ANA CRISTINA SILVESTRE DA CRUZ

**Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia
hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo
considerando dois critérios diagnósticos
e o tipo de assistência obstétrica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Maria Esther Jurfest Ceccon

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cruz, Ana Cristina Silvestre da

Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-iscêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos e o tipo de assistência obstétrica / Ana Cristina Silvestre da Cruz. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Maria Esther Jurfest Ceccon.

Descritores: 1.Recém-nascido 2.Asfixia neonatal 3.Hipóxica-iscêmica encefálica 4.Índice de Apgar

USP/FM/SBD-116/08

Aos meus queridos pais Benedicto e Gerty,
pelo apoio, dedicação e incentivo e amor
que foram decisivos na minha formação e
carreira.

A minha amada filha Cíntia,
pelo seu carinho, paciência
durante a elaboração deste trabalho.

Ao meu esposo Edmir,
pelo seu amor, apoio, incentivo e
solidariedade nesta caminhada.

A meus irmãos, Silvia, Graça e Edson,
pelo grande incentivo.

Agradecimentos

À *Profa. Dra. Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon*, agradeço pela honra de tê-la como minha orientadora. Por sua excepcional disponibilidade, apoio e compreensão.

À *Dra. Fernanda Maria Ferreira Guimarães* minha chefe, ex-coordenadora da saúde da criança Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista OSS, agradeço pelo seu apoio para realização da pesquisa.

Ao *Dr. Marcos Roberto Ymayo*, diretor técnico Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista OSS, agradeço pela oportunidade e incentivo.

A *Irmã Monique Bourget*, diretora técnico Hospital Santa Marcelina Itaquera, agradeço a sua amizade grande incentivadora realização deste trabalho.

À *Profa. Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz*, chefe da Unidade Neonatal do Hospital Universitário, agradeço pelo seu apoio e por sua contribuição na aula de qualificação deste trabalho.

Aos *médicos da Unidade Neonatal do Hospital Santa Marcelina Itaim Paulista OSS*, agradeço por sua colaboração porque sem ela não seria possível a realização deste trabalho.

Às *enfermeiras da Unidade Neonatal e do Centro Obstétrico do Hospital Santa Marcelina Itaim Paulista OSS*, agradeço também pela colaboração e apoio na realização desta pesquisa.

Às *Secretarias Administrativas do Hospital Santa Marcelina Itaim Paulista OSS*, agradeço também pela colaboração e apoio na realização desta pesquisa.

A *sra. Marisa Kazue U. Yoshikawa*, bibliotecária, agradeço pelo apoio e ajuda na realização deste trabalho.

A *sra. Adriana Trindade Bezerra*, secretária da Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, agradeço por sua colaboração.

A *sra. Adriana Sanudo*, agradeço pela colaboração na realização do tratamento estatístico e análise dos resultados desta dissertação.

Ao *sr. Nivaldo Lira Rocha* e a *sra. Milene Aparecida Ribeiro Rocha*, pelo auxílio e incentivo.

Às *minhas sobrinhas Paula e Ligia*, agradeço por sua colaboração, disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

Às *minhas amigas e colegas Cinthia Pedroso, Alessandra Milhiari e Cristina Irico*, agradeço pela amizade, colaboração e apoio.

A *sra. Carmen Dulce Querido Marotta Tanizaka*, agradeço pela formatação e editoração do texto.

Aos *pais e pacientes*, agradeço pela colaboração e atenção fundamentais para realização deste trabalho.

A *todos os colaboradores do Hospital Santa Marcelina Itaim Paulista OSS*, pela colaboração e apoio.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para realização deste trabalho.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Considerações históricas.....	2
1.2	Conceitos.....	4
1.3	Evolução da mortalidade infantil no Brasil.....	5
1.4	Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	8
1.5	Definição de asfixia e encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	8
1.6	Resposta fisiológica do recém-nascido frente à asfixia e evolução para encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	9
1.7	Fatores desencadeantes de asfixia.....	14
1.8	Quadro clínico.....	15
1.9	Diagnóstico.....	17
1.9.1	Exames neurofisiológicos utilizados para diagnóstico e seguimento da encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	19
1.10	Tratamentos propostos para asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica.....	20
1.11	Justificativa.....	24
2	OBJETIVOS.....	25
3	MÉTODOS.....	27
3.1	Local do estudo.....	28
3.2	Critérios de inclusão.....	28
3.2.1	Critério 1.....	28
3.2.2	Critério 2.....	29
3.3	Critérios de exclusão.....	29
3.3.1	Métodos.....	29
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5	RESULTADOS.....	34
6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÕES.....	58
8	ANEXOS.....	61
9	REFERÊNCIAS.....	65

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Abreviaturas

ADP	adenosina difosfato
ATP	adenosina trifosfato
BE	excesso de base
Ca	cálcio
CK-MB	isoenzima creatinofosfoquinase MB
Cl	cloro
CO ₂	dióxido de carbono
DEHG	doença hipertensiva específica da gestação
DM	diabetes mellitos
DNA	ácido nucleico
DST	doenças sexualmente transmissíveis
EEG	eletroencefalograma
EHI	encefalopatia hipóxico-isquêmica
et al.	e outros
F	feminino
F.S.C.	fluxo sangüíneo cerebral
FiO ₂	Fração de oxigênio inspirada
H ₂ O	água
H ₂ O ₂	dióxido de hidrogênio
HCO ₃	bicarbonato de sódio
IC	intervalo de confiança
IL-1 β	interleucina um beta
IL-6	interleucina seis
ITU	infecção do trato urinário

K	potássio
M	masculino
Mg	magnésio
Na	sódio
NMDA	N-methyl-D-aspartato
Nº	número
O ₂	oxigênio
P.A.	pressão arterial
PaCO ₂	pressão arterial de dióxido de carbono
pCO ₂	pressão de dióxido de carbono
pH	potencial hidrogeniônico
RG	registro geral
RM	ressonância magnética
RN	recém-nascido
TC	tomografia de crânio
TGO	transaminase glutâmico oxaloacética
TGP	transaminase glutâmico pirúvica
TNF α	fator de necrose tumoral alfa
USG	ultra-sonografia

Símbolos

$\leq$	maior ou igual a
$\geq$	menor ou igual a
$<$	maior que
$=$	igual a
$>$	menor que
$\pm$	mais ou menos
α	nível de significância alfa

g	grama
g%	gramas porcentos
mEq/L	miliequivalente por litro
mg/dl	miligramas por decilitro
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol	milimoles
mmol/L	milimoles/litro
°C	grau Celsius
U/L	unidade por litro

Siglas

AAP	Academia Americana de Pediatria
ACOG	Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia
CID-10	Código Internacional de Doenças
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEADE	Fundação do Sistema Estadual de Análise de Dados

Lista de tabelas

Tabela 1 – Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat e Sarnat (1976)	17
Tabela 2 – Características maternas dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios de asfixia	36
Tabela 3 – Indicações do parto dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal ..	37
Tabela 4 – Características dos 30 recém-nascidos segundo os dois critérios diagnósticos	37
Tabela 5 – Valor do boletim de Apgar dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal.....	38
Tabela 6 – Exames laboratoriais dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios diagnósticos	39
Tabela 7 – Grau de comprometimento neurológico dos 30 recém-nascidos de acordo com critérios de Sarnat e Sarnat (1976) dos dois grupos de recém-nascidos	40
Tabela 8 – Características dos 30 recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976).....	41
Tabela 9 – Diagnóstico de asfixia dos 30 recém-nascidos de acordo com o Sarnat e Sarnat (1976).....	44
Tabela 10 – Evolução neurológica dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios diagnósticos	45

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Parâmetros laboratoriais dos 30 recém-nascidos segundo os dois critérios	40
Gráfico 2 – Distribuição dos 30 recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e o gênero	42
Gráfico 3 – Distribuição dos recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e o valor de Apgar de primeiro minuto	43
Gráfico 4 – Distribuição dos recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e valor de Apgar de quinto minuto	43

Lista de figuras

Figura 1 – Proposta de um método novo para avaliação dos recém-nascidos (Virginia Apgar, M.D., New York, N. Y. Department of Anesthesiology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and the Anesthesia Service, The Presbyterian Hospital)	3
Figura 2 – Evolução da taxa de mortalidade infantil pós-neonatal MIX Brasil, 1994 a 2004	6
Figura 3 – Proporção de óbitos infantis segundo as causas no Brasil, 1994 a 2004.....	6
Figura 4 – Asfixia perinatal e fluxo sanguíneo cerebral (Volpe, 2000).....	11
Figura 5 – Relação entre depleção energia e cálcio citozóico e lesão cerebral (Volpe, 2000).....	12
Figura 6 – Eventos sinápticos excitatórios e inibitórios (Du Plessis e Johnston, 1997; Volpe, 2000)	12
Figura 7 – Despolarização da membrana celular com influxo de sódio (Na), cloro (Cl) e água edema celular lise e morte neuronal, acúmulo de cálcio (Ca ⁺) intracelular devido à ativação canais Na ⁺ , K ⁺ e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo glutamato (Volpe, 2000).....	13

Resumo

Cruz ACS. *Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos e o tipo de assistência obstétrica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 78p.

INTRODUÇÃO: A asfixia perinatal é uma das principais causas de óbito nos recém-nascidos (RN) de termo acima de 2500g no Brasil, sendo também a causa mais importante de encefalopatia e lesão cerebral permanente em crianças. Não existindo ainda um consenso acerca de qual seria o melhor critério para seu diagnóstico. **OBJETIVOS:** Verificar a prevalência de asfixia e de encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo dois critérios diagnósticos, avaliar influência do tipo de parto e a evolução neurológica. **MÉTODO:** Corte transversal prospectivo, onde foram incluídos 30 recém-nascidos que apresentaram asfixia segundo dois critérios diagnósticos: critério 1 foi preconizado pela AAP/ACOG de 1996 (pH de cordão $\leq 7,0$, disfunção múltipla de órgãos, manifestações neurológicas na primeira semana de vida além do Apgar entre 0-3 no quinto minuto); o critério 2 foi de Buonocore em 2002, modificado (pH de cordão $\leq 7,2$, Apgar de 4-6 no quinto minuto e necessidade de fração de oxigênio inspirada $\geq 0,40$ manter saturação de 86%); num período de dois anos (2004/2006) sendo excluídos aqueles que pudessem apresentar encefalopatia por outras causas como malformações, infecções congênitas, erro inato do metabolismo. Para realizar o diagnóstico foram colhida gasometria de cordão dos recém-nascidos a termo que apresentaram Apgar de quinto minuto ≤ 6 e feitas provas de função cardíaca, hepática, renal e controle hematológico além da avaliação neurológica pelos critérios clínicos de Sarnat e Sarnat de 1976, para verificar o grau de encefalopatia. **RESULTADOS:** Durante este período a prevalência observada de asfixia foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [2,1 por mil; 4,5 por mil]) e de encefalopatia de 1,7 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,8 por mil; 2,5 por mil]). A taxa de mortalidade foi de 16,7% e 36,7% evoluíram com encefalopatia grave. Não houve correlação estatística da asfixia e nem da encefalopatia quanto às características maternas, exceto uma tendência maior nas nulíparas e primíparas com parto normal. Quanto à indicação do parto 46,7% apresentava trabalho de parto sem intercorrências, mas pelo critério 1 houve maior número com sofrimento fetal relacionado à maior gravidade da asfixia. O sexo mais freqüente foi o masculino e em ambos os grupos apresentaram acidose metabólica e respiratória e alterações enzimáticas principalmente cardíacas e hepáticas e, função renal com aumento da creatinina. Foi observado que para Sarnat estágios 1 e 2, leve e moderada, houve uma maior proporção de recém-nascidos no critério 2 enquanto que para o Sarnat estágio 3, grave, a maior proporção foi com o critério 1

($p = 0,016$). Enquanto o Apgar de primeiro minuto não mostrou correlação com a gravidade da encefalopatia, 85% dos recém-nascidos com encefalopatia leve/moderada tiveram Apgar de quinto minuto entre 4-6 e a maioria com quadro grave o Apgar foi entre 0-3 ($p = 0,018$). Houve uma tendência de acordo com o aumento da gravidade da encefalopatia a uma redução do dióxido de carbono sanguíneo, bicarbonato e aumento negativo do excesso de base além do aumento de enzima cardíaca (creatina fosfoquinase), mas não foi estatisticamente significativa. **CONCLUSÃO:** Não houve correlação estatística entre asfixia e a gravidade da encefalopatia com fatores maternos. Todos os recém-nascidos apresentaram acidose respiratória e metabólica e entre as alterações enzimáticas cardíacas foram as mais importante. Em relação ao índice de Apgar, a nota de quinto minuto mostrou melhor correlação com a gravidade evolutiva dos pacientes. Com o critério 1 (Academia Americana de Pediatria) houve melhor correlação com a mortalidade, no entanto por ser muito rigoroso acaba por excluir recém-nascidos que evoluem com quadros de encefalopatia grave.

Descritores: 1. Recém-nascido 2. Asfixia neonatal 3. Hipóxica-isquêmica encefálica 4. Índice de Apgar

Summary

Cruz ACS. *Prevalence of perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns considering two diagnostic criteria and the type of obstetric assistance* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 78p.

INTRODUCTION: The perinatal asphyxia is one of the main causes of death in newborns and also the most important cause of encephalopathy and permanent cerebral lesion in children. **OBJECTIVES:** To check the prevalence of asphyxia and of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns, using two diagnostic criteria; to assess whether the diagnostic criterion used and the type of obstetric assistance are related to the grade of seriousness of the asphyxia and of the encephalopathy. **Methods:** Prospective transversal cut study carried out in a public hospital in the East Zone of São Paulo, in which 30 term newborns with perinatal asphyxia were included and classified in two groups, according to two diagnostic criteria adopted: criterion 1 – recommended by American Academy of Pediatrics(1996), and which considers as bearer of perinatal asphyxia the newborn presenting: cord pH ≤ 7.0 , multiple organ dysfunction, neurological manifestations in the first week of life and Apgar value in the fifth minute of life between 0-3. Criterion 2 – defined by Buonocore in 2002 and which consists in: cord pH ≤ 7.2 , Apgar value in the fifth minute of life between 4-6 and fraction inspired of oxygen need ≥ 0.40 to maintain a saturation of 86%. To confirm the diagnosis, the following laboratorial examinations were carried out: gasometry, hepatic, renal and cardiac function tests, besides the hematological control. To assess the neurological function and verify the grade of hypoxic-ischemic encephalopathy, the clinical criteria of Sarnat and Sarnat were used. **RESULTS:** The prevalence of perinatal asphyxia observed in this case was of 3.2 per 1,000 term births (IC at 95% - [2.1 per one thousand; 4.5 per one thousand]) and of hypoxic-ischemic encephalopathy was of 1.7 per 1,000 term births (IC at 95% - [0.8 per one thousand; 2.5 per one thousand]). As regards the criteria used, the newborns of criterion 1 statistically presented more fetal suffering when compared to those of criterion 2, and this fact was also related to the grade of seriousness of the asphyxia. The newborns of the two groups presented cardiac changes with elevation of the specific enzyme, hepatic changes with elevation of the glutamic pyruvic and oxaloacetic transaminases and renal changes proven by elevation of creatinine, besides the relevant respiratory and metabolic acidosis. The newborns with serious metabolic acidosis and high levels of creatine phosphokinase had a greater degree of neurological impairment. In 85% of newborns with light/moderate encephalopathy was verified an Apgar value at fifth minute of life between 4-6, and in newborns with serious encephalopathy this value was between 0-3 ($p = 0.018$). A positive trend for

the presence of asphyxia and encephalopathy was found in children of primiparous mothers and born during normal parturition. When assessing the degree of neurological impairment through the criteria of Sarnat and Sarnat, A greater proportion of newborns of criterion 2 were found in the lighter degrees. In degree 3, which is the most serious, a greater proportion of newborns of criterion 1 ($p = 0,016$) was found. The mortality rate in these cases was of 16.7%, and most of the newborn were of criterion 1. **CONCLUSION:** The prevalence of perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy is as mentioned in the world literature, and smaller than found in Brazil. Criterion 1 was the one that showed a better correlation with the mortality of patients. However, as it is too rigorous, it may exclude the newborn that survive and develop hypoxic-ischemic encephalopathy. As regards the type of obstetric assistance, despite the fact that no statistically significant difference was observed, there was a positive trend to the presence of asphyxia and encephalopathy in children of primiparous mothers born during normal parturition.

