Nadia Sandra Orozco-Vargas

**Marcadores prognósticos de evolução
neonatal de recém-nascidos de termo
portadores de asfixia perinatal**

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

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof. Dra. Maria Esther Jurfest
Rivero Ceccon

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Orozco-Vargas, Nadia Sandra

Marcadores prognósticos de evolução neonatal de recém-nascidos de termo portadores de asfixia perinatal / Nadia Sandra Orozco-Vargas. -- São Paulo, 2012.

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

Orientadora: Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon.

Descritores: 1.Asfixia 2.Recém-nascido 3.Evolução clínica
4.Ultrassonografia 5.Marcadores biológicos

USP/FM/DBD-017/12

Dedicatória

A Deus, nosso amado Pai, que inspira meu viver e guia meu caminhar.

A todos os recém-nascidos e seus pais, que anonimamente, participaram desta pesquisa e compartilharam a experiência única de gerar uma nova vida.

Aos meus tesouros e adoráveis filhos Dayita e Johan, pela motivação em viver, crescer e persistir sem esmorecer.

Ao meu esposo José Antônio, pela confiança, carinho e companheirismo dispensados nos momentos mais alegres e mais difíceis de nossas vidas.

Aos meus amados pais Felix e Delia, in memoriam, pelo amor incondicional que sempre me dispensaram dos quais me orgulho e sempre me lembro com um sorriso no rosto.

A minha amada mãe Maura pela vida, grande amor, dedicação e estímulo em todo momento, um presente de Deus na minha vida.

Ao meu pai Ismael pelo exemplo de perseverança e de vida.

As minhas amadas tias Eva e Betty, pelo amor e apoio através do tempo e da distância.

Aos meus queridos irmãos Gustavo, Martin, Carito, Emanuel e Gary, que são minha inspiração.

Ao anjo da minha vida, minha adorada Mel.

Ao meu sogro Carlos, in memoriam, o homem mais digno e bondoso que já conheci.

A minha sogra Hortência, cunhados e sobrinhos pela constante alegria e apoio.

A toda minha família... vocês são os pilares de minha vitória, os meus ombros consoladores....dedico esta vitória a vocês.

Agradecimento Especial

A Prof. Dra. Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon orientadora deste estudo, competente e incansável, por todo o amparo pessoal e técnico, pelo acolhimento, paciência, amizade, apoio e confiança que me tem dispensado durante esta trajetória, pelas sabias palavras e ensinamentos que me fizeram crescer pessoal e profissionalmente.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus, criador de todas as coisas, pela saúde e por sempre me conduzir e sustentar em todas as fases de minha vida e por nunca me deixar só nos momentos de dificuldade e fraqueza.

A Dra. Teresa Lopes de Oliveira Uras, coordenadora da UTI Neonatal Interna e Externa do Hospital Santa Helena, pelo apoio incondicional, motivação, companheirismo e por me auxiliar em todas as fases de esta pesquisa.

A toda a equipe médica da UTI neonatal Interna do Berçário do Hospital Santa Helena, local do presente estudo, pelo apoio e ajuda na coleta de dados.

A toda a equipe de enfermeiras, auxiliares e funcionários do Centro Obstétrico e da UTI Neonatal Interna do Hospital Santa Helena pelo apoio e por me auxiliar na coleta de dados e entre elas especialmente às minhas amigas: Maria de Lourdes Alves Limeira, Gabriela De Oliveira Rocha e Rosangela do plantão noturno.

Ao Prof. Werther Brunow de Carvalho, presidente da Comissão de Pós-Graduação do Instituto da Criança e Titular da Disciplina de Neonatologia e Cuidados Intensivos, pelas valiosas sugestões em relação a esta pesquisa.

Ao Dr. Mario Cicero Falcão, pela revisão da Língua Portuguesa e pelo apoio contínuo.

A toda a equipe médica da UCINE (Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança HCFMUSP) em especial a Dra. Renata Amato Vieira por todos os conselhos, apoio e amizade.

A Dra. Valdenice Tuma Kalil, pela amizade, incentivo e apoio, desde o início de minhas atividades profissionais.

Ao Dr. Daniel Katayama professor e amigo quem me deu grande apoio e incentivo desde o início da minha trajetória no Instituto da Criança.

Ao Dr. Toshio Matsumoto e a toda a equipe médica da UTI do Hospital Menino Jesus, por reforçar a importância deste projeto e me apoiar sempre.

A amiga Adriana Sanudo, pela inestimável assessoria estatística, na interpretação dos números e pelo apoio na montagem do banco de dados.

A Mariza Kazue Umetzu Yoshikawa, pelo valioso auxílio nas referências bibliográficas e pelos conselhos em todas as fases desta pesquisa.

Ao Nivaldo e Milene, pelas mensagens de apoio e amizade durante esta trajetória e pela ajuda imensa na reta final.

A Rosângela Fernandes de Souza, pela preciosa ajuda na formatação da tese.

A todos os Professores das Disciplinas da Pós-graduação, pelos momentos de aprendizado e discussões técnico-científicas que muito enriqueceram meu conhecimento.

Ao Prof. José Lauro Araújo Ramos pelos ensinamentos, amizade, apoio e pela sua importância na formação de tantas gerações de pediatras, sinto-me honrada de ter sido discípula deste ícone da Neonatologia Brasileira.

A Dra. Eliana Zlochevsky e família pelo grande carinho e acolhimento, obrigada por ser minha segunda família e por estar do meu lado sempre.

Aos meus amigos por acreditar nos meus sonhos e sempre estar dispostos a compartilhar ideias.

A todos que direta ou indiretamente, contribuíram para que este estudo fosse realizado...muito obrigada!!!!

Normalização adotada

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

- Referências: adaptadas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
- Universidade São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação: 2011.
- Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1. Introdução.....	2
1.1. Aspectos Epidemiológicos.....	2
1.2. Definição de Asfixia Perinatal.....	5
1.3. Fisiopatologia da Asfixia Perinatal.....	6
1.3.1. Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica.....	6
1.4. Fatores de Risco para Asfixia Neonatal.....	7
1.4.1. Quadro Clínico.....	10
1.5. Diagnóstico da Asfixia Perinatal.....	12
1.5.1. Clínico.....	12
1.5.2. Laboratorial.....	13
1.6. Prevenção da Asfixia Perinatal.....	21
1.6.1. Abordagem do Recém-Nascido na Sala de Parto.....	21
1.7. Tratamento da Asfixia Perinatal.....	26
1.7.1. Novas Terapêuticas.....	26
1.7.2. Novas Perspectivas Terapêuticas.....	27
1.7.3. Outros Mecanismos de Neuroproteção.....	30
2. Justificativa.....	35
3. Hipótese.....	37
4. Objetivos..	39
4.1. Gerais.....	39
4.2. Específicos.....	39
5. Métodos...	41
5.1. Local do Estudo.....	41
5.2. Tamanho da Amostra.....	41
5.3. Critérios de Inclusão.....	42
5.4. Critérios de Exclusão.....	42
5.5. Tipo de Estudo.....	42
5.6. Métodos.....	43
5.6.1. Marcadores sanguíneos.....	43
5.6.2. Exame Clínico Neurológico Utilizando o Escore de Sarnat e Sarnat (1976).....	44
5.6.3. Ultrassonografia de Crânio.....	45
5.7. Registros.....	47
6. Análise Estatística.....	50
7. Resultados.....	53
7.1. Curva ROC.....	66
8. Discussão.....	69
9. Conclusões.....	84
8. Referências Bibliográficas.....	87
Anexos	

Lista de Abreviaturas

AAP: Academia Americana de Pediatria

ACA: artéria cerebral anterior

ACOG: Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia

ATP: adenosina trifosfato

AUC: área sob a curva

BA: artéria basilar

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CK-MB: Creatina quinase isoenzima Fração MB

DBP: displasia broncopulmonar

DHL: Lactato Dehidrogenase

ECG: eletrocardiograma

ECN: enterocolite necrosante

EEG: eletroencefalograma

EHI: encefalopatia hipóxico-isquêmica

ILCOR: International Liaison Committee on Resuscitation

LCR: líquido cefalorraquidiano

MAP2: micro túbulo tipo 2

MDA: ácido malonaldehído

Mg: magnésio

MGDs: Millennium Development Goals

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NSE: Enolase Neuronal Especifica

NV: nascidos vivos

OPAS: Organização Pan-americana da Saúde

PS100: Proteína S-100

RI: índice de resistência

RM: ressonância magnética

RN: recém-nascidos

ROC: Receiver Operating Characteristics

SPECT: tomografia computadorizada realizada com emissão de fótons

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TGO: Transaminasa Glutâmica Oxalacética

TGP: Transaminasa Glutâmica Pirúvica

TM: trombomodulina plasmática

TOBY: Treatment of Perinatal Asphyxial Encephalopathy

USG: ultrassonografia

UTI: unidade de terapia intensiva

VPP: ventilação com pressão positiva

Resumo

Orozco-Vargas NS. Marcadores prognósticos de evolução neonatal de recém-nascidos de termo portadores de asfixia perinatal [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

A asfixia perinatal e sua mais grave complicação, a encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) são causas de elevada mortalidade e de sequelas neurológicas no recém-nascido (RN). Evidências de comprometimento cerebral podem ser detectadas logo na primeira semana de vida e o diagnóstico precoce é de grande importância para o tratamento e seguimento. OBJETIVOS: Verificar a prevalência de asfixia perinatal e de EHI; analisar a utilidade de quatro marcadores sanguíneos: transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), desidrogenase láctica (DHL) e Creatina Quinase MB (CK-MB) coletados ao nascimento, com 24 e 72 horas de vida, como sinalizadores de lesões cerebrais nos RN asfixiados; identificar a presença de alterações neurológicas clínicas pelo Escore de Sarnat e Sarnat (1976) com 24 e 72 horas e com 28 dias de vida e identificar e descrever a presença de lesões cerebrais detectadas pela ultrassonografia de crânio com 24 e 72 horas e com 28 dias de vida. MÉTODO: Estudo de coorte prospectivo no qual foram incluídos RN de termo que apresentaram asfixia perinatal pelo critério de Buonocore (presença ao nascimento de pelo menos dois das seguintes condições clínico-laboratoriais: acidose metabólica com níveis de pH $\leq 7,20$, Boletim de Apgar no quinto minuto de vida < 6 , necessidade de fração inspirada de oxigênio $\geq 0,40$ para manter uma saturação de oxigênio de 86%). Para realização do pH e dos marcadores bioquímicos foi coletado sangue logo ao nascimento, com 24 e 72 horas de vida. O exame clínico segundo critérios de Sarnat e Sarnat foi realizado com 24 e 72 horas e com 28 dias de vida e a ultrassonografia de crânio nos mesmos momentos. RESULTADOS: De 2.989 nascidos vivos durante o período do estudo, 28 recém-nascidos apresentaram asfixia perinatal (1% do total de nascimentos)

e a EHI foi evidenciada em 21,42%. A enzima CK-MB se mostrou um bom marcador de asfixia, pois todos os valores foram superiores a 5,10 ng/ml, e se correlacionaram positivamente com as alterações apresentadas no exame clínico de Sarnat e com a ultrassonografia transfontanela. Os valores das outras enzimas como TGO (24h), TGO e TGP (72h) também se correlacionaram positivamente com as alterações ultrassonográficas as quais mostraram alteração em 3,5% dos pacientes com 24 horas de vida, 25% com 72 horas e 28,6% com 28 dias. A ultrassonografia de crânio com 28 dias mostrou aumento estatisticamente significativo, no percentual de resultados anormais quando comparado com o observado com 24h ($p=0,039$), apesar dos estágios de Sarnat terem melhorado, com maior número de pacientes com estágio I no decorrer dos 28 dias. CONCLUSOES: A prevalência de asfixia perinatal e da EHI estão dentro da faixa citada na literatura. O melhor marcador bioquímico nesta casuística foi a isoenzima CK-MB e se correlacionou com as alterações apresentadas no exame clínico de Sarnat e na USG de crânio. A curva ROC mostrou: os valores de CK-MB de 24 horas em relação à USG de crânio de 72 horas Sensibilidade de 85,7%, Especificidade de 85,7% e Acurácia de 85,7%. O escore clínico de Sarnat não se alterou depois de 72 horas e apresentou correlação com as alterações na USG de crânio e este método de imagem foi adequado para detecção de lesões crebrais precoces e com 28 dias de vida.

Descritores: Recém-nascido; Asfixia perinatal; Evolução; Marcadores; Ultrassonografia.

Abstract

Orozco-Vargas NS. Prognostic markers of neonatal outcome newborn term patients with perinatal asphyxia [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

Perinatal asphyxia and its most serious complication, hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) are causes of high mortality and neurological sequelae in the newborn (NB). Evidence of cerebral impairment can be detected in the first week of life and early diagnosis is very important for the treatment and follow-up. OBJECTIVES: To assess the prevalence of perinatal asphyxia and HIE; consider the usefulness of four blood markers: glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase MB (CK-MB) collected the birth, with 24 and 72 hours of life, as markers of brain damage in asphyxiated infants, to identify the presence of neurological clinical score by Sarnat and Sarnat (1976) with 24 and 72 hours and 28 days of life and describe the presence of brain lesions detected by cranial ultrasound with 24 and 72 hours and 28 days. METHOD: A prospective cohort study which included full-term infants who had perinatal asphyxia by Buonocore criteria (presence at birth of at least two of the following clinical and laboratory conditions: metabolic acidosis with pH levels of the umbilical vein ≤ 7.20 , Apgar score in the fifth minute of life <6 , need for inspired oxygen fraction (FiO_2) ≥ 0.40 to maintain an oxygen saturation of 86%). To perform the pH and biochemical markers of blood was collected at birth, 24 and 72 hours of life. Clinical examination according to criteria of Sarnat and Sarnat was performed with 24 and 72 hours and 28 days of life and cranial ultrasound was performed in the same time. RESULTS: Of 2989 live births during the study period, 28 had asphyxia (1% of total births) and HIE was found in 21.42%. The CK-MB showed that all above normal values ($<5.10\text{ng/ml}$) and correlated with the changes presented in the clinical examination of Sarnat and the USG transfontanelle. The values of other enzymes such as GOT (24h), GOT and

GPT (72h) also correlated positively with the brain lesions detected by cranial ultrasound in 3.5% of patients with 24 hours of life, 25% at 72 hours and 28.6% after 28 days. Ultrasonography of brain at 28 days showed a statistically significant increase in the percentage of abnormal results when compared with that observed at 24h ($p = 0.039$), despite the Sarnat stages have improved, with larger numbers of patients with stage I during the 28 days. CONCLUSION: The prevalence of perinatal asphyxia and HIE is within the range cited in literature. The best biochemical marker in this series was the CK-MB and correlated with the changes presented in the clinical examination of Sarnat and ultrasound transfontanelle. The ROC curve showed: values of CK-MB of 24 hours and USG 72 hours sensitivity of 85.7%, specificity of 85.7% and accuracy of 85.7%. The clinical Sarnat score did not change after 72 hours and correlated with changes in ultrasound transfontanelle and this imaging method proved to be an appropriate study to detect brain lesions early and with 28 days of life.

Descriptors: Newborn asphyxia; Evolution; Biological markers; Ultrasonography.

1. Introdução

1. Introdução

A asfixia perinatal e sua mais grave complicação, a encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) foi citada como prováveis causas de deficiências motoras, cognitivas e neurológicas, pela primeira vez por William John Little. Em 1843, este pesquisador publicou uma série de casos de crianças que tiveram asfixia perinatal e apresentaram na sua evolução alterações neurológicas¹.

Apesar dos avanços no conhecimento da bioquímica e biofísica fetal, a melhoria da assistência à gestante e os cursos de capacitação em reanimação neonatal, a asfixia perinatal e a EHI continuam tendo prevalência elevada, principalmente nos países em desenvolvimento^{2, 3}.

A prevalência de asfixia perinatal varia na literatura de 1 a 6 por 1.000 nascidos vivos, sendo a terceira causa de óbito e responsável por 23% dos que ocorrem no período neonatal^{4, 5, 6}.

1.1. Aspectos Epidemiológicos

A taxa de mortalidade infantil de um país é um dos mais importantes indicadores da qualidade de vida da população. Existem associações claras entre nível econômico e desenvolvimento, observando-se que nas regiões mais pobres do mundo, as taxas de mortalidade infantil são mais elevadas. Black et al. (2003)⁷ relataram que na África no ano de 2000, a mortalidade

infantil foi de 175 por 1000 nascidos vivos (NV), e nos países industrializados como Estados Unidos e Austrália, 29 vezes menor (6/1000 NV)^{7,8}.

