

PREVALÊNCIA DE ASFIXIA PERINATAL E ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS DE TERMO CONSIDERANDO DOIS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

PREVALENCE OF ASPHYXIA AND PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN TERM NEWBORNS, CONSIDERING TWO DIAGNOSTIC CRITERIA

Ana Cristina Silvestre da Cruz¹

Maria Esther Jurfest Ceccon²

Cruz, ACS e Ceccon MEJ. Prevalência de asfixia perinatal e encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos de termo considerando dois critérios diagnósticos. *Rev. Bras. Cresc. e Desenv. Hum.* 2010; 20(2): 302-316.

Resumo:

Objetivos: verificar a prevalência de asfixia perinatal e de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), em recém-nascidos (RN), segundo 2 critérios diagnósticos, e avaliar a evolução neurológica de acordo com cada critério. **Método:** Estudo tipo Corte transversal prospectivo de 30 RN de termo com asfixia perinatal, classificados em 2 grupos, de acordo com 2 critérios diagnósticos adotados: 1-ACOG/AAP (1996): pH de cordão $\geq 7,0$, disfunção múltipla de órgãos, manifestações neurológicas na 1ª semana de vida e Apgar no 5º minuto de vida, entre 0-3. Critério 2- Buonocore (2002): pH de cordão $< 7,2$, Apgar de 5º minuto de vida, entre 4-6 e $FiO_2 \geq 0,40$ para saturar 86%. **Resultados:** A prevalência de asfixia perinatal quando utilizado o critério 1, foi de 0,64 por 1000 NV e pelo critério 2 de 1,1 por 1000 NV. Quando analisados os 30 RN que apresentaram asfixia perinatal a frequência de encefalopatia foi de 53%, ou seja, mais da metade das crianças asfixiadas apresentaram esta grave complicação. Os RN do grupo 1 apresentaram estatisticamente maior sofrimento fetal, relacionado com o estágio de gravidade da asfixia. Os RN dos 2 grupos apresentaram alterações cardíacas, hepáticas e renais, acidose respiratória e metabólica. Os RN com acidose metabólica e níveis elevados de CKMB tiveram maior grau de comprometimento neurológico. Foi verificado em 85% dos RN com encefalopatia (estágio 1 e 2 de Sarnat), Apgar de 5º min. de vida 4-6, e naqueles com encefalopatia grave este valor ficou entre 0-3 ($p=0,018$). Na avaliação de Sarnat e Sarnat, verificou-se uma proporção maior de RN do grupo 2 nos estágios mais leves. No estágio 3 (mais grave), encontrou-se proporção maior de RN do grupo 1 ($p = 0,016$). A taxa de mortalidade foi de 16,7%. **Conclusão:** O critério 1 teve melhor correlação com a gravidade e mortalidade dos pacientes. No entanto, por ser muito rigoroso exclui os RN que sobrevivem e evoluem com quadro de encefalopatia hipóxico-isquêmica e que seriam incluídos com o critério 2

Palavras-chave: recém-nascido; asfixia perinatal; encefalopatia hipoxica-isquêmica.

1 Mestre em Pediatria pela FMUSP. Médica Coordenadora do Berçário Anexo à Maternidade do Hospital Santa Marcelina

2 Livre Docente pela FMUSP. Chefe da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Abstract:

Objectives: to verify the prevalence of asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns according with two diagnostic criteria; To assess the neurological evolution according with each one of the criteria. **Method:** prospective cohort study with 30 newborns by means of two different diagnostic criteria at birth: criterion 1 preconized by the ACOG/APP, 1996 of (cord pH > 7,0, dysfunction of multiple organs, neurological manifestations in the first week of life beyond the Apgar between 0-3 in 5 minutes); the criterion 2 was defined by Buonocore et al., in 2002, as amended (> cord pH of 7,2, Apgar score of 4-6 at 5 minutes and need to maintain $FIO_2 \geq 0.40$ of saturation 86%); **Results:** the prevalence of asphyxia with the criterion 1 was 0,64 per 1,000 term births and with the criterion 2 1,1 per 1000 term births. Among the 30 NB with asphyxia diagnoses, the hypoxic ischemic encephalopathy was 53%. More than a half has this serious complication. The newborns (NB) of the criterion 1, presented more fetal alterations and greater severity of asphyxia. Both groups of newborns presented alterations of the heart, liver and kidney functions and respiratory and metabolic acidosis. The newborns with metabolic acidosis had high levels of CKMB and a greater neurology impediment. In 85% of the NB with encephalopathy (1 and 2 stages of Sarnat), the Apgar of 5 minutes of life was 4-6, and NB with encephalopathy (stages 3 of Sarnat) this value was 0-3. ($p = 0,018$). We found bigger proportions of newborns of the criterion 2, with 1 and 2 stages of Sarnat. In the 3 stage, we found a bigger proportions of NB of criterion 1 ($p = 0,016$). The mortality rate was 16.7%. **Conclusion:** the criterion 1 was showed a better correlation with the severity and mortality of the patients but with it, we might exclude the patients that survive and had hypoxic-ischemic encephalopathy and that were included with the criterion 2

Key words: newborn; Perinatal; asphyxia; hypoxic-ischemic encephalopathy.