Descriptors: 1. Newborn 2. Neonatal asphyxia 3. Hypoxic-ischemic brain 4. Index of Apgar

Introdução

1.1 Considerações históricas

A asfixia perinatal é uma das principais causas de óbito em recém-nascidos e também a causa mais importante de encefalopatia e lesão cerebral permanente em crianças (Airede, Weerasinghe, 1994; Molteno, Lachman, 1996). No século XIX, Little (1861) foi o primeiro pesquisador a associar a presença de alterações neurológicas com asfixia perinatal, a partir da observação de crianças com quadros convulsivos, déficit cognitivo e lesões motoras. Essas crianças tinham como antecedentes dificuldades para nascer, e relacionou a falta de oxigênio no trabalho de parto e durante o parto como principal fator desencadeante das lesões cerebrais.

Brothers, em Nova York, citado por De Lee (1897) observou em pesquisa realizada durante um período de quatro anos (1889 a 1892), que 16000 das crianças de seu estudo tinham nascido mortas ou morreram logo após o nascimento, e relatou que o período mais importante da vida de um ser humano é o intra-uterino e o seu maior calvário pode ser o nascimento.

Apesar da existência desses trabalhos nota-se que pouca atenção foi prestada às mortes ocorridas antes e/ou ao nascimento, no século XIX e começo do século XX, sendo nessa época a principal preocupação a sobrevivência dos nascidos vivos. Esta atenção foi iniciada por Peller em 1940, quando recomendou realizar análise conjunta dos períodos fetal tardio e neonatal precoce, para identificar as ações de saúde mais adequadas que pudessem influenciar na diminuição da mortalidade nesses períodos.

A Dra. Virgínia Apgar, cuja especialidade era a anestesia, criou em 1953, um escore para classificar as condições das crianças ao nascer. Esse escore foi denominado em sua homenagem de Boletim de Apgar, e inicialmente tinha como finalidade avaliar a prática obstétrica e os efeitos da ressuscitação nos recém-nascidos (RN). Com o passar do tempo este

escore passou a ser utilizado mundialmente para diagnóstico de asfixia perinatal. Na Figura 1 podemos observar a Dra. Apgar examinando um RN.

FONTE: [http: www.neonatology.org/classics/apgar](http://www.neonatology.org/classics/apgar)

Figura 1. Proposta de um método novo para avaliação dos recém-nascidos (Virginia Apgar, M.D., New York, N. Y. Department of Anesthesiology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and the Anesthesia Service, The Presbyterian Hospital)

Os primeiros trabalhos sobre esse tema foram realizados com fetos de macaco e a seguir com os de cordeiro, os quais eram examinados após a indução de asfixia, através de vários métodos: hipoxêmia materna, diminuição do fluxo sanguíneo útero-placentário, oclusão e embolização do cordão umbilical entre outros. A partir desses estudos comprovou-se que a presença de asfixia, de acidose e de hipotensão estavam relacionados com o desenvolvimento de lesões cerebrais (Low, 2004).

1.2 Conceitos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) baseada no Código Internacional de Doenças (CID-10) editado em 1993, e adotado no Brasil desde 1996, definiu o período perinatal a partir da vigésima segunda semana de gestação até o sétimo dia de vida pós-natal (Cartlidge, Stewart, 1995; Lawn et al., 2005; Ficher et al., 2007).

A análise da mortalidade perinatal constitui um dos índices para avaliar os serviços de saúde e mede também a adequação da assistência obstétrica e neonatal, além de avaliar a qualidade de vida dos diferentes grupos sociais, inclusive dentro de uma mesma população (Taucher, Jofré, 1997).

O coeficiente de mortalidade infantil obtido pelo número de óbitos de menores de um ano de idade em um determinado ano e lugar para cada mil nascidos vivos naquela mesma área e período na mesma população, também é um índice importante na avaliação dos serviços de saúde. Os óbitos ocorridos nos menores de 28 dias de vida constituem o componente neonatal da mortalidade infantil (Cartlidge, Stewart, 1995; Leal, Szwarcwald, 1996).

O coeficiente de mortalidade infantil, além de informar sobre os níveis de saúde de uma população, sintetiza as condições de bem-estar social, político e ético de uma dada conformação social, pois ele representa a probabilidade de sobrevivência infantil no primeiro ano de vida e reflete não só as condições concretas de moradia, salário, alimentação, atenção à saúde, mas também, e talvez principalmente, o compromisso de uma dada sociedade com a sua reprodução social. Ou seja, como referem Szwarcwald et al. em 1992, mede o quanto à sociedade protege a sua renovação geracional.

O conceito de evitabilidade de um problema de saúde foi desenvolvido por Rutstein et al. (1977), nos Estados Unidos, nas décadas de 30 a 60, inspirados na experiência da redução da mortalidade infantil naquele país, a partir da intervenção dos serviços de saúde.

Mesmo nos países industrializados, nos quais a mortalidade infantil alcançou níveis muito baixos, o componente evitável desta é ainda considerado um problema prioritário de saúde pública. Sendo evitável é passível de uma atuação específica da Saúde (Singh, Yu, 1995).

No Brasil, segundo IBGE as enormes diferenças verificadas na mortalidade infantil por grupos sociais são evidenciadas porque o acesso aos serviços de saúde tem a mesma desigualdade que caracteriza a nossa sociedade (Monteiro, 1982; Mayer, 1999). Ao contrário do desejável, os serviços de saúde distinguem-se por uma seletividade social tanto no acesso, quanto na qualidade e resolubilidade das suas intervenções. Assim sendo, a eficácia e efetividade das suas práticas não têm sido estendidas aos grupos que ainda necessitam da sua ação promotora, protetora e reabilitadora da saúde (Wallace et al., 1985; Laurenti, 1987; Richardus et al., 1998; Maranhão, 2001).

1.3 Evolução da mortalidade infantil no Brasil

As causas de mortalidade infantil no Brasil se alteraram ao longo das últimas décadas. Nos anos 80 as principais causas de óbitos estavam relacionadas às doenças infecto-contagiosas, que sofreram um declínio nas décadas seguintes, crescendo em importância as causas perinatais, que são decorrentes de problemas durante a gravidez, parto e nascimento, respondendo por mais de 50% das causas de óbitos no primeiro ano de vida. A taxa de mortalidade infantil no Brasil declinou nos últimos anos verificando-se que houve uma redução de 20,5% entre os anos de 1996 e 2000 e de 15,9% entre 2000 e 2004, como podemos observar nas Figuras 2 e 3 (Portal da Saúde, 2004; Ficher et al., 2007).

Figura 2. Evolução da taxa de mortalidade infantil pós-neonatal MIX Brasil, 1994 a 2004

Figura 3. Proporção de óbitos infantis segundo as causas no Brasil, 1994 a 2004

Desta forma a mortalidade neonatal tem se configurado uma crescente preocupação para a saúde pública no Brasil desde os anos 90, quando passou a ser o principal componente da mortalidade infantil. As maiores taxas de mortalidade neonatal estão no período neonatal precoce que vai do dia do nascimento até o sétimo dia de vida (Laurenti et al., 1984a, 1987b; Taucher, Jofré, 1997; Barros et al., 2006; Ficher et al., 2007; Fundação do Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), 2007).

A concentração de óbitos na primeira semana de vida, predominantemente nas primeiras horas de vida, têm uma relação estreita com a assistência à saúde dispensada à gestante e ao recém-nascido durante o período do pré-parto, do parto e do atendimento imediato à criança no nascimento e no Berçário (Wallace et al., 1985; Laurenti, 1987; Richardus et al., 1998; Maranhão, 2001).

Prevalecem no nosso país como causas de mortalidade perinatal, a asfixia intra-uterina ao nascer, o baixo peso, as afecções respiratórias do RN, as infecções e a prematuridade, diferentemente dos países desenvolvidos, onde a prematuridade extrema e as malformações congênitas – mortes que não se podem prevenir – são as principais causas de óbito perinatal (Almeida, Jorge, 1998; Lorenzi et al., 2001; Pedrosa et al., 2005; Barros et al., 2006).

Segundo alguns autores são necessários maiores estudos sobre a ocorrência dos óbitos perinatais no Brasil (Menezes et al., 1996; Barros et al., 2006). Entretanto, poucos têm sido realizados nesta área, fato atribuído à baixa qualidade da informação sobre os óbitos nessa faixa etária (Wigglesworth, 1980; Keeling et al., 1989; Lansky et al., 2002b).

1.4 Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica

A prevalência de asfixia perinatal varia na literatura de 3 a 6 por 1000 nascidos vivos (Levene et al., 1985), e a de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) de 0,3 a 2 por 1000 nascidos vivos de termo (Finner et al., 1981). A OMS relatou em 1995 que de 130 milhões de nascimentos mundiais por ano, 4 milhões apresentavam asfixia perinatal e destes 1 milhão evoluíam com seqüelas graves (WHO, 2006).

No Brasil em 1991, Funayama et al. encontraram uma taxa de 4,68 por 1000 nascidos vivos de encefalopatia em Ribeirão Preto e Lansky et al. (2002a) relataram que na capital do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, a asfixia intraparto foi responsável por 25 a 53% das causas de óbito, sendo a maior causa de óbitos em RN de termo com peso acima de 2500 g.

Ribeiro e Silva em 2000, analisando as declarações de nascidos vivos, notificaram que a prevalência de asfixia no Brasil em 1999 foi de 2,1% sendo de 1,4% na região sul e sudeste e de 6,2% no Piauí. Outros estudos realizados em Fortaleza e no Maranhão mostraram taxas semelhantes (Souza, 2003). Por outro lado Ayres (2005), em Sergipe, encontrou uma prevalência de 1,6% de asfixia perinatal enquanto Ribeiro e Felice (2005), no Mato Grosso, uma taxa de 3,92%.

1.5 Definição de asfixia e encefalopatia hipóxico-isquêmica

A asfixia é definida como agravo ao feto ou ao RN, ocasionado por uma falta de oxigênio (hipoxemia) e/ou uma falta de perfusão (isquemia) de vários órgãos, de magnitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais (Volpe, 2000).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica ocorre quando a asfixia compromete a perfusão tecidual com significativa diminuição da oferta de oxigênio, mudando o metabolismo celular de aeróbico para anaeróbico, com conseqüente disfunção múltipla de órgãos e graves lesões cerebrais manifestada por convulsões e outros sinais neurológicos (Gilstrap III et al., 1989; Adams-Chapman, Stoll, 2007).

1.6 Resposta fisiológica do recém-nascido frente à asfixia e evolução para encefalopatia hipóxico-isquêmica

A resposta fisiológica à asfixia inicia-se com aumento da produção de catecolaminas, as quais causam elevação da pressão arterial, taquicardia transitória seguida de bradicardia e posteriormente de choque. Estes eventos mediados por quimio e baroreceptores provocam acidose mista (respiratória e metabólica), hipóxia do miocárdio e conseqüente disfunção e débito cardíaco insuficiente. Na presença de asfixia intensa e prolongada, múltiplos órgãos vitais, incluindo o sistema nervoso central passam a ser afetados (Volpe, 2000; Adams-Chapman, Stoll, 2007).

A redução do fluxo sangüíneo cerebral provocado pela asfixia diminui o aporte de glicose e oxigênio às células neuronais. A nível celular em condições aeróbicas, cada molécula de glicose produz 38 moléculas de adenosina trifosfato (ATP); a falta de oxigênio aumenta o consumo de glicose e para cada molécula da mesma, vão ser produzidos apenas 2 de ATP, com aumento de lactato e acidose tecidual, aumento da glicogenólise e redução da fosfocreatinina (Edwards e Azzopardi, 2000; Volpe, 2000; Zahr, Purdy, 2006).

Normalmente, cerca de 60% do ATP consumido na célula é utilizado para manter o equilíbrio iônico, bombeando sódio (Na^+) para fora da célula e potássio (K^+) para o seu interior. A redução da síntese de ATP altera o equilíbrio iônico e desta maneira o K^+ acumula-se rapidamente no espaço

extracelular enquanto o Na^+ entra no interior da célula levando consigo água, o que vai causar edema celular. Outra consequência decorrente do desequilíbrio iônico é a despolarização da membrana celular com abertura dos canais de cálcio voltagem dependentes. O cálcio entra no interior da célula por meio de aminoácidos excitatórios, os quais são extremamente tóxicos quando em altas concentrações, uma vez que provocam vários efeitos indesejáveis. Entre eles citamos a hidrólise dos fosfolipídios causada pela ativação das fosfolipases A e C e o edema celular e morte neuronal causada pelo ácido araquidônico proveniente da liberação de ácidos graxos.

Com a falência energética, devido à parada de produção de ATP, um dos primeiros mecanismos de agressão neuronal é a liberação de aminoácidos excitatórios. Entre estes estão o glutamato e o aspartato e observa-se que o aumento destes ocorre, além da liberação, pela diminuição da recaptação e estas duas condições associadas com a privação de oxigênio causam morte neuronal imediata ou tardia (Engidawork et al., 1997; Berger, Garnier, 2000).

A morte neuronal imediata é causada pelo influxo de sódio, cloro e água dentro dos neurônios, o que resulta em uma sobrecarga osmolar e lise da membrana celular. A morte neuronal tardia deve-se ao influxo de cálcio para dentro das células, ativando mensageiros secundários e enzimas indesejáveis com geração de radicais livres e distúrbios da fosforilação oxidativa.