A mortalidade no período neonatal é considerada um evento sentinela da assistência materno-infantil, e a sua prevalência reflete a atenção à saúde do binômio mãe-recém-nascido⁹.

Dados sobre a mortalidade infantil no Brasil no ano de 2004 mostraram que os estados de Santa Catarina, São Paulo e Distrito Federal apresentaram os menores índices, observando-se maiores índices nos estados do Nordeste como Alagoas, Paraíba e Pernambuco. Dados da pesquisa Seade/Secretaria do Estado da Saúde, em 2006⁹, mostraram que a mortalidade foi maior no período neonatal.

A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) refere que o Estado de São Paulo situa-se entre as localidades de menor mortalidade infantil da América Latina e Caribe, no entanto, a mortalidade ainda se concentra mais no período neonatal⁹.

Um dos objetivos do Millennium (Millennium Development Goals, MGDs) em relação ao desenvolvimento é diminuir as diferenças entre os países pobres e ricos, realizando intervenções simples e efetivas, que ofereçam maior cobertura e qualidade nos cuidados obstétricos e perinatais, pois ainda morrem 500.000 gestantes e 4 milhões de recém-nascidos (RN) por ano no mundo, principalmente por falta destes cuidados. Sabe-se que aproximadamente 60 milhões de partos são realizados sem cuidados médicos e em condições que aumentam o risco de hipóxia intrauterina¹⁰. As

diferenças em relação à assistência ao parto e a mortalidade materna e neonatal podem ser observadas no Gráfico 1.

FONTE: World Health Organization (WHO). *World health report 2005: make every mother and child count*. Genebra: WHO; 2005. 229p¹¹.

Gráfico 1 Assistência ao parto e mortalidade materna e neonatal

No Brasil, nascem aproximadamente 3 milhões de crianças por ano e destas 300.000 necessitam de intervenção na sala de parto para iniciar e manter a respiração. Em 2005 e 2006, 15 RN morreram por dia no Brasil devido à asfíxia perinatal e suas complicações¹².

1.2. Definição de Asfixia Perinatal

A asfixia perinatal é definida como agravo ao feto ou ao RN, ocasionado por falta de oxigênio (hipoxemia) e/ou falta de perfusão (isquemia) de vários órgãos, associada à acidose láctica e hipercapnia, quando acompanhada de hipoventilação¹³.

Existem vários critérios para diagnosticar asfixia perinatal; os mais utilizados são do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG)¹⁴ e da Academia Americana de Pediatria (AAP) e definidos como a presença de três dos seguintes parâmetros: 1- Acidose metabólica com níveis de pH da artéria umbilical inferior a 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 entre 0 e 3 no quinto minuto de vida.

Outro critério utilizado na prática clínica é o de Buonocore et al. (2002)¹⁵ e consiste na presença de pelo menos dois dos seguintes parâmetros: 1- Acidose metabólica com níveis de pH da veia umbilical inferior a 7,20; 2- Boletim de Apgar inferior a 6 no quinto minuto de vida; 3- Necessidade de fração de oxigênio inspirada maior ou igual a 40% para manter uma saturação mínima de 86%.

1.3. Fisiopatologia da Asfixia Perinatal

A asfixia pode ocorrer durante o trabalho de parto, no parto e após o nascimento. Após o nascimento caso não ocorra expansão dos pulmões, a oxigenação diminui, assim como o pH e a PaCO_2 aumenta, determinando constrição das arteríolas pulmonares, com aumento da resistência vascular pulmonar e presença de grande “shunt” da direita para a esquerda através do duto arterioso. As pressões do ventrículo e átrio direito permanecem elevadas devido ao reduzido fluxo sanguíneo pulmonar e a pressão atrial esquerda permanece baixa, determinando assim a manutenção do forame oval patente, com circulação do sangue da direita para a esquerda. Caso a asfixia se mantenha ocorre diminuição progressiva do pH sanguíneo, com deterioração das funções do miocárdio, inadequado fluxo de sangue aos órgãos e lesão cerebral ^{16,13}.

1.3.1. Encefalopatia Hipóxico-isquêmica

A EHI é a principal e mais grave complicação da asfixia perinatal e ocorre quando a perfusão tecidual está muito comprometida. A menor disponibilidade de oxigênio faz com que os sistemas circulatórios do feto e/ou do RN respondam inicialmente desviando o fluxo sanguíneo preferencialmente para o cérebro, coração e glândulas suprarrenais em detrimento do intestino, rins, pulmões e pele, no entanto, se a deficiência de

oxigênio permanece, o fluxo compromete o cérebro e se desenvolve a EHI como podemos observar na Figura 1^{16,13,17}.

FONTE: Volpe JJ, 2008¹³.

Figura 1 Asfixia perinatal e fluxo sanguíneo cerebral

1.4. Fatores de Risco para Asfixia Perinatal

Os principais fatores de risco citados são^{14, 18}:

1. Causas maternas:

Hipertensão arterial crônica

Eclampsia/pré-eclâmpsia

Cardiopatía materna

Convulsões maternas

Diabetes Mellitus

Rotura precoce das membranas amnióticas

Neuropatia materna

Hemoglobinopatía materna

Isoimunização pelo fator Rh

2. Causas fetais:

Malformações congênitas

Prematuridade

Restrição de crescimento intrauterino

Pós-maturidade

Infecção congênita

Gemelaridade

Polihidrâmnio

Macrossomia fetal

3. Durante o trabalho de parto e o parto:

Depressão respiratória por drogas

Prolapso de cordão

Placenta prévia/descolamento prematuro da placenta

Rotura de cordão/circular de cordão

Nó verdadeiro de cordão

Apresentação anômala

4. Causas neonatais:

Imaturidade pulmonar

Pneumotórax

Pneumomediastino

Anemia

Distúrbios metabólicos

Hemorragia

Doenças neuromusculares

Em estudo realizado no Nepal, observou-se que os principais fatores de risco foram o peso materno e a desproporção céfalo-pélvica, devido à baixa estatura das mulheres naquele país, chegando a apresentar rotura uterina na hora do parto¹⁹. O acesso limitado ao serviço de emergência obstétrica é o principal fator de risco em países em desenvolvimento²⁰.

Ben Hamida et al. (2010)²¹ verificaram os fatores de risco de mortalidade perinatal na população da Tunísia e mostraram que a prematuridade e a hipóxia no período perinatal são os fatores de risco mais importantes e que muitas mortes poderiam ser evitadas com programas de educação em saúde e melhoria da assistência no pré-natal e durante o parto^{6,22}.

1.4.1. Quadro clínico

Sistema Nervoso Central

Como citado anteriormente o cérebro é o órgão mais vulnerável à hipóxia e/ou a isquemia devido a sua limitada capacidade de regeneração. O grau de encefalopatia do ponto de vista clínico foi classificado por Sarnat e Sarnat em 1976²³, em três estágios. O estágio I associa-se a uma boa evolução neurológica, o estágio II está associado com 20 a 30% de sequelas neurológicas e os RN que apresentam o estágio III evoluem para óbito em 50% dos casos e entre os que sobrevivem, observam-se em até 98% sequelas graves.

Sistema Cardiovascular

A asfixia causa isquemia miocárdica transitória e o RN pode apresentar sinais de insuficiência cardíaca com taquipneia, cianose, taquicardia, arritmia e hepatomegalia. A isquemia miocárdica pode ser evidenciada bioquimicamente pelo aumento de enzimas, como a isoenzima Creatina-quinase^{16, 13}.

Sistema Respiratório

O pulmão apresenta diminuição do fluxo sanguíneo devido à vasoconstrição pulmonar mantida e ao aumento da pressão da artéria pulmonar provocando quadro clínico de hipertensão pulmonar persistente neonatal^{16, 13}.

Rins e Vias Urinárias

A diminuição da perfusão renal, secundária à redistribuição do débito cardíaco e hipoxemia causa comprometimento renal, observando-se insuficiência renal, necrose tubular e depósito de mioglobina derivada da destruição tissular, sendo a asfixia uma das principais causas de insuficiência renal no período neonatal. O RN também pode evoluir com a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, caracterizada por edema, hiponatremia e hipoosmolaridade sanguínea, diminuição do fluxo urinário, aumento da densidade e hiperosmolaridade urinária^{13, 16}.

Sistema Digestório

Neste sistema, a isquemia intestinal é citada como um dos fatores predisponentes à enterocolite necrosante (ECN). No entanto, Young et al. (2011)²⁴, realizaram revisão da literatura com objetivo de relacionar a isquemia/reperfusão com a ECN e concluíram que esta doença não costuma estar associada a um evento hipóxico-isquêmico primário; porém em RN com cardiopatias congênitas a necrose e a perfuração intestinal podem estar associadas com a isquemia neonatal como componente primário da sua patogênese.

Sistema Hematológico e Fígado

Observam-se alterações hematológicas como leucocitose, leucopenia e trombocitopenia como consequência de hipóxia medular e a coagulação intravascular disseminada pode complicar muito a evolução.

Frequentemente as enzimas hepáticas como a Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP), Gama GT e Amônia também se encontram elevadas^{13, 16}.

Alterações Metabólicas e Eletrolíticas

A acidose metabólica constitui a manifestação típica de hipóxia e/ou isquemia tecidual^{18,25}. Moen e Irestedt, em 2010²⁶, na Suécia, analisaram a presença de hiponatremia em crianças asfixiadas e concluíram que o equilíbrio eletrolítico é influenciado pelas intervenções durante o nascimento. A hipercalemia está associada à acidose metabólica e ao hiperinsulinismo transitório que ocorre em muitos casos e a hiponatremia em alguns casos pode ser dilucional, causada pelo baixo nível da albumina sérica.

1.5. Diagnóstico da Asfixia Perinatal

1.5.1. Clínico

O diagnóstico clínico da asfixia ao nascimento depende da presença de alguns critérios já citados, no entanto na prática clínica é comum se observar que os RN com asfixia perinatal grave apresentam logo ao nascer: respiração irregular, bradicardia com necessidade de massagem cardíaca e uso de drogas ainda na sala de reanimação, e o Boletim de Apgar no quinto minuto geralmente é inferior a 6. Estes achados clínicos, associados à

gasometria realizada em sangue de cordão umbilical mostrando pH baixo e déficit de base, além da presença de crises convulsivas, são utilizados por alguns autores como preditores de óbito e/ou sequelas neurológicas²⁷.

Muraskas e Morrison (2010)²⁸ relataram que o diagnóstico de asfixia não é fácil e que cada caso é único e por este motivo testes simples não poderiam medir a sua real intensidade. Perlman e Shah (2011)²⁹ consideraram a asfixia perinatal um evento grave e a primeira etapa para o desenvolvimento de encefalopatia.

1.5.2. Laboratorial

As alterações orgânicas podem ser detectadas por alguns marcadores laboratoriais ligados à necrose celular, e entre estes são citados: a determinação sérica de Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP), Lactato Desidrogenase (DHL), Creatina quinase isoenzima fração MB (CK-MB), lactato, hidroxibutirato desidrogenase, ácido úrico, trombomodulina plasmática (TM) e creatinina³⁰.

O grau de lesão endotelial vascular que ocorre em RN com asfixia foi estudado por Nakao, Tomomasa e Morikawa, em 1997³¹, utilizando o nível plasmático da trombomodulina ao nascimento de crianças com e sem asfixia. A concentração plasmática de trombomodulina em 11 RN asfixiados encontrava-se significativamente elevada quando comparada à encontrada em 48 não asfixiados.

Durante a asfixia ocorre liberação de glicose na circulação sanguínea, para aumentar sua disponibilidade como substrato energético para órgãos vitais. O cérebro em desenvolvimento apresenta metabolismo baixo, com menor consumo de glicose, e isto associado com a alta reserva de glicogênio, ajudam o RN a tolerar períodos maiores de asfixia.

Quando a hipóxia é mantida, os mecanismos de adaptação e proteção não respondem adequadamente e o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais e a oxigenação cerebral vão diminuindo, assim como a pressão arterial e a efetividade do coração. Observam-se também níveis baixos de adenosina trifosfato (ATP) e consequentemente as bombas de sódio, potássio e cálcio ATP dependentes deixam de funcionar. Ocorre então despolarização celular, com entrada de íons sódio, cálcio e água para dentro da célula, causando edema intracelular. Ocorre também liberação de aminoácidos excitatórios e aumento na produção de radicais livres de oxigênio.

Na fase de reperfusão, existe acúmulo de hipoxantina a qual é metabolizada pela enzima xantina-oxidase causando formação de ácido úrico, radical superóxido e peróxido de hidrogênio, desencadeando-se assim a peroxidação lipídica.

O grande consumo de glicose característico da glicólise anaeróbica e o aumento da secreção de calcitonina explicam a hipoglicemia e hipocalcemia observadas nas primeiras 24 às 48 horas de vida¹⁸.

No RN asfíxiado, a função renal pode estar comprometida e no exame de urina pode-se evidenciar hematúria, proteinúria e cilindrúria e observa-se alteração eletrolítica e de ureia e creatinina no sangue.

A isquemia miocárdica promove elevação da CK-MB, sendo recomendada a sua monitoração seriada a partir de 24 horas de vida³².

Roldán et al. (1999)³³ analisaram a glicina e outros aminoácidos neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano (LCR) de crianças com asfixia perinatal e EHI para determinar o prognóstico.

Lingwood et al. (2008)³⁵ em estudo experimental utilizando porcos demonstraram a confiabilidade da proteína associada ao micro túbulo tipo 2 (MAP2) como um marcador precoce da lesão neuronal.

Mondal et al. (2010)³⁴ verificaram os níveis séricos dos marcadores de estresse oxidativo: ácido malonaldeído (MDA) e carbonil proteína em RN com asfixia perinatal e correlacionaram seus níveis com a mortalidade e sequelas neurológicas. Concluíram que na EHI estes marcadores encontram-se mais elevados ao nascimento que 48 horas após e os valores se correlacionaram com a morbidade e a mortalidade.

Exames Neurofisiológicos

O eletroencefalograma (EEG) é um exame de grande importância uma vez que a sua alteração está relacionada com o prognóstico do RN. O EEG contínuo realizado precocemente durante as primeiras seis a oito horas de vida têm alto valor prognóstico, com sensibilidade de 94% e especificidade de 89% para determinar alterações neurológicas futuras¹³.

Ultrassonografia de Crânio

A ultrassonografia de crânio (USG) é um dos exames mais indicados em todos os estudos de asfixia perinatal para diagnosticar lesão cerebral precoce. Vários achados ultrassonográficos têm sido relacionados com a evolução neurológica e Garcia et al. (2004)³⁶ relacionaram a presença de lesões na substância branca periventricular com o tipo de evolução clínica. Se a lesão for grave observa-se na USG aumento da ecogenicidade nas regiões subcorticais, gânglios da base e tálamo assim como sinais focais de isquemia¹³.

Ultrassonografia de Crânio com Doppler

Bada et al. em 1979³⁷, determinaram as alterações vasculares no cérebro submetido a asfixia pela monitorização do fluxo pulsátil da artéria cerebral anterior utilizando a USG com Doppler. Posteriormente Ilves et al. em 1998³⁸, observaram as alterações na USG com Doppler de RN de termo com EIH e concluíram que o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média com 12 horas de vida estava relacionado com o desenvolvimento de estágio II e III de EHI e pior prognóstico. Os mesmos autores em 2004³⁹ relataram que as alterações precoces da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral poderiam predizer as sequelas desde que o exame seja realizado com 12 horas de vida.

Em 47 RN de termo com asfixia, Liao e Hung (1997)⁴⁰ no primeiro dia de vida mediram o índice de resistência (RI) da artéria cerebral anterior de RN com asfixia e o compararam ao de 30 RN saudáveis, concluindo que um

valor baixo de RI no primeiro dia de vida está associado com um prognóstico adverso e pode ser considerado como um dos primeiros indicadores de sequelas neurológicas.

Shah et al. (2001)⁴¹ analisaram os padrões de fluxo sanguíneo cerebral pela tomografia computadorizada realizada com emissões de fótons (SPECT) em RN com EHI em comparação com a USG simples. Estes autores observaram que o valor preditivo negativo do SPECT foi de 100% enquanto que da USG foi de 76%, considerando o neurodesenvolvimento com três meses de vida. Concluíram que o SPECT scan é superior à USG na predição de sequelas em crianças com EHI.

Nishimaki et al. publicaram em 2008⁴², pesquisa que mostrou que o fluxo sanguíneo na artéria artéria basilar (BA) se correlacionou com o grau de asfixia neonatal e poderia ser útil para predizer sequelas.

