

IZILDA RODRIGUES MACHADO ROSA

**EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS
COM ASFIXIA NEONATAL**

CAMPINAS

2005

IZILDA RODRIGUES MACHADO ROSA

**EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS
COM ASFIXIA NEONATAL**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas, para a obtenção do título de Doutor em
Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração
em Pediatria*

ORIENTADOR: PROF. Dr. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

CO-ORIENTADOR: PROF^a DR^a MARIA VALERIANA LEME DE MOURA RIBEIRO

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R71e Rosa, Izilda Rodrigues Machado
Evolução neurológica de recém-nascidos com asfixia neonatal. /
Izilda Rodrigues Machado Rosa. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores: Sérgio Tadeu Martins Marba, Maria Valeriana Leme
de Moura Ribeiro

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Recém-nascido. 2. Asfixia neonatal. 3. Exame neurológico. 4.
Prognóstico. 5. Hipoxia-Isquemia Encefálica. I. Marba, Sérgio
Tadeu Martins. II. Ribeiro, Maria Valeriana Leme de Moura. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

(Slp/fcm)

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluno: Izilda Rodrigues Machado Rosa

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

Co-Orientador: Prof^ª Dr^ª Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE,
ÁREA DE PEDIATRIA, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

Data

DEDICO ESTE TRABALHO

*Aos meus filhos FERNANDO, FELIPE E VÍTOR, minha fonte
constante de inspiração*

*Aos meus pais, LEVÍNDIA (in memorian) e MARCOLINO, que
me proporcionaram chegar até aqui*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA, pela amizade, confiança, apoio e orientação neste trabalho.

À Prof^a Dra. MARIA VALERIANA L.DE MOURA RIBEIRO, pela amizade, entusiasmo e auxílio importante na revisão dos exames neurológicos e co-orientação do trabalho.

À Dra MÔNICA APARECIDA PESSOTO, responsável pelo Ambulatório de Neonatologia, pelo empenho, que fez possível ter uma casuística consistente neste trabalho.

Ao Prof. Dr. ANTONIO DE AZEVEDO BARROS FILHO, coordenador da pós-graduação da Pediatria, pela constante compreensão e colaboração, que fizeram possível a concretização desta tese.

Aos docentes e médicos contratados do setor de Neonatologia: ABIMAEL A. NETTO, ANA CRISTINA PINTO, ANA PAULA C. MACHADO, ANDRÉIA ELIANA L. CASSONE, ELIZETE A. P. P. ANDRADE, FERNANDA C.M. ZIMMERMAN, FERNANDO PERAZZINI FACCHINI, FRANCISCO MEZZACAPPA FILHO, GISELE MARAFON L. LIMA, JAMIL PEDRO DE S. CALDAS, JUSSARA L. E SOUZA, LÚCIA HELENA L. BUENO, LUIS EDUARDO F. VINAGRE, MARIA APARECIDA M.S. MEZZACAPPA, MARIA OTÍLIA N. BIANCHI, ROSELI CALIL e SÍLVIA M.M. COSTA, STEFÂNIA L. PACÍFICO, pela amizade e ajuda indireta na coleta dos dados.

À enfermagem da Neonatologia, chefiada pela Enf^a SÔNIA MARA DOS SANTOS CARDOSO, pela imprescindível atuação no atendimento aos recém-nascido

À MARIA HELENA DE SOUZA, pela realização da análise estatística.

À Dr^a SUELI REGINA GALLO, pela amizade, solidariedade e apoio nos momentos difíceis

Ao CEMICAMP: Centro de Pesquisa e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas, na pessoa do Prof. Dr. GUILHERME CECATTI pela colaboração na realização deste trabalho.

Aos amigos do Departamento de Pediatria e do Departamento de Tocoginecologia.

Às secretárias SIMONE CRISTINA FERREIRA, ANDRÉIA CRISTINA DE OLIVEIRA, VALQUÍRIA BARBOSA GREGÓRIO, ao MARCELINO, pelo constante auxílio.

Aos funcionários do SAME, representados pela funcionária ODETE V. CAMARGO pela ajuda e revisão de prontuários.

Aos graduandos e residentes do Departamento de Pediatria, pela motivação.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para realização deste trabalho.

Às mães e recém-nascidos com muito respeito.

*A verdadeira medida de um homem, não se vê na forma
como se comporta em momentos de conforto e
conveniência, mas em como se mantém em tempos de
controvérsia e desafio*

Martin Luther King Jr.

	PÁG.
RESUMO	<i>xix</i>
ABSTRACT	<i>xxiii</i>
1- INTRODUÇÃO	27
2- OBJETIVOS	45
2.1- Objetivo geral.....	47
2.2- Objetivos específicos	47
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	49
3.1- Desenho do estudo.....	51
3.2- amostral.....	51
Tamanho	
3.3- Casuística.....	51
3.4- conceitos.....	52
Variáveis	
e	
3.5- Metodologia.....	59
3.6- éticos.....	62
Aspectos	
4- RESULTADOS	63
5- DISCUSSÃO	95
6- CONCLUSÕES	111
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

9- ANEXOS.....	131
-----------------------	------------

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIG	Adequado para a idade gestacional
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
Coef	Coeficiente
DDST	Denver Development Screening Test
EEG	Eletroencefalograma
EHI	Encefalopatia hipóxico isquêmica
E.P.coef.	Erro-Padrão do coeficiente
et al.	E outros(as)
g	Gramas(s)
GIG	Grande para a idade gestacional
h	Hora(s)
ign	Ignorado
min	Minuto(s)
N	Número total de casos
p	p valor
PIG	Pequeno para a idade gestacional
Ref.	Referência
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
sem.	Semana(s)
UTI	Unidade de terapia intensiva
US	Ultra-som
V.O.	Via oral
%	Porcentagem
≥	Maior ou igual
>	Maior
<	Menor

RESUMO



O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução do exame neurológico e do desenvolvimento, pelo Denver developmental screening test (DDST), no primeiro ano de vida e a associação dessa evolução com variáveis maternas, obstétricas, perinatais, neonatais e pós-neonatais, numa população de 81 recém-nascidos de termo com asfixia neonatal, na Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas, de janeiro de 1991 a janeiro de 1999. Foi realizado um estudo descritivo observacional de coorte retrospectiva, do seguimento desses recém-nascidos, realizado em consultas com três, seis meses e um ano. Asfixia neonatal foi diagnosticada pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: Apgar de 5º minuto menor que seis, tempo de reanimação maior que um minuto, comprometimento neurológico e comprometimento sistêmico. Inicialmente foi feita análise descritiva do exame neurológico nas diversas consultas, análise comparativa das diversas consultas, com o teste de McNemar para amostras emparelhadas e a seguir análise bivariada e múltipla para as variáveis independentes e a evolução neurológica e de desenvolvimento de um ano. Com um ano, 54 (66,6%) crianças eram normais e destas, 34 tiveram alterações transitórias em pelo menos uma das consultas e 27 (33,3%) tinham exame neurológico anormal. O DDST mostrou 66 (81,5%) normais e 15 (18,5%) com atraso. Na análise bivariada, as variáveis estatisticamente significativas, para exame neurológico alterado com um ano, foram a hipertensão arterial sistêmica materna, edema cerebral no ultra-som, o exame neurológico de uma semana e tempo de internação > 12 dias. Na análise múltipla, somente mostraram associação independente, o edema pelo ultra-som e a hipertensão arterial crônica. Em relação ao DDST, com um ano, a análise bivariada mostrou associação com atraso, do acometimento de mais de três sistemas, encefalopatia hipóxico-isquêmica grau 2 e 3, convulsões nas 24 horas, ventilação neonatal, tempo de alimentação via oral > 4 dias e tempo de permanência hospitalar > 12 dias e na regressão logística, somente o exame neurológico da primeira semana mostrou associação independente com o atraso. A avaliação de interações de variáveis mostrou na análise bivariada, que a interação exame neurológico até sete dias com ventilação neonatal e interação exame neurológico até sete dias com edema cerebral no ultra-som, estiveram associadas ao exame neurológico de um ano alterado, e na análise múltipla, somente a interação exame até sete dias com edema cerebral permaneceu associada à alteração do exame neurológico de um ano. Quando avaliada a

primeira consulta, como variável independente, ela mostrou associação independente com exame neurológico alterado com um ano e com o atraso no teste de Denver Conclui-se que, a asfixia neonatal ainda contribui para grande número de comprometimentos neurológicos, que estão associados a eventos clínicos, precoces ou tardios, que isoladamente ou em associação podem predizer má evolução, e a importância das manifestações clínicas deve ser analisada da perspectiva do diagnóstico, para tratamento precoce e do prognóstico, para aconselhamento das famílias e encaminhamento a programas de prevenção. Há, entretanto, um contingente de situações transitórias, cujo conhecimento é importante, para evitar o pessimismo nesse aconselhamento.