A hipoperfusão pós-isquêmica causada pela obstrução vascular por elementos celulares tem papel importante na gênese da lesão estrutural. A liberação de radicais livres tem como fontes o sistema de transporte de elétrons da mitocôndria e a ação de enzimas com as ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase, xantina oxidase e óxido nítrico-sintetase. Esses radicais apresentam efeitos deletérios, como a peroxidação dos ácidos graxos polinsaturados (membrana fosfolipídica), a lesão do DNA e de proteínas e ativação de genes pró-apoptóticos (Dell'Anna et al., 1997; Berger, Garnier, 2000).

Defesas endógenas como o superóxido-dismutase (gera H_2O_2), glutathione-peroxidase (degrada H_2O_2) e limpadores de radicais livres com as vitaminas E, C e o glutathione tentam bloquear o processo.

Quando o agravo é importante e de curta duração o processo inflamatório e a ação de citocinas ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$) vão causar morte celular e necrose, com edema e rompimento das membranas celulares. No entanto quando o agravo é de longa duração ocorre a apoptose, onde se observa que as células morrem lenta e progressivamente, ocorre redução do núcleo e do citoplasma, condensação da cromatina e fragmentação do DNA (Silveira, Procianny, 1999; Aly et al., 2006).

Os eventos citados podem ser observados nas figuras a seguir (Figuras 4, 5, 6 e 7):

Figura 4. Asfixia perinatal e fluxo sanguíneo cerebral (Volpe, 2000)

Figura 5. Relação entre depleção energia e cálcio citozóico e lesão cerebral (Volpe, 2000)

Figura 6. Eventos sinápticos excitatórios e inibitórios (Du Plessis, Johnston, 1997; Volpe, 2000)

Figura 7. Despolarização da membrana celular com influxo de sódio (Na), cloro (Cl) e água edema celular lise e morte neuronal, acúmulo de cálcio (Ca^{+}) intracelular devido à ativação canais Na^{+} , K^{+} e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo glutamato (Volpe, 2000)

Os principais tipos de lesões neuropatológicas na EHI são: a necrose neuronal seletiva, a lesão parasagital, a leucomalácia periventricular e a necrose cerebral isquêmica focal e multifocal. A hipóxia resulta em necrose seletiva de áreas vulneráveis do desenvolvimento cerebral, pela falta tanto dos circuitos normais como de uma auto-regulação adequada para recuperá-los. A necrose seletiva neuronal é a lesão mais comum, envolvendo o córtex cerebral. Lactentes com necrose neuronal apresentam estupor, hipotonia, movimentos anormais e convulsões (Volpe, 2000; Zahr, Purdy, 2006).

1.7 Fatores desencadeantes de asfixia

A causa mais importante de hipoxemia no período perinatal parece ser a asfixia intra-uterina por distúrbios nas trocas gasosas através da placenta e falência respiratória na hora do nascimento. Podendo ocorrer nas seguintes situações (Procianoy, Silveira, 2001; Rodrigues, 2002):

1. INTRA-ÚTERO

MATERNAS

- Diabetes
- Pré-eclâmpsia, hipertensão
- Anemia
- Narcóticos, barbitúricos, tranquilizantes
- Drogas, álcool
- História de perda perinatal prévia
- Ruptura prolongada de membranas
- Lúpus, cardiopatia
- Infecção
- Insuficiência placentária
- Infecção materno-fetal

FETAIS

- Prematuridade
- Pós-maturidade
- Acidose fetal
- Arritmia cardíaca
- Líquido amniótico meconial
- Retardo do crescimento intra-uterino
- Macrosomia
- Malformação
- Gemelaridade

2. DURANTE O TRABALHO DE PARTO E PARTO

- Interrupção do fluxo sangüíneo umbilical
- Tocotraumatismo (desproporção céfalo-pélvica, distócia de ombro)
- Comprometimento do feto que não tolera o estresse do trabalho de parto
- Parto fórceps, vácuo-extração
- Parto pélvico, outra apresentação anormal
- Desproporção céfalo-pélvica
- Distócia de ombro, cesárea prolongada
- Prolapso de cordão
- Compressão do cordão
- Hipotensão ou hemorragia materna

3. PÓS-NATAL

- Distúrbios pulmonares
- Infecção
- Malformação congênita das vias aéreas

1.8 Quadro clínico

A asfixia perinatal ocorre em 20% dos casos antes do parto, em 35% intraparto, no mesmo valor, antes e intraparto e em apenas 10% após parto. É citado que o estresse adicional do trabalho de parto e do parto, quando ocorre uma redução do fluxo placentário, em RN que apresentavam previamente sofrimento fetal como retardo do crescimento, infecção, e que ainda são prematuros, pode ser um fator importante no aumento da lesão cerebral (MacLennan, 2000; Volpe, 2000). Entre os sinais de sofrimento intra-uterino a ocorrência de uma súbita e rápida deterioração da frequência cardíaca fetal após um padrão previamente normal, está bastante relacionada com a presença de asfixia (Freeman, Nelson, 1988; MacLennan, 2000).

A síndrome neurológica que acompanha o RN com EHI pode ser classificada em quatro fases (Volpe, 2000):

- 1ª Fase: primeiras 12 horas após o nascimento, o RN pode apresentar depressão do nível de consciência, respiração irregular, hipovenilação ou falência respiratória. As crises convulsivas estão presentes em 60% dos casos nesta fase.
- 2ª Fase: 12 a 24 horas após o nascimento, é freqüente o RN alternar estados de alerta com crises convulsivas ou apnéia.
- 3ª Fase: 24 a 72 horas após o nascimento, pode ocorrer deterioração do nível de consciência com estupor e coma. A resposta a estímulos oculares esta diminuída e as pupilas podem se tornar médio-fixas em miose ou dilatadas e pouco reativas a luz. Os óbitos ocorrem mais nesta fase.
- 4ª Fase: após 72 horas do nascimento, é observada nos RN que sobrevivem e persistem com quadro neurológico de depressão de consciência, distúrbios de sucção e deglutição com movimentos de língua, hipotonia dos membros superiores e/ou hemiparesia.

Outra classificação que mede a gravidade do comprometimento neurológico do RN com EHI é a de Sarnat e Sarnat (1976), que classifica o paciente em três graus conforme o nível de consciência, o tônus muscular, a postura, os reflexos tendinosos, a presença ou não de mioclonias e a alteração das funções autonômicas (Tabela 1).

Tabela 1 – Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat e Sarnat (1976)

	ESTÁGIO 1	ESTÁGIO 2	ESTÁGIO 3
Nível de consciência	Hiperalerta	Letargia	Topor ou coma
Controle do tônus muscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Postura	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração intermitente
Reflexos tendinosos	Aumentados	Aumentados	Diminuídos/ausentes
Mioclonias	Presentes	Presentes	Ausentes
Funções autonômicas	Simpáticas	Parassimpáticas	Ambos os sistemas
	Generalizadas	Generalizadas	Deprimidos
Pupilas	Dilatadas, reativas	Miose, reativas	Médias, pouco reativas, anisocóricas
Respirações	Espontâneas, regulares	Periódicas	Periódicas, apnéias
Ritmo cardíaco	Normal ou taquicardia	Bradicardia	Variável, bradicardia
Secreções de vias aéreas	Escassa	Profusa	Variável
Motilidade gastrointestinal	Normal ou diminuída	Aumentada	Variável
Eletroencefalograma	Normal	Baixa voltagem Padrão periódico (desperto)	Periódico ou isoeletrico
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas ou semanas
Seguimento	100% normal	80% normal, anormal se sintomas por mais de 5 a 7 dias	50% óbito, os demais com seqüelas graves

FONTE: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.

1.9 Diagnóstico

Não existe ainda um Consenso único para definir a asfixia perinatal e EHI, citaremos a seguir os mais utilizados.

O Consenso de 1998 dos Comitês Australiano e da Nova Zelândia de Perinatologia, definiu os seguintes critérios para diagnóstico de asfixia perinatal:

- 1) Acidose metabólica no sangue fetal, no sangue de cordão umbilical ou no do RN nas primeiras horas de vida com um valor de pH < 7,10, e de excesso de base > 12 mmol;
- 2) Presença de encefalopatia neonatal grave ou moderada em lactentes, com idade gestacional ao nascimento superior a 34 semanas gestação;
- 3) Escore de Apgar de quinto minuto de vida inferior a 6;
- 4) Comprometimento de vários órgãos e sistemas;
- 5) Paralisia cerebral do tipo espástica, quadriplégica ou discinética.

Esses critérios em conjunto sugerem a ocorrência de asfixia intraparto, no entanto isoladamente não são específicos.

Segundo a Academia Americana de Pediatria (AAP, 1996) o diagnóstico de asfixia não pode ser baseado apenas no valor do escore de Apgar, uma vez que várias pesquisas provaram as falhas, no uso isolado do mesmo, não tendo correlação direta com o quadro de lesão, principalmente cerebral (Korst et al., 1999).

Os critérios preconizados pela AAP (1996) e o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) em 1994 são muito mais rigorosos que os anteriores sendo necessário à presença de três dos seguintes parâmetros:

- 1) Acidose metabólica com níveis de pH da artéria umbilical < 7,0;
- 2) Disfunção de múltiplos órgãos, caracterizada por alterações das funções: hepática, renal e cardíaca;
- 3) Manifestações neurológicas ou convulsões na primeira semana de vida;
- 4) Boletim de Apgar no quinto minuto de vida entre 0 e 3.

Buonocore et al. em 2002 modificaram o critério acima pela presença de pelo menos dois dos seguintes parâmetros:

- 1) Acidose metabólica com níveis de pH da veia umbilical $\leq 7,20$;
- 2) Boletim de Apgar no quinto minuto de vida < 6;
- 3) Necessidade de fração de oxigênio inspirada $\leq 4,0$ para manter uma saturação de 86%.

1.9.1 Exames neurofisiológicos utilizados para diagnóstico e seguimento da encefalopatia hipóxico-isquêmica

Entre os exames neurofisiológicos, o eletroencefalograma (EEG) é um exame útil para diagnóstico e seguimento do RN com EHI. (Finer et al., 1981; Ponisio et al., 2001) observaram que os RN com EEG normal ou com alterações leves, tinham 3% de risco de evoluir com seqüelas graves, quando o EEG apresentava alterações moderadas, como atividade lenta, este risco era de 64% e se o EEG tivesse alterações graves como supressão de ondas, surto-supressão ou estivesse isoelétrico o risco aumentava para 95%. Outros trabalhos de literatura observaram que este exame era normal em 86% dos RN que evoluíram com convulsões (Azzopardi et al., 1999; Van Rooij et al., 2005).

A ultra-sonografia (USG) de crânio é um exame que mostra adequadamente a presença de hemorragia ventricular, dilatação ventricular e hidrocefalia, no entanto subestima as lesões do córtex cerebral (Amato, Donati, 2000). A tomografia de crânio (TC) é importante para mostrar a evolução do infarto parassagital comum em RN de termo com encefalopatia.

A ressonância magnética (RM) mais recentemente demonstrou uma boa correlação com a intensidade da lesão cerebral (Westmark et al., 1995; Battin et al., 1998) e tem aberto possibilidades de estudar os mecanismos metabólicos que definem a fisiopatologia dos eventos que ocorrem durante a lesão cerebral, possibilitando também o acesso tanto as lesões precoces como as tardias causadas pelos efeitos da hipóxia e isquemia na estrutura cerebral (Amato, Donati, 2000; Ezgü et al., 2002).

Atualmente a RM tornou-se uma ferramenta essencial para a avaliação do cérebro neonatal e imagens convencionais podem detectar padrões de lesões que dizem respeito à etiologia e a seqüência dos agravos e podem fornecer informações valiosas sobre o prognóstico. Seqüências sempre devem ser adaptadas para o cérebro imaturo.

Técnicas de difusão também podem melhorar a detecção de isquemia tecidual e permitir a seqüência precisa de um agravo. As imagens

permitem a avaliação da microestrutura tecidual e as mudanças do desenvolvimento normal, assim como a resposta à lesão tecidual. Quando utilizadas em combinação com estudos clínicos e de imagem funcional permite avaliar a plasticidade do cérebro imaturo e estudar desta maneira sua resposta a agravos e terapias (Rutherford et al., 2005).

Descreve-se que o EEG e a RM, associadas com a coleta de líquido e a clínica do paciente apresentam alto valor prognóstico em relação à gravidade da asfixia, porém são necessários exames evolutivos para seguimento os pacientes (Ezgü et al., 2002).

1.10 Tratamentos propostos para asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica

O tratamento da asfixia perinatal é muito difícil, pois a janela terapêutica para intervir de maneira adequada, diminuindo os danos cerebrais, seria o intervalo de 1 a 2 horas após a reanimação do RN.

Existem vários fármacos em investigação para o tratamento da asfixia e para prevenção ou diminuição das lesões cerebrais, e incluem inibidores de radicais livres de oxigênio e geração desses radicais, antagonistas dos aminoácidos excitatórios, bloqueadores de canais de cálcio e inibidores do óxido nítrico sintetase (Morikawa et al., 1994; Berger, Garnier, 2000).

Parece que a hipotermia cerebral local (esfriamento da cabeça) iniciada imediatamente após a ocorrência de isquemia teria um efeito neuroprotetor, reduzindo a lesão neuronal (Yager et al., 1992; Bona et al., 1998). Este procedimento diminui a taxa metabólica cerebral, o edema citotóxico, as necessidades energéticas e o consumo de oxigênio, no entanto não impede as convulsões pós-isquêmicas (Thoresen et al., 1996).

Estudo randomizado realizado por Gunn et al., nos anos de 1998 e 2008, com inclusão de 234 RN a termo submetidos à hipotermia com

temperatura retal de 34,5°C por 72 horas após um agravo hipóxico-isquêmico, demonstrou ser neuroprotetor para RN com encefalopatia moderada. A hipotermia como intervenção clínica parece ser mais benéfica quando utilizada precocemente em crianças com risco de desenvolver seqüelas e principalmente naquelas que apresentam graus de encefalopatia moderada.

Quando se compara a hipotermia sistêmica com a seletiva da cabeça, as duas mostram-se eficazes, no entanto a última minimiza as consequências negativas metabólicas, cardiovasculares, pulmonares, e da coagulação além de alguns efeitos imunológicos que podem ocorrer (Amato, Donati, 2000; Barks, 2008)

As estratégias farmacológicas mais comuns estão centradas no combate aos radicais livres de oxigênio, geralmente formados durante a fase de reperfusão, após a hipóxia e isquemia.

Assume-se que os radicais livres de oxigênio podem causar ou contribuir para aumentar os danos cerebrais devido à capacidade de destruir os ácidos graxos das membranas celulares. Os ácidos graxos poliinsaturados parecem particularmente propensos à lesão peroxidativa por radicais livres e o cérebro é particularmente rico em fosfolípidios.

O ferro livre e o óxido nítrico são muito importantes na lesão oxidativa porque transformam substâncias pouco reativas ao oxigênio em radicais livres mais tóxicos.