INTRODUÇÃO

A asfixia perinatal é uma das principais causas de óbito em recém-nascidos (RN) e também a causa mais importante de encefalopatia e lesão cerebral permanente em crianças^{1,2}. A prevalência de asfixia perinatal varia na literatura de três a seis por 1000 nascidos vivos e a de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) de 0,3 a dois por 1000 nascidos vivos de termo³. A Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴ estimou em 1995 que de 130 milhões de nascimentos mundiais por ano, quatro milhões apresentavam asfixia perinatal, e destes um milhão evoluíam com seqüelas graves.

A asfixia perinatal é definida como agravo ao feto ou ao RN, ocasionado por uma falta de oxigênio (hipoxemia) e/ou uma falta de perfusão (isquemia) de vários órgãos, de mag-

nitude suficiente para produzir alterações bioquímicas e/ou funcionais⁵. A encefalopatia hipóxico-isquêmica ocorre quando a asfixia compromete a perfusão tecidual com significativa diminuição da oferta de oxigênio, mudando o metabolismo celular de aeróbico para anaeróbico, com conseqüente disfunção múltipla de órgãos e graves lesões cerebrais manifestada por convulsões e outros sinais neurológicos⁶.

A hipoxemia costuma ocorrer intra-útero, por causas maternas e fetais em 20 % dos casos; durante o trabalho de parto em 35%, e ainda na vida pós-natal em 10% dos casos^{7,8}.

Entre os escores que medem a gravidade do comprometimento neurológico do RN com EHI, citamos o de Sarnat e Sarnat⁹ (1976), que classifica o paciente em três estágios conforme o nível de consciência, o tônus muscul-

lar, a postura, os reflexos tendinosos, a presença ou não de mioclonias e a alteração das funções autonômicas (Tabela 1). Não existe ainda um consenso único para definir asfixia perinatal, o que justifica a dificuldade dos da-

dos de prevalência e a discrepância em relação aos trabalhos da literatura. Os mais utilizados são os do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia¹⁰ (ACOG) junto aos da Academia Americana de Pediatria (AAP) de 1996, que

Tabela 1: Estágios da encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo Sarnat e Sarnat⁹ (1976)

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

apresentam parâmetros muito rigorosos. Outro conceito usado é o de Buonocuore et al.¹¹ de 2002, o qual na verdade é uma modificação dos anteriores, com parâmetros menos rigorosos. Não há uniformidade do uso de destes critérios nos Serviços de Neonatologia.

Desta forma, reconhecendo na prática o quanto a asfixia perinatal e a EHI comprometem a vida do RN, e mais tarde da criança decidimos realizar esta pesquisa com os objetivos de verificar a prevalência de asfixia perinatal e de encefalopatia hipóxico-isquêmica segundo dois critérios diagnósticos, e verificar a evolução neurológica dos recém-nascidos de acordo com cada critério.

MÉTODO

Trata-se de estudo de corte transversal prospectivo realizado na Unidade Neonatal do Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista, no período de Janeiro de 2004 a Janeiro de 2005. O estudo obteve aprovação das Comissões de Ética e Pesquisa do hospital onde se realizou o estudo e da CAPPesq do HC-FMUSP. Foram analisados os dados de 30 recém nascidos de termo (37 semanas de idade gestacional) que apresentaram asfixia perinatal segundo um dos dois critérios diagnósticos utilizados:

Critério 1- ACOG-(1994) e AAP-(1996): que definem asfixia perinatal por pelo menos

três dos seguintes parâmetros: acidose metabólica ou mista com valor de pH de cordão umbilical $< 7,0$; valor de Apgar no 5º minuto de vida entre 0 e 3; manifestações neurológicas neonatais (presença de convulsões nas primeiras horas de vida) e disfunção orgânica múltipla.

Critério 2-Buonocore et al. (2002)¹¹, que definem asfixia perinatal pela presença de dois dos seguintes parâmetros: pH da veia umbilical $\leq 7,20$, valor de Apgar no quinto minuto de vida inferior a 6, e necessidade de fração de oxigênio inspirada (FiO_2)³ 0,40 para manter saturação de oxigênio 86% ao nascimento.

Foram excluídos do estudo quatro RN, três por apresentarem malformações congênitas e um por ser portador de erro inato do metabolismo. Para realizar o diagnóstico de asfixia e classificar os RN dentro de cada grupo, foi colhido 1 ml de sangue da veia umbilical em seringa heparinizada logo após o clampeamento do cordão, para realização de gasometria, de todos os RN que apresentaram valor de Apgar de quinto minuto de vida inferior a 6.

As funções dos diversos órgãos que poderiam estar comprometidos durante a asfixia foram avaliadas da seguinte maneira: Função hepática, pelas dosagens enzimáticas das transaminases glutâmico oxaloacética (TGO) e pirúvica (TGP), função cardíaca, pela dosagem da enzima CKMB (Creatino-quinase MB) pelo método cinético – UV pelo aparelho: Targa BT- Plus-Wiener, função renal, pela dosagem de uréia e creatinina séricas e a função hematológica, pelo controle de hemograma e plaquetas.

Em todos os pacientes foram controladas: frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial, saturimetria de pulso além do cálculo do fluxo urinário e outros débitos. Os pacientes foram submetidos à avaliação neurológica diária, utilizando para isto os critérios clínicos de Sarnat e Sarnat⁹ (1976), da tabela 1.

