. p.13-25.