O alopurinol, um análogo estrutural da hipoxantina, inibe competitivamente a xantina oxidase impedindo a geração de novos radicais livres de oxigênio (Otamiri, Sweden, 1989; Palmer, Vannucci, 1993). No entanto Benders et al. em 2006 não demonstraram influência na sobrevida e nem no neurodesenvolvimento de recém-nascidos gravemente asfixiados com o uso deste medicamento.

Outra abordagem terapêutica com o objetivo de eliminar os radicais livres de oxigênio tem sido a administração específica de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a catalase. Estas enzimas em vários modelos animais reduziram os danos pós-isquêmicos quando administradas tanto profilaticamente como de forma terapêutica.

Em recém-nascidos humanos, a enzima superóxido dismutase foi estudada principalmente em prematuros com doença das membranas hialinas, na tentativa de impedir a evolução para displasia broncopulmonar; esses estudos têm sugerido um efeito benéfico sobre o cérebro, isto porque os recém-nascidos humanos, em especial os prematuros são particularmente suscetíveis aos radicais livres, devido a uma deficiência de substâncias antioxidantes, incluindo as enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase (Rosenfeld et al., 1996).

Vários estudos têm sugerido um papel importante do aminoácido excitatório glutamato na produção de lesão cerebral hipóxico-isquêmica. Assim o uso de antagonistas dos receptores de glutamato tal como o magnésio, que bloqueia receptores de glutamato dentro do canal de íons cálcio, tem sido avaliado experimentalmente em animais, parecendo atenuar a neuro-toxicidade associada à liberação excessiva de glutamato durante a síndrome hipóxico-isquêmica (Marret et al., 1995).

Dado o potencial de neurotoxicidade do cálcio livre intracelular quando as concentrações aumentam, alguns fármacos têm sido desenvolvidos no sentido de inibir o afluxo de cálcio para os neurônios. O cálcio ativa várias reações intracelulares que comprometem a viabilidade dos neurônios. Estas reações incluem a ativação de várias lipases, proteases e endonucleases, que agredem a integridade estrutural da célula. O cálcio também contribui para a formação de radicais livres de oxigênio através da formação de xantina e prostaglandinas.

Medicamentos como o flunarizine e a nifedipina parecem pelo menos em estudos experimentais, os mais eficazes bloqueadores de canais de cálcio, utilizados para reduzir a extensão de danos cerebrais na hipóxia. No entanto, a utilização clínica dessas substâncias mostrou pouca eficácia e efeitos colaterais deletérios associados, como diminuição importante da pressão arterial sistêmica (Levene et al., 1985; Gunn et al., 1989).

Outros estudos experimentais sugerem que o óxido nítrico medeia à morte neuronal após a isquemia cerebral. Os efeitos neurotóxicos do óxido nítrico parecem estar em parte relacionados com a capacidade de alterar o

metabolismo oxidativo de células neuronais e é sugerido que a gravidade do dano neuronal pode ser reduzido pela administração de inibidores da óxido nítrico sintetase. Quelantes de ferro como a desferoxamina em alguns estudos mostrou-se protetora de quadros de edema cerebral, diminuindo esta grave complicação.

A indometacina, que é um inibidor da ciclo-oxigenase e bloqueia a síntese de prostanóides, inibe também a geração de ânion superóxido pós-asfixia e pode ser considerada como um agente terapêutico contra a lesão cerebral pós asfixia (Palmer, Vannucci, 1993).

Além destas intervenções muito específicas, várias abordagens terapêuticas tradicionais têm de ser mencionados. Glicocorticosteróides administrados pouco antes ou depois da hipóxia-isquemia cerebral não melhoraram os resultados neurológicos (Altman et al., 1984; Barks et al., 1991). O fenobarbital utilizado como anticonvulsivante é adequado, pois reduz o consumo de oxigênio pelo cérebro além de propiciar uma diminuição do metabolismo oxidativo cerebral e diminuição da resposta ao glutamato (Goldberg et al., 1986).

A hiperglicemia parece acentuar os danos cerebrais inibindo a formação de ácido láctico. A hipocapnia provocada pela ventilação mecânica tem efeito prejudicial sobre a circulação cerebral aumentando o risco de leucomalácia periventricular em prematuros. Desta maneira a hipercapnia permissiva (PaCO_2 45-55 mmHg), é recomendada como estratégia ventilatória nos recém-nascidos prematuros com insuficiência respiratória aguda.

O resultado do estudo de Mariani et al. (1999), fornece evidências seguras de que a hipercapnia permissiva possa ser uma boa alternativa para diminuir a lesão pulmonar e reduzir a duração da ventilação assistida. Alguns trabalhos mostraram que está associada com preservação do fluxo sanguíneo cerebral e melhor utilização da glicose (Vannucci et al., 1995; Klinger et al., 2005).

Após o exposto e conhecendo na prática o quanto a asfixia perinatal e a EHI comprometem a vida do recém-nascido e mais tarde da criança maior decidimos realizar esta pesquisa com a seguinte justificativa.

1.11 Justificativa

Conhecer a prevalência de asfixia perinatal em nosso meio e principalmente da sua principal complicação que é a encefalopatia hipóxico-isquêmica, e verificar se o tipo de parto influencia na presença de asfixia.

2

Objetivos

- 1) Verificar a prevalência de asfixia perinatal caracterizando os pacientes segundo dois critérios diagnósticos.
- 2) Verificar a prevalência de encefalopatia hipóxico-isquêmica nos pacientes com asfixia segundo dois critérios diagnósticos.
- 3) Avaliar a influência do tipo de parto (vaginal, operatório) na ocorrência de asfixia e encefalopatia hipóxico-isquêmica, segundo os dois critérios diagnósticos.
- 4) Verificar a evolução neurológica dos recém-nascidos segundo os dois critérios diagnósticos.

3

Métodos

3.1 Local do estudo

Unidade Neonatal do Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista (OSS), localizado no extremo leste da cidade de São Paulo, onde existe uma média de 350 partos por mês e 40 recém-nascidos internados na unidade de cuidados intensivos neonatal.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo 30 RN de termo (≥ 37 semanas de idade gestacional) que tiveram asfixia perinatal segundo um dos dois critérios diagnósticos utilizados.

3.2.1 Critério 1

Utilizamos para este grupo o critério estabelecido pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) em 1994 e da Academia Americana de Pediatria (AAP) em 1996, que define asfixia perinatal por pelo menos três dos seguintes parâmetros: acidemia metabólica ou mista profunda com pH de cordão umbilical $< 7,0$; valor de Apgar no quinto minuto de vida entre 0 e 3; manifestações neurológicas neonatais (presença de convulsões nas primeiras horas de vida) e disfunção orgânica múltipla.

3.2.2 Critério 2

Utilizamos para este grupo o critério de asfixia de Buonocore et al. (2002), que define asfixia pela presença de dois dos seguintes parâmetros: pH da veia umbilical $\leq 7,20$, valor de Apgar no quinto minuto de vida inferior a 6, e necessidade de fração de oxigênio inspirada (FiO_2) $\geq 0,40$ para manter saturação de oxigênio 86% ao nascimento.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo quatro RN, três por apresentarem malformações congênitas e outro por ser portador de erro inato do metabolismo, patologias que por si só poderiam alterar as condições neurológicas dos RN.

3.3.1 Métodos

Trata-se de estudo de corte transversal prospectivo, no qual os RN foram incluídos no estudo, após aprovação do mesmo pelas Comissões de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Marcelina, do Instituto da Criança e do Hospital das Clínicas e a assinatura do consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis legais.

Para realizar o diagnóstico de asfixia e classificar os recém-nascidos dentro de cada grupo foi colhido 1 ml de sangue da veia umbilical em seringa heparinizada logo após o clampeamento do cordão, para realização de gasometria pelo aparelho: Radometer-ABL 500, de todos os RN que apresentaram valor de Apgar de quinto minuto de vida inferior a 6.

As funções dos diversos órgãos que podem estar comprometidos durante a asfixia foram avaliados da seguinte maneira:

- Função hepática, pelas dosagens enzimáticas das transaminases glutâmico oxaloacética (TGO) e piruvica (TGP), através do método cimético – UV pelo aparelho: Targa BT-Plus-Wiener
- Função cardíaca, pela dosagem da enzima CK-MB (Creatino-quinase MB) pelo. método cimético – UV pelo aparelho: Targa BT-Plus-Wiener
- Função renal, pela dosagem de uréia e creatinina séricas pelo método cimético – UV pelo aparelho: Targa BT-Plus-Wiener
- Função hematológica, pelo controle de hemograma e plaquetas através de método automatizado no aparelho: Penta-120-ABX.

Em todos os pacientes foram controlados os sinais vitais, frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial e saturimetria de pulso além de cálculo do fluxo urinário e outro débitos (Rufo-Campos, Palencia-Luaces, 2000; Procianoy, Silveira, 2001). Os pacientes foram submetidos à avaliação neurológica diária, utilizando para isto os critérios clínicos de Sarnat e Sarnat (1976). Esta avaliação foi feita pela pesquisadora acompanhada sempre do neuropediatra.

Análise Estatística

O cálculo da amostra foi baseado na proporção de asfixia perinatal obtida na literatura, a qual varia na maioria dos estudos de 1 a 6 por 1000 nascidos vivos e de encefalopatia hipóxico-isquêmica que vai de 0,3 até 2 por 1000 nascidos. Consideramos que esta taxa no Brasil pode ser até 12 vezes superior conforme estudo de Lansky et al. (2002a). Por este cálculo deveríamos incluir no estudo 26 RN. Adotamos um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Foi considerada como variável dependente a encefalopatia hipóxico-isquêmica e como independentes, o tipo de parto, o peso de nascimento e a idade gestacional em semanas completas.

A prevalência de cada um dos parâmetros estudados foi calculada através do quociente entre o número de casos com a condição, dividida pelo número total de nascimentos avaliados no período. Também foi estimado o respectivo intervalo de confiança a 95% (IC a 95%) para cada uma das prevalências calculadas.

Para as variáveis qualitativas os dados foram resumidos como número e porcentagem enquanto que para as variáveis quantitativas como média $\pm$ desvio padrão quando a suposição de normalidade dos dados foi satisfeita ou como mediana (mínimo e máximo) nos casos em que tal suposição não foi satisfeita.

A relação entre variáveis qualitativas foi avaliada através do Teste Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher nos casos em que um ou mais valores esperados foi menor do que cinco. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student (quando a suposição de normalidade foi satisfeita) ou teste de Mann Whitney caso contrário.

Para a comparação entre os escores de Apgar de primeiro com os de quinto minuto foi utilizado o teste Qui-quadrado de McNemar uma vez que os dados se referem aos mesmos pacientes caracterizando uma amostra dependente.

Em toda análise estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram p-valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

Toda análise estatística foi realizada com o auxílio do software SPSS 12.0 for Windows.

Resultados

No local e durante o período de estudo ocorreram 9876 nascimentos, sendo 8179 partos normais, 1621 partos cesáreas e 76 fórceps. Desse total de nascimentos, 9427 foram de recém nascidos de termo e destes 30 RN apresentaram asfixia perinatal, sendo assim, a prevalência de asfixia observada neste estudo foi 3,2 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [2,1 por mil; 4,5 por mil]).

Quando utilizado o critério 1 (AAP/ACOG), esta prevalência foi de 0,64 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,3 por mil; 1,5 por mil]) e pelo critério 2 (Buonocore modificado) de 1,1 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,5 por mil; 2 por mil]).

Dos 9427 nascimentos a termo evoluíram com encefalopatia hipóxico-isquêmica 16 recém-nascidos, ou seja, a prevalência de encefalopatia observada neste estudo foi 1,7 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,8 por mil; 2,5 por mil]).

Quando analisados os 30 RN que apresentaram asfixia perinatal a frequência de encefalopatia foi de 53%, ou seja, mais da metade das crianças asfixiadas apresentaram esta grave complicação.

Dos pacientes que apresentaram encefalopatia, 6 RN (20%) pertenciam ao grupo do critério 1 e 10 RN (33%) ao grupo do critério 2. Em relação aos óbitos, estes aconteceram em 4 RN (13%) do grupo do critério 1 e em 1 RN (0,33%) do grupo do critério 2.

A seguir apresentamos as características demográficas e os outros resultados da pesquisa na forma de tabelas (Tabelas 2 a 11) e gráficos (Gráficos 1 a 4).

Tabela 2 – Características maternas dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios de asfixia

	CRITÉRIOS		p-valor
	1	2	
Idade mãe			0,937
Média ± Desvio padrão	24,7 ± 2,1	24,5 ± 6,2	
Escolaridade			0,606
1º incompleto	3 (42,9%)	7 (33,3%)	
1º completo	3 (42,9%)	4 (19,0%)	
2º incompleto	-	2 (9,6%)	
2º completo	1 (14,2%)	7 (33,3%)	
Superior	-	1 (4,8%)	
Paridade			0,670
Nulípara	3 (42,9%)	12 (57,1%)	
Primípara + Multípara	4 (57,1%)	9 (42,9%)	
Gestações			0,848
1	3 (42,9%)	11 (52,4%)	
2	3 (42,9%)	7 (33,3%)	
3 ou mais	1 (14,2%)	3 (14,3%)	
Pré-natal			0,386
Mediana	6	7	
(Mínima – Máxima)	(0 – 9)	(3 – 10)	
Pré-natal			0,705
0 a 3	1 (14,2%)	2 (8,7%)	
4 a 6	3 (42,9%)	8 (34,8%)	
7 ou mais	3 (42,9%)	13 (56,5%)	
Idade gestacional			0,737
Mediana	39	40	
(Mínima – Máxima)	(38 – 41)	(37 – 41)	
Parto			0,033
Cesárea	4 (57,1%)	3 (13,0%)	
Normal (Vaginal)	3 (42,9%)	20 (87,0%)	

2 pacientes sem informação (paridade/gestação); ## 1 paciente sem informação escolaridade.

Nesta tabela observa-se diferença estatisticamente significativa entre os recém-nascidos do grupo do critério 1 e 2 no que se refere ao tipo de parto. Enquanto no grupo do critério 1 a maioria dos partos foram cesáreos (57%) no grupo do critério 2 a maioria dos partos foram vaginais (87%). Em relação às outras características não houve diferenças.

Tabela 3 – Indicações do parto dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal

	CRITÉRIOS		TOTAL
	1	2	
Trabalho de parto	1 (14,3%)	13 (56,5%)	14 (46,7%)
Sufrimento fetal	4 (57,1%)	3 (13,0%)	7 (23,3%)
Presença de mecônio	0	3 (13,0%)	3 (10,0%)
Taquisistolia	0	1 (4,4%)	1 (3,3%)
Prolapso de cordão	1 (14,3%)	1 (4,4%)	2 (3,3%)
Expulsivo prolongado	1 (14,3%)	0	1 (3,3%)
TOTAL	7 (100,0%)	23 (100,0%)	30 (100,0%)

Nesta tabela, verificou-se associação estatisticamente significativa através do Teste Exato de Fisher, entre o critério adotado e a indicação do parto ($p = 0,020$). Ou seja, nos RN do grupo do critério 2 houve maior proporção de trabalho de parto sem sofrimento fetal o inverso ocorreu nos do grupo do critério 1.