A prevalência de asfixia perinatal e de EHI foi calculada através do quociente entre o

número de casos com as condições clínicas estudadas, colocando-se no denominador o número total de nascimentos avaliados no período. Também foi estimado o respectivo intervalo de confiança a 95% (IC a 95%) para cada uma das prevalências calculadas. Para as variáveis qualitativas os dados foram resumidos como número e porcentagem, enquanto que para as variáveis quantitativas foi utilizada a mediana (mínimo e máximo). A relação entre variáveis qualitativas foi avaliada através do Teste Exato de Fisher e para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Mann Whitney. Para a comparação entre os valores de Apgar de primeiro com os de quinto minuto foi utilizado o teste Qui-quadrado de McNemar, uma vez que os dados se referem aos mesmos pacientes caracterizando uma amostra dependente. Em toda a análise estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

No local de estudo e durante o período ocorreram 9876 nascimentos, sendo 8179 partos normais, 1621 partos cesáreas e 76 fórceps. Desse total de nascimentos, 9427 foram de recém nascidos de termo e destes 30 RN apresentaram asfixia, sendo assim, a prevalência de asfixia observada neste estudo foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [2,1 por mil; 4,5 por mil]). Quando utilizado o critério 1 (ACOG/AAP), esta prevalência foi de 0,64 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,3 por mil; 1,5 por mil]) e pelo critério 2 (Buonocore et al.)¹¹ de 1,1 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,5 por mil; 2 por mil]). Dos 9427 nascimentos a termo evoluíram com encefalopatia hipóxico-isquêmica 16 RN, ou seja, a prevalência de encefalopatia observada neste estudo foi 1,7 por 1000 nascimentos a termo (IC a 95% - [0,8 por mil; 2,5 por mil]). Quando analisados os 30 RN que apresentaram asfixia perinatal a frequência de

encefalopatia foi de 53%, ou seja, mais da metade das crianças asfíxiadas apresentaram esta grave complicação. Dos pacientes que apresentaram encefalopatia, seis RN (20%) pertenciam ao grupo do critério 1 e 10 RN (33%) ao grupo do critério 2. Em relação aos óbitos, estes aconteceram em quatro RN (13%) do grupo do critério 1 e em 1 RN (0,33%) do grupo do critério 2.

Em relação às características maternas observou-se diferença estatisticamente significativa entre os RN dos grupos dos critérios 1 e 2 no que se refere ao tipo de parto. Enquanto no grupo do critério 1 a maioria dos partos foram cesáreas (57%) no grupo do critério 2 a maioria dos partos foram vaginais (87%).

Quanto à indicação do parto (tabela 2), verificou-se associação estatisticamente significativa através do Teste Exato de Fisher, entre o critério adotado e a indicação do parto ($p = 0,020$). Ou seja, nos RN do grupo do critério 2 houve maior proporção de trabalho de parto sem sofrimento fetal. O inverso ocorreu nos do grupo do critério 1. O sexo masculino foi o mais frequente nos dois critérios, sendo os grupos homogêneos em relação ao peso que variou, aproximadamente, de 2300 a 4500 g.

Sete dos RN que tiveram valor de Apgar de primeiro minuto entre zero e três, continuaram com a mesma nota no quinto minuto, e o único RN que teve nota de Apgar de primeiro

Tabela 2: Causas que indicaram o parto dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal

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

minuto entre quatro e seis permaneceu com essa nota no Apgar de quinto minuto. Dos 96,7% RN que tiveram valor de Apgar no primeiro minuto de vida entre 0 e 3, 23,3% deles per-

maneceram com essa mesma nota no quinto minuto, e através do teste Qui-quadrado de McNemar esse decréscimo foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 3: Valor do boletim de Apgar dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal

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

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros laboratoriais de acordo com os dois critérios diagnósticos avaliados ($p > 0,05$), como pode ser observado na Tabela 4. Para a enzima CKMB observou-se uma diferença marginalmente significativa ($p = 0,088$), superior para os RN do grupo do critério 1. Houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de critério e a escala de Sarnat e Sarnat⁹ ($p = 0,016$), ou seja, os RN

do grupo do critério 2 apresentaram grau entre leve/moderado de comprometimento neurológico, e os do grupo do critério 1 comprometimento mais grave (Tabela 5).

Alguns parâmetros como sexo, peso ao nascimento e valor de Apgar de primeiro minuto não diferenciaram estatisticamente os três grupos de Sarnat ($p > 0,05$). Para o Apgar de quinto minuto observou-se que o grupo mais grave (estágio 3) apresentou mediana menor

Tabela 4: Exames laboratoriais dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal de acordo com os dois critérios diagnósticos