ABSTRACT



The aim of this study was to evaluate the neurological examination and neurodevelopment by Denver Development Screening Test (DDST) evolution, at one year and its association with clinical variables, in 81 term neonates with birth asphyxia, born in the Maternity Unit of the Center for Integral Assistance to Women's Health at the State University of Campinas, from January 1991 to January 1999. The study had an observational retrospective cohort design, of the follow-up of these neonates at three, six months and one year. Neonatal asphyxia was diagnosed by the presence of at least three of the following criteria: an Apgar score of less than six at five minutes, a need for positive pressure ventilation via an endotracheal tube for more than one minute after delivery, hypoxic-ischemic encephalopathy, and systemic abnormalities during neonatal period. The statistical analysis employed, was initially descriptive of different consultations, then, comparative, with McNemar test for matched samples and then, bivariate and multiple, to evaluate the relationship between independent variables or interactions of variables and abnormal neurological examination and delayed DDST. At year, 54 (66,6 %) infants were normal, 34 of which, had transient abnormalities, at least in one of consultations and 27 (33,3%) had normal neurological examination. The DDST showed to be normal in 66 (81,5) and delayed in 15 (18,5%). In bivariate analysis, maternal chronic hypertension, ultrasonography with brain edema, neurological examination at seven days and discharge, a length of hospital stay more than 12 days, were factors associated with abnormal neurologic outcome and hypoxic-ischemic encephalopathy, seizures, more than three systemic abnormalities, renal failure, neonatal ventilation, starting oral feeding more than four days, neurological examination at seven days and discharge, and a length of hospital stay, more than 12 days, were factors associated with delayed DDST. After multiple analysis, chronic maternal hypertension and neurological examination at seven days, were significantly associated variables. Concerning DDST at year, bivariate analysis, showed more than three systemic abnormalities, hypoxic-ischemic encephalopathy 2 or 3, seizures at 24 hours, neonatal ventilation, starting oral feeding > 4 days, and length of hospital stay more than 12 days, associated with delay. In the logistic regression, only neurological examination remained as independent variable, associated with delay. Bivariate analysis of interactions, showed that neurological examination with neonatal ventilation and interaction neurological examination with brain edema, in ultrasonography, were associated with abnormal

neurological outcome. In multiple analysis, only the first interaction remained as independent variable associated with abnormal neurological outcome. When neurological examination at first consultation was studied as independent factor, it showed independent association with abnormal neurological outcome and DDST delay. We conclude that, neonatal asphyxia still contributes to a great number of neurological abnormalities, which are associated with clinical events, which, isolated or in interactions, can predict desfavorable evolution, and it is important to analyse the diagnosis, to permit early treatment, and prognosis, to permit counselling parents and referral to early intervention programs. There are, however, a distinct group of infants, with transient abnormalities, which knowledge is important to avoid pessimism in this counselling.

1- INTRODUÇÃO

A despeito dos recentes avanços na monitorização bioquímica e biofísica do feto no trabalho de parto, a asfixia neonatal ainda é uma patologia que contribui grandemente para a mortalidade perinatal e neonatal e é responsável por graves seqüelas que representam um ônus significativo para a família a sociedade e o país. (GÓNZALEZ de DIOS & MOYA, 1996; RUFO-CAMPOS & PALÊNCIA-LUACES, 2000; CARLI et al., 2004.

Os primeiros relatos sobre asfixia neonatal foram feitos por LITTLE (1862), ao tentar estabelecer associação entre eventos desfavoráveis de parto e a ocorrência de deficiências neurológicas e retardo mental. O autor descreveu 47 crianças e adolescentes com quadro espástico, que tinham em comum histórias de parto prematuro, apresentação pélvica e trabalho de parto prolongado. Muitas destas crianças demoraram a chorar e respirar ao nascer e apresentavam convulsões precocemente. Ele concluiu que este quadro somente poderia justificar-se por anormalidades ao nascimento e as considerou como a maior causa de paralisia cerebral (PC).

Num segundo artigo clássico CLIFFORD (1941), descreveu alterações como edema e necrose cerebral em recém-nascidos que morreram após um parto cesáreo por descolamento de placenta. Ele atribuiu estas alterações à asfixia, uma vez que havia determinações anormais do equilíbrio ácido-básico e sem evidência de trauma de parto.

A partir destes estudos estabeleceu-se durante muitas décadas o conceito de causalidade entre a asfixia perinatal e a lesão cerebral, responsável por dano neurológico. Estudos epidemiológicos posteriores sugeriram que somente entre 8% a 22% dos casos de paralisia cerebral eram devidos à asfixia, e este conceito, tido como verdadeiro, passou a ser questionado a ponto de alguns autores julgarem a lesão cerebral intraparto como rara ou inexistente (NELSON & ELLEMBERG, 1986; BLAIR & STANLEY, 1988; NELSON, 1988; TORFS et al., 1990). Outros autores, entretanto, consideram esta conclusão incorreta, pois apesar de pequena, essa porcentagem constitui em termos absolutos, um grande número de crianças com severa morbidade, que deve ser identificada durante o período neonatal (GRAY et al., 1993; VOLPE, 1995a).

A injúria hipóxico-isquêmica é o que caracteriza a lesão neuropatológica, responsável pelas alterações de neurodesenvolvimento, encontrada nos recém-nascidos asfixiados. Esta injúria resulta de alterações hemodinâmicas associadas ao pré-natal, durante o parto e mesmo eventos neonatais, que podem afetar seletivamente áreas vulneráveis do sistema nervoso central, que variam com a idade gestacional e são aquelas com alto grau de imaturidade cérebro-vascular e bioquímica, no momento do insulto hipóxico-isquêmico (VOLPE, 1995a).

Embora a asfixia ocorra mais freqüentemente em recém-nascidos com menor idade gestacional e peso (MacDONALD et al., 1980), a injúria hipóxico-isquêmica é a causa mais importante de morbidade a longo prazo em recém-nascidos de termo e a maioria dos estudos de prognóstico tem considerado apenas estes recém-nascidos, uma vez que no prematuro outros fatores adversos podem agir no cérebro imaturo (SIMON, 1999).

Apesar do uso amplo do termo asfixia perinatal, não existe consenso sobre sua definição (BLAIR, 1993; CARTER, HAVERCAMP, MERENSTEIN, 1993). A ausência de medidas objetivas do dano asfíxico tem contribuído para dificultar o relato dos seus efeitos no prognóstico. Historicamente, diferentes definições de asfixia foram discutidas pelos autores, como baixas pontuações no teste de Apgar, (APGAR, 1953), acidose na gasometria arterial (BRETSCHER & SALING, 1967; SYKES et al., 1982; SILVERMAN et al., 1985; LOW et al., 1988; MARRIN & PAES, 1988; RUTH & RAIVIO, 1988; HANNAH, 1989), registro cardiotocográfico anômalo (CALDEYRO-BARCIA et al., 1963; BEARD, 1974; QUILLIGAN & PAUL, 1975; HAVERCAMP et al., 1979; MacDONALD et al. 1985; LEVENO et al., 1986), retardo para iniciar a respiração espontânea (DAWES, 1969; MacDONALD et al., 1980; MULLIGAN et al., 1980), disfunção neurológica, convulsão e comprometimento sistêmico (SARNAT & SARNAT, 1976; FINER, 1981; PERLMAN, 1989; HALLIGAN et al, 1992). Esta diversidade de critérios, faz com que as comparações epidemiológicas de incidência, resultados terapêuticos e prognóstico sejam difíceis de estabelecer (GÓNZALEZ de DIOS & MOYA, 1996 I e II).

A associação de critérios tem sido recomendada, para estabelecer o diagnóstico e prognóstico mais precisos (BLAIR & STANLEY, 1988; GILSTRAP, et al., 1989; PORTMAN et al., 1990; GRAY et al., 1993; SOCOL, GARCIA, RITER, 1994; PEREIRA

et al., 1996 e mais recentemente, os estudos sobre prognóstico têm utilizado critérios que se aproximam mais da definição de asfixia da Academia Americana de Pediatria que são: acidemia metabólica ou mista no sangue de cordão, Apgar menor que três, por mais de cinco minutos, comprometimento neurológico neonatal e disfunção de múltiplos órgãos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 1992).

Com relação à fisiopatologia da asfixia, ela é mais estudada e descrita em relação à lesão neurológica. Na presença de um insulto asfíxico, o feto utiliza uma variedade de mecanismos adaptativos, que incluem aumento do fluxo de sangue para cérebro, coração e adrenais e desvio do fluxo de pulmões, intestino, fígado, rins e músculo esquelético. Inicialmente, há um discreto aumento na pressão arterial e pouca mudança no débito cardíaco. À medida que a asfixia progride, o feto passa a ser dependente do metabolismo anaeróbico da glicose, que é oxidada a ácido pirúvico e ácido lático, que se acumulam e originam a acidose metabólica. A hipóxia e acidose severas conduzem à diminuição da frequência e débito cardíacos e queda na pressão arterial, com conseqüente redução do fluxo cerebral, isquemia e necrose celular (WILLIAMS et al., 1993; VOLPE, 1995a).

A necrose celular, secundária à hipóxia e a isquemia, acontece por mecanismos citotóxicos. A metabolização anaeróbia da glicose, induz a um consumo maior de glicose pelo cérebro, com aumento da glicólise, depleção das reservas de glicogênio cerebral e redução de compostos altamente energéticos intracelulares, como fosfocreatina e adenosinatrifosfato (ATP). A queda dos níveis de ATP ocasiona uma alteração na bomba de sódio da membrana celular, permitindo a entrada de sódio e cloro na célula, com conseqüente entrada de água, que leva a edema chamado citotóxico.