Tabela 4 – Características dos 30 recém-nascidos segundo os dois critérios diagnósticos

	CRITÉRIOS		p-valor
	Grupo 1	Grupo 2	
Sexo			0,306
Feminino	3 (42,9%)	4 (17,4%)	
Masculino	4 (57,1%)	19 (82,6%)	
Peso (g)			> 0,999
Mediana	3320	3285	
(Mínimo – Máximo)	(2355 – 4580)	(2525 – 4100)	

De acordo com a Tabela 4, o sexo masculino foi o mais freqüente nos dois critérios, mas não houve significância estatística; sendo os grupos homogêneos em relação ao peso que variou, aproximadamente, de 2300 a 4500 g.

Tabela 5 – Valor do boletim de Apgar dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal

ESCORE	APGAR	
	Primeiro minuto	Quinto minuto
0 – 3	29 (96,7%)	7 (23,3%)
4 – 6	1 (3,3%)	23 (76,7%)
TOTAL	30 (100,0%)	30 (100,0%)

Nesta tabela observa-se que 7 RN que tiveram valor de Apgar de primeiro minuto entre 0 e 3, continuaram com essa nota no quinto minuto, e o único RN que teve nota de Apgar de primeiro minuto entre 4 e 6 permaneceu com essa nota no Apgar de quinto minuto.

Dos 96,7% RN que tiveram valor de Apgar no primeiro minuto de vida entre 0 e 3, 23,3% permaneceram no quinto minuto com essa mesma nota, e através do teste Qui-quadrado de McNemar esse decréscimo foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabela 6 – Exames laboratoriais dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios diagnósticos

	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO		p-valor
	Grupo 1 (n = 7)	Grupo 2 (n = 23)	
pH cordão			0,413
Mediana	7,0	7,1	
(Mínimo – Máximo)	(6,7 – 7,2)	(6,7 – 7,4)	
pCO₂			0,811
Mediana	38,7	34,4	
(Mínimo – Máximo)	(16,2 – 121,0)	(8,9 – 118,5)	
HCO₂ cordão			0,501
Mediana	11,9	12,3	
(Mínimo – Máximo)	(3,4 – 15,4)	(3,8 – 17,8)	
BE			0,288
Mediana	-23,3	-16,9	
(Mínimo – Máximo)	(-27,2; -12,2)	(-31,5; -7,6)	
CK-MB			0,088
Mediana	218,0	65,6	
(Mínimo – Máximo)	(62 – 1296)	(8 – 2676)	
TGO			0,737
Mediana	98	83	
(Mínimo – Máximo)	(25 – 324)	(42 – 1183)	
TGP			0,666
Mediana	41	29	
(Mínimo – Máximo)	(5 – 168)	(10 – 857)	
Creatinina			0,354
Mediana	1,2	0,9	
(Mínimo – Máximo)	(0,4 – 2,6)	(0,4 – 2,8)	
Hemoglobina			0,631
Mediana	14,5	14,2	
(Mínimo – Máximo)	(12,2 – 21,6)	(9,1 – 18,0)	
Hematócrito			0,848
Mediana	44,0	43,4	
(Mínimo – Máximo)	(35 – 66)	(25 – 57)	

Gráfico 1 – Parâmetros laboratoriais dos 30 recém-nascidos segundo os dois critérios

Como demonstrado na Tabela 6 e Gráfico 1: não houve diferença estatisticamente significativa dos parâmetros laboratoriais, de acordo com os dois critérios diagnósticos avaliados ($p > 0,05$). Para a CK-MB observou-se uma diferença marginalmente significativa ($p = 0,088$), ou seja, apesar da média da CK-MB dos RN classificados pelo critério 1 ser maior do que o obtido entre os RN classificados pelo critério 2 essa diferença não foi detectada pelo teste estatístico.

Tabela 7 – Grau de comprometimento neurológico dos 30 recém-nascidos de acordo com critérios de Sarnat e Sarnat (1976) dos dois grupos de recém-nascidos

SARNAT-SARNAT	CRITÉRIO		TOTAL
	Grupo 1	Grupo 2	
Leve (1)	-	7 (30,4%)	7 (23,3%)
Moderado (2)	2 (28,6%)	12 (52,2%)	14 (46,7%)
Grave (3)	5 (71,4%)	4 (17,4%)	9 (30,1%)
TOTAL	7 (100,0%)	23 (100,0%)	30 (100,0%)

Nesta tabela observa-se que houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de Critério e a Escala de Sarnat ($p = 0,016$), ou seja,

os RN do grupo do critério 2 apresentaram grau entre leve/moderado de comprometimento neurológico, e os do grupo do critério 1 comprometimento mais grave.

Tabela 8 – Características dos 30 recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976)

	GRAUS DE COMPROMETIMENTO			p-valor
	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)	
Sexo				0,289
Feminino	–	4 (28,6%)	3 (33,3%)	
Masculino	7 (100,0%)	10 (71,4%)	6 (66,7%)	
Peso (g)				0,236
Mediana	2950,0	3617,5	3225,0	
(Mínimo – Máximo)	(2535 – 4080)	(2355 – 4100)	(2800 – 4580)	
Apgar primeiro minuto				0,592
Mediana	2,0	2,0	1,0	
(Mínimo – Máximo)	(1 – 3)	(0 – 6)	(0 – 3)	
Apgar primeiro minuto				> 0,999
0 a 3	7 (100,0%)	13 (92,9%)	9 (100,0%)	
4 a 6	–	1 (7,1%)	–	
Apgar quinto minuto				0,018
Mediana	5,0	5,0	3,0	
(Mínimo – Máximo)	(5 – 6)	(2 – 6)	(0 – 5)	
Apgar quinto minuto				0,016
0 a 3	–	2 (14,3%)	5 (55,6%)	
4 a 6	7 (100,0%)	12 (85,7%)	4 (44,4%)	

Na Tabela 8 observa-se que sexo, peso ao nascimento e valor de Apgar de primeiro minuto não diferenciaram estatisticamente os três grupos de Sarnat ($p > 0,05$). Para o Apgar de quinto minuto observa-se que o grupo mais grave (Grau 3) apresentou mediana menor do que os outros dois grupos ($p = 0,018$). Enquanto mais de 85% dos recém-nascidos com Sarnat Leve e Moderado apresentaram Apgar de quinto minuto entre 4 e 6 a maioria dos recém-nascidos com Sarnat Grave apresentaram Apgar de quinto entre 0 e 3.

Gráfico 2 – Distribuição dos 30 recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e o gênero

O sexo masculino foi mais freqüente mas não houve significância estatística

Gráfico 3 – Distribuição dos recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e o valor de Apgar de primeiro minuto

Apgar de primeiro minuto não diferenciaram estatisticamente os três grupos de Sarnat ($p > 0,05$)

Gráfico 4 – Distribuição dos recém-nascidos de acordo com classificação de Sarnat e Sarnat (1976) e valor de Apgar de quinto minuto

Enquanto mais de 85% dos recém-nascidos com Sarnat Leve e Moderado (Estágios 1 e 2) apresentaram Apgar de quinto minuto entre 4 e 6, a maioria dos recém-nascidos com Sarnat Grave (Estágio 3) apresentaram Apgar de quinto minuto entre 0 e 3 ($p = 0,018$)

Tabela 9 – Diagnóstico de asfixia dos 30 recém-nascidos de acordo com o Sarnat e Sarnat (1976)

	GRAUS DE COMPROMETIMENTO			p-valor
	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)	
pH cordão				0,286
Mediana	7,0	7,1	7,2	
(Mínimo – Máximo)	(6,7 – 7,3)	(6,7 – 7,4)	(6,7 – 7,3)	
pCO₂				0,101
Mediana	61,0	38,9	23,0	
(Mínimo – Máximo)	(18,6 – 118,5)	(20,0 – 80,8)	(8,9 – 121,0)	
HCO₂ cordão				0,076
Mediana	13,9	12,1	8,0	
(Mínimo – Máximo)	(9,2 – 17,4)	(4,5 – 17,8)	(3,4 – 14,0)	
BE				0,531
Mediana	-17,4	-16,4	-18,8	
(Mínimo – Máximo)	(-25,5; -14,9)	(-31,5; -7,6)	(-27,2; -12,5)	
CK-MB				0,149
Mediana	62,0	66,1	422	
(Mínimo – Máximo)	(8 – 2676)	(14 – 626)	(28 – 1296)	
TGO				0,803
Mediana	118,0	76,0	72,0	
(Mínimo – Máximo)	(42 – 225)	(25 – 1183)	(45 – 324)	
TGP				0,943
Mediana	50,0	27,5	41,0	
(Mínimo – Máximo)	(11 – 111)	(5 – 857)	(10 – 168)	
Creatinina				0,719
Mediana	1,1	0,8	1,0	
(Mínimo – Máximo)	(0,6 – 1,4)	(0,4 – 2,8)	(0,4 – 2,8)	
Hemoglobina				0,869
Mediana	14,0	14,3	14,5	
(Mínimo – Máximo)	(9,1 – 18,0)	(11,3 – 21,6)	(12,4 – 17,9)	
Hematócrito				0,972
Mediana	41,0	42,7	44,2	
(Mínimo – Máximo)	(25 – 57)	(35 – 66)	(35 – 53)	

Esta tabela mostra que o valor de PCO₂ do sangue colhido do cordão umbilical foi menor nos RN com maior grau da classificação de Sarnat e Sarnat (1976), no entanto o teste estatístico foi marginalmente significativo (p = 0,076).

Tabela 10 – Evolução neurológica dos 30 recém-nascidos de acordo com os dois critérios diagnósticos

	CRITÉRIOS		TOTAL
	1	2	
Alta sem seqüelas	1 (14,3%)	13 (56,5%)	14 (46,7%)
Alta com seqüela – síndrome convulsiva	1 (14,3%)	3 (13,0%)	4 (13,3%)
Alta com seqüela – dilatação ventricular	0	1 (4,4%)	1 (3,3%)
Alta com seqüela grave – encefalopatia hipóxico-isquêmica	1 (14,3%)	4 (17,4%)	5 (16,7%)
Internada com seqüela grave – encefalopatia hipóxico-isquêmica	0	1 (4,4%)	1 (3,3%)
Óbito por encefalopatia hipóxico-isquêmica	4 (57,1%)	1 (4,4%)	5 (16,7%)
TOTAL	7 (100,0%)	23 (100,0%)	30 (100,0%)

Através do Teste Exato de Fisher verificou-se associação estatisticamente significativa entre o tipo de critério utilizado e a alta sem seqüelas ($p = 0,020$). Maior número de RN do grupo do critério 2 teve alta sem seqüelas quando comparados aos do grupo do critério 1. Para seqüelas graves não se observou diferença. Maior número de óbitos foi observado nos RN do grupo do critério 1. Houve correlação entre alterações radiológicas e encefalopatia grave.

O critério utilizado para definir asfixia perinatal não é único na literatura, o que dificulta a quantificação dos casos assim como justifica as discrepâncias dos resultados encontrados nos estudos (Silverman et al., 1985; Gilstrap III et al., 1989; Carter et al., 1993). Quando decidimos realizar esta pesquisa, incluímos dois critérios de diagnósticos, utilizados nos serviços de Neonatologia e de Obstetrícia. A discussão será baseada levando em conta essa diferença.

A prevalência geral de asfixia nesta casuística foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo, o que está dentro da maioria dos estudos da literatura, porém, é inferior a citada por Levene et al. (1985) que foi de 6 por 1000 nascimentos a termo e a de Funayama et al. (1991) de 4,68 por 1000 nascimentos a termo.

Quando asfixia foi definida utilizando o critério 1 (Academia Americana de Pediatria – AAP e do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia – ACOG), utilizado a partir de 1996, a prevalência é de 0,64 por 1000 e pelo critério 2, que é o mesmo critério acima, modificado por Buonocuore em 2002, esta é de 1,1 por 1000. Verificamos desta maneira, que a utilização de um critério mais rigoroso como o de número 1 faz com que o número de RN com diagnóstico de asfixia perinatal seja inferior ao critério de número 2, menos rigoroso nos parâmetros adotados.

A encefalopatia hipóxico-isquêmica constitui a consequência mais grave da asfixia perinatal e ocorre segundo alguns estudos em mais ou menos 35% dos RN que a apresentam. Nesta casuística a prevalência geral de EIH foi de 1,7 por 1000 nascimentos a termo, situando-se também dentro da observada na literatura que varia de 0,3 a 2 por 1000 nascidos vivos e mais baixos que a citada por Levene et al. (1985) que foi de 3,9 por 1000 nascimentos a termo e por Funayama et al. (1991) de 4,68 por 1000.

Entre os 30 RN que apresentaram asfixia, a EHI esteve presente em mais da metade dos casos (53,0%) e quando analisamos em que grupo encontram-se os RN que apresentaram EIH, detectamos que 6 RN (20,0%) são do grupo do critério 1 e 10 (33,0%) do grupo do critério 2. Parece paradoxal o fato de que o no grupo do critério 1, que é o mais rigoroso, encontrem-se um número menor de pacientes, no entanto, isto se explica quando observamos o número de óbitos, que foi maior nos RN do critério 1 (4 RN – 57,1%), e menor nos do critério 2 (1 RN – 4,4%).

Como o maior número de RN do grupo do critério 1 foi a óbito, a observação da evolução para EHI foi menor, todavia se eles sobrevivessem mais tempo quase com certeza evoluiriam com EIH por terem uma asfixia mais grave.

Observando as características maternas (Tabela 2), verificamos que todas as mães eram jovens, com idade variando entre 18 e 35 anos, todavia as mães mais jovens estavam no grupo do critério 2, porém, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, fato observado também em relação à escolaridade, idade gestacional e número de gestações.

A maior parte das mães realizou pré-natal sem intercorrências e sem patologias prévias como diabetes ou hipertensão arterial, que poderiam ser a causa da asfixia perinatal.

Em relação ao tipo de parto verificamos que o vaginal foi o mais freqüente, principalmente nos RN do grupo do critério 2 com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,03$) quando comparado aos RN do grupo do critério 1. Isto nos leva a pensar que é possível que alguns dos RN deste grupo nascidos com depressão, poderiam nascer em melhores condições de parto cesáreo, pois este quadro ao nascimento pode ter tido como causa o período expulsivo prolongado. Esta é uma pergunta que nos fazemos, pois este fato tem sido citado como causa importante de asfixia perinatal.

Quanto à indicação 46,7% das gestantes encontravam-se em trabalho de parto e 23,3% apresentavam sofrimento fetal. Posteriormente esses RN foram classificados no grupo do critério 1, pois tiveram uma asfixia mais grave. Porém aqueles do grupo do critério 2, cujas mães tiveram como indicação somente o trabalho de parto, pudessem estar com um sofrimento fetal silencioso.