Tomografia Cerebral Computadorizada

A tomografia cerebral computadorizada também é um exame de imagem importante para o RN com asfixia, e geralmente se este exame encontra-se normal no início da vida, a probabilidade de sequelas neurológicas a longo prazo é pequena. A presença de hipodensidades, a dimensão e a persistência prediz em 90% a presença de sequelas¹³.

O estudo de Jiang et al. (2009)⁴³ que comparou as funções neuronais de RN com displasia broncopulmonar (DBP) e de RN com asfixia demonstrou que nos primeiros estas lesões eram compatíveis com uma hipóxia crônica e as da asfixia com uma lesão aguda.

Ressonância Magnética

O valor da ressonância magnética (RM) é elevado para detectar lesões cerebrais em RN com asfixia. Steinman et al. (2009)⁴⁴ verificaram que o déficit verbal e motor aos quatro anos, utilizando a escala de Wechsler esteve associado ao grau de de encefalopatia neonatal secundária à hipóxia detectado na RM realizada precocemente no período neonatal.

Hnatyszyn et al. (2010)⁴⁵, avaliaram o prognóstico de 47 RN (24 de termo e 23 prematuros) e os resultados mostraram também que a RM realizada no período neonatal é um bom preditor da evolução neurológica. Estes achados foram confirmados na pesquisa de Van Kooij⁴⁶ em 2010, na qual foram incluídas 164 crianças nas quais se analisaram a presença de sequelas motoras e cognitivas.

Azzopardi e Edwards (2010)⁴⁷ relataram que a avaliação de crianças com encefalopatia hipóxico-isquêmica pela espectroscopia e imagem por ressonância magnética seria útil para direcionar os cuidados clínicos e auxiliar na avaliação de candidatos a terapias neuroprotetoras.

A RM de crânio tem sido realizada após o tratamento com hipotermia. Wintermark et al. em 2011⁴⁸, demonstraram que as imagens das RM obtidas no segundo e no terceiro dia nos RN em hipotermia poderia predizer lesões cerebrais tardias e as lesões cerebrais identificadas precocemente parecem ser irreversíveis.

Marcadores de Lesão Cerebral

Gazzolo et al. em 2009⁴⁹ publicaram seus estudos sobre marcadores de lesão cerebral, como a adrenomedulina, que é um agente peptídeo vasoativo; a S100B, proteína que se liga ao cálcio e a activina A, que é uma glicoproteína que age na cascata de eventos que causam lesão cerebral.

Aly et al. também em 2009⁵⁰ analisaram o papel do complemento na deficiência do desenvolvimento neurológico que acompanha a encefalopatia hipóxico-isquêmica e verificaram que o aumento dos complexos do complemento se correlacionam positivamente com as sequelas neurológicas graves e o óbito.

Em outro estudo realizado por Kirimi et al. em 2010⁵¹, se observou que o aumento dos níveis de malonaldeído sérico em 69 RN com EHI mostrou correlação com a gravidade da doença, quando comparado com 63 RN saudáveis.

Os biomarcadores de lesão cerebral seriam de grande importância também para os RN prematuros, uma vez que os sinais neurológicos e as manifestações clínicas de lesão cerebral são de mais difícil diagnóstico do que no RN de termo. Distefano et al. (2009)⁵² analisaram os níveis séricos da Proteína S-100 (PS100) e da Enolase Neuronal Específica (NSE) como marcadores de lesão glial e neuronal durante o período perinatal em RN prematuros com asfixia perinatal. Os biomarcadores foram coletados com três, 24, 48 horas e sete dias de vida e os resultados mostraram que a asfixia perinatal causa aumento da produção celular de diferentes proteínas

cerebrais e que inclusive poderiam ser utilizadas para indicar lesão celular regional específica.

Níveis mais elevados de Enolase Neuronal Específica NSE ao nascimento foram encontrados em RN com asfixia grave e lesão necrótica neuronal na fase isquêmica da EHI; o aumento progressivo da PS-100 durante a primeira semana de vida em alguns RN expressaria lesão apoptótica das células gliais, fato que ocorre na fase de reperfusão da isquemia cerebral⁵².

A existência de um verdadeiro biomarcador na fase inicial da lesão permitiria identificar não somente as crianças com risco de encefalopatia, mas também prever se estas ainda são capazes de se beneficiar com as intervenções terapêuticas.

Bennet et al. em 2010⁵³, realizaram revisão que destaca as duas principais limitações dos biomarcadores atualmente disponíveis: 1-são mais precisos em crianças com lesão graves 2-sua correlação é mais significativa bem depois da fase latente, quando a lesão não é mais passível de tratamento.

Marcadores de Lesão Miocárdica

Em relação aos biomarcadores de lesão miocárdica, Moller et al. em 1998⁵⁴, analisaram o valor de algumas enzimas como a Creatina-quinase e sua fração MB, e a Troponina-T para o diagnóstico de asfixia perinatal, em 47 crianças asfixiadas comparado com 27 crianças não asfixiadas. A Troponina T teve o maior valor preditivo no diagnóstico pós-natal de asfixia

em relação à Creatina Kinase e sua fração MB. Este achado foi também verificado por Nakao et al, em 1997³¹, em 11 RN com asfixia. No entanto a Creatina-quinase e sua fração MB também se mostrou elevada em crianças com asfixia.

A função miocárdica foi avaliada também por Matter et al. em 2010⁵⁵, em 25 RN de termo utilizando a troponina cardíaca T, mostrando-se mais sensível do que o ecocardiograma convencional na detecção de lesão cardíaca.

Ecocardiograma

Wei et al. (2009)⁵⁶, observaram a função ventricular esquerda de RN com asfixia utilizando o método Doppler por Imagem. Os achados deste estudo indicaram diminuição da função ventricular sistólica nos RN com asfixia.

1.6. Prevenção da Asfixia Perinatal

1.6.1. Abordagem do Recém-nascido na Sala de Parto

O atendimento ao RN na sala de parto é fundamental para evitar e/ou diminuir a asfixia perinatal. Ao nascimento, um em cada 10 RN necessita de ventilação com pressão positiva para iniciar e manter movimentos respiratórios efetivos; um em cada 100 RN precisa de intubação e/ou

massagem cardíaca; e um em cada 1000 requer intubação, massagem cardíaca e medicações.

As práticas da reanimação em sala de parto baseiam-se nas diretrizes publicadas pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), representados por especialistas dos cinco continentes. Estes especialistas após processo de revisão baseado nas melhores evidências científicas disponíveis, elaboram a cada cinco anos consensos e recomendações terapêuticas referentes a diversos aspectos da reanimação neonatal.

O preparo para atender o RN na sala de parto compreende a realização da anamnese materna, a disponibilidade do material necessário para realizar a reanimação e equipe treinada em reanimação neonatal, de preferência um médico neonatologista e uma enfermeira¹².

Prevenção da Perda de Calor

A temperatura da sala de parto deve permanecer em 26°C. O RN deve ser acolhido pelo médico ou enfermeira em campos aquecidos e estéreis e levado até o berço de reanimação o qual tem uma fonte de calor radiante que deve ser previamente aquecida^{14, 13,57}.

Manutenção das Vias Aéreas Permeáveis

Deve-se manter a cabeça do RN em leve extensão, evitando hiperextensão ou flexão exagerada do pescoço. As vias aéreas devem ser aspiradas se houver secreções, inicialmente a boca e depois o nariz. Na presença de mecônio no líquido amniótico, se o RN estiver deprimido este

deve ser intubado e a traqueia deve ser aspirada uma vez, antes de iniciar a ventilação com pressão positiva (VPP)^{14, 12}.

Estimulação Tátil

É realizada se após aspirar e secar o RN, não houver início de esforço respiratório adequado. O estímulo tátil consiste na realização de fricção delicada no dorso do RN e piparotes na planta dos pés^{14, 12}.

Ventilação com Pressão Positiva

O ponto crítico para o sucesso da reanimação neonatal é a ventilação pulmonar adequada fazendo com que os pulmões do RN se insuflem e, com isso ocorra dilatação da vasculatura pulmonar e troca gasosa apropriada. A presença de apneia, respiração irregular e/ou frequência cardíaca inferior a 100 bpm indicam a realização de VPP. Esta precisa ser iniciada nos primeiros 60 segundos de vida, denominado na língua inglesa “The Golden Minute”, sendo o procedimento mais simples, importante e efetivo na reanimação do RN na sala de parto¹².

Oxigênio Suplementar

A utilização de oxigênio na reanimação do RN foi revisada nos últimos anos. Duas metaanálises, sendo uma publicada pelo Departamento de Pesquisa em Pediatria do Hospital Universitário de Oslo, Noruega em 2010; e outra pela Divisão de Neonatologia da Universidade de Columbia, New York, USA também em 2010, mostraram que RN com idade gestacional de

34 semanas ou mais ventilados com ar ambiente iniciaram a respiração espontânea, o choro e o aumento da frequência cardíaca mais rapidamente que RN da mesma idade gestacional ventilados com oxigênio a 100%, além de observar-se diminuição da mortalidade precoce e com 28 dias no grupo ventilado com ar ambiente. Apesar disso, ao redor de 25% dos pacientes inicialmente ventilados com ar ambiente receberam oxigênio a 100% quando não houve melhora da cianose e persistia a bradicardia com 90 segundos de ventilação parto^{12,58}.

Borke et al. em 2004⁵⁹, realizaram pesquisa experimental com porcos RNs e mostraram que a ressuscitação com oxigênio a 100% não protegeu o miocárdio e que a ventilação convencional teve melhor efeito miocárdico que a hiperventilação ou a hipoventilação. Este fato já tinha sido comprovado nos estudos de Vento et al. em 2002⁶⁰ e 2003⁶¹ e foram confirmados por Richmond e Goldsmith, em 2008⁶².

Philips, em 2010⁶³, relatou que a ressuscitação com oxigênio a 100% em RNs asfixiados causa hiperoxia e aumento do estresse oxidativo evidenciado por marcadores bioquímicos anormais. A hiperoxia tem sido associada com início retardado da respiração e irregularidades na circulação cerebral.

Massagem Cardíaca

A massagem cardíaca deve ser iniciada quando, após 15 a 30 segundos de VPP, a frequência cardíaca for inferior a 60 batimentos por minuto. A massagem cardíaca deve ser sempre acompanhada de ventilação

com pressão positiva com uma frequência de 120 mov/min e de forma sincrônica, mantendo-se a relação de 3:1, ou seja, três movimentos de massagem cardíaca para um de ventilação. Nos casos em que o RN já se encontra intubado, a massagem cardíaca pode ser feita concomitante a VPP.

Intubação Traqueal

Está indicada quando a VPP for inefetiva e prolongada; houver necessidade de aspiração traqueal e na suspeita de RN com hérnia diafragmática^{14,12}.

Medicações

O uso de medicamentos está indicado se após 30 segundos de VPP e massagem cardíaca, a frequência cardíaca for inferior a 80 ou o paciente se apresentar em assistolia. A veia umbilical é a via preferencial para a administração de medicações na sala de parto sendo a droga indicada para a situação citada a epinefrina. Na presença de sinais de hipovolemia torna-se necessário realizar a infusão de volume e o de mais fácil aquisição na sala de parto é o soro fisiológico^{14,12}.

1.7. Tratamento da Asfixia Perinatal

1.7.1. Novas Terapêuticas

A indução de hipotermia durante as primeiras seis horas de vida nos RN com asfixia perinatal grave e moderada e mantida por 72 horas tem-se mostrado benéfica quanto à diminuição das sequelas neurológicas. Thoresen, em 2010⁶⁴, publicou sua pesquisa na qual concluiu que a hipotermia constitui um tratamento emergencial para asfixia perinatal, no entanto, requer a implantação de protocolos e a colaboração entre hospitais locais, equipes de transporte e centros de resfriamento para garantir bons resultados.

O mecanismo protetor da hipotermia está relacionado com a diminuição do metabolismo cerebral, redução da demanda energética, e diminuição das substâncias tóxicas que lesam o cérebro durante o mecanismo de reperfusão, além de causar um resgate neuronal^{13, 65,66}.

Estudo multicêntrico prospectivo e randomizado denominado TOBY (Treatment of Perinatal Asphyxial Encephalopathy) mostrou que RN com asfixia, submetidos a resfriamento corpóreo total durante 72 horas, apresentaram melhor sobrevida sem anormalidades neurológicas; resultados semelhantes foram observados por outros autores Azzopardi e Edwards, 2010⁴⁷; Shah, 2010⁶⁷; Shankaran et al. 2008⁶⁸.

A hipotermia pode causar efeitos colaterais como necrose gordurosa, bradicardia e outros, sendo necessário um conhecimento adequado destas

complicações para controlá-las ou até para suspender o procedimento, assim como também é necessário realizar o reaquecimento gradual do paciente submetido a este tratamento^{69,70, 71, 72, 73,58}.

1.7.2. Novas Perspectivas Terapêuticas

Novas terapêuticas vêm sendo estudadas, com o intuito de se prevenir ou, pelo menos, reduzir a lesão hipóxico-isquêmica cerebral. Entretanto, a maioria das estratégias terapêuticas são ainda experimentais e sua aplicação no tratamento de RN humanos ainda necessita de maiores estudos clínicos⁷⁴.

Inibição da Xantina Oxidase

Durante a hipóxia e isquemia cerebral a fosforilação oxidativa mitocondrial é prejudicada causando degradação de ATP e formação de hipoxantina. Esta substância, na presença da enzima xantina oxidase, forma ácido úrico, radicais tóxicos, superóxido e peróxido de hidrogênio, desencadeando maior lesão tecidual. Kaandorp et al. em 2010⁷⁵, descreveram estudos em animais e em RN humanos que demonstraram que o alopurinol e seu metabolito ativo, oxipurinol, promovem inibição da xantina oxidase, causando menor formação de radicais livres, diminuição da lesão tissular e do edema cerebral, quando fornecido antes e após o evento hipóxico-isquêmico^{76,77,13,78}.

Enzimas Antioxidantes – Superóxido Dismutase e Catalase

São enzimas intracelulares que impedem a formação excessiva de radicais superóxido e peróxido de hidrogênio. Estudos em modelos animais e em adultos com trauma cerebral demonstram efeito neuroprotetor com a administração exógena destas enzimas, quando associadas a um fosfolípide (polietileno glicol), que auxilia a entrada da enzima na célula¹³.

Eliminação de Ferro Livre

A toxicidade do ferro é atribuída a sua habilidade de transferir elétrons e catalisar a formação de espécies reativas mais tóxicas, especificamente o radical hidroxila, além de desencadear diretamente a peroxidação lipídica. Estes efeitos deletérios podem ser inibidos por quelantes de ferro livre, principalmente a desferroxamina administrada por via endovenosa¹³.

Prevenção da Formação de Oxido Nítrico

A inibição da oxido nítrico sintetase com análogos de seu substrato, como a arginina, pode diminuir a lesão degenerativa neuronal durante a reperfusão tecidual, e assim também o excesso de formação de oxidantes potentes e diminuição da hiperexcitabilidade desencadeada pelos aminoácidos excitatórios¹³.

Antioxidantes da Membrana Lipoproteica Celular

Substâncias denominadas lazeróides, que têm a capacidade de entrar no meio intracelular e reagir com radicais livres, impedindo a peroxidação

lipídica, tem sido estudadas com resultados promissores na neuroproteção e na recuperação da homeostase do cálcio intracelular¹³.

Antagonistas de Aminoácidos Excitatórios

Dentro dos múltiplos neurotransmissores existentes no cérebro, o aminoácido glutamato é considerado um dos maiores neurotransmissores excitatórios endógenos; desempenha papel importante na lesão hipóxico-isquêmica cerebral, levando à morte neuronal. Antagonistas dos receptores celulares de glutamato (receptores de N-metil-D-aspartato) têm sido estudados e demonstraram diminuição da extensão da lesão hipóxico-isquêmica em animais de experimentação, quando administrados nas primeiras horas após a agressão cerebral^{79,13,80}.

Inibidores dos Canais de Cálcio

Devido ao papel estratégico do cálcio na regulação do metabolismo celular e sua potencial neurotoxicidade, foram desenvolvidas drogas para impedir sua entrada nos neurônios na asfixia. Embora alguns estudos tenham demonstrado melhor evolução das alterações neuropatológicas, tais drogas são potentes hipotensores, podendo acentuar a lesão cerebral. Um estudo com o uso de nicardipina em RN humanos provocou importante hipotensão¹³.