A seguir, uma falha da bomba de sódio produz a abertura dos canais de cálcio e a entrada do íon na célula. A presença do cálcio no citoplasma estimula a ação de enzimas peroxidases, lipases e nucleases, e a produção de radicais livres, via metabolismo da xantina, ácido aracdônico e do óxido nítrico, além de permitir a liberação de glutamato, aminoácido excitotóxico, em excesso nas sinapses. Todos esses mecanismos concorrem para degeneração e morte celular. Para sobrevivência dos tecidos afetados é necessário que

se produza uma etapa de reperfusão, que normalmente aumenta o dano celular, por mediação de mais radicais livres, provenientes da oxidação da hipoxantina a xantina e por acúmulo de neutrófilos aderidos aos endotélios da microcirculação, que seguem a reperfusão tissular (CLARK, 1989; WILLIAMS et al., 1993; VOLPE, 1995a).

A circulação cerebral depende de mecanismos de autorregulação vascular adequados, para que a pressão de perfusão seja constante. Quando se associam à isquemia, hipercapnia, acidose ou hipotensão, há perda desses mecanismos, o que conduz a liberação de cálcio, glutamato, radicais livres, edema vasogênico e citotóxico, que impede a circulação local, fenômeno chamado de “não refluxo”, muito lesivo. Estes mecanismos desembocam no que se denomina *core* de lesão, local da morte celular (RUFO-CAMPOS & PALÊNCIA-LUACES, 2000)

Ao redor do *core* de lesão, há uma área parenquimatosa, que possui fluxo cerebral mínimo, denominada “zona limítrofe”, onde se originam alterações funcionais do neurônios, que preservam sua integridade estrutural durante algum tempo, mas podem sofrer dano secundário ou tardio, pela mesma cascata de processos desencadeados pela lesão primária (CASTILHO, 2000).

Recentemente, alguns trabalhos puderam demonstrar que uma grande parte do dano cerebral produzido durante a hipóxia e isquemia, se deve a ativação de resposta inflamatória no sistema nervoso central. Esta resposta depende da micróglia acumulada, em resposta à agressão hipóxica e dos macrófagos, recrutados para eliminar os restos celulares. A microglia é o principal fonte de fator de necrose tumoral (TNF- α) e os astrócitos de interleucina 1 β (MARTÍN-ANCEL et al., 1997; CASTILHO, 2000; CECCON, 2003; SILVEIRA & PROCIANOY, 2003), que aumentam a síntese de óxido nítrico, que pode participar do dano neuronal. Durante a isquemia também há acúmulo de neutrófilos, monócitos e linfócitos T, que desaparecem posteriormente. A adesão dos leucócitos ao endotélio produz vasoconstrição e agregação plaquetária, que pode exacerbar a ação dos radicais livres e ampliar a cascata de citocinas, com incremento do dano neuronal.

Os locais de lesão hipóxico-isquêmica causada pela asfixia, identificados a partir de estudos neuropatológicos em cérebros de recém-nascidos asfixiados, variam segundo a idade gestacional e no recém-nascido de termo, predominam as lesões de córtex e tronco cerebral (BRANN, 1986).

No recém-nascido de termo, VOLPE (1995a) classifica as lesões segundo a predominância da hipóxia ou isquemia. Como manifestações da hipóxia são descritas a necrose neuronal seletiva, caracterizada por necrose dos neurônios da córtex cerebral, diencéfalo, tronco cerebral, cerebelo e medula espinal e o *status marmoratus*, caracterizado por perda neuronal, resposta astrocitária e hipermielinização dos gânglios da base. A lesão isquêmica mais importante, que acontece no recém-nascido de termo é a lesão cerebral parassagital e caracteriza-se por necrose da córtex cerebral e substância branca subjacente, localizadas ao redor das ramificações finais das artérias cerebrais anterior, média e posterior.

Estudos em modelo animal, mostraram que o dano cerebral no feto de termo pode ocorrer com um curto episódio de anóxia, ou após um sustentado episódio de hipóxia. A anóxia, em cerca de 12 minutos, causa a necrose neuronal, principalmente do tronco cerebral, tálamo e gânglios basais, sendo poupados o córtex e o cerebelo e sem edema cerebral. É comparável, no feto humano, à situação de um prolapso de cordão (RANCK & WINDLE, 1959). No episódio sustentado de hipóxia, de uma a três horas, a lesão principal é a necrose focal ou generalizada da região parassagital e zonas juncionais entre os lóbulos parietal e occipital, com presença de edema cerebral, além de necrose neuronal dos gânglios basais e do tálamo (MYERS, 1972). Esta lesão é comparável no humano à hipóxia secundária ao descolamento prematuro de placenta e hipotensão materna (BRANN, 1986; LOW, 1993; PASTERNAK, 1993; PASTERNAK & GOREY, 1998)

Entre as manifestações clínicas da asfixia no período neonatal, destaca-se a alteração do exame neurológico, que no recém-nascido de termo faz parte da denominada encefalopatia hipóxico-isquêmica e pode incluir um estado aparente de hiperalerta, tremores, alterações de postura e movimento, apnéia, falência respiratória, deglutição anormal, respostas pupilares e oculomotoras anormais, fontanela anterior tensa e convulsões neonatais precoces (SARNAT & SARNAT, 1976; HILL & VOLPE, 1989).

Além do exame neurológico alterado, lesão multissistêmica pode acontecer nos primeiros dias de vida e inclui acometimentos renal (HAFTEL et al., 1978; PERLMAN & TACK, 1988), respiratório (ROSA & MARBA, 1996), cardíaco (LEES, 1980; GONZÁLEZ DE DIOS et al., 1997c); BARBIERI et al., 1999), hepático, metabólico e de coagulação (THOMPSON-CHAGOYAN et al., 1992 ; MARTÍN-ANCEL et al., 1995; ROSA & MARBA, 1996), intestinal (BERSETH & McCOY, 1992; AKINBI et al., 1994), muscular (KASIK et al., 1985). A lesão orgânica pode ocorrer por desvio precoce de sangue desses órgãos, no início do episódio asfíxico, ou lesão hipóxico-isquêmica propriamente dita no final do episódio (PERLMAN, 1989; PERLMAN et al., 1989).

Em relação às lesões específicas, descritas anteriormente, a necrose neuronal seletiva, manifesta-se no período neonatal com convulsões, anormalidades do tônus muscular, movimentos extra-oculares, engasgo e sucção alterada e, a longo prazo, disfunção motora, deficiências intelectuais e convulsões. Pode aparecer paralisia cerebral como consequência da lesão cortical e podem persistir anormalidades do tronco cerebral, com problemas de alimentação, aspirações, ou disartria. O *status marmoratus* dos gânglios basais não tem manifestação neonatal e evolui, a longo prazo, com aparecimento de distonia, tremor e déficit intelectual, além da paralisia cerebral tipo atetóide. A lesão parassagital associa-se no período neonatal à fraqueza da cintura escapular e hipotonia das extremidades proximais e, a longo prazo, com retardo mental e quadriplegia espástica. Um número considerável de comprometimentos de aprendizado, tem sido detectado em recém-nascidos de termo asfixiados, mais notadamente nas áreas de linguagem e habilidades visual-espaciais, decorrentes desta lesão (HILL & VOLPE, 1989).

Para uma adequada interpretação da relação entre a asfixia perinatal e as seqüelas é necessário considerar a vulnerabilidade individual à lesão hipóxico-isquêmica, a presença de lesões cerebrais antes do nascimento e o tempo de atuação do episódio asfíxico, assim como fatores ambientais ou genéticos, que possam determinar uma tolerância menor do sistema nervoso ao estresse do parto. A partir de um episódio de asfixia, alguns recém-nascidos sobrevivem e se recuperam de forma completa, enquanto que outros desenvolvem déficits permanentes. Esta diferença guarda relação com a fisiopatologia da lesão hipóxico-isquêmica, descrita anteriormente. Em geral depois da

agressão, as células do núcleo de lesão, tem morte irreversível, enquanto que as da “zona limítrofe”, podem morrer lentamente, algumas horas ou dias depois, fenômeno chamado de apoptose.

Neste sentido, todo recém-nascido que experimentou um episódio de asfixia, evidenciado por um comprometimento neurológico precoce, deverá ser seguido para dificuldades do neurodesenvolvimento após a alta. Acompanhamento longitudinal deve incluir avaliação neurológica, de desenvolvimento, psicológica e psicoeducacional e, se possível, avaliações neurofisiológicas e de imagem, com subseqüente correlação clínico patológica. (SIMON, 1999). Diferentes aspectos da evolução neurológica podem ser avaliados nas diferentes idades e poderão seguir até idades pré-escolares, porque alguns padrões do neurodesenvolvimento só se manifestam mais tardiamente e, também, porque são descritos padrões de anormalidades transitórias durante o primeiro ano de vida, nesses neonatos. Como a sobrevivência é maior nos recém-nascidos de termo, e como o insulto nestas crianças é mais difuso, comprometimentos globais de desenvolvimento são mais freqüentes. Enquanto os prematuros podem ter quadros transitórios de hipertonicidade, que melhoram entre oito e 12 meses, em recém-nascidos de termo, os padrões anormais de tônus tendem a ser permanentes e podem anteceder maiores problemas motores e necessitar de intervenção (SIMON, 1999).

A diferenciação entre as anormalidades persistentes e transitórias de menor grau é complexa e tem sido buscada através de escores, com os sinais clínicos, que possam estabelecê-la. (AMIEL-TISON; ELLISON, 1986).