Núñez et al. (2003), em Cuba, estudando um grupo de 45 gestantes encontraram como causas de asfixia (Apgar no quinto minuto de vida < 7), mães adolescentes, adultas com mais de 35 anos, nulíparas e multíparas e parto expulsivo prolongado.

Batista et al. (2004), também em Cuba, observaram que 87 RN que apresentaram valores de Apgar baixos, tinham como antecedentes mães que somente em trabalho de parto, semelhante ao ocorrido na nossa casuística.

Ayres (2005), em Aracaju, cidade do nordeste do Brasil, avaliou 304 RN com asfixia perinatal e observou que os fatores maternos principais foram às complicações ocorridas durante o parto.

Milson et al. em 2002 analisaram 225 RN e encontraram associação significativa entre asfixia perinatal e presença de mecônio, cardiotocografia alterada, compressão externa do abdome para auxiliar no parto e prolapso de cordão. A idade materna, tabagismo, doenças previas e cesárea anterior não tiveram associação.

Estes trabalhos estão de acordo em parte com a casuística aqui apresentada, na qual a presença de sofrimento fetal no grupo do critério 1 esteve relacionada com asfixia perinatal e no outro grupo não houve intercorrências que justificassem o nascimento de um RN com asfixia, a não ser o já comentado.

O gênero masculino foi o mais freqüente nos dois grupos da nossa casuística, o que é citado por estudos da literatura como o de Ayres (2005). O peso dos recém-nascidos variou entre 2300 e 4500 g com mediana entre 3320 e 3285 g e não teve correlação com a gravidade da asfixia.

Quanto ao valor do Apgar, dos 30 RN estudados, 29 tiveram valor no primeiro minuto de vida entre 0 e 3 e apenas um RN entre 0 e 4. Verificamos que o valor do primeiro minuto não esteve associado com a evolução para EHI, entretanto, o de quinto minuto de vida apresentou esta relação, pois os 7 RN que mantiveram seu valor de Apgar de quinto minuto de vida entre 0 e 3 apresentaram EHI grave (Tabela 5).

Comentamos que nesta casuística a reanimação neonatal conseguiu melhorar o valor do Apgar do primeiro minuto em 23 RN (76,7%), com aumento significativo deste, no quinto minuto (Tabela 5).

Na literatura questiona-se muito a utilização do Boletim de Apgar como dado isolado para o diagnóstico de asfixia perinatal. Sykes et al. (1982) mostraram que 80% dos RN que tiveram valor de Apgar no quinto minuto < 7 , não apresentavam acidemia ($\text{pH} < 7,10$) e 86% das crianças com acidemia apresentavam valor de Apgar normal no quinto minuto de vida, demonstrando assim, que a asfixia intraparto pode ser sub ou super diagnosticada em aproximadamente 80% dos casos quando o critério for apenas o valor do Apgar.

Thorp et al. (1989) detectaram em uma amostra de 1924 RN considerados deprimidos, com base apenas nos valores do Apgar no primeiro ou no quinto minuto de vida < 7 , valores de pH normal em 77,8% dos casos. Houve também discrepância entre tais parâmetros no trabalho de Low et al. (1988) observaram que de 115 RN com valor de Apgar no primeiro minuto de vida entre 0 e 3, 15,65% apresentavam acidose metabólica significativa, porém na maioria 84,34%, os valores do pH eram normais.

Brito et al. (1993) não conseguiram relacionar o valor do Apgar com o prognóstico neurológico, contudo, Casey et al. em 2001 descreveram uma correlação entre valor de pH < 7 e valor de Apgar no quinto minuto entre 0 e 3 e a gravidade evolução. Gilstrap III et al. (1989), ao analisar 2731 partos a termo, concluíram que a combinação de um valor de Apgar no primeiro ou quinto minuto de vida entre 0 e 3 e um pH $< 7,0$ eram preditores sensíveis de gravidade e de mortalidade.

Acreditamos que estudos como os de Casey et al. (2001) e Gilstrap III et al. (1989) fizeram com que algumas instituições como a AAP e o ACOG diminuíssem os valores de pH e considerassem valores muito baixos de Apgar e apenas no quinto minuto. Este último item identifica realmente os RN mais graves, pois os que não conseguiram melhorar até o quinto minuto de vida apesar de uma boa reanimação neonatal, são os que devem ter tido um grau acentuado de asfixia e evoluirão com alterações orgânicas decorrentes deste evento tão grave.

Na pesquisa aqui apresentada a acidose fazia parte dos critérios utilizados. Quando observamos apenas os valores de pH não houve correlação estatisticamente significativa com a gravidade da encefalopatia.

Todavia, analisando os valores do pH e do pCO_2 verificamos que os RN que apresentavam acidose respiratória, evoluíram melhor que aqueles com acidose metabólica, e nestes, observamos uma tendência estatística positiva para níveis mais baixos de bicarbonato e elevados de excesso de base (BE negativo) com o grau de encefalopatia (Tabela 9).

Acreditamos que os achados acima são importantes uma vez que quando existe apenas acidose respiratória causada por hipoventilação e a criança é reanimada com sucesso, o quadro é passível reversão.

Entretanto, a acidose metabólica grave indica mais tempo de asfixia, com presença de metabolismo anaeróbio, elevação de ácido láctico e comprometimento de órgãos.

Desta forma, talvez não seja suficiente levar em conta apenas os níveis de pH e sim outros parâmetros gasométricos como os citados acima, o que estão de acordo com estudos de Wayenberg (2005), que encontrou relação entre a acidose metabólica, BE acima de 14 mmol/L com EHI moderada e severa e BE acima de 10 mmol/L com asfixia significativa.

Pereira et al. (1996), mostraram que 56,25% dos 16 RN que apresentaram valor de Apgar no primeiro ou no quinto minuto de vida < 7 , tiveram pH $> 7,10$ e a frequência de RN vigorosos e que tiveram pH $< 7,10$ foi de 18,3%, portanto, não encontraram relação entre o valor do pH e do Apgar. Shah et al. em 2004, encontraram valores de pH e BE medidos com menos de 1 hora de vida como parâmetros de evolução de encefalopatia uma sensibilidade do pH de 48%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 66% e negativo de 78%, enquanto para BE a sensibilidade foi de 79%, especificidade 62%, preditivo positivo 49% e negativo de 87%.

Outro questionamento em relação o pH está relacionado com o tipo de sangue onde ele foi medido, venoso ou arterial do cordão umbilical.

Westgate et al. (1994) encontraram boa correlação entre a medida do pH da veia e da artéria, fato também observado por Pereira et al.

(1999), que estudaram 76 amostras de sangue colhidas de veia e artéria umbilical e não observaram diferenças nos valores médios.

Como a coleta de sangue a partir da veia umbilical é muito mais fácil do que das artérias, os estudos de pH são feitos com amostras de sangue venoso, como fizemos em nossa casuística.

A asfixia perinatal além de causar distúrbios ácido-básico encefalopatia, costuma alterar a função de vários órgãos conforme comentaremos a seguir (Tabela 6).

– Coração

Em relação ao coração, observa-se que o estresse cardiorespiratório causado pela asfixia, ocasiona isquemia e ou necrose do miocárdio com alterações que podem ser observadas no eletrocardiograma.

O acometimento direto do músculo cardíaco ocasiona diminuição da sua contratilidade e redução da sua função com alteração da frequência e hipotensão arterial, acarretando piora do fluxo sanguíneo cerebral (Primhak et al., 1985; Jensen et al., 1999).

A isoenzima creatinofosfoquinase MB (CK-MB), é uma enzima específica do coração e costuma elevar-se em crianças com asfixia perinatal e comprometimento miocárdico (Perlman, 1989; Ruth, 1989). Na pesquisa aqui apresentada, observamos alteração desta enzima, cujos níveis variaram de 8 a 2676 U/L, com valor de mediana de 218,0 (U/L) no grupo do critério 1, e de 65,6 no grupo do critério 2.

Analisada individualmente mostrou aumento importante dos seus níveis em 23 RN (76,0%), cinco (21,7%) destes apresentaram lesões isquêmicas no eletrocardiograma (infarto), um (0,43%) evoluiu com EHI grave e três (1,3%) foram a óbito. Houve uma tendência estatística positiva entre níveis elevados de CK-MB e gravidade das crianças, como se pode observar nos três RN que foram a óbito.

Os trabalhos da literatura demonstram que RN com asfixia apresentam comprometimento de vários órgãos, sendo que Liu et al. (2006), observaram que as alterações cardíacas estavam relacionadas com o grau

de comprometimento cerebral, ou seja, com a EHI, e Primhak et al. em 1985 em seu estudo com 20 RN com asfixia observou necrose do miocárdio em quatro de cinco RN que foram a óbito, com elevação importante da CK-MB.

Martín-Ancel et al. (1995) observaram alterações dos níveis da enzima CK-MB em 29% dos RN asfixiados estudados por eles, enquanto Hankins et al. (2002) verificaram esta complicação em 78% de 46 RN com asfixia perinatal, sendo este valor semelhante ao encontrado na nossa casuística.

– Fígado

O fígado é um órgão afetado na presença de asfixia. Observa-se aumento dos níveis séricos de amônia devido a graus variados de insuficiência hepática (Dios, 2004; Karlsson et al., 2006). A lesão hepática pode evoluir para necrose parcial ou total do fígado.

Na pesquisa apresentada, as transaminases estavam acima dos níveis normais na maior parte dos RN sendo que os valores da transaminases glutâmica oxalacética (TGO) variaram de 25 a 1183 U/L com mediana de 98 U/L no grupo do critério 1 e de 83 U/L no grupo do critério 2, sem diferença estatística entre os dois grupos de critérios.

Em relação à transaminases glutâmica pirúvica (TGP), os níveis variaram de 5 a 857 (U/L), com mediana de 41 U/L nos RN do critério 1 e de 29 U/L nos do critério 2, sem diferença estatística entre os dois grupos.

Analizando caso a caso, observamos elevação anormal destas enzimas em 15 RN (50%), número que deve ser levado em consideração para sempre pesquisar a função deste órgão tão importante e com grande comprometimento.

Elevação das transaminases é sempre citada nos RN que sofreram asfixia perinatal e em geral, a maioria apresenta esta alteração.

Autores como Hankins et al. (2002) descreveram este aumento em 80% de 46 RN asfixiados enquanto Karlsson et al. (2006) observaram este distúrbio em 46,1% de 26 RN e mais recentemente Shah et al. (2006) em 86% de 130 RN com asfixia.

– Rins

A função renal costuma estar alterada nas crianças com asfixia as quais podem evoluir com insuficiência renal aguda e em muitas ocasiões a diálise peritoneal está indicada, para restabelecer a função e corrigir as alterações eletrolíticas decorrentes.

Observa-se inicialmente diminuição do débito urinário e elevação dos níveis de uréia e creatinina (Perlman, Tack, 1988). Tivemos oportunidade de dosar os níveis de creatinina nos RN da nossa casuística os quais variaram de 0,4 a 2,8 mg/dl com mediana de 1,2 mg/dl nos RN do grupo do critério 1 e de 0,9 mg/dl nos do critério 2. Analisando caso a caso observamos elevação anormal dos níveis de creatinina em 10 RN (33%), sendo que quatro (13%) apresentaram evolução para insuficiência renal aguda, e dois deles foram a óbito por encefalopatia grave.

Martín-Ancel et al. (1995) observaram alterações renais em 19% dos 72 RN com asfixia perinatal do seu estudo, enquanto Hankins et al. (2002) observaram alterações renais (oligúria e elevação da creatinina acima de 1 mg/dl) em 72% de 46 RN asfixiados.

Este valor também foi citado por Shah et al. (2004) em 130 RN, e Gupta et al. (2005) referiram que 47% de 70 RN com asfixia perinatal evoluíram com falência renal e necessidade de diálise peritoneal.

Observando a Tabela 6 verificamos que os valores de creatinina são sempre superiores nos RN do grupo do critério 1 que tiveram um grau maior de asfixia. Apesar de não haver significância estatística entre os dois grupos é possível afirmar que maior quanto o grau de asfixia maior o comprometimento orgânico.

Na casuística aqui apresentada houve uma tendência estatística positiva entre o aumento da enzima CK-MB e o grau de EHI, isto não se observou para as alterações renais ou hepáticas.

Quanto às alterações metabólicas (glicemia, cálcio, magnésio) ou eletrolíticas (sódio, potássio) comuns também nestes RN não foram observadas, pois no local do estudo é seguido protocolo para prevenir estas alterações.

Em relação à parte hematológica observamos que os níveis de hemoglobina variaram de 9,1 a 21,6 g% com mediana de 14,5 g% nos RN do critério 1 e de 14,2 g% nos RN do critério 2, sem diferença estatística entre os dois grupos. Não foi possível medir outros marcadores deste sistema.

Quando analisamos os RN examinados com a escala de Sarnat e Sarnat (1976), com o objetivo de avaliar o grau de comprometimento neurológico, verificamos que esta escala foi de grande utilidade, pois conseguiu cumprir seus objetivos e classificou os RN de acordo com três graus:

- Grau 1 ou leve: 7 RN do grupo do critério 2;
- Grau 2 ou moderado: 2 RN do grupo do critério 1 e 12 do grupo do critério 2;
- Grau 3 ou grave: 5 RN do critério 1 e 4 do grupo do critério 2.

Desta forma, podemos dizer que nos graus de Sarnat e Sarnat (1976), leve e moderado, houve uma maior proporção de RN do grupo do critério 2, enquanto no grave, a maior proporção foi de RN do grupo do critério 1, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

Estes achados nos permitem recomendar a utilização desta escala que a pesar de ser antiga e existir outras mais novas parece-nos, ainda, de grande utilidade.

Não se observaram diferenças quando relacionados os graus da escala de Sarnat e Sarnat (1976) com o gênero (feminino, masculino), e com o peso. Todavia, com o valor do Apgar no quinto minuto, pode-se observar que o grupo de grau 3 ou grave, apresentou mediana menor do que a dos outros dois grupos ($p = 0,018$), ou seja, enquanto mais de 85% dos RN do grupo grau 1 (leve) e grau 2 (moderado) apresentaram valor de Apgar no quinto minuto de vida entre 4 e 6, a maioria dos RN do grau 3 (grave) tinham estes valores entre 0 e 3, mostrando assim uma correlação entre os graus do Sarnat e Sarnat (1976) e o valor de Apgar no quinto minuto.

Não se encontraram diferenças significantes entre alterações gasométricas ou valores enzimáticos e os três graus da escala de Sarnat e Sarnat (1976), porém, observamos que quanto mais elevado o grau, menor foi o valor do bicarbonato e maior o do BE negativo.

No grau 1 ou leve a mediana de bicarbonato foi de 13,9 mEq/L, no grau 2 ou moderado foi de 12,1 mEq/L e no grau 3 ou grave este valor foi de 8,0 mEq/L.