	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO		p-valor
	1 (n = 7)	2 (n = 23)	
pH cordão			0,413
Mediana	7,0	7,1	
(Mínimo – Máximo)	(6,7 – 7,2)	(6,7 – 7,4)	
pCO₂			0,811
Mediana	38,7	34,4	
(Mínimo – Máximo)	(16,2 – 121,0)	(8,9 – 118,5)	
HCO₃ cordão			0,501
Mediana	11,9	12,3	
(Mínimo – Máximo)	(3,4 – 15,4)	(3,8 – 17,8)	
BE			0,288
Mediana	-23,3	-16,9	
(Mínimo – Máximo)	(-27,2; -12,2)	(-31,5; -7,6)	
CKMB			0,088
Mediana	218,0	65,6	
(Mínimo – Máximo)	(62 – 1296)	(8 – 2676)	
TGO			0,737
Mediana	98	83	
(Mínimo – Máximo)	(25 – 324)	(42 – 1183)	
TGP			0,666
Mediana	41	29	
(Mínimo – Máximo)	(5 – 168)	(10 – 857)	
Creatinina			0,354
Mediana	1,2	0,9	
(Mínimo – Máximo)	(0,4 – 2,6)	(0,4 – 2,8)	
Hb			0,631
Mediana	14,5	14,2	
(Mínimo – Máximo)	(12,2 – 21,6)	(9,1 – 18,0)	
Ht			0,848
Mediana	44,0	43,4	
(Mínimo – Máximo)	(35 – 66)	(25 – 57)	

do que os outros dois grupos ($p = 0,018$). Enquanto mais de 85% dos recém-nascidos com Sarnat e Sarnat⁹ estágio 1 e 2 apresentaram

Apgar de quinto minuto entre 4 e 6 a maioria dos recém-nascidos com Sarnat e Sarnat⁹ estágio 3 apresentaram de 0 a 3. Em relação aos

Tabela 5: Grau de comprometimento neurológico dos 30 recém-nascidos com asfixia perinatal de acordo com critérios de Sarnat e Sarnat⁹ (1976)

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

Tabela 6: Diagnóstico de asfixia dos 30 recém-nascidos de acordo com o Sarnat e Sarnat⁹ (1976)

	GRAUS DE COMPROMETIMENTO			p-valor
	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	
pH cordão				0,286
Mediana	7,0	7,1	7,2	
(Mínimo – Máximo)	(6,7 – 7,3)	(6,7 – 7,4)	(6,7 – 7,3)	
pCO₂				0,101
Mediana	61,0	38,9	23,0	
(Mínimo – Máximo)	(18,6 – 118,5)	(20,0 – 80,8)	(8,9 – 121,0)	
HCO₃ cordão				0,076
Mediana	13,9	12,1	8,0	
(Mínimo – Máximo)	(9,2 – 17,4)	(4,5 – 17,8)	(3,4 – 14,0)	
BE				0,531
Mediana	-17,4	-16,4	-18,8	
(Mínimo – Máximo)	(-25,5; -14,9)	(-31,5; -7,6)	(-27,2; -12,5)	
CKMB				0,149
Mediana	62,0	66,1	422	
(Mínimo – Máximo)	(8 – 2676)	(14 – 626)	(28 – 1296)	
TGO				0,803
Mediana	118,0	76,0	72,0	
(Mínimo – Máximo)	(42 – 225)	(25 – 1183)	(45 – 324)	
TGP				0,943
Mediana	50,0	27,5	41,0	
(Mínimo – Máximo)	(11 – 111)	(5 – 857)	(10 – 168)	
Creatinina				0,719
Mediana	1,1	0,8	1,0	
(Mínimo – Máximo)	(0,6 – 1,4)	(0,4 – 2,8)	(0,4 – 2,8)	
Hb				0,869
Mediana	14,0	14,3	14,5	
(Mínimo – Máximo)	(9,1 – 18,0)	(11,3 – 21,6)	(12,4 – 17,9)	
Ht				0,972
Mediana	41,0	42,7	44,2	
(Mínimo – Máximo)	(25 – 57)	(35 – 66)	(35 – 53)	

outros exames laboratoriais não se observou diferenças significantes entre os estágios de Sarnat, no entanto na tabela 6 podemos verificar que quanto mais grave o estágio de Sarnat, mais baixos são os níveis de bicarbonato e mais elevados os valores de déficit de base.

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

DISCUSSÃO

A prevalência geral de asfixia nesta casuística foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo, o que está de acordo com a maioria dos estudos da literatura, no entanto é inferior a citada por Levene et al.³ que foi de 6 por 1000 nascimentos a termo e a de Funayama et al.¹³ de 4,68 por 1000 nascimentos a termo.

Quando asfixia foi definida utilizando o critério 1 que é o do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia¹⁰ (ACOG) e da Academia Americana de Pediatria (AAP), utilizado a partir de 1996, a prevalência foi de 0,64 por 1000 e pelo critério 2, que é o mesmo critério acima, modificado por Buonocuore et al.¹¹ em 2002, esta é de 1,1 por 1000. Verificamos desta maneira que a utilização de um critério mais rigoroso como o de número 1 faz com que o número de RN com diagnóstico de asfixia perinatal seja inferior ao critério de número 2 que é menos rigoroso nos parâmetros adotados.

A encefalopatia hipóxico-isquêmica constitui a consequência mais grave da asfixia perinatal e ocorre em mais ou menos 35% dos RN que a apresentam. Nesta casuística a prevalência geral de EIH foi de 1,7 por 1000

nascimentos também dentro da observada na literatura que varia de 0,3 a 2 por 1000 nascidos vivos e mais baixos que citada por Levene et al.³ (1985) que foi de 3,9 por 1000 nascimentos a termo e por Funayama et al.¹² (1991) de 4,68 por 1000.

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

Como houve maior número de mortos entre os RN do grupo do critério 1, a observação da evolução para EIH foi inferior, no entanto se eles sobrevivessem mais tempo provavelmente evoluiriam com EIH por terem apresentado uma asfixia mais grave.