Nos primeiros três meses, a característica neurológica esperada é de alguma excitabilidade -resposta a ruídos, manipulações e desconforto visceral- e uma evolução de progressão de relaxamento de tônus no sentido céfalo-caudal, que começa nas mãos e braços e termina nos inferiores. Persistente hipotonicidade do pescoço e braços em associação com hipertonicidade das pernas, é um padrão perigoso. Recém-nascidos que têm comprometimento neurológico na alta podem evoluir com melhora aos três meses, ou persistir com as anormalidades, de duas maneiras: (1) hipotonicidade de cintura escapular e contato pobre com o examinador e (2) persistente hipertonia nas extremidades inferiores, hiperexcitabilidade e hábitos de sono pobres (AMIEL-TISON; ELLISON, 1986).

Os maiores déficits neurológicos usualmente podem ser reconhecidos dos quatro aos 12 meses e não é comum serem reconhecidos depois de um ano. Poucas anormalidades transitórias persistem além de 15 meses. Hidrocefalia e disfunção motora – diplegia, hemiplegia, tetraplegia, hipotonia usualmente são diagnosticadas no primeiro ano. A constelação de hipertonia de membros, hipotonia do eixo, retardo moderado ou severo da função cognitiva e microcefalia é suficientemente estável para permitir pouca esperança de recuperação parcial ou total. Quadro convulsivo pode acompanhar estes achados, ou pode se desenvolver nos anos seguintes.

Dificuldades de deglutição interferem na alimentação normal e na nutrição, que deve ser acompanhada, com tratamento que possibilite também o crescimento adequado do cérebro (SIMON, 1999). A microcefalia é comum em crianças asfíxiadas e resulta de atrofia cerebral associada a perda do potencial de crescimento cerebral pós-natal (BADAWI et al., 1994). A avaliação visual de rotina é recomendada após a alta, com seis e doze meses, pois estas crianças podem ter comprometimentos decorrentes do comprometimento do córtex visual na região parieto-occipital, na “zona limítrofe” das artérias cerebrais posterior e média. Embora a visão de algumas crianças esteja muito comprometida, é descrito que ela pode melhorar em 50% das crianças nos dois primeiros anos, por conta da reorganização neuronal, “plasticidade,” no sistema visual imaturo após a injúria (CIONI et al., 1996). A detecção precoce dos defeitos visuais é importante para encaminhamento para programas de prevenção. Também deve ser realizado o *screening* auditivo de rotina na alta, entre 6 e 12 meses e ao entrar na escola, com o mesmo objetivo.

Do ponto de vista clínico, um desafio importante, no manejo de uma criança com asfíxia ao nascimento, é o diagnóstico precoce das anormalidades neurológicas, que permita iniciar rapidamente medidas terapêuticas de neuroproteção, para resgatar algumas células, que de outra forma morreriam, num período chamado de “janela terapêutica” (LÓPEZ-GÓMEZ et al., 2000). Outro desafio com que se depara o neonatologista é o aconselhamento familiar acerca do prognóstico provável.

Em relação aos indicadores de prognóstico a longo prazo, vários estudos têm buscado identificar quais eventos clínicos maternos, fetais neonatais e pós-neonatais de maior valor prognóstico em recém-nascidos a termo asfíxiados (SHANKARAN et al.,

1991; GÓNZALEZ de DIOS & MOYA, 1996; SIMON, 1999; BOO et al, 2000; LÓPEZ-GÓMEZ et al., 2000; CARLI et al.; 2004)

Os antecedentes maternos, que incluem idade, estado civil e a cor, são citados para descrever as condições sócio-econômicas das populações estudadas, ou porque podem estar relacionados a patologias de risco para asfixia, como a hipertensão, por exemplo, porém, uma revisão dos estudos, concluiu que não têm sido associados à asfixia (ROSA & MARBA, 1997). Também não tem sido encontrada sua associação com prognóstico, nos estudos epidemiológicos, entretanto, SHANKARAN et al, 1991, no seguimento de 26 recém-nascidos de termo com asfixia perinatal grave, encontraram associação independente entre baixo nível sócio-econômico materno e alteração do desenvolvimento com 60 meses. Estas crianças já tinham avaliação neurológica anormal com um ano.

Em relação aos antecedentes obstétricos, os que têm sido associados com injúria hipoxico-isquêmica incluem a não realização do pré-natal, gravidez múltipla, paridade, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, hipertensão arterial crônica e doença hipertensiva da gestação (PIEKKALA et al., 1985; AL-ALFY et al., 1990; GAFFNEY et al.1994; ROSA & MARBA, 1997; ROSA & MARBA; 1999), no entanto poucos estudos tem mostrado sua associação com prognóstico (GHERPELLI et al., 1993; FUNAYAMA et al, 1996). Estes autores encontraram associação de hipertensão materna e doença hipertensiva da gestação e alteração do exame neurológico de recém-nascidos.

Dos antecedentes de parto, uma revisão de 12 estudos randomizados, controlados sobre a monitorização cardíaca fetal contínua, concluíram, que não havia diferença no prognóstico, com monitorização contínua ou intermitente, embora a contínua tenha sido associada a uma redução da incidência de convulsões neonatais. Tem pouca sensibilidade e especificidade e o número de falso-positivos é grande (THACKER, STROUP, PETERSON, 1995). Outras variáveis associadas ao parto, como líquido amniótico meconial (MEIS et al., 1978; ROSA & MARBA, 1997) e alterações do equilíbrio ácido-básico fetal (GODWIN et al., 1992), são descritas como indicadores de sofrimento fetal, asfixia e complicações neurológicas neonatais, porém, não se refere nenhuma delas associada a evolução anormal em recém-nascidos asfixiados, nos estudos

epidemiológicos (GÓNZALEZ de DIOS & MOYA, 1996; RUFO-CAMPOS & PALÊNCIA-LUACES, 2000). O trabalho de parto, tipo de parto, período expulsivo prolongado, prolapso de cordão e uso de anestesia são citados como fatores de risco para asfixia, por alterarem a circulação e oxigenação fetal (ROSA & MARBA, 1997), mas não há referência à sua associação com prognóstico

Dos marcadores neonatais, o sexo (AMATO, HOWALD, VON MURALT, 1987) gemelaridade (AMATO, HÜPPI, SHNEIDER, 1990; HALLIGAN et al., 1992) e o retardo de crescimento intra-uterino (MacDONALD et al., 1980) têm sido associados à asfixia, mas não ao prognóstico. Outro parâmetro habitualmente utilizado para se estabelecer o prognóstico, é o boletim de Apgar (APGAR, 1953; DRAGE et al., 1964), mas a sua associação com evolução é discutida, e há controvérsia nos estudos. Um Apgar baixo com 1 e 5 minutos, não é um bom preditor de morte ou prognóstico adverso e a maioria das crianças com paralisia cerebral, apresenta o escore normal. Este risco passa a existir se o escore for persistentemente baixo, ou se houver sinais de alteração neurológica neonatal (NELSON & ELLEMBERG, 1981, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996).

Os valores do pH de sangue de cordão, obtidos no momento do parto, têm sido apontados como sendo marcadores de ocorrência de asfixia perinatal e sua gravidade (PERLMAN & RISSER, 1993; SOCOL et al., 1994). Como preditor, o pH de cordão não têm sensibilidade nem especificidade para predizer prognóstico. Há uma associação grande entre complicações neonatais e pH de sangue arterial de cordão umbilical menor que 7,00, no entanto, 80% destas crianças serão normais em exames de seguimento (GODWIN et al., 1992).

A necessidade de reanimação vigorosa, com intubação endotraqueal e pressão positiva ao nascimento e sua associação com evolução anormal foi demonstrada no estudo de GONZÁLEZ de DIOS & MOYA (1996). Quando acompanhada de acidemia grave, foi acompanhada de prognóstico adverso em 90% de recém-nascidos asfixiados. No entanto, se ela resulta de problemas técnicos da reanimação do recém-nascido, acompanha-se de 95% de bom prognóstico (PERLMAN & RISSER, 1996). O retardo do início da respiração espontânea de 30 minutos ou mais e a necessidade de compressões torácicas na

ressuscitação, também se mostraram preditores de prognóstico adverso (EKERT et al., 1997).

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é um importante sinal de má evolução neurológica (SARNAT & SARNAT, 1976; VOLPE, 1995a). Um escore clínico define a sua gravidade com leve, moderado e grave. O prognóstico da leve e grave é mais fácil de definir, a primeira usualmente evolui com normalidade e a última com morte ou seqüela grave. A forma moderada, define menos o prognóstico, pois só um quarto destas crianças evolui com seqüela (SARNAT & SARNAT, 1976; FINER et al., 1981; LEVENE et al., 1985).

Além da gravidade, a duração dos sinais neurológicos tem poder preditivo. Pensa-se que a demonstração da recuperação de um grau moderado ou grave de encefalopatia, por volta de um semana, pode ser um bom indicador prognóstico. Parece que o estado neurológico com uma semana dá o melhor marcador prognóstico clínico. Com efeito, esperar até que a criança tenha uma semana, permite demonstrar o seu potencial de intrínseco de recuperação à asfixia, que pode ser substancial e marcado por uma variedade interindividual (AMIEL-TISON & ELLISON, 1986; SHEVELL, MAJNEMER, MILLER, 1999).