Os valores da mediana do BE foram de -17,4 no grau 1 ou leve e de -18,8 no grau 3 ou grave. Parece-nos mais uma vez que quanto mais grave a acidose metabólica, pior o grau de comprometimento neurológico.

Em relação à evolução neurológica apresentada pelos pacientes, observamos que 14 (46,7%) crianças tiveram alta hospitalar sem seqüelas neurológicas ou de outro tipo, uma do grupo critério 1 (14,3%) e as outras 13 (56,5%) do grupo do critério 2.

Seqüelas foram observadas na alta hospitalar em 10 RN: quatro deles com síndrome convulsiva, um com dilatação ventricular, e cinco com EHI grave.

Ocorreram cinco óbitos nesta casuística, quatro RN (57,1%) pertenciam ao grupo do critério 1 e apenas um ao grupo do critério 2.

Como mostrado na Tabela 10, observou-se associação entre critério e evolução com $p = 0,020$, enquanto no grupo de RN do critério 2 houve uma maior proporção de alta sem seqüelas, no grupo 1 houve maior número de óbitos por EHI. Os RN com encefalopatia grave tiveram também alterações na ultrassonografia e tomografia de crânio.

Finer et al. em 1981 encontraram EHI em 35% de 89 RN de termo com asfixia e 17% de óbitos por essa causa. Levene et al. em 1985, observaram 25% de RN com EHI e 8,7% de óbitos e Funayama et al. (1991) em Ribeirão Preto analisaram 412 RN a termo com antecedentes de asfixia e observaram que 24,6% dos pacientes apresentavam encefalopatia grave e 11,5% foram a óbitos.

Desta forma os valores por nós encontrados estão dentro dos citados pelos autores acima, muito embora os estudos não possam ser comparados, pois os critérios utilizados não foram uniformes.

Vimos por todo o exposto, que a asfixia perinatal é um evento que pode ocorrer no nascimento, mesmo sem doenças maternas prévias, e uma vez instalada, a evolução é quase sempre grave com elevada mortalidade.

Neste sentido, acreditamos que é possível diminuir a prevalência de asfixia perinatal, e, conseqüentemente, a sua maior complicação que é a encefalopatia hipóxico-isquêmica, observando-se:

- uma educação médica e de enfermagem obstétrica e neonatal continuada, com cursos de obstetrícia e de reanimação neonatal renovados periodicamente;
- especialização da equipe médica e de enfermagem no atendimento a gestante e ao RN na sala de parto e na UTI neonatal.

Conclusões

- 1) A prevalência geral de asfixia nesta casuística foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo
 - Definida pelo critério 1 da AAP e do ACOG: 0,64 por 1000 nascimentos a termo.
 - Definida pelo critério 2 de Buonocore: 1,1 por 1000 nascimentos a termo.
- 2) A prevalência da encefalopatia hipóxico-isquêmica foi de 1,7 por 1000 nascimentos a termo.
- 3) Utilizando para o diagnóstico o critério 1 (parâmetros mais rigorosos), conseguimos incluir os RN que apresentavam sofrimento fetal intra-uterino, os com EHI grave classificada com o grau 3 de Sarnat e Sarnat, e, portanto os que apresentaram maior número de óbitos

No entanto com este critério deixamos de incluir a maior parte dos RN, nos quais a asfixia foi definida pelo critério 2 (parâmetros menos rigorosos). Estes RN evoluíram melhor, tiveram alta com menos complicações, na classificação de Sarnat e Sarnat, apresentaram grau 1 leve ou 2 moderado, todavia estas complicações estavam presentes e em alguns RN foram graves.

Desta forma sugerimos utilizar o critério 2 (menos rigoroso), pois com ele não deixaríamos de diagnosticar os RN com asfixia leve ou moderada, mas também aqueles que podem evoluir com EHI e seqüelas a longo prazo.

- 4) Não se constatou influência do tipo de parto e presença de asfixia, porém observou-se mais nascimentos por via vaginal no grupo de RN do critério 2 e mais parto cesáreo nos do critério 1.

- 5) Verificamos que ocorreram alterações enzimáticas com comprometimento cardíaco, renal e hepático, nos RN dos dois critérios, entretanto, a alteração que mostrou relação com a gravidade da EHI foram os níveis da enzima cardíaca CK-MB.

Anexo A

**HOSPITAL SANTA MARCELINA DO ITAIM PAULISTA OSS. E
HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome paciente/idade: _____

Responsável legal: _____

Registro e ou documento de identidade: Do paciente _____

Do responsável _____

Título do Projeto: INCIDÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS PORTADORES DE ASFIXIA PERINATAL CONSIDERANDO DOIS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E O TIPO DE ASSISTÊNCIA OBSTÉTRICA

Responsável pelo Projeto: Ana Cristina Silvestre da Cruz e Maria Esther Jurfest Ceccon

Avaliação prévia do risco para o paciente: (x) Sem risco

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que em ____/____/____ concordei que meu filho participasse como paciente do projeto de pesquisa acima referido. O médico me explicou o seguinte:

- 1) O estudo implica em que meu filho se submeta a exames laboratoriais, radiológicos e tratamentos devidamente planejados, cujos eventuais riscos me foram explicados.
- 2) Meu filho não é obrigado a continuar participando do projeto e pode, a qualquer momento, sair do mesmo, sem que isso leve que ele deixe de ser tratado como os demais pacientes assistidos no Hospital.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do Responsável

Assinatura do Médico que obteve o Consentimento
(Nome, CRM, Carimbo)

Anexo B

Encefalopata Hipóxico-Isquêmica em Recém-Nascidos Portadores de Asfixia Perinatal

Ana Cristina Silvestre da Cruz

INFORMAÇÕES GERAIS	
Número: _____	Registro Hospitalar: _____
Grupo:	
☐ Asfixia – critério 1	
☐ Asfixia – critério 2	
- MÃE: Registro: _____	
Idade: [] [] []	
Escolaridade:	
☐ Analfabeto, ☐ 1º grau incompleto, ☐ 1º grau completo, ☐ 2º grau completo, ☐ superior completo	
- PAI:	
Idade: [] [] []	
Escolaridade:	
☐ Analfabeto, ☐ 1º grau incompleto, ☐ 1º grau completo, ☐ 2º grau completo, ☐ superior completo	
Renda Familiar: [] [] [] [] [] salários mínimos (colocar em fração de salários mínimos – R\$ 270,00)	
Estado Matrimonial: ☐ solteira, ☐ união consensual, ☐ casada, ☐ separada, ☐ viúva	
Nº Gestações: [] [] [], Paridade: [] [] [], Nº Abortos: [] [] [], Nº Filhos Vivos: [] [] []	
Pré-Natal: ☐ Não Fez, Nº de Consultas [] [] []	
Complicações: ☐ Sem complicações;	
☐ Leucorréia, ☐ ITU, ☐ DEHG, ☐ DST – Qual: _____	
☐ DM, ☐ Drogas – Quais: _____	
☐ Outras: _____	
- PARTO	
Data do Parto: ____/____/____	
Tipo de parto: ☐ Normal sem episiotomia, ☐ Normal com episiotomia, ☐ Fórceps, ☐ Cesariana	
Tempo de ruptura das membranas: ☐ Até 18 horas, ☐ > 18 horas, [] [] [], [] horas (colocar o tempo informado)	
☐ Sofrimento fetal: Especificar: _____	
- RECÊM NASCIDO	
Peso Gestacional (em gramas): [] [] [] [] [] Registro Hospitalar: _____	
Sexo: ☐ Masculino, ☐ Feminino – Idade Gestacional (Capurro): [] [] [] semanas	
Apgar do primeiro minuto: [] [] [] quinto minuto: [] [] []	
Complicações:	
☐ Nenhuma ☐ Hipotermia, ☐ Apnéia, ☐ Convulsão,	
☐ Infecção Neonatal, ☐ Oxigenioterapia - tempo em dias [] [] []	
☐ Ventilação Mecânica - tempo em dias [] [] [] dias	
- AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DO RECÊM NASCIDO	
Sarnat: ☐ Estágio 1, ☐ Estágio 2, ☐ Estágio 3	US Crânio: _____
- EXAMES	Tomografia de crânio: _____
Gasometria do cordão:	
[] [] [] pH,	
[] [] [] [] [] paCO ₂ ,	
[] [] [] [] [] HCO ₃ ,	
[] [] [] [] [] BE	
Outros	
[] [] [] [] [] TGO,	[] [] [] [] [] K
[] [] [] [] [] TGP,	[] [] [] [] [] Na
[] [] [] [] [] Uréia,	[] [] [] [] [] Mg
[] [] [] [] [] Creatinina	[] [] [] [] [] Ca
[] [] [] [] [] CK-MB	[] [] [] [] [] Glicemia
[] [] [] [] [] Hemoglobina	
[] [] [] [] [] Hematócrito	

Anexo C – Tabela de dados gerais dos pacientes

Nº RG	Nº caso	Tipo parto	Indicação	Paridade	Gestações	Idade materna	Pré-natal	Escolaridade	Peso (gramas)	Idade gestacional (Capurro)	Sexo	Apgar primeiro minuto	Apgar quinto minuto	Critério	pH cordão	pCO ²	HCO ₃ cordão	BE	CK-MB	TGO	TGP	Creatina	Hemo-globina	Hema-tócrito	Sarnat	Desfecho
3356/04	1	normal	TP	0	1	21	3	1º completo	2800	41	M	2	5	2	7,28	14,4	6,6	-17,4	429,0	45	42	1,0	13,3	40	3	alta com seqüela grave (EHI)
6308/04	2	normal	TP	1	2	24	7	1º completo	2800	40	M	2	5	2	6,93	82,8	16,7	-16,9	46,0	202	73	1,4	13,8	38,7	1	alta sem seqüelas
6860/04	3	cesáreo	prolapso cordão	1	2	25	5	1º incompleto	3355	41	M	0	3	1	6,99	28,0	6,5	-23,9	67,0	98	41	1,2	15,1	46,2	3	óbito por (EHI)
53576/04	4	cesáreo	mecônio	0	2	23	6	1º incompleto	4080	40	M	3	5	2	6,91	90,4	17,4	-17,4	73,0	118	50	1,2	16,1	49,6	1	alta sem seqüelas
7635/04	5	cesáreo	SF	1	3	23	6	1º incompleto	3665	39	M	1	2	1	7,19	42,0	15,4	-12,2	62,0	299	141	2,2	12,2	36,8	2	alta com seqüela síndrome convulsiva
126565	6	fórceps	SF	0	1	21	9	2º completo	3740	40	M	1	5	2	7,14	30,8	11,8	-16,2	626,0	86	158	0,9	11,3	35,3	2	alta sem seqüelas
139120	7	normal	TP	0	2	16	10	2º completo	3285	40	F	2	5	2	7,23	34,4	13,9	-12,5	1022,0	304	60	0,4	15,6	44,7	3	óbito por (EHI)
140238	8	normal	TP	3	4	35	5	1º incompleto	3055	38	M	0	4	2	7,09	60,3	17,8	-12,2	259,0	163	177	0,8	11,8	36,4	2	alta com seqüela síndrome convulsiva
33904	9	fórceps	TP	1	2	34	8	2º completo	3165	40	M	1	5	2	6,97	21,5	16,3	-16,4	62,0	52	11	1,2	14,0	41,0	1	alta sem seqüelas
328286	10	normal	TP	1	2	30	6	1º completo	3420	39	M	1	5	2	6,69	118,5	13,5	-25,5	7,6	84	29	0,8	15,6	47,2	1	alta sem seqüelas
460830	11	normal	TP	1	1	31	3	1º incompleto	4100	40	M	0	6	2	7,00	52,2	12,3	-19,0	66,1	51	11	1,0	14,4	44,7	2	alta sem seqüelas
477569	12	natural	TP	3	5	37	8	1º incompleto	2920	39	M	1	6	2	6,98	61,0	13,9	-18,7	13,4	42	24	0,6	18,0	56,6	1	alta sem seqüelas
500570	13	normal	TP	#	#	27	8	1º completo	3580	39	M	6	6	2	7,35	20	11,3	-12,2	115,5	135	28	0,5	12,3	36,9	2	alta com seqüela síndrome convulsiva
512291	14	normal	TP	1	2	23	10	2º completo	3655	41	M	2	5	2	6,87	80,8	14,4	-20,2	14,0	69	36	0,8	14,2	42,0	2	alta com seqüela síndrome convulsiva
557057	15	normal	TP	0	1	21	5	...	2950	39	M	3	5	2	6,97	41,9	9,2	-22,0	122,0	170	111	...	13,2	38,2	1	alta sem seqüelas
585449	16	normal	TP	0	1	23	10	superior	3760	39	M	2	6	2	7,42	23,0	14,8	-7,6	25,0	83	27	0,8	13,9	41,9	2	alta com seqüela grave (EHI)
691229	17	normal	TP	0	1	20	10	2º completo	2970	40	F	2	6	2	7,08	43,9	12,6	-17,1	28,0	150	115	0,7	16,0	49,0	2	alta sem seqüelas
692473	18	normal	SF	1	3	26	6	2º incompleto	3130	40	M	3	4	2	7,25	22,7	11,3	-14,1	28,0	72	21	0,5	15,5	47,0	3	alta com seqüela grave (EHI)
709103	19	normal	TP	0	1	19	7	...	2525	40	F	2	4	2	7,14	34,0	11,3	-16,7	63,0	64	25	0,6	15,4	46,9	2	alta com seqüela grave (EHI)
700611	20	cesáreo	SF	1	2	22	9	1º completo	4580	40	M	1	3	1	7,18	38,7	14,0	-13,6	84,0	58	50	0,8	14,5	44,0	3	(EHI)
800312	21	normal	mecônio	0	1	19	8	2º completo	3460	40	M	3	6	2	6,73	35,7	4,5	-31,5	105,0	54	20	1,1	15,2	47,0	2	alta sem seqüelas
840419	22	normal	mecônio	...	...	34	6	1º incompleto	3940	39	F	2	5	2	6,80	30,3	5,1	-29,6	...	1183	857	1,4	16,9	51,1	2	alta sem seqüelas
37241	23	cesáreo	prolapso cordão	1	2	19	6	1º incompleto	3315	40	M	1	4	2	7,30	24,4	11,6	-12,8	41,0	67	21	0,7	14,8	43,4	2	alta sem seqüelas
1010573	24	fórceps	expulsivo prolongado	1	2	26	7	1º completo	3320	38	F	0	1	1	7,15	23,0	8,0	-18,8	1213,0	64	27	2,6	17,9	53,0	3	óbito por (EHI)
1014734	25	fórceps	mecônio	0	1	25	6	1º incompleto	3770	41	M	3	5	2	7,04	58,8	15,2	-15,8	127,0	48	13	2,8	14,1	41,9	2	alta sem seqüelas
1014824	26	cesáreo	SF	0	1	28	4	1º completo	3225	41	F	1	0	1	6,95	16,2	3,4	-27,2	1296,0	324	168	2,5	14,3	41,0	3	óbito por (EHI)
1027149	27	cesáreo	bradicardia fetal	0	1	18	4	2º completo	2535	37	M	2	6	2	7,32	18,6	9,4	-14,9	2676,0	225	98	1,0	9,1	24,8	1	alta com seqüela dilatação ventricular
1065704	28	normal	TP	0	1	26	0	1º incompleto	2355	39	F	1	3	1	6,87	68,0	11,9	-23,3	218,0	25	5	0,4	21,6	65,8	2	alta sem seqüelas
1093048	29	normal	Taquissistolia	0	1	18	9	2º incompleto	3030	40	M	1	5	2	7,25	8,9	3,8	-20,2	65,0	70	10	1,2	14,1	44,2	3	internada com seqüela grave (EHI)
1099456	30	normal	5 circulares de cordão	0	1	23	9	2º completo	2880	39	M	1	3	1	6,68	121,0	13,5	-24,5	422,0	168	34	0,7	12,4	35,4	3	alta com seqüela grave (EHI)

Sem Dados

Referências

ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetric Practice. Fetal distress and birth asphyxia. *Int J Gynecol Obstet*. 1994;45:302.