Antagonistas dos Receptores do Fator Ativador de Plaquetas

O fator ativador de plaquetas exerce importante papel citotóxico nos neurônios, pois modula a liberação de vários mediadores inflamatórios, como citocinas, tromboxano, prostaglandinas e leucotrienos; aumenta a permeabilidade vascular; promove agregação plaquetária e ativa os neutrófilos. Uma série de antagonistas de receptores do fator ativador plaquetário tem sido estudada em animais de experimentação, obtendo-se bons resultados na melhora do fluxo sanguíneo cerebral e na redução do edema e infarto¹³.

1.7.3. Outros Mecanismos de Neuroproteção

Levene, em 2010⁸¹, escreveu um artigo de revisão considerando as drogas potencialmente neuroprotetoras com capacidade de melhorar o prognóstico da asfixia, a maior parte delas já autorizadas para uso em crianças que receberam hipotermia terapêutica.

Sulfato de Magnésio

Bhat et al. (2009)⁸² relataram melhora neurológica em recém-nascidos de termo com asfixia perinatal grave após infusão de sulfato de magnésio (Mg) (250mg/Kg/dose) por uma hora, com duas doses adicionais repetidas em intervalos de 24 horas. Estudo similar foi realizado por Khashaba et al. em 2006⁷⁹, que estudaram a relação entre os aminoácidos excitatórios e o Sulfato de Magnésio.

Uso de Eritropoietina

Elmahdy et al. (2010)⁸³, publicaram estudo que mostrou que a administração de eritropoietina ao RN com EHI teve uma evolução favorável com diminuição da produção endógena de óxido nítrico diminuindo as convulsões e melhorando o desenvolvimento neurológico até os seis meses de idade. Efeito semelhante foi demonstrado por Zhu et al. em 2009⁸⁴.

Uso de Melatonina

Atua como antioxidante quelando radicais hidroxilas e estimulando enzimas antioxidantes como a superóxido desmutase, além de possível efeito apoptótico direto ou indireto. Tem sido usada em adultos com lesões focais por trauma. A máxima eficácia foi conseguida com doses de 5mg/Kg administrado até 60 minutos após o trauma⁸¹.

Uso de Topiramato

Estudos em animais têm mostrado ser um neuroprotetor após o evento asfíxico. A dose de 20mg/Kg foi mais efetiva que a dose de 10mg/Kg administrado até uma hora após o evento asfíxico^{85, 81}.

Uso de Xênon

Tem sido amplamente usado como forma isotópica para medida do fluxo sanguíneo cerebral em RN e mostrou também ter propriedades neuroprotetoras em estudos realizados com culturas de células e em animais, além de inibir o glutamato⁸¹.

Uso de Teofilina para prevenir disfunção renal em neonatos com asfixia grave

Eslami et al. (2010)⁷⁸ relataram que a teofilina administrada de forma profilática ao nascimento tem efeitos benéficos na redução da disfunção renal em RN com asfixia. Estudos similares foram realizados por Bakr em 2005⁸⁶ e Tarnow-Mordi em 1998⁸⁷.

Uso de Creatina

Adcock et al. (2002)⁸⁸ relataram que a suplementação da creatina poderia preservar o metabolismo energético, melhorando a deficiência energética que existe durante o edema cerebral causado pelo evento hipóxico, em ratos RN.

Uso de Nicotinamida

Morales et al. (2010)⁸⁹, mostraram que a nicotinamida previne os efeitos da asfixia perinatal em longo prazo, diminuindo a apoptose e melhorando a memória e a ansiedade em ratos.

Uso de Hidrogênio

Dados de Domoki et al. (2010)⁹⁰, mostraram que o hidrogênio é neuroprotetor e preserva a reatividade cerebrovascular em porcos RNs.

Uso de N-Acetilcisteína

O uso desta substância em porcos RN asfixiados manteve a homeostase dos aminoácidos cerebrais⁸⁰.

Após esta revisão da literatura verificamos que nos últimos anos houve um acréscimo do conhecimento e do empenho dos pesquisadores no uso de várias substâncias terapêuticas na tentativa de diminuir a lesão cerebral e algumas sequelas decorrentes desta, no entanto com poucos resultados favoráveis devido aos seus efeitos colaterais e ao início da administração.

Mais recentemente, a hipotermia veio também aumentar este rol de conhecimentos e pelos resultados expostos acreditamos que este seja até o momento o que mostrou melhores resultados.

Embora tenham acontecido todos esses avanços no dia a dia da prática clínica ainda não é fácil realizar o diagnóstico precoce e preciso de asfixia, assim como dispor de marcadores clínicos e indicadores prognósticos desta grave afecção, utilizando os métodos disponíveis na rotina dos hospitais gerais onde se atendem a maioria dos recém-nascidos.

Sendo assim decidimos realizar esta pesquisa utilizando apenas os métodos mais rotineiros de diagnóstico.

2. Justificativa

2. Justificativa

Conhecendo na prática o quanto a asfixia perinatal compromete a vida do RN e mais tarde da criança maior, decidimos realizar esta pesquisa para identificar precocemente os RN portadores de asfixia perinatal e os que evoluíram com EHI.

3. Hipótese

3. Hipótese

A nossa hipótese é que a clínica do RN avaliada pela escala de Sarnat e Sarnat²³, a realização de alguns testes laboratoriais indicativos de necrose celular e a USG de crânio seriada possam ser úteis para o diagnóstico e possam ser utilizados também como marcadores prognósticos de evolução destes RN.

4. Objetivos

4. Objetivos

4.1. Gerais

Em RN de termo com asfixia perinatal pelo critério de Buonocore et al. (2002)¹⁵, verificar se marcadores sanguíneos de necrose celular são adequados para diagnóstico de asfixia e a presença de alterações neurológicas precoces pelo exame clínico e ultrassonográfico.

4.2. Específicos

- 1) Avaliar a prevalência de asfixia e de encefalopatia hipóxico isquêmica,
- 2) Analisar a utilidade de quatro marcadores sanguíneos: TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados de forma seriada (ao nascimento, 24 horas e com 72 horas de vida) como sinalizadores de lesões cerebrais em RN de termo com asfixia perinatal.
- 3) Identificar a presença de alterações neurológicas clínicas pelo Escore Clínico de Sarnat e Sarnat, 1976²³ com 24 horas, 72 horas e com 28 dias de vida.
- 4) Identificar e descrever a presença de lesões cerebrais detectadas pela USG de crânio (transfontanela) seriada (24 horas, 72 horas e 28 dias de vida).

5. Métodos

5. Métodos

5.1. Local do Estudo

Unidade neonatal interna do Hospital Santa Helena, localizado na cidade de São Paulo, onde existe uma média de 300 partos por mês e 40 RN internados na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e unidade de cuidados semi-intensivos neonatais, que corresponde a aproximadamente 15% do total de nascimentos.

5.2. Tamanho da Amostra

O cálculo da amostra foi baseado na proporção da asfixia perinatal obtida na literatura, a qual varia na maioria dos estudos de 1 a 6 por 1000 NV e de encefalopatia hipóxico-isquêmica que varia de 0,3 a 2 por 1000 NV. Consideramos que esta taxa no Brasil poderia ser até 12 vezes superior baseados no estudo de Lansky et al. de 2002⁹¹. Por este cálculo foram incluídos 28 RN.

5.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos os RN de termo que apresentaram pelo menos dois dos seguintes critérios: Boletim de Apgar de quinto minuto < que 6 (critério obrigatório); pH de sangue da veia umbilical < 7,20; $FiO_2 \geq 40\%$ para manter a saturação de oxigênio em 86%¹⁵ (Buonocore et al., 2002).

5.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os RN de termo que apresentaram: malformações congênitas neurológicas (mielomeningocele, encefalocele), cardíacas (ventrículo único, defeitos de câmaras cardíacas), gastrintestinais (gastrosquise, onfalocele, hérnia diafragmática), síndromes genéticas e doenças metabólicas como erros inatos do metabolismo que por si só poderiam alterar a condição neurológica do RN.

5.5. Tipo de Estudo

Trata-se de estudo de corte transversal prospectivo, no qual os RN de termo foram incluídos no estudo, após aprovação do mesmo pelas Comissões de Ética e pesquisa do Hospital Santa Helena, com Ciência dos Comitês de Ética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) e após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos pais ou responsáveis legais.

5.6. Métodos

5.6.1. Marcadores Sanguíneos

Foram coletadas amostras de sangue com 0, 24 e 72 horas de vida dos 28 RN incluídos no estudo para analisar as enzimas: TGO, TGP, DHL e CK-MB séricas.

O volume de sangue necessário para realizar esses exames foi de 2,5ml, o qual foi coletado em tubo seco com gel. A determinação foi realizada pelo método de dosagem enzimática, sendo os três primeiros marcadores no aparelho da Siemens Dimension RxLMax e o último no aparelho Vidas 30 bi Méneux. Estes exames são realizados de rotina no Laboratório do Hospital Santa Helena. A amostra de sangue da veia do cordão umbilical foi coletada em seringa heparinizada, própria para realização da gasometria no aparelho Radometer-ABL 500.

5.6.2. Exame Clínico Neurológico Utilizando o Escore de Sarnat e Sarnat (1976)²³

Este exame foi realizado em todos os 28 RN da casuística, pela pesquisadora, acompanhada da médica neurologista do Serviço com 24, 72 horas, com uma semana, na alta e/ou com 28 dias de vida.

Os critérios clínicos de Sarnat e Sarnat (1976)²³ medem a gravidade do comprometimento neurológico do RN que evolui com EHI, classifica o paciente em três estágios 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. As sequelas costumam variar em função dos estágios de Sarnat e Sarnat²³ como podemos observar mais detalhadamente no Quadro 1.

Quadro 1 – Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica Sarnat e Sarnat (1976)²³

	Estágio I (leve)	Estágio II (moderado)	Estágio III (grave)
Nível de consciência	Hiperalerta; irritado	Letárgico	Comatoso; torpor
Controle neuromuscular	Desinibido, hiper-reativo	Diminuição dos movimentos espontâneos	Diminuição ou ausência dos movimentos espontâneos
Tono muscular	Normal	Leve hipotonia	Flácido
Postura	Leve flexão distal	Intensa flexão distal	Descerebração intermitente
Reflexos	Hiperativos	Hiperativos	Hipoativos/ausentes
Mioclônias	Presentes ou ausentes	Presentes	Ausentes
Reflexos primitivos	Normais	Deprimidos	Ausentes
Sucção	Débil	Débil ou ausente	Ausente
Moro	Potente, baixo limiar	Fraco, incompleto, alto limiar	Ausente
Oculovestibular	Normal	Hiperativo	Ausente ou débil
Tônus cervical	Regular	Evidente	Ausente
Sistema autonômico	Mais simpático	Mais parassimpático	Ambos deprimidos
Respiração	Espontânea	Espontânea/apneias	Periódica/apneias
Frequência Cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variável
Secreção bronquial e salivar	Pouca	Profusa	Variável
Pupilas	Midríase	Miose	Indiferente, às vezes anisocoria, reflexo lumínico pobre

Estágio I: evolução normal; Estágio II: 30% de sequelas; Estágio III: 100% de sequelas

5.6.3. Ultrassonografia de Crânio

O estudo ultrassonográfico do crânio do RN consiste na avaliação da fontanela, dos componentes cerebrais supra e infratentoriais e dos ventrículos cerebrais.

Não existem contraindicações formais para a realização deste exame, porém fontanelas bregmáticas pequenas ou fechadas podem representar uma contraindicação relativa, pois a calota óssea é um bloqueio natural à

passagem do ultrassom e conseqüentemente na obtenção das imagens ultrassonográficas, porém este fato não ocorreu em nenhum dos pacientes desta casuística.

Executantes

- Médico (a) ultrassonografista/radiologista e enfermagem/assistente à beira do leito. Estes exames foram acompanhados pelo médico pesquisador.

Material

- Gel para USG.

Descrição do aparelho

- Aparelho portátil de USG marca GE com transdutor neonatal nº C721 específico para transfontanela de RN.

Descrição do procedimento

Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal e o exame foi documentado em fotos conforme segue:

- 1) Corte coronal anterior ao corno frontal dos ventrículos laterais;
- 2) Corte coronal ao nível dos cornos frontais dos ventrículos laterais;
- 3) Corte coronal ao nível do forâmen de Monroe com medição do índice ventricular;

- 4) Corte coronal ao nível do corpo dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo;
- 5) Corte coronal ao nível da região posterior dos ventrículos laterais;
- 6) Corte coronal ao nível do átrio dos ventrículos laterais;
- 7) Corte coronal posteriormente ao átrio dos ventrículos laterais no lobo occipital;
- 8) Corte sagital ao nível da linha média;
- 9) Corte sagital ao nível da matriz germinativa esquerda;
- 10) Corte sagital ao nível do ventrículo lateral esquerdo;
- 11) Corte sagital lateral ao ventrículo lateral esquerdo;
- 12) Corte sagital ao nível da fissura Sylviana esquerda;
- 13) Corte sagital ao nível da matriz germinativa direita;
- 14) Corte sagital ao nível do ventrículo lateral direito;
- 15) Corte sagital lateral ao ventrículo lateral direito;
- 16) Corte sagital ao nível da fissura Sylviana direita;
- 17) Corte axial;
- 18) Corte axial com determinação da medida do terceiro ventrículo.

5.7. Registros

Documentos em fotos e cópias dos laudos foram entregues para os pacientes na alta hospitalar e os laudos originais foram armazenados no

6. Análise Estatística

sistema por três anos no Hospital de origem e 20 anos na empresa ARKTEC (guarda de documentos).

6. Análise Estatística

Para as variáveis qualitativas os dados foram resumidos como número e porcentagem, enquanto que para as variáveis quantitativas como média, desvio padrão, mínimo e máximo quando a suposição de normalidade dos dados foi satisfeita ou como mediana (1º ao 3º quartil, mínimo e máximo) nos casos em que tal suposição não foi satisfeita.

Para a comparação entre os resultados obtidos na USG foi utilizado o Teste Qui-quadrado de McNemar, uma vez que os dados se referem aos mesmos pacientes, caracterizando uma amostra dependente.

A relação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo Teste Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher nos casos em que um ou mais valores esperados sejam menores do que 5. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste T de Student (quando a suposição de normalidade foi satisfeita) ou teste de Mann Whitney no caso contrário.

Foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristics) e calculada a AUC (área sob a curva) para identificar qual ponto de corte seria melhor para diferenciar pacientes com USG não normal de pacientes com USG normal. Para isso, se calculou a sensibilidade, especificidade e acurácia de diferentes pontos de corte.

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 16.0 for Windows.

7. Resultados

7. Resultados

Tabela 1 – Características maternas dos 28 RN de termo com diagnóstico de asfixia perinatal

Idade (anos)	
Média ± desvio padrão	30,0 ± 5,9
Mínimo Máximo	19,7 40,6
Paridade	
1	16 (57,1%)
2 a 4	12 (42,9%)
Número de consultas de pré-natal	
> 6	9 (32,1%)
< 6	19 (67,9%)
Tabagismo	
Não	28 (100,0%)
Bebida alcoólica	
Não	28 (100,0%)
Bolsa rota	
No ato	18 (64,3%)
Até 12 horas	9 (32,1%)
Até 2 meses	1 (3,6%)
Intercorrências na gestação	
Não	14 (50,0%)
Sim	14 (50,0%)

Nesta tabela a asfixia perinatal se mostrou mais prevalente em filhos de mães primigestas (57,1%) em relação às múltiparas (42,9%) e em filhos de mães sem pré-natal ou com pré-natal incompleto em 67,9% dos casos. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tipo de parto.

Tabela 2 – Características dos 28 RN de termo com diagnóstico de asfixia perinatal

Peso (g)	
Média ± desvio padrão	3287,1 ± 363,7
Mínimo Máximo	2355 4015
Idade gestacional (sem)	
Média ± desvio padrão	38,8 ± 1
Mínimo Máximo	37-41
Apgar 1º minuto	
< 4	21 (75,0%)
≥ 4	7 (25,0%)
Apgar 5º minuto	
< 4	1 (3,6%)
≥ 4 e < 6	27 (96,4%)
Tipo de parto	
Vaginal	9 (32,1%)
Fórceps	2 (7,2%)
Cesariano	17 (60,7%)
Sexo	
Masculino	16 (57,2%)
Feminino	12 (42,8%)

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam as medidas descritivas dos marcadores sanguíneos coletados no cordão, 24 horas e 72 horas após o parto.