Em relação às características maternas, todas as mães eram jovens, com idade variando entre 18 e 35 anos, com mães mais jovens no grupo de RN do critério 2, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, fato observado também em relação à escolaridade, idade gestacional e número de gestações. A maior parte das mães realizou pré-natal sem intercorrências e sem patologias prévias como diabetes ou hipertensão arterial, que poderiam ser a causa da asfixia perinatal.

Em relação ao tipo de parto, o vaginal foi o mais freqüente principalmente nos RN do grupo do critério 2. Quanto à indicação do parto, em 46,7% das gestantes foi o próprio trabalho de parto (TP) e em 23,3% a presença de sofrimento fetal. O grupo de RN filhos das mães cujos fetos apresentavam sofrimento fetal foram classificados no grupo do critério 1, pois

tiveram uma asfixia mais grave e os filhos das gestantes em TP ficaram no grupo do critério 2, e talvez tivessem um sofrimento fetal mais silencioso.

Finner et al.¹³ encontraram associação significativa entre asfixia perinatal e presença de mecônio, cardiocografia alterada, compressão externa do abdome para auxiliar no parto e prolapso de cordão. A idade materna, tabagismo, doenças prévias e cesárea anterior não tiveram associação. Esse trabalho está de acordo em parte com a casuística aqui apresentada, na qual a presença de sofrimento fetal no grupo do critério 1 esteve relacionada com asfixia perinatal e no outro grupo não havia intercorrências que justificassem o nascimento de um RN com asfixia a não ser o já comentado.

Nunez et al.¹⁴, em Cuba, estudando um grupo de 45 gestantes encontraram como causas de asfixia (Apgar no quinto minuto de vida < 7), mães adolescentes, adultas com mais de 35 anos, nulíparas e múltíparas e período expulsivo prolongado.

Batista et al.¹⁵, também em Cuba, observaram que 87 RN que apresentaram valores de Apgar baixos tinham como antecedentes mães que se encontravam somente em TP, semelhante ao que ocorreu na nossa casuística.

Ayres¹⁶ em Aracaju, cidade do nordeste do Brasil, avaliou 304 RN com asfixia perinatal e observou que os fatores maternos principais foram as complicações ocorridas durante o parto.

O sexo masculino foi o mais frequente nos dois grupos da nossa casuística, o que é citado por estudos da literatura como o de Ayres¹⁶. O peso dos recém-nascidos variou entre 2300 e 4500 g com mediana entre 3320 e 3285 g e não teve correlação com a gravidade da asfixia.

Quanto ao valor do Apgar, dos 30 RN estudados, 29 tiveram valor de Apgar de primeiro minuto de vida entre 0 e 3 e apenas um RN entre 0 e 4. Verificamos que o valor do

primeiro minuto não esteve associado com a evolução para EHI, no entanto o de quinto minuto de vida apresentou esta relação, uma vez que os 7 RN que mantiveram seu valor de Apgar de quinto minuto de vida entre 0 e 3 foram os que apresentaram EHI grave.

Ressaltamos que nesta casuística a reanimação neonatal conseguiu melhorar o valor do Apgar do primeiro minuto em 22 RN (73,4%), com aumento significativo deste, no quinto minuto (Tabela 3).

Na literatura questiona-se muito a utilização do Boletim de Apgar como dado isolado para o diagnóstico de asfixia perinatal. Sykes¹⁷ et al. (1982) mostraram que 80% dos RN que tiveram valor de Apgar de quinto minuto < 7, não apresentavam acidemia (pH < 7,10) e 86% das crianças com acidemia apresentavam valor de Apgar normal de quinto minuto de vida, demonstrando assim que a asfixia intraparto pode ser sub ou superdiagnosticada em aproximadamente 80% dos casos quando o critério for apenas o valor do Apgar.

Thorp¹⁸ et al. detectaram em uma amostra de 1924 RN considerados deprimidos, com base apenas nos valores do Apgar no primeiro ou no quinto minuto de vida < 7, valores de pH normal em 77,8% dos casos. Houve também discrepância entre tais parâmetros no trabalho de Low¹⁹ et al. (2004) no qual notaram que de 115 RN que tiveram valor de Apgar no primeiro minuto de vida entre 0 e 3, quinze RN (65,0%) apresentavam acidose metabólica significativa, no entanto na maioria (84,34%) deles os valores do pH eram normais.

Brito et al.²⁰ não conseguiram relacionar o valor do Apgar com o prognóstico neurológico, no entanto Casey et al.²¹ em 2001 descreveram uma correlação entre valor de pH < 7 e valor de Apgar de quinto minuto entre 0 e 3 e evolução preditiva de gravidade. Gilstrap⁶ et al., ao analisar 2.731 partos a termo, concluíram que a combinação de um valor de Apgar de primeiro ou de quinto minuto de vida entre

0 e 3 e um pH < 7,0 eram preditores sensíveis de gravidade e de mortalidade.

Acreditamos que estudos como os de Casey²¹ et al. e Gilstrap et al.⁶ fizeram com que algumas instituições como o ACOG e a AAP diminuíssem os valores de pH e considerassem valores muito baixos de Apgar, apenas no quinto minuto. Este último item identifica realmente os RN mais graves, pois os que não conseguiram melhorar até o quinto minuto de vida apesar de uma boa reanimação neonatal, são os que devem ter um grau acentuado de asfixia e os que evoluirão com alterações orgânicas decorrentes deste evento tão grave.