Adams-Chapman I, Stoll BJ. Nervous system disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p.713-22.

Airede AL, Weerasinghe HD. Birth asphyxia: a review. *East Afr Med J*. 1994;72:252-7.

Almeida MF, Jorge MHPM. Small for gestational age: risk factor for neonatal mortality. *Rev Saúde Pública*. 1998;32:217-24.

Altman DI, Young RSK, Yagel SK. Effects of dexamethasone in hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat. *Biol Neonate*. 1984;46:149-56.

Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1 β , IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2006;28:178-82.

Amato M, Donati F. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4:203-9.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260-7.

Ayres, MC. *Asfixia perinatal em Aracaju-SE: prevalência e fatores associados* [dissertação]. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe; 2005.

Azzopardi D, Guarino I, Brayshaw C, Cowan F, Price-Williams D, Edwards AD, Acolet D. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. *Early Hum Dev.* 1999;55:113-23.

Barks JDE, Post M, Tuor UI. Dexamethasone prevents hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res.* 1991;29:558-63.

Barks JDE. Current controversies in hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:30-4.

Barros AJD, Santos IS, Victoria CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, Matijasevich A, Bertoldi AD, Barros FC. The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Rev Saúde Pública.* 2006;40:402-13.

Batista AL, Ariosa JM, Sánchez JRC. Apgar bajo al nacer y eventos del parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2004;30. Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin01104.htm.

Battin MR, Maalouf EF, Counsell SJ, Herlihy AH, Rutherford MA, Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. *Pediatrics.* 1998;101:957-62.

Benders MJNL, Bos AF, Rademaker CMA, Rijken M, Torrance HL, Groenendaal F. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2006;91:63-5.

Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med.* 2000;28:261-85.

Bona E, Hagberg H, Loberg EM, Bågenholm R, Thoresen M. Protective Effects of Moderate Hypothermia after Neonatal Hypoxia-Ischemia: Short- and Long-Term Outcome. *Pediatr Res.* 1998;43:738-45.

Brito ASJ, Carvalho ABR, Ferrari LL, Wanderley E, Andrade JA. Encefalopatia hipóxico-isquêmica grave em recém-nascidos de termo: incidência e evolução clínica. *Pediatrics* (São Paulo). 1993;15:18-20.

Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, Bracci R. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res*. 2002;52:46-9.

Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*. 1993;20:287-304.

Cartlidge PHT, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evolution of perinatal mortality rates. *Lancet*. 1995;346:486-8.

Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med*. 2001;344:467-71.

De Lee JB. Asphyxia neonatorum: causation and treatment. Chicago: Neonatology on the Web: De Lee. 1897. Available: <http://www.neonatology.org/classcs/delee2.html>.

Dell'Anna E, Chen Y, Engidawork E, Anderson K, Lubec G, Luthman J, Herrera-Marschitz M. Delayed neuronal death following perinatal asphyxia in rat. *Exp Brain Res*. 1997;115:105-15.

Dios JG. Alteración de las transaminasas en el recién nacido a término asfíctico: ¿Es un buen marcador neurológico? *Rev Neurol*. 2004;38:299-300.

Du Plessis AJ, Johnston MV. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Clin Perinatol*. 1997;24:627-53.

Edwards AD, Azzopardi DV. Perinatal hypoxia-ischemia and brain injury. *Pediatr Res*. 2000;47:431-2.

Engidawork E, Chen Y, Dell'Anna E, Goiny M, Lubec G, Ungerstedt U, Andersson K, Herrera-Marschitz M. Effect of asphyxia on systemic and intracerebral pH and glycolysis metabolism in the rat. *Exp Neurol*. 1997;145(2Pt 1):390-6.

Ezgü FS, Atalay Y, Gücüyener K, Tunç S, Koç E, Ergenekon E, Tıraş U. Neuron-specific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns. *J Child Neurol*. 2002;17:824-29.

Ficher TK, Lima D, Rosa R, Osório D, Boing AF. Mortalidade infantil no Brasil: série histórica entre 1994-2004 e associação com indicadores socioeconômicos em municípios de médio e grande porte. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2007;40:559-66.

Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr*. 1981;98:112-7.

Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 1998;82:240-9.

Funayama CAR, Gonçalves AL, Ribeiro MVLM, Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal: aspectos epidemiológicos. *J Pediatr*. 1991;67:371-4.

Fundação do Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). SP demográfico. Mortalidade infantil no estado de São Paulo em 2006. 2007. Disponível em: http://www.seade.gov.br/produtos/spdemog/ago2007/spdemog_agosto07.pdf.

Gilstrap III LC, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:825-30.

Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, Bancalari E. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: randomized controlled trial. *J Pediatr*. 1986;109:851-6.

Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998;102(4 Pt 1):885-92.

Gunn AJ, Mydlar T, Bennet L, Faull RL, Gorter S, Cook C, Johnston BM, Gluckman PD. The neuroprotective actions of calcium channel antagonist, flunarizine, in the infant rat. *Pediatr Res*. 1989;25:573-6.

Gunn AJ, Wyatt JS, Whittelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2008;152:55-8.

Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr*. 2005;42:928-33.

Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Hook JWV, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):688-91.

Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Obstet Gynecol*. 1999;84:155-72.

Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winblad B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr*. 2006;95:1405-11.

Keeling JW, MacGillivray I, Golding J, Wigglesworth J, Berry J, Dunn PM. Classification of perinatal death. *Arch Dis Child*. 1989;64:1345-51.

Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F49-F52.

Korst LM, Phelan JP, Wang YM, Martin GI, Ahn MO. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 1999;8:101-6.

Lansky S, França E, Leal MC. Avoidable perinatal deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 1999. Rio de Janeiro: *Cad Saúde Pública*. 2002a;36:759-72.

Lansky S, França E, Leal MC. Perinatal mortality and evitability: a review. Rio de Janeiro: *Rev Saúde Pública*. 2002b;18:1389-400.

Laurenti R. Infant mortality in the United States, Sweden and the State of São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 1987;21:28-73.

Laurenti R, Buchalla CM, Costa ML. A study of perinatal morbidity and mortality in maternity-hospitals. *Rev Saúde Pública*. 1984;18:436-47.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. *Lancet*. 2005;365:891-900.

Leal MC, Szwarcwald CL. Progress of neonatal mortality in a metropolitan area of Southeastern Brazil from 1979 to 1993. 1- Analysis by age-group according to area of residence. *Rev Saúde Pública*. 1996;30:403-12.

Levene ML, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev*. 1985;11:21-6.

Little, WJ. On The influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially relation to deformities. 1861. Available from: <http://www.neonatology.org/classics/delee2.html>.

Liu J, Li J, Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr.* 2006;53:44-7.

Lorenzi DRSD, Tanaka ACA, Bozzeti MC, Ribas FE, Weissheimer L. A natimortalidade como indicador de saúde perinatal. *Cad Saúde Pública.* 2001;17:141-6.

Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in term fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1235-40.

Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *Can J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30:276-86.

MacLennan A. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 2000;40:13-21.

Maranhão AGK. Situação de saúde da criança no Brasil. Ministério da Saúde. 2001. Disponível em: http://saudedacrianca.org.br/cis/indic/situacao_de_saude_da_crianca_de_risco_no_brasil.pdf.

Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104:1082-8.

Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37:473-84.

Martín-Ancel A, García-Alix A, Cabañas FGF, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127:786-93.

Mayer MMM. *Evolução e perspectiva da mortalidade infantil no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE Diretoria de Pesquisas Departamento de População e Indicadores Sociais; 1999.

Menezes AMB, Victora CG, Barros FC, Albernaz E, Menezes FS, Jannke HA, Alves C, Rocha c. Mortalidade infantil em duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendências e diferenciais. *Cad Saúde Publ*. 1996;12(Supl 1):79-86.

Milson I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:909-17.

Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br-Principal>.

Molteno C, Lachman P. The aetiology of learning disability in preschool children with special reference to preventability. *Ann Trop Paediatr*. 1996; 16:141-8.

Monteiro CA. *O significado da evolução do coeficiente de mortalidade infantil no município de São Paulo de 1950 a 1979*. In: Associação Brasileira de Estudos Populacionais. Anais do 3o Encontro Nacional de Estudos Populacionais. s.l, Associação Brasileira de Estudos Populacionais. 1982. p.326-30.

Morikawa E, Moskowitz MA, Huang Z, Yoshida T, Irikura K, Dalkara T. L-Arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. *Stroke*. 1994;25:429-35.

Núñez AR, Sanches, JMB, Millán EP. Factores maternos que influyen em la depresión neonatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2003;1(29). Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin02103.htm.

Otamiri T, Sweden L. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1989;105:593-7.

Palmer C, Vannucci RC. Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia. *Clin Perinatol.* 1993;20:411-32.

Pedrosa LDCO, Sarinho SW, Ordonha MAR. Neonatal death; why and how to inform? *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2005;5:411-8.

Peller S. Mortality, past and future. *Population Studies.* 1948;1:405-56.

Pereira DN, Procianoy RS, Zatti H, Schlabendorff M. Manifestações clínicas em recém-nascidos a termo com diferentes graus de acidemia no sangue de cordão umbilical. *J Pediatr* 1999;75:199-200.

Pereira DN, Rocha VLL, Procianoy RS, Azeredo RCM, Kersting D, Cardozo A, Lubianca JN. Evaluation of umbilical cord pH and its relationship with Apgar score in term newborn infants. *J Pediatr.* 1996;72:1390-142.

Perlman JM. Systemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia: relevance to long-term neurologic outcome. *Clin Perinatol.* 1989;16:475-84.

Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurologic outcome. *J Pediatr.* 1988;113:875-9.

Ponisio R, Bertolotti J, Unchalo F. Encefalopatia hipoxica isquemica neonatal ¿Cual es el metodo diagnostico de eleccion? *Medicina Infantil.* 2001;8:36-41.

Primhak RA, Jedeikin R, Ellis G, Makela SK, Gillan JE, Swyer PR, Rowe RD. Myocardial ischaemia in asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74:595-600.

Procianoy RS, Silveira RC. Hypoxic-ischemic syndrome. *J Pediatr* . 2001;77: S63-S70.

Ribeiro JAAB, Felice TD. Dados epidemiológicos sobre anóxia neonatal em um hospital público de Dourados, MS, Brasil. *Reabilitar*. 2005;26:42-50.

Ribeiro VS, Silva AAM. Neonatal mortality trends in São Luís, Maranhão, Brazil, from 1979 to 1996. *Cad Saúde Pública*. 2000;16:429-38.

Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. The perinatal mortality rate as an indicator of quality of care in international comparisons. *Medical Care*. 1998;36:54-66.

Rodrigues FPM. Asfixia perinatal- aspectos fisiológicos e terapêuticos atuais. *Pediatrica Moderna*. 1999;35. Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id_materia=716

Rosenfeld WN, Davis JM, Parton L, Richter SE, Price A, Flaster E, Kassem N. Safety and pharmacokinetics of recombinant human superoxide dismutase administered intracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996;97(6 Pt 1):811-7.

Rufo-Campos M, Palencia-Luaces R. Encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido a término. Recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas. *Rev Neurol*. 2000;31:617-23.

Ruth VJ. Prognostic value of creatine kinase BB-isoenzyme in high risk newborn infants. *Arch Dis Child*. 1989;64:563-8.

Rutherford MA, Ward P, Malamateniou C. Advanced MR Techniques in the term-born neonate with perinatal brain injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:445-60.

Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG, Fishman AP, Perrin EB. Measuring the quality of medical care: revision of tables of indexes. *N Engl J Med*. 1977;297:508.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.

Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F52-F55.

Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial hypoxia-ischemic encephalopathy in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:729-36.

Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol*. 2004;24:16-20.

Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1999;88:647-50.

Silverman F, Suidan J, Wasserman J, Antoine C, Young BK. The Apgar score: is it enough? *Obstet Gynecol*. 1985; 66:331-5.

Singh GK, Yu SM. Infant Mortality in the United States: trends, differentials, and projections, 1950 through 2010. *Am J Public Health*. 1995; 85:957-64.

Souza FM. *Fatores associados à asfixia perinatal no Brasil* [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Fernandes Figueira-Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Turnbull AC, Molloy PM, Gu W, Stirrat GM. Do Apgar scores indicate asphyxia. *Lancet*. 1982;27:494-6.

Szwarcwald CL, Leal MC, Jourdan AMF. Mortalidade infantil: o custo social do desenvolvimento brasileiro. In: Leal MC, Sabrosas PC, Rodriguez RH, Buss PM. *Saúde, ambiente e desenvolvimento: processos e consequências sobre as condições de vida*. São Paulo: Hucitec-Abrasco; 1992. p.251-78.

Taucher SE, Jofré CI. Mortalidad infantil en Chile: el gran descenso. *Rev Med Chile*. 1997;125:1225-35.

Thoresen M, Bågenholm, Loberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. *Arch Dis Child*. 1996;74:3-9.

Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:600-5.

Van Rooij LGM, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005;90:245-51.

Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Bruckacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*. 1995;95:868-74.

Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.217-394.

Wallace HM, Hong JW, Ericson A. Comparison of infant mortality in the United States and Sweden. *J Trop Pediatr*. 1985;31:223-28.

Wayenberg JL. Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18: 381-5.

Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:1054-63.

Westmark KD, Barkovich AJ, Sola A, Ferriero D, Partridge JC. Patterns and implications of MR contrast enhancement in perinatal asphyxia: a preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:685-92.

Wigglesworth JS. monitoring perinatal mortality: a pathophysiological approach. *Lancet.* 1980;2:684-86.

World Health Organization. *Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates.* Geneva: WHO; 2006.

Yager JY, Brucklacher RM, Mulsce DJ, Vannucci RC. Cerebral oxidative metabolism during hypothermia and circulatory arrest in newborn dogs. *Pediatr Res.* 1992;32:547-52.

Zahr LKB, Purdy I. Brain. *J Perinat Neonat Nurs.* 2006;20:163-75.