Tabela 3 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados no sangue de cordão umbilical dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal

Ph			
Mediana (1º - 3º quartil)	7,13	(7,00	7,27)
Mínimo Máximo	6,78	7,43	
pCO₂			
Mediana (1º - 3º quartil)	68	(44	85)
Mínimo Máximo	4	122	
HCO₃			
Mediana (1º - 3º quartil)	20,2	(17,4	22,0)
Mínimo Máximo	7,6	25,8	
Excesso de base			
Mediana (1º - 3º quartil)	-9,4	(-13,9	-5,2)
Mínimo Máximo	-20,7	-1,2	
pO₂			
Mediana (1º - 3º quartil)	36,0	(27,1	66,2)
Mínimo Máximo	13,4	452,3	
SatO₂			
Mediana (1º - 3º quartil)	43,6	(19,8	83,4)
Mínimo Máximo	10,0	95,2	
TGO			
Mediana (1º - 3º quartil)	44	(34	54)
Mínimo Máximo	252	1426	
TGP			
Mediana (1º - 3º quartil)	27	(24	30)
Mínimo Máximo	252	1426	
DHL			
Mediana (1º - 3º quartil)	425	(326	546)
Mínimo Máximo	252	1426	
CK-MB			
Mediana (1º - 3º quartil)	10,98	(9,55	18,96)
Mínimo Máximo	3,32	70,52	

Valores normais: pH: 7,35 a 7,45, pCO₂: 35 a 45 mmHg, pO₂ 50 a 70 mmHg, HCO₃: 21-28 mEq/L, BE-3+3, TGO: 26 a 98 U/L, TGP 20 a 54 U/L, DHL 178 a 629 U/L, CK-MB: inferior a 5,10 ng/ml

Tabela 4 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados com 24 horas de vida dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal

TGO			
Mediana (1º - 3º quartil)		72 (53	86)
Mínimo	Máximo	35	128
TGP			
Mediana (1º - 3º quartil)		30 (26	41)
Mínimo	Máximo	15	84
DHL			
Mediana (1º - 3º quartil)		622 (484	820)
Mínimo	Máximo	145	1237
CK-MB			
Mediana (1º - 3º quartil)		29,14 (17,86	53,72)
Mínimo	Máximo	5,21	326,31

Valores normais: TGO: 26 a 98 U/L, TGP 20 a 54 U/L, DHL 178 a 629 U/L, CK-MB: inferior a 5,10 ng/ml

Tabela 5 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados com 72 horas de vida dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal

TGO			
Mediana (1º - 3º quartil)		48 (39	66)
Mínimo	Máximo	26	198
TGP			
Mediana (1º - 3º quartil)		28 (25	39)
Mínimo	Máximo	14	149
DHL			
Mediana (1º - 3º quartil)		516 (400	588)
Mínimo	Máximo	84	1780
CK-MB			
Mediana (1º - 3º quartil)		13,50 (10,62	20,74)
Mínimo	Máximo	5,10	63,91

Tabela 6 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 24 horas após o nascimento dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o critério de Sarnat²³ com 24 horas

	SARNAT ²³ 24 HORAS									p-valor
	Estágio I (n=14)			Estágio II (n=6)			Estágio III (n=8)			
TGO _{24h}	53	47	75)	74	61	85)	89	78	107)	0,004
TGP _{24h}	28	23	31)	30	26	36)	42	32	60)	0,045
DHL _{24h}	502	377	712)	638	508	833)	798	689	900)	0,037
CK-MB _{24h}	22,10	14,70	30,29)	26,66	20,50	52,35)	70,35	54,67	85,18)	0,002

Observa-se nesta tabela que houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores: TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados com 24 horas e os estágios de Sarnat²³ ($p < 0,05$). Com o objetivo de detectar onde se encontram essas diferenças foi realizada uma análise através de comparações múltiplas e pode-se verificar que os pacientes com estágio III de Sarnat apresentaram mediana de TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados 24 horas após o nascimento estatisticamente maiores do que os pacientes com estágio I de Sarnat²³ ($p = 0,002$; $p = 0,013$; $p = 0,013$ e $p < 0,001$, respectivamente). Os pacientes do estágio II não apresentaram diferença significativa na mediana dos marcadores de 24 horas quando comparado aos do estágio I ($p > 0,05$); já na comparação entre o estágio II e o estágio III observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para o marcador CK-MB ($p = 0,020$).

Tabela 7 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 24 horas após o nascimento dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o critério de Sarnat²³ com 28 dias

	SARNAT ²³ 28 DIAS								p-valor	
	Estágio I (n=21)			Estágio II (n=2)			Estágio III (n=5)			
TGO _{24h}	61	(47	77)	102	(90	114)	88	(80	100)	0,016
TGP _{24h}	30	(26	34)	40	(28	53)	50	(34	68)	0,060
DHL _{24h}	530	(460	712)	896	(555	1237)	807	(789	900)	0,054
CK-MB _{24h}	22,38	(15,10	14,19)	54,67	(47,00	62,34)	82,35	(72,20	88,01)	0,001

Observa-se nesta tabela que não houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores: TGP e DHL coletados com 24 horas e os estágios de Sarnat²³ avaliados com 28 dias ($p>0,05$). Para os marcadores: TGO e CK-MB coletados com 24 horas observou-se diferença estatisticamente significativa entre os estágios de Sarnat²³ com 28 dias ($p<0,05$). Com o objetivo de detectar onde se encontravam essas diferenças prosseguiu-se a análise através de comparações múltiplas e pode-se verificar que pacientes com estágio III de Sarnat²³ com 28 dias apresentaram mediana de TGO e CK-MB estatisticamente maiores do que pacientes com estágio I ($p=0,019$ e $p<0,001$, respectivamente). Como no estágio II existem apenas dois pacientes não foi possível verificar diferenças significativas comparando-os com os demais.

Tabela 8 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 72 horas após o nascimento dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o critério de Sarnat²³ com 28 dias

	SARNAT ²³ 28 DIAS						p-valor
	Estágio I (n=21)		Estágio II (n=2)		Estágio III (n=5)		
TGO _{24h}	43	(34 55)	90	(62 118)	84	(59 84)	0,015
TGP _{24h}	26	(25 32)	38	(30 47)	48	(44 86)	0,023
DHL _{24h}	486	(331 564)	794	(577 1012)	600	(562 625)	0,026
CK-MB _{24h}	12,39	(9,50 15,20)	20,94	(11,57 30,32)	41,23	(36,00 42,00)	0,002

Observa-se nesta tabela que houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores: TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados com 72 horas e os estágios de Sarnat²³ avaliados com 28 dias ($p < 0,05$). Com o objetivo de detectar onde se encontram essas diferenças prosseguiu-se a análise através de comparações múltiplas e pode-se verificar que pacientes com estágio III de Sarnat com 28 dias apresentaram mediana de TGO, TGP, DHL e CK-MB de 72 horas estatisticamente maiores que os pacientes com estágio I de Sarnat ($p = 0,012$; $p = 0,012$; $p = 0,034$ e $p < 0,001$, respectivamente). O estágio II não apresentou diferença significativa na mediana dos marcadores de 72 horas quando comparado aos do estágio I e III ($p > 0,05$).

Tabela 9 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 24 horas após o nascimento dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o resultado da USG de crânio de 72 horas

	USG DE CRÂNIO COM 72 HORAS			p-valor
	Anormal (n=7)	Normal (n=21)		
TGO_{24h}	90 (80 114)	68 (49 77)		0,020
TGP_{24h}	50 (28 68)	30 (26 34)		0,055
DHL_{24h}	789 (555 900)	537 (460 736)		0,140
CK-MB_{24h}	72,20 (47,00 88,01)	22,40 (15,21 34,97)		0,004

Observa-se nesta tabela que a TGO e a CK-MB coletados 24 horas após o nascimento diferenciaram estatisticamente os pacientes com USG anormal de crânio daqueles classificados com USG normal com 72 horas ($p < 0,05$). Pacientes com USG de crânio anormal com 72 horas apresentaram tanto a mediana de TGO como a de CK-MB estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com Ultrassonografia de crânio normal com 72 horas.

Tabela 10 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 24 horas após o nascimento dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o resultado da USG de crânio com 28 dias

	USG DE CRÂNIO COM 28 DIAS			p-valor
	Anormal (n=8)	Normal (n=20)		
TGO_{24h}	89 (74 107)	64 (48 77)		0,038
TGP_{24h}	42 (29 60)	30 (24 34)		0,079
DHL_{24h}	798 (632 900)	534 (420 724)		0,055
CK-MB_{24h}	70,35 (54,67 85,18)	22,39 (15,16 32,94)		0,001

Observa-se nesta tabela que a TGO e a CK-MB coletadas 24 horas após o nascimento diferenciaram estatisticamente pacientes com USG anormal de crânio daqueles classificados com USG normal com 28 dias ($p<0,05$). Pacientes com USG de crânio anormal com 28 dias apresentaram tanto a mediana da TGO como a de CK-MB estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com Ultrassonografia (USG) de crânio normal com 28 dias.

Tabela 11 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados 72 horas após o nascimento dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o resultado da USG de crânio de 72 horas

	USG DE CRÂNIO COM 72 HORAS			p-valor
	Anormal (n=7)	Normal (n=21)		
TGO_{24h}	84 (59 118)	46 (34 55)		0,006
TGP_{24h}	47 (30 86)	26 (25 32)		0,005
DHL_{24h}	577 (493 1012)	495 (331 564)		0,080
CK-MB_{24h}	30,32 (13,00 41,23)	12,39 (9,5 19,18)		0,014

Observa-se que: TGO, TGP e CK-MB coletados 72 horas após o nascimento diferenciaram estatisticamente pacientes com USG anormal de crânio daqueles classificados com USG normal com 72 horas ($p<0,05$). Pacientes com USG de crânio anormal com 72 horas apresentaram tanto a mediana de TGO como a de TGP e CK-MB estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com USG de crânio normal com 72 horas.

Tabela 12 – Dados dos marcadores sanguíneos coletados após 72 horas de nascimento dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal de acordo com o resultado da USG de crânio de 28 dias

	USG DE CRÂNIO COM 28 DIAS			p-valor
	Anormal (n=8)	Normal (n=20)		
TGO_{24h}	73 (52 101)	44 (34 57)		0,013
TGP_{24h}	46 (28 67)	26 (24 32)		0,021
DHL_{24h}	588 (528 818)	490 (324 564)		0,028
CK-MB_{24h}	33,16 (21,46 41,61)	12,34 (9,48 17,19)		0,002

Observa-se que todos os marcadores sanguíneos coletados 72 horas após o nascimento diferenciaram estatisticamente pacientes com USG anormal de crânio daqueles classificados com USG normal com 28 dias ($p < 0,05$). Pacientes com USG de crânio anormal com 28 dias apresentaram mediana de: TGO, TGP, DHL e CK-MB estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com USG de crânio normal com 28 dias.

Tabela 13 – Resultados do escore de Sarnat-Sarnat (1976)²³ dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal

	24 horas	72 horas	7 dias	28 dias
Estágio I	14 (50,0%)	21 (75,0%)	21 (75,0%)	21 (75,0%)
Estágio II	6 (21,4%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)
Estágio III	8 (28,6%)	5 (17,9%)	5 (17,9%)	5 (17,9%)

Tabela 14 – Relação entre os resultados do escore de Sarnat-Sarnat (1976)²³ com 24 horas e com 28 dias de vida dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal

SARNAT ²³ 24 HORAS	SARNAT ²³ 28 DIAS			TOTAL
	Estágio I	Estágio II	Estágio III	
Estágio I	14 (50,0%)			14 (50,0%)
Estágio II	6 (21,4%)			6 (21,4%)
Estágio III	1 (3,6%)	2 (7,1%)	5 (17,9%)	8 (28,6%)
TOTAL	21 (75,0%)	2 (7,1%)	5 (17,9%)	28 (100,0%)

Através do teste de McNemar verificou-se diferença estatisticamente significativa nas porcentagens dos estágios entre os dois momentos ($p=0,029$); ou seja, houve um acréscimo estatisticamente significativo na porcentagem de pacientes com estágio I com 28 dias quando comparado com a apresentada com 24 horas, e por outro lado houve um decréscimo nos demais estágios na comparação entre 24 horas e 28 dias de vida.

Tabela 15 – Relação entre os resultados do escore de Sarnat e Sarnat (1976)²³ com a USG de crânio com 24 horas dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal

SARNAT 24 HORAS	USG CRÂNIO 24 HORAS DE VIDA		TOTAL
	Normal	Alterada	
Estágio I	13 (48,1%)	1 (100,0%)	14 (50,0%)
Estágio II	6 (22,2%)		6 (21,4%)
Estágio III	8 (29,6%)		8 (28,6%)
TOTAL	27 (100,0%)	1 (100,0%)	28 (100,0%)

Nesta tabela não houve associação estatisticamente significativa entre os resultados de Sarnat²³ com os da USG de crânio com 24 horas ($p>0,999$).

Tabela 16 – Relação entre os resultados de Sarnat e Sarnat (1976)²³ com a USG de crânio com 72 horas dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal

SARNAT 72 HORAS	USG CRÂNIO 72 HORAS DE VIDA		
	Normal	Alterada	TOTAL
Estágio I	20 (95,2%)	1 (14,3%)	21 (75,0%)
Estágio II		2 (28,6%)	2 (7,1%)
Estágio III	1 (4,8%)	4 (57,1%)	5 (17,9%)
TOTAL	21 (100,0%)	7 (100,0%)	28 (100,0%)

Nesta tabela houve associação estatisticamente significativa entre os resultados de Sarnat com as USGs de crânio com 72 horas ($p<0,001$). Das 21 USG de crânio com resultado normal, 95% delas apresentaram Sarnat²³ estágio I, enquanto que entre as sete USG com resultado alterado, mais de 50% delas apresentaram Sarnat²³ estágio III.

Tabela 17 – Relação entre os resultados do escore de Sarnat e Sarnat (1976)²³ com a USG de crânio com 28 dias dos 28 RN com diagnóstico de asfixia perinatal

SARNAT 28 DIAS	USG CRÂNIO 28 DIAS DE VIDA		
	Normal	Não normal	TOTAL
Estágio I	20 (100,0%)	1 (12,5%)	21 (75,0%)
Estágio II		2 (25,0%)	2 (7,1%)
Estágio III		5 (62,5%)	5 (17,9%)
TOTAL	20 (100,0%)	8 (100,0%)	28 (100,0%)

Nesta tabela houve associação estatisticamente significativa entre os resultados de Sarnat com as USG de crânio com 28 dias ($p < 0,001$). Dos 20 pacientes com USG de crânio normal, 100% deles apresentaram Sarnat²³ estágio I, enquanto que entre os oito com USG alterado, mais de 60% deles apresentaram Sarnat²³ estágio III.

Tabela 18 – Resultados da USG de crânio dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal

	24 horas	72 horas	28 dias
Normal	27 (96,4%)	21 (75,0%)	20 (71,4%)
Alterada	1 (3,6%)	7 (25,0%)	8 (28,6%)

As lesões cerebrais mais frequentes foram: dilatação ventricular, hemorragia intracraniana de diferentes graus e a encefalopatia hipóxico isquêmica.

Tabela 19 – Relação entre a USG de crânio de 24 horas com a de 28 dias dos 28 RNs com diagnóstico de asfixia perinatal

24 HORAS	28 DIAS		
	Normal	Alterada	TOTAL
Normal	19 (67,9%)	8 (28,6%)	27 (96,4%)
Alterada	1 (3,6%)		1 (3,6%)
TOTAL	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (100,0%)

Através do teste do Qui-Quadrado de McNemar verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa na porcentagem de resultados normais com 24 horas (96,4%) quando comparado com a observada com 28 dias (71,4%) ($p=0,039$), ou seja, com 28 dias foi verificado um acréscimo estatisticamente significativo na porcentagem de resultados não normais quando comparado com o observado com 24 horas.

7.1. Curva ROC

Esta curva foi confeccionada com o objetivo de avaliar se a presença de um valor elevado da enzima CK-MB 24 horas após o nascimento poderia ser preditiva de evolução anormal da USG de crânio com 72 horas de vida. Examinaram-se vários pontos de corte para determinar aquele que apresentasse a maior sensibilidade, observando-se também o valor da especificidade e da acurácia.

A área sob a curva do Gráfico 2 foi de 85,7% com um intervalo de confiança de 95% de [64,6% ; 100,0%]. Como o valor da área foi maior do que 50% e o intervalo de confiança apresentado não contém o valor 50%, pode-se dizer que os valores de CK-MB em 24 horas mostraram-se estatisticamente significantes para diferenciar pacientes com USG de crânio normal dos anormais ($p<0,001$).