Na pesquisa aqui apresentada a acidose fazia parte dos critérios utilizados. Quando observamos apenas os valores de pH não houve correlação estatisticamente significativa com a gravidade da encefalopatia. No entanto, analisando os valores do pH e do PCO₂ verificamos que os RN que apresentavam acidose respiratória, evoluíram melhor do que aqueles com acidose metabólica e nestes observamos uma tendência estatística positiva para níveis mais baixos de bicarbonato e elevados de excesso de base (BE negativo) quanto mais avançado o estágio de Sarnat e Sarnat (1976) (Tabela 6).

Acreditamos que os achados acima são importantes uma vez que quando existe apenas acidose respiratória causada por hipoventilação e a criança é reanimada com sucesso, o quadro é passível de revisão. A acidose metabólica grave indica maior tempo de asfixia, com presença de metabolismo anaeróbio, elevação de ácido láctico e comprometimento de órgãos. Desta forma não é suficiente levar em conta apenas os níveis de pH e sim outros parâmetros gasométricos como os citados acima, o que está de acordo com estudos de Wayenberg²².

Outro questionamento em relação ao pH está relacionado com o tipo de sangue onde ele foi medido, venoso ou arterial do cordão umbilical. Westgate²³ et al., encontraram boa

correlação entre a medida do pH da veia e da artéria, fato também observado por Pereira²⁴ et al. que estudaram 76 amostras de sangue colhidas de veia e artéria umbilical e não observaram diferenças nos valores médios. Como a coleta de sangue a partir da veia umbilical é muito mais fácil do que das artérias, os estudos de pH são com este tipo de sangue assim como também foi o da nossa casuística.

Pereira²⁴ et al. mostraram que 56,25% dos 16 RN que apresentaram valor de Apgar no primeiro ou no quinto minuto de vida < 7, tiveram pH > 7,10 e a frequência de RN vigorosos e que tiveram pH < 7,10 foi de 18,3%, portanto não encontraram relação entre o valor do pH e do Apgar. Esta relação não foi encontrada também no estudo de Sha et al.²⁵.

A asfixia altera a função de vários órgãos conforme comentaremos a seguir:

Coração

Em relação ao coração observa-se que o estresse cardiorrespiratório causado pela asfixia ocasiona isquemia e ou necrose do miocárdio com alterações que podem ser observadas no eletrocardiograma. O acometimento direto do músculo cardíaco ocasiona diminuição da sua contratilidade e redução da sua função com alteração da frequência e hipotensão arterial, acarretando piora do fluxo sanguíneo cerebral^{26,27}.

A isoenzima creatinofosfoquinase MB (CK-MB), é específica do coração e costuma elevar-se em crianças com asfixia perinatal e comprometimento miocárdico^{28,29}. Na pesquisa aqui apresentada observamos alteração desta enzima, cujos níveis variaram de 8 a 2676 U/L, com valor de mediana de 218,0 U/L no grupo de critério 1 e de 65,6 no grupo do critério 2. Analisada, teve aumento importante dos seus níveis em 23 RN (76%), 5 destes (21,7%) apresentaram lesões isquêmicas no eletrocardiograma (infarto), 1 (0,43%) evoluiu com EHI grave e 3 (1,3%) foram a óbito. Houve uma tendência estatística positiva entre níveis ele-

vados de CKMB e gravidade das crianças, como se pode observar nos 3 RN que foram a óbito.

Martin-Ancel et al.³⁰ observaram alteração dos níveis da enzima CKMB em 29% dos RN asfixiados estudados por ele, no entanto Hankins³¹ et al. verificaram esta complicação em 78% de 46 RN com asfixia perinatal, sendo este valor semelhante ao encontrado na nossa casuística.

Fígado

O fígado é um órgão afetado na presença de asfixia. Observa-se aumento dos níveis séricos de amônia devido a graus variados de insuficiência hepática^{32,33}. A lesão hepática pode evoluir para necrose parcial ou total do fígado.

Na pesquisa apresentada, as transaminases estavam acima dos níveis normais na maior parte dos recém-nascidos, assim os valores da transaminase glutâmico oxalacética (TGO) variaram de 25 a 1.183 U/l, e a mediana de 98 U/l no grupo do critério 1 e de 83 U/l no grupo do critério 2 sem diferença estatística entre os dois grupos de critérios. Em relação à transaminase glutâmico pirúvica (TGP), os níveis variaram de 5 a 857(U/l), com mediana de 41 U/L nos RN do critério 1 e de 29 U/l nos do critério 2, sem diferença estatística entre os dois grupos.

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

Elevação das transaminases é sempre citada nos RN que sofreram asfixia perinatal e em geral a maioria apresentam esta alteração. Autores como Hankins et al.³¹, descreveram este aumento em 80% de 46 RN asfixiados enquanto Karlsson et al.³³ (2006) observaram este distúrbio em 46,1% de 26 RN e mais recentemente Shah et al.³⁴ em 86% de 130 RN com asfixia.