A presença de convulsões neonatais é outro marcador clínico que pode sugerir um risco aumentado de comprometimento neurológico tardio. Este risco é maior, se as convulsões são de início precoce – dentro das 24 horas de vida – ou de difícil controle (NELSON & ELLEMBERG, 1986; VOLPE, 1995a).

Dados que relacionam o comprometimento sistêmico com anormalidade neurológica são escassos nos trabalhos. Atenção particular tem sido focada no rim, e se demonstrou que oligúria se acompanhou dos graus mais graves de encefalopatia hipóxico-isquêmica (PERLMAN, 1989). Num estudo, a morte ocorreu em 5% e seqüela neurológica em 10% de crianças asfixiadas com diurese normal, enquanto que em pacientes com persistente oligúria, 33% morreram e 67% desenvolveram comprometimento neurológico (PERLMAN & TACK, 1988).

Avaliações de neurocomportamento neonatal, têm sido aplicados a recém-nascidos asfisiados, com risco de seqüela neurológica, pois se considera que demonstrem validade preditiva. Este método consiste do julgamento da qualidade de um tipo particular de movimentos do recém-nascido, chamados movimentos gerais (PRECHTL, FERRARI, CIONI, 1993; PRECHTL, 1997). Um exame neurocomportamental neonatal normal, é fortemente associado com bom prognóstico e muitas crianças com déficits tardios de desenvolvimento na infância, tiveram exames neurocomportamentais neonatais anormais. O valor prognóstico, entretanto, é limitado pela alta taxa de falso-positivos, que evoluem para a normalidade (SHEVELL et al.,1999).

Dos estudos neurofisiológicos, o eletroencefalograma (EEG) tem mostrado utilidade como preditor de evolução desfavorável. Embora as convulsões ocorram no contexto da asfisia perinatal, é a atividade interictal de base que se mostrou de significância prognóstica (LEGIDO et al., 1991; LIESHOUT et al., 1995). Estudos recentes têm usado a monitorização precoce com eletroencefalograma contínuo, de canal único e amplitude integrada, nas primeiras seis a oito horas de vida, como preditor de prognóstico (THORNBERG & EKSTRÖN, 1994; HELLSTRON-WESTAS, ROSÉN, SVENNINGSEN, 1995). Outro estudo, encontrou associação entre encefalografia contínua de duplo canal, às 12 horas de vida e evolução neurológica anormal, com 12 meses (AZZOPARDI et al., 1999). Tal como um EEG, pensa-se que esses exames atuem como um monitor de função cerebral, na avaliação da atividade de base, que pode ser classificada como normal, baixa voltagem, isométrica e surto-supressão. Essa categorização permite atualmente uma acurácia de predição positiva em aproximadamente 85%, em recém-nascidos asfisiados, quando usada com variáveis clínicas, como a severidade da encefalopatia hipóxico-isquêmica (THORNBERG & EKSTRÖN, 1994)

A avaliação dos potenciais evocados permite identificar as vias consideradas de vulnerabilidade seletiva à injúria asfíxica. Retardo ou ausência de potenciais evocados visuais, nas primeiras seis horas, predisse morte ou prognóstico adverso com uma sensibilidade de 94,7%, especificidade de 73,3% e um valor preditivo positivo de 81,8% (EKEN et al., 1995). Potenciais evocados medidos mais tarde, podem também ser úteis. Em uma série de 36 crianças asfisiadas, todos os 14, que sobreviveram sem déficits

neurológicos, tinham potenciais evocados normais, na primeira semana de vida, enquanto que, dos 22 que apresentaram déficits, 20 tiveram potenciais evocados visuais anormais, além de uma semana (MUTTIT et al., 1991). Potenciais evocados somato-sensoriais anormais além do quarto dia também se mostraram associados a déficits subseqüentes (GIBSON, GRAHAM, LEVENE,1992). Anormalidades significantes nos potenciais evocados auditivos cerebrais são menos evidentes, no contexto da asfixia, provavelmente porque o padrão de injúria asfíxica tende a evolver predominantemente estruturas supra-tentoriais. É necessária uma injúria substancial, para demonstrar significantes anormalidades nos potenciais evocados auditivos cerebrais (MAJNEMER, ROSEMBLATT, RILEY, 1988)

A asfixia perinatal é seguida por um grande aumento do fluxo e do volume sanguíneo cerebral, que começa aproximadamente ao redor de 10 horas após a ressuscitação e continua por vários dias. Assim, a avaliação da hemodinâmica cerebral, por várias técnicas, mostrou que aumento da perfusão é associado a má evolução. A hemodinâmica é influenciada pela tensão de dióxido de carbono, alterada pela perda de autorregulação cerebro-vascular, que acontece nas crianças com grave injúria cerebral. A medida da velocidade do fluxo cerebral e o índice de resistência de Pourcelot pode ser útil. Uma velocidade alterada – menos que dois desvios abaixo ou mais de três desvios acima da média - predisse morte ou seqüela grave, com sensibilidade de 57% especificidade de 88% e valor preditivo positivo de 94%, embora um fluxo alto não tivesse acontecido antes de 26 horas. Um índice de Pourcelot menor que 0,55, teve o mesmo valor prognóstico (LEVENE et al., 1989).

Dos estudos de neuroimagem, a ultra-sonografia pode ter valor prognóstico no recém-nascido de termo. Tem a vantagem de ser realizada à beira do leito, importante em recém-nascidos criticamente doentes, e, ocasionalmente, pode demonstrar lesão substancial, em asfíxiados, e esta observação pode prever a evolução neurológica (GRAY et al., 1993). Exemplos de lesões substanciais incluem lesões císticas, hiperecogenicidade de gânglios basais e tálamo e lesões parenquimatosas focais (BOO et al., 2000). No acompanhamento de 104 recém-nascidos asfíxiados, por 12 meses, algumas alterações do ultra-som, como aumento da ecogenicidade do parênquima cerebral, com perda da

diferenciação sulcoparênquima e ecodensidade talâmica aumentada, ocorreram significativamente mais em crianças asfixiadas com prognóstico adverso, durante o primeiro ano. Entretanto, após controlar variáveis confundidoras, nenhuma das alterações foi preditora significativa de prognóstico (BOO et al., 2000).

Os achados da tomografia computadorizada, categorizados como normais ou com presença de graus variados de hipotenuação ou hemorragia, têm sido associados a evolução neurológica normal e prognóstico adverso, respectivamente (VOLPE, 1995a), porém, em algumas crianças essas alterações não são claras e o prognóstico não pode ser acuradamente estimado, a menos que repetidos exames sejam realizados.

A alterações da ressonância magnética, durante as duas primeiras semanas de vida, são de significância prognóstica em recém-nascidos de termo, que sofreram asfixia perinatal. Lesões hipóxico-isquêmicas graves cerebrais - em gânglios basais e tálamo- tiveram uma associação altamente significativa com neurodesenvolvimento pobre, enquanto que recém-nascidos com ressonância normal, desenvolveram-se normalmente (KUENZLE et al.,1994).

Por último, são descritas as avaliações de metabolismo cerebral, como espectroscopia de ressonância magnética, que avalia a queda da concentração de fosfatos altamente energéticos e a baixa concentração de N- acetil aspartato, oito a 24 horas depois da asfixia. Esse exame mostrou significativa associação com o neurodesenvolvimento alterado. A tomografia de emissão de prótons, também é utilizada para medir o aumento do metabolismo de glicose em áreas de lesão, que é associado a comprometimento neurológico (PATEL & EDWARDS, 1997).

Estas novas técnicas de neurofisiologia, neuroimagem, e metabolismo cerebral são úteis para ajudar a determinar a evolução neurológica em recém-nascidos de termo, com asfixia. A maioria delas, entretanto, mesmo com alto valor preditivo positivo, requerem equipamento especial e pessoal treinado e muitos não são disponíveis nos serviços de atendimento ao recém-nascido (PATEL & EDWARDS,1997; GÓNZALEZ de DIOS et al., 1997d; SHEVELL et al., 1999; RUFO-CAMPOS & PALÊNCIA-LUACES,

2000). É importante, portanto identificar parâmetros clínicos, que possam associar-se a má evolução, uma vez que muitos deles já foram testados e se mostraram preditores.

São poucos os estudos nacionais que trazem informações de seguimento em sobreviventes de asfixia neonatal. No Serviço de Neonatologia do CAISM, no período de janeiro de 1991 a dezembro de 1994 a incidência de asfixia neonatal foi de 1,2% em 13385 partos consecutivos. Posteriormente, numa população de 82 recém-nascidos a termo, asfixiados, foi observado comprometimento sistêmico em 91% dos casos e 62% com alterações neurológicas, sendo que 15% evoluíram para óbito e, dos sobreviventes, 20% apresentaram seqüela neurológica no momento da alta hospitalar (ROSA & MARBA, 1997). Estudar a evolução neurológica de recém-nascidos asfixiados do nosso Serviço e procurar a associação dessa evolução com eventos clínicos gestacionais, do parto, do nascimento, e do período de internação, poderia definir a incidência e a extensão das anormalidades nesses sobreviventes, determinar quais eventos foram associados a um prognóstico pobre a longo prazo e propor ações de tratamento, profiláticas de reabilitação precoce.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Conhecer a evolução neurológica, por avaliação da estrutura neurológica setorial, e a evolução do desenvolvimento neuropsicomotor com um ano de vida, de uma população de recém-nascidos de termo com diagnóstico de asfixia ao nascimento e a associação dessa evolução com alguns eventos clínicos obstétricos, perinatais, neonatais e pós-neonatais.