Para a escolha do ponto de corte optou-se por um número que apresentasse valores de sensibilidade e especificidade próximos, avaliando-

se também a acurácia desse ponto de corte. Com base nesse critério adotou-se como ponto de corte para CK-MB com 24 horas o valor igual a 40; ou seja, pacientes com CK-MB ≥ 40 foram classificados como anormais e aqueles com CK-MB < 40 foram classificados como normais. Com base nesse ponto de corte, observa-se que a sensibilidade (proporção de pacientes classificados como não normais entre aqueles realmente não normais) foi de 85,7% (IC 95% [54,7%; 96,8%]). A especificidade (proporção de pacientes classificados como normais entre aqueles realmente normais) foi de 85,7% (IC 95% [69,1%; 94,2%]). Já a acurácia (proporção de pacientes corretamente identificados pelo teste) foi igual a 85,7% (IC 95% [67,3%; 96,0%]).

Gráfico 2 - Curva ROC indicando a área sob a curva em pacientes com USG de crânio em 72 horas normais e anormais usando valores de CK-MB 24 horas.

8. Discussão

8. Discussão

Crianças com asfixia perinatal podem evoluir com vários graus de sequelas neurológicas a curto e a longo prazo. A presente pesquisa realizada com o objetivo de reconhecer precocemente os RN portadores de asfixia perinatal e verificar aqueles que evoluíram com alterações precoces até a alta hospitalar ou 28 dias de vida foi realizada em uma maternidade de São Paulo que aceita gestantes de baixo e alto risco, de convênio e particulares.

A prevalência de asfixia perinatal nessa maternidade, utilizando-se o critério de Buonocore et al. (2002)¹⁵, foi de 0,9 por 1000 NV, sendo este nível inferior ao citado na literatura, que é de 1 a 6 por 1000 NV. Este nível baixo pode estar associado às características do local do estudo, além de todos os RN incluídos serem de termo. O total de NV no período de estudo foi de 2989 RNs sendo 2735 RN de termo.

Estudos de prevalência de asfixia perinatal realizados no Brasil, analisando as declarações de NV, mostraram em 1991 uma prevalência de 4,68 por 1000 NV na cidade de Ribeirão Preto⁹². Em 1999 a prevalência no Brasil foi de 2,1%, sendo de 1,4% na região sul e sudeste e 6,2% no Piauí⁹³. Estudos realizados em Fortaleza e Maranhão mostraram taxas semelhantes⁹⁴.

A prevalência de EHI na nossa pesquisa foi de 0.2 por 1000 NV, também inferior à citada na literatura que é de 0,3 a 1,2 por 1000 NV. No entanto entre os 28 RN asfixiados a EHI esteve presente de forma moderada

em 6 e grave em 8 RN pelos estágios de Sarnat e Sarnat²³. Desta maneira apesar da prevalência de asfixia e EHI quando considerada por 1000 NV não ser tão elevada, quando a asfixia esta presente a evolução com EHI foi de 50%.

Pesquisa realizada mais recentemente na cidade de São Paulo por Cruz e Ceccon, em 2010⁹⁵, em hospital público da Zona Leste da cidade de São Paulo, mostrou uma taxa de prevalência de 3,2 por 1000 NV em relação à asfixia e de 1,7 por 1000 NV em relação à EHI. Estes valores se mostraram semelhantes aos citados na literatura, no entanto superiores aos encontrados na pesquisa aqui apresentada.

Em relação aos antecedentes maternos e do RN observamos nesta casuística que a idade materna variou de 19 a 40 anos, houve um número maior de mães primigestas (64%), de indicação de partos cesarianos (60.7%), falta de realização de pré-natal ou pré-natal incompleto (67,9 %) e predomínio do sexo masculino (57,2%). Em relação às intercorrências durante a gestação 50% as apresentaram. A mais frequente foi infecção urinária de repetição, seguida por depressão, descolamento placentário, prolapso de cordão, diabetes gestacional, alergia e leucorreia.

Laurenti et al. (1984)⁹⁶, estudaram a morbidade e mortalidade perinatal em nove maternidades na cidade de São Paulo e observaram que do total de nascimentos 60,7% foram partos normais e 30,2% cesáreas. O número elevado de partos cesárea na nossa casuística esteve associado à presença de sofrimento fetal detectado pela alteração da monitoração da vitalidade fetal, além da presença de mecônio⁹⁷. A realização de parto

cesárea, entre 37 e 39 semanas de gestação, mesmo sem fatores de risco prévios para asfixia, aumenta a probabilidade de que este evento venha a acontecer⁹⁸.

Rodriguez et al. (2003)⁹⁹ com o objetivo de identificar alguns fatores maternos que poderiam influenciar a ocorrência de asfixia perinatal realizaram pesquisa prospectiva em Cuba no período de 1997 a 1999 e os resultados mostraram que com relação à idade materna, tanto as adolescentes como as maiores de 35 anos apresentaram risco para asfixia perinatal, fato semelhante ao ocorrido na nossa pesquisa.

Zupan-Simunek (2010)¹⁰⁰ referiu que entre as situações obstétricas responsáveis por asfixia as mais frequentes foram hematoma retro placentário, compressões funiculares, rotura uterina, distócia grave, disfunções placentárias e hemorragias fetais. Estas alterações não foram observadas em nenhum caso da nossa casuística.

Tradicionalmente durante muitos anos foi utilizado como única definição de asfixia o Boletim de Apgar, descrito pela Dra. Virginia Apgar em 1953. O valor deste escore foi questionado por vários estudos, como o de Pereira et al.¹⁰¹ realizado na cidade de Porto Alegre em 1996 com 76 RN de termo, com o objetivo de relacionar o valor de Apgar com o pH da artéria e da veia umbilical. Os autores encontraram correlação muito baixa entre parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo mais confiável o pH para definir asfixia.

Os mesmos autores, em 1999¹⁰², em pesquisa envolvendo também RN de termo, concluíram que o escore de Apgar inferior a 7 no quinto minuto

associado ao pH do sangue do cordão não se mostraram bons indicadores de evolução com falência orgânica.

Apesar destas restrições, o Boletim da Apgar ainda é considerado quando se estuda asfixia perinatal e consta não como parâmetro único, mas como um dos parâmetros utilizados nos dois critérios diagnósticos mais utilizados para definir asfixia. No critério do Colegio Americano de Ginecologia e Obstetricia (ACOG) e da Academia Americana de Pediatria (AAP) é considerado um valor de quinto minuto entre 0 e 3 e o no de Buonocore¹⁵, quando o valor também de quinto minuto de vida é inferior a 6. Na nossa casuística todos os RN apresentaram este ultimo critério, pois era o único obrigatório e indicativo para a realização de pH de veia umbilical.

Em relação ao desenvolvimento de EHI na nossa pesquisa, observamos que clinicamente com 24 horas de vida 14 RN apresentaram estágio I de Sarnat²³, seis RN estágio II e oito RN estágio III; com 72 horas de vida, com sete dias e com 28 dias de vida 21 RN apresentaram estágio I, dois RN estágio I e cinco RN estágio III e dois RN apresentaram crises convulsivas nas primeiras 24 horas de vida.

Glass et al. (2009)¹⁰³, observaram que a presença de crises convulsivas em crianças com asfixia perinatal está associada com pior desenvolvimento neurológico, independentemente da gravidade da lesão cerebral. Do mesmo modo, Pisani et al.¹⁰⁴ mostraram desenvolvimento de epilepsia em RN que tiveram diagnóstico neonatal de encefalopatia hipóxico isquêmica moderada.

Sato et al. em 2008¹⁰⁵, observaram que RN de termo com lesão cerebral para-sagital desenvolveram alterações neurológicas graves a longo prazo apesar de apresentarem poucas manifestações clínicas no início. Isto sugere a importância do seguimento cuidadoso destas crianças e acreditamos que a utilização da definição de asfixia de Buonocore¹⁵ seja mais abrangente que as outras uma vez que considera também os RN que tem asfixia moderada e não apenas grave.

Na nossa pesquisa, correlacionamos os estágios de Sarnat encontrados nos 28 RN, com 24 e 72 horas e com 28 dias de vida, com os resultados laboratoriais de algumas enzimas que costumam estar elevadas na presença de necrose tissular (TGO, TGP, DHL, CK-MB) coletadas ao nascimento (Tabela 3), com 24 horas (Tabela 4) e com 72 horas (Tabela 5) e também com os achados ultrassonográficos realizados com 24 e 72 horas e no 28º dia de vida.

Nossos resultados mostraram que houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados com 24 horas de vida e os estágios de Sarnat avaliados no mesmo período ($p < 0,05$). Pacientes com estágio III de Sarnat apresentaram mediana de TGO, TGP, DHL e CK-MB superiores às apresentadas pelos pacientes com estágio I ($p = 0,002$; $p = 0,013$; $p = 0,013$ e $p < 0,001$, respectivamente). O estágio II não apresentou diferença significativa na mediana dos marcadores coletados com 24 horas quando comparado ao estágio I de Sarnat ($p > 0,05$); já na comparação entre o estágio II e o estágio

III observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para o marcador CK-MB ($p=0,020$) (Tabela 6).

Karlsson et al. (2006)¹⁰⁶, na Suécia, realizaram trabalho prospectivo com 26 RN de termo com asfixia perinatal para verificar se havia elevação de enzimas hepáticas e se esta elevação associava-se com a presença de alterações neurológicas. Este estudo mostrou que em 12 dos 26 RN estudados houve elevação da enzima TGO e da TGP, fato semelhante ao ocorrido na nossa casuística, demonstrando assim que a asfixia perinatal pode induzir padrões enzimáticos compatíveis com hepatite, secundária a hipóxia.

Em nossa pesquisa, não houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores TGP e DHL coletados com 24 horas de vida e os estágios de Sarnat avaliados com 28 dias de vida ($p>0,05$), no entanto, para os marcadores TGO e CK-MB esta diferença foi significativa ($p<0,05$). Com o objetivo de detectar onde se encontravam essas diferenças pode-se verificar que pacientes com estágio III de Sarnat com 28 dias apresentaram mediana de TGO e CK-MB estatisticamente maiores do que pacientes classificados como estágio I ($p=0,019$ e $p<0,001$, respectivamente) (Tabela 7).

Em nossa pesquisa, houve diferença estatisticamente significativa na mediana dos marcadores TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados em 72 horas entre os estágios de Sarnat avaliados com 28 dias ($p<0,05$). Com o objetivo de detectar onde se encontram essas diferenças prosseguiu-se a análise através de comparações múltiplas e pode-se verificar que pacientes com

estágio III aos 28 dias apresentaram mediana de TGO, TGP, DHL e CK-MB coletados 72 horas após o nascimento estatisticamente maiores do que entre pacientes com estágio I ($p=0,012$; $p=0,012$; $p=0,034$ e $p<0,001$, respectivamente) (Tabela 8).

Gonzales de Dios (2004)¹⁰⁷ avaliou a repercussão hepática em RN com asfixia perinatal utilizando critério semelhante ao nosso e observou que as enzimas aumentaram em 33 RN com asfixia perinatal grave, sendo que nenhum destes manteve uma elevação patológica no seguimento durante os primeiros 12 meses de vida. A lesão hepática secundária à asfixia perinatal pode ser clinicamente assintomática e manifestar-se geralmente com elevação transitória das transaminases. O estudo de Gonzales de Dios de 2004¹⁰⁷ considera esta elevação mais como uma repercussão transitória da asfixia perinatal do que como um marcador de evolução neurológica.

Roka et al. (2007)³⁰, estudaram as mudanças nos parâmetros laboratoriais que indicam necrose celular e disfunção orgânica em 21 RN asfixiados submetidos a hipotermia sistêmica moderada e observaram que valores séricos da TGO, DHL, ácido úrico e creatinina estavam baixos no período de hipotermia a qual foi iniciada com seis horas de vida e durou 72 horas, sendo que o nível da TGP diminuiu mais ainda após 72 horas de vida nestes RN e o comportamento foi totalmente distinto quando comparados com nove RN que não tinham realizado hipotermia.

Em relação ao marcador de lesão miocárdica, escolhemos na nossa pesquisa a enzima CK-MB que ainda é utilizada como sinal de isquemia e muito utilizada para diagnóstico de infarto de miocárdio. Observamos que

esta se mostrou útil, pois valores elevados se correlacionaram positivamente com a presença de alterações neurológicas e ultrassonográficas (o valor da CK-MB no sangue de cordão umbilical mostrou valores de 62,95 ng/ml; com 24 horas de vida estes valores atingiram 326,31 ng/ml e com 72 horas de vida diminuíram para um valor de 63,91ng/ml. O valor normal de esta enzima é de 5,1 ng/ml e acima de 10 ng/ml se considera como positiva de lesão miocárdica, ou seja, o valor observado nos RN com asfixia principalmente com 24 horas de vida se mostraram bem elevados.

Cruz e Ceccon, em 2010⁹⁵, observaram em 28 RN de termo que a elevação da enzima CK-MB esteve correlacionada com a presença de acidose metabólica grave e maior grau de comprometimento neurológico.

Em nosso trabalho os pacientes com USG de crânio anormal com 72 horas de vida apresentaram, tanto a mediana de TGO como a de CK-MB (coletados 24h após o nascimento) estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com USG de crânio normal com 72 horas (Tabela 9).

Kanik et al. (2009)¹⁰⁸ avaliaram se a disfunção miocárdica em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica é um preditor significativo de mortalidade e incluíram no estudo 34 RN de termo com EHI. Para avaliar a função miocárdica foi dosada a CK-MB com 24, 48 e 72 horas de vida. Neste estudo esta enzima mostrou-se elevado nos RN com EHI.

Observa-se em nossa pesquisa que TGO e CK-MB coletados 24 horas após o nascimento, diferenciaram estatisticamente pacientes com USG anormal de crânio daqueles com USG normal aos 28 dias ($p<0,05$).

Pacientes com USG de crânio anormal com 28 dias apresentaram tanto a mediana de TGO, como a de CK-MB estatisticamente maiores do que pacientes com USG de crânio normal com 28 dias (Tabela 10).

Em nosso trabalho pacientes com USG de crânio anormal com 72 horas apresentaram tanto a mediana de TGO como a de TGP e CK-MB coletados com 72 horas de vida, estatisticamente maiores do que as apresentadas por pacientes com USG de crânio normal em 72 horas (Tabela 11).

Também na nossa pesquisa pacientes com USG de crânio anormal com 28 dias apresentaram mediana de TGO, TGP, DHL e CK-MB colhidos com 72 horas de vida estatisticamente maiores do que pacientes com USG de crânio normal com 28 dias (Tabela 12).

Nossos resultados do escore de Sarnat-Sarnat (1976)²³ ao longo do tempo dos 28 RN, com diagnóstico de asfixia perinatal mostraram que avaliados com 24 horas 14 pacientes apresentaram estágio I, seis pacientes estágio II e oito pacientes com estágio III; avaliados com 72 horas: 21 pacientes apresentavam estágio I, dois pacientes estágio II e cinco pacientes estágio III; quando avaliados com sete dias e 28 dias de vida mantiveram-se iguais: 21 pacientes estágio I, dois pacientes estágio II e cinco pacientes estágio III (Tabela 13).

Murray et al. (2010)¹⁰⁹, observaram que os sinais clínicos da encefalopatia hipóxico-isquêmica evoluem ao longo dos primeiros dias de vida. Estes autores incluíram no estudo 51 RN de termo com suspeita de

EIH no período de 2003 a 2005. Destas crianças, 21 persistiam com sequelas neurológicas com 24 meses de vida.

De acordo com Sarnat e Sarnat²³, 100% dos RN do estágio I terão follow-up neurológico normal; 80% do estágio II serão neurologicamente normais. Do estágio III morrerão 50% e a outra metade desenvolverá sequelas neurológicas graves (paralisia cerebral, alteração neuropsicomotora, epilepsia, microcefalia, etc.).

Através do teste de McNemar na nossa pesquisa verificou-se diferença estatisticamente significante nas porcentagens dos estágios de Sarnat entre os dois momentos ($p=0,029$); ou seja, houve um acréscimo estatisticamente significante na porcentagem de pacientes com estágio I com 28 dias quando comparado com a apresentada com 24 horas, e por outro lado houve um decréscimo nos demais estágios na comparação entre 24 horas e 28 dias de vida (Tabela 14).

Em nossa pesquisa entre os resultados de Sarnat²³ com 24 horas e USG de crânio de 24 horas não houve associação estatisticamente significante (Tabela 15), no entanto, houve associação estatisticamente significante entre os resultados de Sarnat²³ com as USGs de crânio com 72 horas ($p<0,001$). Das 21 USGs de crânio com resultado normal, 95% delas apresentaram como resultado estágio I, enquanto que entre as sete USGs com resultado alterado, mais de 50% delas apresentaram como resultado estágio III (Tabela 16).