Rins

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

Observa-se inicialmente diminuição do débito urinário e elevação dos níveis de uréia e creatinina²⁸. Tivemos oportunidade de dosar os níveis de creatinina os quais variaram de 0,4 a 2,8 mg/dl e mediana de 1,2 mg/dl nos RN do grupo do critério 1 e de 0,9 mg/dl nos do critério 2. Analisando individualmente os pacientes observamos elevação anormal dos níveis de creatinina em 10 RN (33%), sendo que 4 (13%) apresentaram evolução para insuficiência renal aguda, e dois deles foram a óbito por encefalopatia grave.

Martin-Ancel et al.³⁰ observaram alterações renais em 19% dos 72 RN com asfixia perinatal do seu estudo enquanto Hankins et al.³¹ (2003) observaram alterações renais (oligúria e elevação da creatinina acima de 1 mg por dl) em 72% de 46 RN asfixiados. Este valor também foi citado por Shah et al.³⁴ em 130 RN, e Gupta et al.³³ referiram que 47% de 70 RN com asfixia perinatal evoluíram com falência renal e necessidade de diálise peritoneal.

Observando a Tabela 6, os valores enzimáticos e da creatinina são sempre superiores nos RN do grupo do critério 1 que tiveram um estágio mais grave de asfixia. Apesar de não haver significância estatística é possível afirmar que quanto maior o grau de asfixia maior o comprometimento orgânico.

Os trabalhos da literatura emonstram que RN com asfixia apresentam comprometimento de vários órgãos, no entanto Liu et al.³⁵, em 2006 observaram que as alterações cardíacas estavam relacionadas com o grau de comprometimento cerebral, ou seja, com a EHI. Na casuística aqui apresentada houve uma tendên-

cia estatística positiva entre o aumento da enzima e o grau de EHI, isto não se observou para as alterações renais ou hepáticas.

Na casuística apresentada não se observaram alterações metabólicas (glicemia, cálcio, magnésio) ou eletrolíticas (sódio, potássio), pois no local do estudo é seguido protocolo que previne estas alterações. Observamos que os níveis de hemoglobina variaram de 9,1 a 21,6 g%, mediana de 14,5 g% nos RN do critério 1 e de 14,2 g% nos RN do critério 2, sem diferença estatística entre os dois grupos.

Quando analisamos os RN examinados com a escala de Sarnat e Sarnat⁹ (1976) com o objetivo de avaliar o grau de comprometimento neurológico, verificamos que esta escala foi de grande utilidade, pois conseguiu cumprir seus objetivos e classificou os RN de acordo com três estágios: estágio 1 ou leve: 7 RN do grupo do critério 2; estágio 2 ou moderado: 2 RN do grupo do critério 1 e 12 do grupo do critério 2; estágio 3 ou grave: 5 RN do critério 1 e 4 do grupo do critério 2.

Desta forma podemos dizer que nos estágios de Sarnat e Sarnat⁹ (1976) leve e moderado houve uma maior proporção de RN do grupo do critério 2, enquanto no estágio grave a maior proporção foi de RN do grupo do critério 1, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$). Estes achados nos permitem recomendar a utilização deste escore antigo e existir outros mais novos, ele ainda pode ser útil.

Não se observaram diferenças quando relacionados os graus da escala de Sarnat e Sarnat⁹ (1976) com o sexo (feminino, masculino), e com o peso. Em relação ao valor do Apgar de quinto minuto, pode-se observar que o grupo do estágio 3 teve mediana menor do que a dos outros dois grupos ($p = 0,018$), ou seja, enquanto mais de 85% dos RN do grupo estágio 1 ou leve e estágio 2 moderado apresentaram valor de Apgar de quinto minuto de vida entre 4 e 6, a maioria dos RN do estágio 3

ou grave tinha estes valores entre 0 e 3, mostrando assim a correlação entre os graus do Sarnat e Sarnat⁹ (1976) e o valor de Apgar de quinto minuto.

Não se encontraram diferenças significantes entre alterações gasométricas ou valores enzimáticos e os três estágios a escala de Sarnat e Sarnat⁹ (1976), no entanto observamos que quanto mais grave o estágio, menor foi o valor do bicarbonato e maior o do BE negativo. No estágio 1 ou leve a mediana de bicarbonato foi de 13,9 mEq/L, no estágio 2 ou moderado foi de 12,1 mEq/L e no estágio 3 ou grave este valor foi de 8,0 mEq/L. Os valores da mediana do BE foram de -17,4 no estágio 1 ou leve e de -18,8 no estágio 3 ou grave. Parece que quanto mais grave a acidose metabólica pior o grau de comprometimento neurológico.

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

Seqüelas foram observadas na alta hospitalar em 10 RN: quatro deles com síndrome convulsiva, um com dilatação ventricular, e 5 com EHI grave.

Ocorreram 5 óbitos nesta casuística, 4 RN (57,1%) pertenciam ao grupo do critério 1 e apenas 1 ao grupo do critério 2. Observou-se associação estatística entre critério e evolução com $p = 0,020$, enquanto no grupo de RN do critério 2 houve uma maior proporção de alta sem seqüelas no grupo 1 houve maior número de óbitos por EHI. Os RN com encefalopatia grave tiveram também alterações na ultra-sonografia e tomografia de crânio.

Finner et al.¹³, em 1981 encontraram EHI em 35% de 89 RN de termo com asfixia e 17% de óbitos por essa causa, e Funayama et al.¹², em 1991 analisaram 412 RN a termo que apresentaram antecedentes de asfixia e observaram

24,6% dos pacientes com encefalopatia grave e 11,5% de óbitos.