2.2- Objetivos específicos

- 2.2.1.** Conhecer na população de crianças asfixiadas ao nascimento, qual evolução do exame neurológico e de desenvolvimento se encontrou com um ano de vida.
- 2.2.2.** Conhecer a frequência e o tipo de acometimento nas consultas de seguimento e comparar a evolução neurológica e de desenvolvimento nas consultas.
- 2.2.3.** Avaliar a associação de seqüelas neurológicas e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor com eventos maternos.
- 2.2.4.** Avaliar a associação de seqüelas neurológicas e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor com eventos obstétricos.
- 2.2.5.** Estudar a associação entre variáveis referentes ao parto e comprometimento neurológico e do desenvolvimento neuropsicomotor com um ano, na população de crianças asfixiadas ao nascimento.
- 2.2.6.** Analisar a associação entre as características dos recém-nascidos asfixiados, sua evolução no período neonatal e o prognóstico alterado com um ano de vida.
- 2.2.7.** Analisar a associação entre variáveis pós-neonatais e o exame neurológico e de desenvolvimento com um ano de vida.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Desenho do estudo

O estudo foi observacional, analítico, retrospectivo, do tipo coorte.

3.2- Tamanho amostral

O número de crianças estudadas foi de 81 recém-nascidos. Esse número foi calculado, considerando-se as seguintes informações:

Porcentagem de crianças com possibilidade de evoluir com seqüela neurológica = 16%

Alfa = 0,05

Diferença estatística = 0,08

Referência: “Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica y secuelas neurológicas en recién-nascidos a término: estudio epidemiológico (1). González de Dios J., Moya M. Rev. Neurol (Barc) 1996; 24 (131):812-19.

3.3- Casuística

Os sujeitos deste estudo foram recém nascidos vivos, com idade gestacional a termo, pelo método de CAPURRO et al. (1978), nascidos no período de janeiro de 1991 a janeiro de 1999, selecionados de 27028 partos consecutivos, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), com asfixia grave ao nascimento, diagnosticada pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: Apgar de 5º minuto menor do que seis; tempo de reanimação maior que um minuto; comprometimento neurológico nos primeiros dias de vida (encefalopatia hipóxico-isquêmica, convulsão, alteração de ultra-som); acometimento sistêmico atribuível à asfixia. Foram excluídos os recém-nascidos malformados ou com cromossomopatia, com depressão neurológica por drogas, infecção específica ou inespecífica e os que não completaram um ano de seguimento ambulatorial.

Com o critério inicial foram selecionados 121 recém-nascidos. Houve 24 óbitos, dos quais 22 no período neonatal e 2 óbitos pós-neonatais, no primeiro ano de vida. Dos 97 sobreviventes, 12 descontinuaram o acompanhamento ambulatorial, 2 foram encaminhados já na alta para o Centro de Saúde e 2 foram excluídos, porque apresentaram quadro infeccioso na evolução, ficando para o estudo 81 recém-nascidos.

3.4- Variáveis e conceitos

3.4.1- Variáveis dependentes

Comprometimento neurológico e alteração do desenvolvimento neuromotor detectado pelo exame neurológico e teste de desenvolvimento de Denver (FRANKEMBURG, 1967) à idade de um ano, caracterizada como terceira consulta de seguimento, com as avaliações a seguir:

Terceira consulta

idade: idade em meses por ocasião da consulta

Perímetro cefálico 3 alterado:— quando o recém nascido evoluiu com perímetro cefálico glabella- occipício, acima do percentil 90 ou abaixo do percentil 10 da curva normal para a idade, sim e não.

Crescimento 3 alterado: quando o recém-nascido apresentou .curva de peso abaixo do percentil 10 da curva normal para a idade, sim e não.

Exame neurológico 3 alterado: Exame neurológico realizado com um ano de vida, alterado, sim e não.

Grau de alteração: leve, moderado e grave

Teste de desenvolvimento de Denver 3: corresponde à avaliação de desenvolvimento pelo Teste de Denver (FRANKEMBRUG, 1967), categorizada com normal suspeita ou atraso para os diferentes setores.

Curso da anormalidade neurológica: corresponde à evolução neurológica e de desenvolvimento do recém-nascido no primeiro ano, categorizada como normal, anormal e transitória.

3.4.2-Variáveis independentes

A. Variáveis maternas

Idade materna: Idade em anos completos de vida, referida pela paciente, no momento do parto, agrupadas nas categorias:

- até 19 anos
- 20 a 29 anos
- \geq 30 anos

Estado marital: situação conjugal da mulher de viver regularmente com companheiro ou não, declarada pela gestante, segundo as características: casada/amasiada; solteira ou outra.

Cor: caracterizada pelo observador em branca e não- branca

Escolaridade: grau de instrução informado pela paciente no momento da internação, admitidas duas categorias: até quatro anos e maior que quatro anos.

B. Variáveis obstétricas

Paridade: corresponde ao número de partos prévios que a mulher tenha referido, sendo admitidas as categorias: até um parto e mais do que um parto.

Número de consultas de pré-natal: corresponde ao número de vezes em que a mulher tenha se submetido a controles de pré-natal, referido por ela ou anotado no cartão de pré-natal agrupadas em: até seis e mais de seis consultas.

Hipertensão arterial: estado hipertensivo constatado na gravidez atual, com nível de pressão diastólica superior a 90 mmHg em mais de uma medida, independente da classificação. Foram consideradas as categorias: sim e não.

Tipo de hipertensão: corresponde ao tipo de hipertensão classificada pelo obstetra e considerada sim e não para as seguintes possibilidades: pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão arterial crônica e ambas.

Complicações hemorrágicas na gravidez atual: se a paciente apresentou esta complicação hemorrágica nesta gestação sim e não para:

- descolamento prematuro de placenta
- placenta prévia

C. Variáveis perinatais

Trabalho de parto: corresponde a três ou mais contrações uterinas sentidas pela gestante no intervalo de dez minutos, espontâneas ou induzidas por drogas - sim e não.

Duração do período de dilatação: tempo entre o início do trabalho de parto e a dilatação completa do colo uterino, em horas, agrupadas em: até 10 horas e mais de 10 horas.

Duração do período expulsivo: tempo decorrido entre a dilatação do colo e a finalização do parto, em minutos, agrupado em categorias: até um minuto e mais de um minuto.

Tipo de parto: forma como finalizou o parto, considerando-se a via, admitindo-se duas categorias: vaginal e cesariana.

Apresentação fetal: correlacionado ao pólo fetal que foi insinuado no estreito superior da bacia, admitidas duas categorias: cefálico, pélvico/outro.

Sofrimento fetal: se foram detectados durante o trabalho de parto alterações da frequência cardíaca fetal desacelerações tipo II, bradicardia sustentada ou taquicardia, sim e não.

Rotura prolongada de membranas: quando a rotura da membrana amniótica foi superior a 18 horas, sim e não.

Líquido amniótico: corresponde às características físicas do líquido amniótico no momento de rotura da bolsa, agrupado em duas categorias : claro e não claro (meconial, purulento ou hemorrágico).

Anestesia: quando a paciente recebeu algum tipo de anestesia , exceto local, para ulitimação do parto, consideradas duas possibilidades: sim e não.

Tipo de anestesia: corresponde ao tipo de anestesia utilizada no parto, agrupadas nas categorias: geral, epidural e raquídia.

D. Variáveis neonatais

Sexo: corresponde ao sexo do recém-nascido, determinado por ocasião do nascimento, masculino, feminino ou indeterminado.

Gemelaridade: corresponde ao parto múltiplo, independentemente da ordem de nascimento dos conceptos, sim e não.

Idade gestacional: avaliação clínica da idade gestacional calculada pelo método de CAPURRO et al. (1978) e pela data da última menstruação.

Crescimento intra-uterino: equivale à classificação do peso de acordo com a idade gestacional, usando como padrão a curva de Denver (LUBCHENCO et al., 1972), sendo cada recém-nascido classificado em adequado para a idade gestacional (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG) ou grande para a idade gestacional (GIG).

Apgar de 1º minuto: corresponde ao valor do boletim de Apgar, dado com um minuto de vida.

Apgar de 5º minuto: corresponde ao valor do boletim de Apgar, dado com cinco minutos de vida.

Tempo de reanimação: Definido como o tempo de estabelecimento da respiração regular, após ventilação com tubo endotraqueal, maior que um minuto.

pH alterado: Definido como valor de pH de sangue de cordão umbilical, menor que 7,20, sim e não.

Encefalopatia hipóxico-isquêmica: quando o recém-nascido apresentou quadro de encefalopatia hipóxico-isquêmica definida por SARNAT & SARNAT (1976), sim e não.

Grau de encefalopatia hipóxico-isquêmica: Corresponde à classificação de SARNAT & SARNAT (1976) em 1, 2 e 3.

Convulsões: quando o recém-nascido apresentou convulsões compatíveis com encefalopatia hipóxico-isquêmica, ou seja nas primeiras 24 horas de vida.