Gherpelli (2002)¹¹⁰ considera a USG de crânio um método de imagem não invasivo, que pode ser realizado à beira do leito, e que tem resolução

satisfatória quando comparada com os outros métodos, tais como a tomografia computadorizada e a RM, além do custo ser menor, não utiliza radiação ionizante e não necessita da sedação da criança para sua realização.

Garcia et al. (2004)³⁶ salientam que a importância do exame de USG de crânio não reside apenas no diagnóstico de doenças agudas, mas também no fato de ser um exame útil para definir grupos de risco para sequelas neurológicas no seguimento a longo prazo. Desta forma, o diagnóstico precoce, no período neonatal, permite que se estabeleça um planejamento mais adequado para os vários esquemas de reabilitação, que são empregados para minimizar os efeitos das sequelas neurológicas sobre o desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças.

Em nosso trabalho, houve associação estatisticamente significativa entre os resultados de Sarnat²³ com as USG de crânio com 28 dias ($p < 0,001$). Das 20 USG de crânio com resultado normal, 100% delas apresentaram como resultado estágio I, enquanto que entre as oito USG com resultado alterado, mais de 60% delas apresentaram como resultado estágio III (Tabela 17).

Em 2010, van Schie et al.¹¹¹, realizaram uma coorte prospectiva aplicando a escala de Bayley com um ano de vida para avaliar sequelas motoras e com dois anos para sequelas mentais em 32 crianças que nasceram de termo e apresentaram EHI. Os resultados mostraram melhor valor preditivo em crianças com Sarnat estágio II e RM de crânio anormal.

Em nossa pesquisa, as lesões cerebrais mais frequentes foram: dilatação ventricular, hemorragia Intracraniana de diferentes graus e a EHI (Tabela 18).

Para verificar a incidência de lesões cerebrais detectadas na ultrassonografia e enumerar as principais alterações ultrassonográficas apresentadas por RN de risco na cidade de Goiânia, Lacerda et al.¹¹² no período de fevereiro a agosto de 2005 pesquisaram 202 RN e as principais alterações ultrassonográficas apresentadas foram hemorragia periventricular grau I e aumento da ecogenicidade nas regiões cerebrais.

Pelo exposto, faz-se necessário a identificação precoce de crianças asfíxiadas com risco de sequelas neurológicas e a seleção precoce daqueles que poderiam se beneficiar com terapêuticas neuroprotetoras.

Kanaheswari et al. (2009)¹¹³ realizaram estudo prospectivo observacional conduzido para determinar se existe um parâmetro clínico precoce de neuroimagem ou neurofisiológico que possa prever as sequelas em RN de termo asfíxiados. Foi realizado USG de crânio, EEG e exame clínico entre três e oito horas de vida em 44 RN com asfixia aguda e os resultados mostraram que não existe vantagem adicional na combinação de mais de um parâmetro com relação a um escore neurológico para prever sequelas.

Através do teste do Qui-Quadrado de McNemar nas crianças da nossa casuística verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa na porcentagem de resultados de USG de crânio normal em 24 horas (96,4%) quando comparado com a observada com 28 dias (71,4%)

$p=0,039$; ou seja, com 28 dias foi verificado um acréscimo estatisticamente significativo na porcentagem de resultados não normais quando comparado com o USG de crânio observado em 24 horas (Tabela 19).

Martins Garcia et al. (2007)¹¹⁴, avaliaram a relação do Índice de Resistência (IR) obtido pela USG Doppler com o neurodesenvolvimento até um ano de idade em 20 RN de termo com EHI leve ou moderada. Foram realizados USG com Doppler e avaliações clínicas mensais do neurodesenvolvimento a cada dois meses a partir do sétimo dia de vida até o final do primeiro ano de vida. Os autores concluíram que houve relação entre os períodos em que ocorreu a normalização dos valores de IR e a melhora neurológica.

Em nossa pesquisa, com o objetivo de avaliar se a CK-MB colhida 24 horas após o nascimento diferencia pacientes com USG de crânio com 72 horas normal dos anormais, examinaram-se vários pontos de corte para determinar aquele que apresentasse a maior sensibilidade, porém observando-se o valor da especificidade e da acurácia. Essa avaliação foi realizada gerando a curva ROC e calculando-se a área sob a AUC, conforme mostra o Gráfico 2.

Para a escolha do ponto de corte optou-se por um valor que apresentasse valores de sensibilidade e especificidade próximos, avaliando-se também a acurácia desse ponto de corte. Com base nesse critério adotou-se como ponto de corte para CK-MB 24 horas o valor igual a 40 e para USG de crânio 72 horas.

Rajakumar et al. (2008)¹¹⁵ analisaram as enzimas cardíacas para avaliar a lesão miocárdica na asfixia perinatal. Foram selecionados 30 RN de termo com asfixia perinatal e sem malformações congênitas, comparados com 30 RN saudáveis. A disfunção miocárdica foi avaliada usando-se o eletrocardiograma (ECG), o ecocardiograma e as enzimas cardíacas como a Troponina T e a CK-MB. A Troponina T teve maior sensibilidade e especificidade, quando comparada com a CK-MB, no entanto, o aumento desta última enzima também foi considerável.

A isquemia miocárdica transitória constitui uma complicação da asfixia grave e sua apresentação clínica é variável, apresentando desde uma simples taquipneia até um choque cardiogênico. Tapia-Rombo et al. (2000)¹¹⁶, avaliaram 43 RN com asfixia de abril de 1996 a dezembro de 1997 e concluíram que a isquemia miocárdica secundária à asfixia perinatal é mais frequente do que tem sido relatada na literatura. Assim, poderia ser útil em todos os asfixiados dosar a CK-MB e realizar um ECG para se realizar um tratamento adequado nesses casos.

9. Conclusões

9. Conclusões

1) A prevalência de asfixia perinatal neste estudo foi de 0,9 por 1000 NV e de EHI 0,2 por 100 NV.

2) Em relação aos marcadores sanguíneos:

O melhor marcador nesta casuística foi a isoenzima CK-MB que se mostrou sempre acima dos valores considerados normais (< 5,10 ng/ml) e se correlacionou com as alterações apresentadas no exame clínico de Sarnat e Sarnat e nas USG de crânio.

Os valores da isoenzima CK-MB de 24 horas após o nascimento, em relação à USG de crânio de 72 horas mostraram utilizando a curva ROC: Sensibilidade de 85,7%, Especificidade de 85,7% e Acúrcia de 85,7% ou seja, a presença de um valor alterado de CK-MB com 24 horas de vida apresentou valores de S, E, e A acima citados, de ter uma USG alterada com 72 horas de vida.

Em alguns momentos os valores da TGO (com 24 horas) e da TGO e TGP (com 72 horas) se correlacionaram estatisticamente com as alterações da USG de crânio de 72 horas e de 28 dias de vida.

3) O escore clínico de Sarnat²³ ao longo do tempo não se alterou depois de 72 horas. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre 24 horas e 28 dias de vida e apresentou correlação com as alterações na USG de crânio.

4) A USG de crânio com 24 horas de vida mostrou-se alterada em 3,5%, com 72 horas em 25% e com 28 dias de vida em 28,6% dos

pacientes, mostrando diferença estatisticamente significativa entre os resultados de 24 horas comparados com os de 28 dias de vida.

10. Referências Bibliográficas

10. Referências

1. Sartwelle TP. Defending a neurologic birth injury. Asphyxia neonatorum redux. J Leg Med. 2009; 30:181-247.
2. De Brito ASJ, Carvalho ABR, Ferrari LL, Wanderley E, Andrade JA. Encefalopatia hipóxico-isquêmica grave em recém-nascidos de termo: incidência e evolução clínica. Pediatria (São Paulo).1993; 15:18-20.
3. Singhal N, Bhutta ZA. Newborn resuscitation in resource-limited settings. Semin Fetal Neonatal Med. 2008; 13:432-9.
4. 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.
5. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet. 2005; 365:891-900.
6. Organización Mundial de la Salud OMS: Informe sobre la salud en el mundo 2006 www.who.int/whr/2006/es/index.html
7. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani D, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet. 2003; 361:2226-34.
8. Kalume Maranhão AG. Situação de saúde da criança no Brasil. IBGE: Censos demográficos de 1970 a 2000 e resultados preliminares do Censo Demográfico de 2000. Rio de Janeiro: IBGE; 2000.

-
9. Fundação Seade; Secretaria Estadual da Saúde; Secretarias Municipais da Saúde. Base Unificada de Nascimentos e Óbitos. Mortalidade Infantil no Estado em 2006 índice é 22% menor que o registrado em 2000. Resenha de Estatísticas Vitais do Estado de São Paulo, ano 8, n. 2, ago. 2007.
 10. Wall SN, Lee AC, Carlo W, Goldenberg R, Niermeyer S, Darmstadt GL, Keenan W, Bhutta ZA, Perlman J, Lawn JE. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle- income countries- what works? *Semin Perinatol.* 2010; 34:395-407.
 11. World Health Organization (WHO). World health report 2005: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005. 229p.
 12. Branco de Almeida MF, Guinsburg R. Programa de reanimação neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria: Condutas 2011. (Texto atualizado em janeiro de 2011).
 13. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. Unit III, p.245-481: Hypoxic-ischemic encephalopathy.
 14. ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetric Practice. Fetal distress and birth asphyxia. *Int J Gynecol Obstet.* 1944; 45:302.
 15. 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.
 16. 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.

-
17. Edwards AD. The discovery of hypothermic neural rescue therapy for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2009; 16:200-6.
 18. Cornette L, Levene ML. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. *Semin Neonatol.* 2001; 6:271-82.
 19. Lee ACC, Mullany LC, Tielsch JM, Katz J, Khatry S, Leclercq SC, Adhikari RK, Shrestha SR, Darmstadt GL. Risk factors for neonatal mortality due to birth asphyxia in Southern Nepal: a prospective, community-based cohort study. *Pediatrics.* 2008; 121:1381-90.
 20. Bhutta ZA, Qadir M. Addressing maternal nutrition and risks of birth asphyxia in developing countries. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:871-2.
 21. Ben Hamida NE, Chaouachi S, Ayadi I, Ben Said A, Zouari B, Marrakchi Z. Risk factors for perinatal mortality in a Tunisian population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 111:265-6.
 22. Lawn JE, Kinney M, Lee ACC, Chopra M, Donnay F, Paul VK, Bhutta ZA, Bateman M, Darmstadt GL. Reducing intrapartum-related deaths and disability: can the health system deliver? *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 107(Suppl 1):S123-40.
 23. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol.* 1976; 33:696-705.
 24. Young CM, Kingma SDK, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr.* 2011; 158(2 Suppl):e25-8.
 25. Procianoy RS, Silveira RC. Hypoxic-ischemic syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2001; 77(Supl.1):S63-S70.

-
26. Moen V, Irestedt L. Hyponatremia in birth asphyxia-cause or effect? *Indian J Pediatr.* 2010; 77:1049-50.
 27. Pinchevsky E, Al-Macki N, Shevell M. Term intra-partum asphyxia: an analysis of acute non-specific supportive criteria and non-CNS organ injury. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14:313-9.
 28. Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:261-8.
 29. Perlman M, Shah OS. Hypoxic-Ischemic encephalopathy: challenges in outcome and prediction. *J Pediatr.* 2011; 158:e51-4.
 30. Roka A, Vásarhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr.* 2007; 96:1118-21.
 31. Nakao Y, Tomomasa T, Morikawa A. Plasma thrombomodulin level in newborn infants with and without perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 1997; 86:91-5.
 32. Snyder E, Cloherty J. Perinatal Asphyxia. In: Cloherty J. Stark A. *Manual of neonatal care.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.515.
 33. Roldán A, Figueras-Aloy J, Deulofeu R, Jiménez R. Glycine and other neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid in perinatal asphyxia and neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 1999; 88:1137-41.
 34. Mondal N, Vishnu B, Banupriya C, Koner BC. Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. *Indian J Pediatr.* 2010; 77:515-7.

-
35. Lingwood BE, Healy GN, Sullivan SM, Pow DV, Colditz PB. MAP2 provides reliable early assessment of neural injury in the newborn piglet model of birth asphyxia. *J Neurosci Methods*. 2008; 171:140-6.
 36. Garcia JM, Gherpelli JLD, Leone CR. Importância da avaliação dos movimentos generalizados espontâneos no prognóstico neurológico de recém-nascidos pré-termo. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80:296-304.
 37. Bada HS, Hajjar W, Chua C, Sumner DS. Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. *J Pediatr*. 1979; 95:775-9.
 38. Ilves P, Talvik R, Talvik T. Changes in Doppler ultrasonography in asphyxiated term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 1998; 87:680-4.
 39. Ilves P, Lintrop M, Metsvaht T, Vaher U, Talvik T. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2004; 93:523-8.
 40. Liao HT, Hung KL. Anterior cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1997; 38:208-12.
 41. Shah S, Fernandez AR, Chirla D. Role of brain SPECT in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy and its correlation with neurodevelopmental outcome. *Indian Pediatr*. 2001; 3:705-13.
 42. Nishimaki S, Iwasaki S, Minamisawa S, Seki K, Yokota S. Blood flow velocities in the anterior cerebral artery and basilar artery in asphyxiated infants. *J Ultrasound Med*. 2008; 27:955-60.
 43. Jiang ZD, Brosi DM, Chen C, Wilkinson AR. Brainstem response amplitudes in neonatal chronic lung disease and differences from perinatal asphyxia. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120:967-73.

-
44. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, Kramer JH, Miller SP, Barkovich AJ, Ferriero DM. Neonatal watershed brain injury on MRI correlates with verbal IQ at four years. *Pediatrics*. 2009;123:1025-30.
 45. Hnatyszyn G, Cyrylowski L, Czeszyńska MB, Walecka A, Konefal H, Szmigiel O, Gizewska M, Dawid G. The role of magnetic resonance imaging in early prediction of cerebral palsy. *Turk J Pediatr*. 2010; 52:278-84.
 46. van Kooij BJ, Van Handel M, Nievelstein RAJ, Groenendaal F, Jongmans MJ, de Vries LS. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9-to-year-old children with neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2010; 157:221-7.
 47. Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:261-9.
 48. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2011; 96:F36-F44.
 49. Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, Di Iorio R, Li Volti G, Galvano F, Frigiola A, Temporini F, Moresco L, Colivicchi M, Sabatini M, Ricotti A, Strozzi MCh, Crivelli S, Risso FM, Sannia A, Florio P. New markers of neonatal neurology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(Suppl 3):57-61.
 50. Aly H, Khashaba MT, Nada A, Hasanen BM, McCarter R, Schultz SJ, Gordon L, Feldhoff PW, Lassiter HA. The role of complemented in neurodevelopmental impairment following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2009; 26:659-65.

-
51. Kirimi E, Peker E, Tuncer O, Yapicioglu H, Narli N, Satar M. Increased serum malondialdehyde level in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: prediction of disease severity. *J Int Med Res.* 2010; 38:220-6.
 52. Distefano G, Curreri S, Betta P, Li Volti G, Cilauro S, Frigiola A, Huppi P, Mato M. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase. *Curr Neurovasc Res.* 2009; 6:110-6.
 53. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15:253-60.
 54. Möller JC, Thielsen B, Schaible TF, Reiss I, Kohl M, Welp T, Gortner L. Value of myocardial hypoxia markers (creatinine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Biol Neonate.* 1998; 73:367-74.
 55. Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:634-42.
 56. Wei Y, Xu JX, Xu T, Fan J, Tao SY. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30:741-6.
 57. Oza V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol.* 2010; 146:882-5.
 58. Wilkinson DJ, Thayyil S, Robertson NJ. Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal

asphyxial encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011; 96:F75-F78.

59. Borke WB, Munkeby BH, Morkrid L, Thaulow E, Saugstad OD. Resuscitation with 100% O₂ does not protect the myocardium in hypoxic newborn piglets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89:F156-F160.
60. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Miñana JB, Viña J. Hyperoxemia caused by resuscitation with pure oxygen may alter intracellular redox status by increasing oxidized glutathione in asphyxiated newly born infants. Semin Perinatol. 2002; 26:406-10.
61. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Miñana JB, Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. J Pediatr. 2003; 142:240-6.
62. Richmond S, Goldsmith JP. Refining the role of oxygen administration during delivery room resuscitation: what are the future goals? Semin Fetal Neonatal Med. 2008; 13:368-74.
63. Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. Arch Dis Child. 2010; 95:235.
64. Thoresen M. Patient selection and prognostication with hypothermia treatment. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15:247-52.
65. Yager JY, Armstrong EA, Black AM. Treatment of the term newborn with brain injury: simplicity as the mother of invention. Pediatr Neurol. 2009; 40:237-43.
66. Fink EL, Kochanek PM, Clark RSB, Bell MJ. How I cool children in neurocriticalcare. Neurocrit Care. 2010; 12:414-20.
67. Shah OS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15:238-46.