Desta forma os valores encontrados nesta pesquisa estão dentro dos citados pelos autores da literatura, no entanto os estudos não são comparáveis, pois os critérios utilizados não são uniformes. A asfixia perinatal é um evento que pode ocorrer ao nascimento, mesmo sem doenças maternas prévias, é quase sempre grave e com elevada mortalidade. Neste sentido, é possível diminuir a prevalência de asfixia perinatal e conseqüentemente a sua maior complicação que é a encefalopatia hipóxico-isquêmica, mantendo uma educação médica e de enfermagem obstétrica e neonatal continuada, com cursos de obstetrícia e de reanimação neonatal renovados periodicamente, especialização da equipe médica e de enfermagem no atendimento à gestante e ao RN na sala de parto e na UTI neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Airede AL, Weerasinghe HD. Birth asphyxia: a review. *East Afr Med J*. 1994;72:252-7.
2. Molteno C, Lachman P. The aetiology of learning disability in preschool children with special reference to preventability. *Ann Trop Paediatr*. 1996;16:141-8.
3. 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.
4. World Health Organization. *Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates*. Geneva: WHO; 2006.
5. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.217-394.
6. Gilstrap III LC, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:825-30.
7. Cloherty JP, Stark AR. *Manual neonatologia*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.
8. Procianoy RS, Silveira RC. Hypoxic-ischemic syndrome. *J Pediatr*. 2001;77:S63-S70.
9. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.
10. ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetric Practice. Fetal distress and birth asphyxia. *Int J Gynecol Obstet*. 1994;45:302.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência geral de asfixia nesta casuística foi de 3,2 por 1000 nascimentos a termo, sendo maior quando utilizado o critério 2. A prevalência de encefalopatia hipóxico isquêmica foi de 1,7 por 1000 nascimentos a termo.

Utilizando para o diagnóstico o critério 1 incluímos os recém-nascidos com sofrimento fetal intra-uterino, os com EHI grave classificada com o estágio 3 de Sarnat e Sarnat (1976), e os RN que foram a óbito. Deixamos de incluir a maior parte dos RN nos quais a asfixia foi definida pelo critério 2 e que evoluíram melhor, com menos seqüelas na alta, porém elas estavam presentes e em alguns casos eram graves, e na classificação de Sarnat e Sarnat⁹ estavam no estágio 1 leve ou 2 moderado. Sugerimos assim utilizar nos RN o critério 2 (menos rigoroso), pois com ele não deixaríamos de diagnosticar nenhum dos com asfixia que podem evoluir também com EHI e seqüelas a longo prazo.

11. 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: 546-9.
12. Funayama CAR, Gonçalves AL, Ribeiro MVLM, Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal: aspectos epidemiológicos. *J Pediatr.* 1991; 67: 371-4.
13. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr.* 1981; 981-12-7.
14. Núñez AR, Sanches, JMB, Millán EP. Factores maternos que influyen em la depresión neonatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2003;1(29). Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin02103.htm.
15. Batista AL, Ariosa JM, Sánchez JRC. Apgar bajo al nacer y eventos del periparto. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2004;30. Disponível em: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin01104.htm.
16. Ayres, MC. *Asfixia perinatal em Aracaju-SE: prevalência e fatores associados [dissertação]*. Aracaju: Universidade Federal de Sergipe; 2005.
17. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Turnbull AC, Molloy PM, Gu W, Stirrat GM. Do Apgar scores indicate asphyxia. *Lancet.* 1982;27:494-96.
18. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:600-5.
19. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *Can J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30:276-86.
20. Brito ASJ, Carvalho ABR, Ferrari LL, Wanderley E, Andrade JA. Encefalopatia hipóxico-isquêmica grave em recém-nascidos de termo: incidência e evolução clínica. *Pediatrics* (São Paulo).1993; 15: 18-20.
21. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001; 344:467-71.
22. Wayenberg JL. Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18: 381-5.
23. Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:1054-63.
24. Pereira DN, Procianoy RS, Zatti H, Schlabendorff M. Manifestações clínicas em recém-nascidos a termo com diferentes graus de acidemia no sangue de cordão umbilical. *J Pediatr* 1999;75:199-200.
25. Shah PS, Raju NV, Beyene J, Perlman M. Recovery of metabolic acidosis in term infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2003;92:941-7.
26. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 2004;24:16-20.
27. Primhak RA, Jedeikin R, Ellis G, Makela SK, Gillan JE, Swyer PR, Rowe RD.

- Myocardial ischaemia in asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74:595-600.
28. Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Obstet Gynecol.* 1999; 84: 155-72.
29. Perlman JM. Systemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia: relevance to long-term neurologic outcome. *Clin Perinatol.* 1989;16:475-84.
30. Martín-Ancel A, García-Alix A, Cabañas FGF, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127:786-93.
31. Hankins GDV. The long journey: defining the true pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:435-7.
32. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1405-11.
33. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr.* 2005;42:928-33.
34. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial hypoxia-ischemic encephalopathy in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:729
35. Liu J, Li J, Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr.* 2006;53:44-7.

Recebido em 17 de agosto de 2009

Modificado em 26 de agosto de 2009

Aceito em 9 de novembro de 2009