Alteração de ultra-sonografia transfontanelar: quando o recém-nascido teve ultra-som de crânio realizado entre 24-48 horas com alterações, admitidas duas categorias: sim e não.

Tipo de alteração no ultra-som: corresponde à alteração encontrada, caracterizada como edema, hemorragia ou outra.

Acometimento sistêmico: quando o recém-nascido apresentou comprometimento sistêmico atribuível à asfixia: renal, respiratório, hepático, intestinal, cardíaco, metabólico, sim e não.

Número de sistemas acometidos: corresponde ao número de sistemas comprometidos pela asfixia.

Acometimento pulmonar: quando o recém-nascido teve comprometimento pulmonar atribuível à asfixia, sim e não.

Acometimento renal: quando o recém-nascido teve comprometimento renal atribuível à asfixia, sim e não.

Tipo de acometimento: Categorização do acometimento renal, com as seguintes possibilidades: oligúria (diurese menor do que 1 ml/kg/hora), hematúria/mioglobínúria, secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e insuficiência renal.

Função renal anormal: avaliada no 5º dia de vida, pela dosagem de uréia e creatinina anormais para a idade, sim e não.

Acometimento cardiovascular: considerado quando o recém-nascido apresentou alterações como hipotensão, choque cardiogênico, insuficiência tricúspide ou isquemia miocárdica, secundárias à asfixia, sim e não.

Acometimento digestivo: Se o recém-nascido apresentou comprometimentos digestivos pela asfixia, como enterocolite necrotizante, íleo paralítico, insuficiência hepática, icterícia sim e não.

Acometimento metabólico: Se o recém-nascido apresentou comprometimento metabólico, como hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, secundários à asfixia, sim e não.

Ventilação neonatal: Se o recém-nascido necessitou de assistência ventilatória durante a internação, sim e não.

Alimentação via oral: Tempo para iniciar alimentação via oral em dias.

Exame neurológico até 7 dias alterado: Exame neurológico realizado pelo neonatologista e neurologista da unidade. (LEFÈVRE, 1980), realizado até 7 dias, alterado, sim e não.

Grau de alteração: classificada segundo critérios adaptados de FINER et al. (1981) e AMIEL-TISON & ELLISON (1986) e HAJNAL et al. (1999), admitidas três categorias: leve moderada ou grave.

Exame neurológico de alta alterado: Exame neurológico realizado pelo neonatologista e neurologista da unidade (LEFÈVRE, 1980), na alta, alterado, sim e não.

Grau de alteração: classificada segundo critérios adaptados de FINER et al. (1981) e AMIEL-TISON & ELLISON (1986) e HAJNAL et al. (1999), admitidas três categorias: leve, moderado e grave.

Tempo de internação:- tempo que o recém-nascido permaneceu internado em dias.

E. Variáveis pós-neonatais

Primeira consulta

idade: idade em meses por ocasião da primeira consulta

Perímetro cefálico 1 alterado: quando o recém nascido evoluiu com perímetro cefálico glabella- occipício, acima do percentil 90 ou abaixo do percentil 10 da curva normal para a idade, sim e não.

Crescimento 1 alterado: quando o recém-nascido apresentou curva de peso abaixo do percentil 10, da curva normal para a idade, sim e não.

Exame neurológico 1 alterado: Exame neurológico realizado pelo neonatologista e neurologista do ambulatório de seguimento, com três meses, (DIAMENT, 1996), alterado, sim e não.

Grau de alteração: leve, moderado e grave, segundo critérios adaptados de FINER et al. (1981) AMIEL-TISON (1986) e HAJNAL, 1999.

Teste de desenvolvimento de Denver 1: corresponde à avaliação de desenvolvimento pelo Teste de Denver (FRANKEMBURG, 1967), admitidas as categorias normal, suspeita ou atraso, para os diferentes setores.

2ª Consulta

idade: idade em meses por ocasião da segunda consulta.

Perímetro cefálico 2 alterado: quando o recém nascido evoluiu com perímetro cefálico glabela- occipício, acima do percentil 90 ou abaixo do percentil 10 da curva normal para a idade, sim e não.

Crescimento 2 alterado: quando o recém-nascido apresentou curva de peso abaixo do percentil 10 da curva normal para a idade, sim e não.

Exame neurológico 2 alterado: Exame neurológico realizado pelo neonatologista e neurologista do ambulatório de seguimento, com seis meses de idade (DIAMENT, 1996), alterado, sim e não.

Grau de alteração: leve, moderado e grave, segundo critérios adaptados de FINER et al. (1981) AMIEL-TISON (1986) e HAJNAL, 1999, como nas avaliações neurológicas anteriores.

Teste de desenvolvimento de Denver 2: corresponde à avaliação de desenvolvimento pelo Teste de Denver, categorizada com normal suspeita ou atraso e nos diferentes setores.

3.5- Metodologia

3.5.1- Coleta de dados e instrumento

Os dados foram coletados da ficha neonatal usada no Serviço de Neonatologia do CAISM, dos prontuários dos recém-nascidos das fichas obstétricas e posteriormente transferidos para uma ficha pré-codificada (ANEXO 1) e feito outro arquivo.

Todos os recém-nascidos foram examinados na primeira semana e na alta pelo neonatologista e pelo neurologista da unidade. O exame neurológico consistiu de avaliação do estado de alerta e consolabilidade, do tônus passivo e ativo de tronco e extremidades e

força muscular, reflexos miotáticos e reflexos primitivos (tônico-cervical, Moro, preensão palmar, preensão plantar, marcha reflexa, sucção e reflexo superficial cutâneo-plantar), além de nervos cranianos (LEFÈVRE, 1980).

Os recém-nascidos foram seguidos em consultas ambulatoriais, aos três, seis meses e um ano, com avaliação clínica, exame neurológico, acrescido da investigação das aquisições neurológicas e de desenvolvimento esperadas para cada idade (DIAMENT, 1986). Também foi avaliado em cada consulta o neurodesenvolvimento pelo Denver Developmental Screening Test (DDST) (FRANKEMBURG, 1967), em relação aos setores: **pessoal-social**- aspectos da socialização dentro e fora de casa; **função motora fina** - coordenação olho-mão manipulação de pequenos objetos; **linguagem** - produção de sons, habilidade de reconhecer entender e usar a linguagem e **função motora grosseira** - controle motor, sentar, andar, pular e outros movimentos.

Todos os exames neurológicos foram revistos, posteriormente, por um neurologista pediátrico experiente. O exame neurológico da primeira semana, foi classificado como normal e anormal e este, dividido em graus leve, moderado e grave, de acordo com critérios adaptados de FINER et al. (1981) e AMIEL-TISON & ELLISON (1986) e HAJNAL et al.(1999). Considerou-se alteração leve, quando observada discreta anormalidade do tônus e/ou reflexos; moderada, quando observada alteração de tônus ou reflexos, ou ambos, acompanhada de diminuição de força muscular em extremidades e grave, se presente hipertonía, hiperreflexia ou anormalidade motora, acompanhada de comprometimento de nervo craniano, ou quadro de espasticidade.

Em relação aos exames de três, seis meses e um ano, foram utilizados os mesmos critérios adaptados e considerou-se grau leve, a presença de discreta hipotonía ou hiperatividade; grau moderado, alterações do tônus associadas a comprometimento de força muscular e grave, se presente anormalidade grave do tônus e motora, com comprometimento de nervo craniano ou tetraparesia espástica. A dicotomização do exame de um ano, para fins de análise estatística, considerou exame normal/leve e alterado (grave e moderado). O teste de Denver considerado como normal, suspeito e atraso neuromotor, foi dicotomizado, para análise estatística em normal/suspeito e atraso.

Todas as crianças tiveram tratamento de fisioterapia durante a internação e no seguimento ambulatorial.

3.5.2- Processamento dos dados

Os dados contidos na ficha pré-codificada foram revisados manualmente para se detectar possíveis erros de seleção ou preenchimento. Após essa fase foram digitados num arquivo, em microcomputador, em programa EPI-INFO 6, através de digitação única. Terminada a digitação dos casos, fez-se uma verificação manual da digitação recorrendo-se à ficha original, até a obtenção de um arquivo de dados consistentes.

3.5.3- Análise dos dados

Inicialmente fez-se a análise descritiva das variáveis do exame neurológico e de Denver nas diversas consultas. A seguir fez-se a análise comparativa, tipo antes e depois, das variáveis independentes entre as diversas consultas, utilizando-se o teste de McNemar para amostras emparelhadas. Na seqüência, fez-se a análise bivariada para cada uma das variáveis independentes, maternas, obstétricas, intraparto, neonatais e pós-neonatais. Os testes utilizados foram o qui-quadrado, apropriado para cada uma das tabelas, ou o teste exato de Fisher (ALTMAN, 1991), com nível de significância de 5%.

Finalmente, foram ajustados modelos de regressão logística múltipla para cada uma das variáveis independentes, utilizando-se o método de seleção “forward” (HOSMER e LEMESHOW, 1989). Para inclusão de variável independente nos modelos iniciais, utilizou-se como critério p-valores de até 0,20, obtidos nos modelos de regressão logística simples. O software utilizado foi o SPSS 11.5. Nos modelos que avaliaram interações de variáveis, foram consideradas as variáveis com p-valor de até 0,10.

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade valor preditivo positivo e negativo e acurácia, considerando diversas variáveis com p-valor até 0,10 na regressão logística simples.