-
68. Shankaran S, Laptook AR, Poole WK. Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Pediatrics*. 2008; 122: e791-e8.
 69. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008; 371:1955-69.
 70. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr*. 2009; 98:942-6.
 71. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:270-5.
 72. Wyatt JS. Ethics and hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:299-304.
 73. Horn A, Thompson CI, Woods D, Nel A, Bekker A, Rhoda N, Pieper CI. Induced hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. *Pediatrics*. 2010; 123:e1090-e8.
 74. Tem VS, Matsiukevich D. Room air or 100% oxygen for resuscitation of infants with perinatal depression. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21:188-93.
 75. Kaandorp JJ, Benders MJ, Rademaker CM, Torrance HL, Oudijk MA, de Haan TR, Bloemenkamp KW, Rijken M, van Pampus MG, Bos AF, Porath MM, Oetomo SB, Willekes C, Gavilanes AW, Wouters MG, van Elburg RM, Huisjes AJ, Bakker SC, van Meir CA, von Lindern J, Boon J, de Boer IP, Rijnders RJ, Jacobs CJ, Uiterwaal CS, Mol BW, Visser GH, van Bel F, Derks JB. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10:8.

-
76. van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, Van De Bor M, Berger HM. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics*. 1998; 101:185-93.
 77. Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol*. 2007; 36:17-24.
 78. Eslami Z, Shajari A, Kheirandish M, Heidary A. Theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe asphyxia. *Iran J Kidney Dis*. 2009; 3:222-6.
 79. Khashaba MT, Shouman BO, Shaltout AA, Al-Marsafawy HM, Abdel-Aziz MM, Patel K, Aly H. Excitatory amino acids and magnesium sulfate in neonatal asphyxia. *Brain Dev*. 2006; 28:375-9.
 80. Jantzie LL, Cheung PY, Johnson ST, Bigan DL, Todd KG. Cerebral amino acid profiles after hypoxia-reoxygenation and N-acetylcysteine treatment in the newborn piglet. *Neonatology*. 2010; 97:195-203.
 81. Levene ML. Cool treatment for birth asphyxia, but what s next? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95:F154-F7.
 82. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti M-ul-H. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2009; 123:e764-e9.
 83. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics*. 2010; 125:e1135-e42.
 84. Zhu Ch, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, Ji Ling, Guo X, Xiong H, Simbruner G, Blomgren K, Wang X. Erythropoietin

improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124:e218-e26.

85. Schubert S, Brandl U, Brodhun M. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res*. 2005; 1058:129-36.
86. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia-a study in a developing country. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:1249-52.
87. Tarnow-Mordi WO. Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air. *Lancet*. 1998; 352:341-2.
88. Adcock KH, Nedelcu J, Loenneker T, Martin E, Wallimann T, Wagner BP. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci*. 2002; 24:382-8.
89. Morales P, Simola N, Bustamante D, Lisboa F, Fiedler J, Gebicke-Haerter PJ, Morelli M, Tasker RA, Herrera-Marschitz M. Nicotinamide prevents the long-term effects of perinatal asphyxia on apoptosis, non-spatial working memory and anxiety in rats. *Exp Brain Res*. 2010; 202:1-14.
90. Domoki F, Aláh O, Zimmermann A, Németh I, Tóth-Szüki V, Hugyecz M, Temesvári P, Bari F. Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs. *Pediatr Res*. 2010; 68:387-92.
91. Lansky S, França E, Leal MC. Mortes perinatais evitáveis em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1999. *Cad Saúde Pública*. 2002; 18:1389-400.

-
92. Funayama CAR, Gonçalves AL, Ribeiro MVLM, Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal: aspectos epidemiológicos. J Pediatr. 1991; 67: 371-4.
 93. Ribeiro VS, Silva AAM. Tendências da mortalidade neonatal em São Luís, Maranhão, Brasil, 1979 a 1996. Cad Saúde Pública 2000; 16:429-38.
 94. Souza FM, Fatores associados à asfixia perinatal no Brasil: estudo populacional com base no Sistema de Informações de Nascidos Vivos. 166 f. Tese (Doutorado em saúde da criança e da mulher). Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2003.
 95. Cruz ACS, Ceccon MEJ. Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum. V.20 n.2 São Paulo ago. 2010
 96. Laurenti R, Buchalla CM, Lobo Costa Junior M. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. Rev Saúde Pública. 1984; 18:436-47.
 97. Weindling AM. How has research in the last 5 years changed my clinical practice? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95:F59-F63.
 98. Konrad Fischer T, Lima D, Rosa R, Osório D, Boing AF. A mortalidade infantil no Brasil: série histórica entre 1994-2004 e associação com indicadores sócio-econômicos em municípios de médio e grande porte. Medicina (Ribeirão Preto). 2007; 4:559-66.
 99. Rodriguez Nuñez A, Balestena Sanchez JM, Pagarizabal Millán E. Factores maternos que influyen em la depresión neonatal. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2003; 29: Disponible:

http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin02103.htm (acesso 19 dez 2011).

100. Zupan-Simunek V. Asphyxie périnatale à terme: diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection [Birth asphyxia in term newborns: diagnosis, prognosis, neuroprotection]. *Arch Pediatr*. 2010; 17:578-82.
101. Pereira DN, Rocha VL, Procianoy RS, Azeredo RC, Kersting D, Cardozo A, Lubianca JN. Evaluation of umbilical cord pH and its relationship with Apgar score in term newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 1996; 72(3):139-42.
102. 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 (Rio J)*. 1999; 75:195-200.
103. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich J, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr*. 2009; 155:318-23.
104. Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev*. 2009; 31:64-8.
105. Sato Y, Hayakawa M, Iwata O, Okumura A, Kato T, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Hasegawa M, Sato M, Oshiro M, Kito A, Kojima S. Delayed neurological signs following isolated parasagittal injury in asphyxia at term. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12:359-65.

-
106. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr.* 2006; 95:1405-11.
 107. Gonzales de Dios J. Alteración de las transaminases en el recién nacido a término asfíctico: ¿es um buen marcador neurológico? *Rev Neurol.* 2004; 38:299-300.
 108. Kanik E, Ozr EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dork C, Dogrusoz B, Kanik A, Yaprak I. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22:239-42.
 109. Murray DM, Bala P, O Connor CM, Ryan ICA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52: e 55-e9.
 110. Gherpelli JLD. Achados incomuns na ultra-sonografia de crânio no período neonatal: importância clínica. *J Pediatr (Rio J).* 2002; 78(5): 355-6.
 111. van Schie P, Becher JG, Dallmeijer AJ, Barkhof F, van Weissenbruch MM, Vermeulen RJ. Motor testing at 1 year improves the prediction of motor and mental outcome at 2 years after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:54-9.
 112. Lacerda LS, Garcia PA, Martins CK, Formiga R, Linhares MBM. Incidência de alterações cerebrais detectadas através de ultra-sonografia de crânio de bebês de risco do Hospital Materno-Infantil de Goiânia-GO. Publicação em PDF da Universidade Estadual de Goiás, 2005.

-
113. Kanaheswari OLC, Chandran V, Rohana J, Yong SC, Boo NY. The usefulness of early ultrasonography, electroencephalography and clinical parameters in predicting dverse outcomes in asphyxiated term infants. *Singapore Med J.* 2009; 50:705-9.
 114. Martins Garcia MH, Vieira Monteiro AM, Miranda Freire S. Relação entre o índice de resistência obtido pela ultra-sonografia Doppler transfontanela e o neurodesenvolvimento até o primeiro ano de vida em recém-nascidos a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica leve moderada. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(4-B): 1206-10.
 115. Rajakumar OS, Bhat BV, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC. Narayanan P, Chetan G. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2008; 75:1223-5.
 116. Tapia-Rombo CA, Carpio-Hernandez JC, Salazar-Acuña AH, Alvarez-Vasquez E, Mendoza-Zanella RM, Pérez-Olea V, Rosas-Fernandez C. Detectionof transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res.* 2000; 31:377-83.

Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto:

Marcadores Prognósticos de Evolução sanguíneos e de imagens de Recém-Nascidos Termo portadores de Asfixia Perinatal

Pesquisador Responsável: _____

Nadia Sandra Orozco Vargas

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável:

Hospital Santa Helena

Telefones para contato: (11) 83467391 - (11) 30631713

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos

R.G. _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G. Responsável legal: _____

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "Marcadores Prognósticos de evolução sanguíneos e de imagens de recém-nascidos termo portadores de asfixia perinatal", de responsabilidade do pesquisador Nadia Sandra Orozco Vargas.

Especificar, a seguir, cada um dos itens abaixo, em forma de texto contínuo, usando linguagem acessível à compreensão dos interessados, independentemente de seu grau de instrução:

1.- OS OBJETIVOS DESTES ESTUDO:

1) Verificar se os exames de sangue, coletados com 0, 24 e 72 h, são úteis como par para diagnosticar lesões cerebrais nos RNT com falta de O2 ao nascer.

2) Verificar se os exames de sangue coletados mostram a tendência da doença para cura ou complicações

3) Verificar e descrever a presença de lesões cerebrais mediante ultrassonografia transfontanela feita com 0, 24, 72 horas e 1 vez por semana até a alta.

2.- OS METODOS PARA REALIZAR ESTE ESTUDO:

2.1 Local de este estudo: Berçário Interno do Hospital Santa Helena da Unimed Paulistana

2.2 Quem participa: Serão incluídos X RN de termo (> ou= a 37 semanas de idade gestacional) que apresentem falta de O2 ao nascer.

2.3 Quem não participa: Serão excluídos do estudo os RN de termo que apresentem falta de O2 ao nascer por outras doenças já existentes.

2.4 Métodos: Trata-se de estudo de RN que tiveram falta de O2 ao nascer, após aprovação do mesmo pelas Comissões de Ética e pesquisa do Hospital Santa Helena da Unimed Paulistana, com Ciência dos Comitês de Ética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas e da CAPPesq, e após assinatura do consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis legais.

2.4.1 Exames sanguíneos: Para realizar o diagnóstico de falta de O2 e para análise dos exames de sangue serão colhidas amostras de sangue com dos RN com 0, 24 e 72 horas de vida. A primeira amostra será coletada do sangue de cordão para diagnóstico de falta de ar ao nascimento e as outras serão por punção da veia do antebraço.

2.4.2 Ultrassonografia de crânio: Para descrever lesões cerebrais feita com 0.24.72 hrs de vida e 1 vez por semana até a alta hospitalar.

3.- DESCONFORTOS E RISCOS ASSOCIADOS:

A coleta de sangue pode arder um pouco na hora da picada, e não deve doer depois que terminar.

4.- BENEFÍCIOS:

Seus bebês serão muito beneficiados por este estudo pois o mesmo irá prevenir seqüelas futuras e receberão um acompanhamento adequado e os pais receberam instruções de como proceder no futuro..

explicar como o voluntário deve proceder para sanar eventuais dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa ou com o tratamento individual

5.- ACLARAÇÃO:

Quero esclarecer que sua participação é *voluntária* e que em qualquer etapa deste estudo, vocês terão acesso ao pesquisador responsável para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Nadia Sandra Orozco Vargas que pode ser encontrada no Hospital Santa Helena no berçário interno, Cel.:83467391, além disso este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento

6.- DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE:

É garantida a confidencialidade das informações obtidas que serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

7.- DESPENSAS E COMPENSAÇÕES

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Informações relevantes ao pesquisador responsável:

Res. 196/96 – item IV.2: O termo de consentimento livre e esclarecido obedecerá aos seguintes requisitos:

- a) ser elaborado pelo pesquisador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências acima;
- b) ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação;
- c) ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais; e
- d) ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

Res. 196/96 – item IV.3:

- c) nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Casos especiais de consentimento:

1. Pacientes menores de 16 anos – deverá ser dado por um dos pais ou, na inexistência destes, pelo parente mais próximo ou responsável legal;
2. Paciente maior de 16 e menor de 18 anos – com a assistência de um dos pais ou responsável;
3. Paciente e/ou responsável analfabeto – o presente documento deverá ser lido em voz alta para o paciente e seu responsável na presença de duas testemunhas, que firmarão também o documento;
4. Paciente deficiente mental incapaz de manifestação de vontade – suprimento necessário da manifestação de vontade por seu representante legal.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

.....

.....

PESQUISADOR:

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para a participação do seu bebê em trabalho de pesquisa a qual vai verificar pelo meio de dosagens no sangue do bebê de três substâncias que estão presentes no sangue de todos os seres humanos e que se encontram alteradas quando o bebê nasce com choro fraco e fica roxinho. Serão realizados também exame de ultrassonografia da cabeça para verificar possíveis alterações no cérebro do bebê e reconhecendo estas alterações precocemente poderemos iniciar o tratamento mais cedo.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Não existe nenhum procedimento experimental ou não rotineiro, os procedimentos a serem realizados são exames de sangue e de imagem descrito no item 1.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;; a primeira coleta será realizada na veia do cordão umbilical quando o bebê nascer no Hospital Santa Helena, a segunda e terceira coletas serão pela punção de uma veia do braço do bebê. Quando o bebê for do Instituto da criança as coletas de sangue serão da veia do braço do bebê.

O exame de ultrassonografia da cabeça será realizado por médico radiologista do hospital, junto ao leito do bebê.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;; O seu bebê poderá ter um pouco de dor na hora da picada que desaparece após. No exame de imagem não terá dor nem desconforto.

5 – Benefícios para o participante (Por exemplo: Não há benefício direto para o participante... Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que..... Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício....;; Seu bebê será beneficiado pelo estudo pois poderemos trata-lo mas precocemente, diminuindo as seqüelas futuras decorrentes das possíveis lesões cerebrais.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;; não há

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. As principais investigadoras são as Dras. Maria Esther Jurfest Ceccon e Nadia Sandra Orozco Vargas que podem ser encontradas no Instituto da Criança e no Hospital Santa Helena, Telefone do Instituto da Criança: 30698590, Telefone do Hospital

Santa Helena 33408138 . Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição: sim

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente: sim

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores: sim

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa: **correto**

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa: sim

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo".Eu discuti com as Dras. Maria Esther Jurfest Ceccon e Nadia Sandra Orozco Vargas", sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha _____ Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
RUA OVIDIO PIRES DE CAMPOS, 225
05403-010 - SÃO PAULO - SP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1001/09**, intitulado: **"MARCADORES PROGNÓSTICOS DE EVOLUÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS DE TERMO PORTADORES DE ASFIXIA PERINATAL"** apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon**

Pesquisador (a) Executante: **Nadia Sandra Orozco Vargas**

CAPPesq, 03 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

AUTORIZAÇÃO DE COLETA DE DADOS PARA PESQUISA

À / Ao: Dra. Nadia Sandra Orozco Vargas

Eu, Dr. Fabio Haddad, vice-diretor clínico e presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Unimed Santa Helena, após avaliação do seu projeto de pesquisa, autorizo a coleta de dados para realização da mesma com o tema "Marcadores prognósticos de evolução sanguíneos e de imagens de recém-nascidos: termo portadores de asfixia perinatal".

São Paulo, 01 de julho de 2009.

Vice-diretor clínico do Hospital Unimed Santa Helena

FACULDADE DE MEDICINA
da Universidade de São Paulo

Departamento de Pediatria

EXEQUÍVELNOVO.DOC

EXEQUÍBILIDADE DO PROJETO A SER DESENVOLVIDO

ÁREA:

Título do Projeto: "Marcadores prognósticos de evolução neonatal (sanguíneos e de imagens) de recém nascidos de termo portadores de Asfixia perinatal"
Autor(es): Dra. Maria Esther Durfesi Ceccon
Dra. Nadia Sandra Orozco Vargas

PARECER CHEFE DO SERVIÇO

Exequível (X)

Não exequível ()

- Há condições para desenvolvimento do projeto conforme detalhamento apresentado?
- Anuência.
- Justificativa em caso de não consentimento

Assinatura/Carimbo de *Dr. Teresa M. de Oliveira Uras* da Unidade *Cam 52132*

Data: 11 / 08 / 09

SOMENTE PARA PROJETOS DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO SENSO ESTRITO

JUSTIFICATIVA TEMPORAL (Responsável/Prof. Orientador do Projeto)

Exequível ()

Não exequível ()

- Se o trabalho poderá ser concluído no prazo estabelecido.

Assinatura/Carimbo

Data: ____ / ____ / ____