3.6- Aspectos éticos

O estudo foi realizado utilizando-se os dados obtidos pelo protocolo assistencial. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação, identificando cada recém-nascido por um número e foram seguidos os princípios enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINKI (1990). O projeto foi aprovado pela comissão de Ética e Pesquisa do CAISM.

4- RESULTADOS

4.1- Análise descritiva

No período estudado ocorreram 27028 partos e selecionados 81 recém-nascidos de termo. A média de peso foi de $2948,77 \pm 550,75$ (1640-4060) gramas, a idade gestacional em semanas foi de $39,07 \pm 1,49$ (37-41), 40 (49%) recém-nascidos foram de sexo masculino e 41 (51%) de sexo feminino, 12 (14,8%) PIG, 7 (8,6%) GIG e 62 (76,6%) AIG, o tempo de início de alimentação via oral foi de $5,98 \pm 6$ (2-30) dias de vida e o tempo de internação foi de $11,49 \pm 7,07$ (3-33) dias. A idade da primeira consulta foi de $2,86 \pm 0,703$ (2-4) meses, da segunda $6,57 \pm 1,234$ (4-9) meses e da terceira $12,79 \pm 1,291$ (11-18) meses.

Com um ano de idade, 54 (66,6%) crianças eram normais e 27 (33,3%) tinham exame neurológico alterado. A distribuição absoluta e percentual dos comprometimentos, neurológicos, encontra-se na Tabela 1 e do teste de Denver, na Tabela 2.

Tabela 1- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo o exames neurológico de um ano

Exame neurológico	(n)	%
Normal	(54)	66,6
Alteração leve		
Hiperatividade	(2)	2,5
Alteração moderada		
Síndrome piramidal de liberação	(11)	13,6
Hipotonia global	(1)	1,2
Hemiparesia	(5)	6,2
Alteração grave		
Hipotonia global + nervo craniano+convulsão	(1)	1,2
Hemiparesia+ nervo craniano+microcefalia	(1)	1,2
Hiperatividade +microcefalia	(1)	1,2
Tetraparesia espástica	(5)	8,2

n= número de casos

%= porcentagem

Tabela 2- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo o Teste de desenvolvimento de Denver com um ano

Teste de Denver	(n)	%
Motor Grosseiro		
Normal	64	79
Suspeito	2	2,5
Atraso	15	18,5
Motor Adaptativo		
Normal	73	90
Suspeito	0	0
Atraso	8	10
Pessoal Social		
Normal	72	89
Suspeito	1	1,2
Atraso	8	10
Linguagem		
Normal	70	86,4
Suspeito	1	1,3
Atraso	10	12,3

n= número de casos

%= porcentagem

Em relação aos resultados dos exames neurológicos nas três consultas (curso da anormalidade neurológica), pode-se observar que, das crianças normais com um ano de vida, somente 22 (27,2%) foram normais em todas as consultas, enquanto que 32 (39,5%) tiveram alterações transitórias, que se normalizaram com um ano. Destas, 16 tinham alteração na consulta 1 somente e em 15, a alteração se manteve até a segunda consulta (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo resultados dos exames neurológicos nas três consultas

Exame neurológico	(n)	%
Não alterado nas três consultas	(22)	27,2
Alterado na consulta 1, não alterado nas consultas 2 e 3	(16)	19,8
Alterado na consulta 2, não alterado nas consultas 1 e 3	(1)	1,2
Alterado nas consultas 1 e 2, não alterado na consulta 3	(15)	18,5
Alterado nas três consultas	(27)	33,3
Total	(81)	100,0

n= número de casos

%= porcentagem

A avaliação pelo Teste de desenvolvimento de Denver, por outro lado, evidenciou que 58 crianças tinham desenvolvimento normal nas três consultas, oito (9,9%) crianças apresentaram alterações transitórias. Destas, cinco estavam normais na terceira consulta e três tinham alteração suspeita. 15 crianças tinham atraso de desenvolvimento com um ano e delas, oito tinham atraso em todas as consultas (Tabela 4).

Tabela 4- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo resultados do Teste de desenvolvimento de Denver nas três consultas

Teste de desenvolvimento de Denver	(n)	%
Normal nas três consultas	(58)	71,6
Suspeito na consulta 1, normal nas consultas 2 e 3	(1)	1,2
Suspeito na consulta 2, normal nas consultas 1 e 3	(2)	2,5
Normal nas consultas 1 e 2, suspeito na consulta 3,	(2)	2,5
Normal na consulta 1, suspeito nas consultas 2 e 3	(1)	1,2
Atraso na consulta 1, normal nas consultas 2 e 3	(2)	2,5
Normal nas consultas 1 e 2, atraso na consulta 3,	(2)	2,5
Normal na consulta 1, suspeito na 2 e atraso na consulta 3	(1)	1,2
Normal na consulta 1, atraso nas consultas 2 e 3	(3)	3,7
Suspeito na consulta 1, atraso nas consultas 2 e 3	(1)	1,2
Atraso nas três consultas	(8)	9,9
Total	(81)	100,0

n=número de casos

%= porcentagem

4.2- Análise comparativa

A seguir, são apresentados os resultados da análise comparativa, tipo antes e depois das variáveis independentes entre as diversas consultas, utilizando-se o teste de McNemar, para amostras emparelhadas. A evolução do exame neurológico nas diversas consultas, mostra que houve mudança da consulta 1 para a consulta 2, pois de 58 (72%) crianças que tinham alteração na consulta 1, somente 43 (53%) mantiveram neurológico alterado na consulta 2 e esta diferença foi significativa. Quando se comparam as consultas 1 e 3, de 58 (68%) crianças alteradas, somente 27 (33%), permaneceram com alteração, o que também foi significativo. Entre a consulta 2 e 3, de 43 (53%) crianças que apresentavam alteração na segunda consulta, apenas 27 (33%) permaneceram alteradas com um ano (consulta 3), esta mudança também foi significativa (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico desde o acompanhamento da criança, referido nas diversas consultas

Exame neurológico	n	%	p &
Consultas 1 e 2			<0,001
Alterado em ambas consultas	42	52	
Alterado na consulta 1 e não na consulta 2	16	20	
Não alterado na consulta 1 e alterado na 2	1	1	
Não alterado em nenhuma	22	27	
(Total)	(81)	(100)	
Consultas 1 e 3			<0,001
Alterado em ambas consultas	27	33	
Alterado na consulta 1 e não na consulta 3	31	38	
Não alterado na consulta 1 e alterado na 3	0	0	
Não alterado em nenhuma	23	28	
(Total)	(81)	(100)	
Consultas 2 e 3			<0,001
Alterado em ambas consultas	27	33	
Alterado na consulta 2 e não na consulta 3	16	20	
Não alterado na consulta 2 e alterado na 3	0	0	
Não alterado em nenhuma	38	47	
(Total)	(81)	(100)	

& Teste qui-quadrado de McNemar para amostras emparelhadas (utilização da distribuição Binomial); comparação das mudanças antes x depois.

A evolução do Teste de desenvolvimento por Denver (DDST) nas diversas consultas, mostra que houve mudança da consulta 1 para a consulta 2, pois de 10 (12%) crianças que tinham alteração na consulta 1, 12 (15%) tinham na consulta 2. Esta diferença não foi significativa. Quando se comparam as consultas 1 e 3, 10 (12%) crianças tinham alteração na consulta 1 e 17 (19%) tinham alteração na consulta 3, diferença não significativa. Entre a consulta 2 e 3, 12 (15%) crianças que apresentavam alteração na segunda consulta e 15(19%) estavam alteradas com um ano (consulta 3), esta mudança também não foi significativa. Em relação ao teste de Denver, portanto, quem tinha alteração, manteve um discreto aumento, não significativo estatisticamente (Tabela 6).

Tabela 6- Distribuição absoluta e percentual dos recém-nascidos segundo o teste de desenvolvimento de Denver desde o acompanhamento da criança, referido nas diversas consultas

Teste de Desenvolvimento de Denver	n	%	p &
Consultas 1 e 2			0,687
Atraso em ambas consultas	8	10	
Atraso na consulta 1 e não na consulta 2	2	2	
Normal/ suspeito na consulta 1 e atraso na 2	4	5	
Atraso em nenhuma	67	83	
(Total)	(81)	(100)	
Consultas 1 e 3			0,180
Atraso em ambas consultas	8	10	
Atraso na consulta 1 e não na consulta 3	2	2	
Normal/ suspeito na consulta 1 e atraso na 3	7	9	
Atraso em nenhuma	64	79	
(Total)	(81)	(100)	
Consultas 2 e 3			0,250
Atraso em ambas consultas	12	15	
Atraso na consulta 2 e não na consulta 3	0	0	
Normal/ suspeito na consulta 2 e atraso na 3	3	4	
Atraso em nenhuma	66	81	
(Total)	(81)	(100)	

& Teste qui-quadrado de McNemar para amostras emparelhadas (utilização da distribuição binomial);comparação das mudanças antes x depois

4.3- Análise bivariada entre variáveis independentes e o exame neurológico de um ano

Quando se estudou, na análise bivariada, a associação das variáveis e a evolução com um ano, a idade materna não esteve associada ao exame alterado. Da mesma forma comportaram-se as outras variáveis maternas como estado marital, cor e escolaridade. (Tabela 7).

Tabela 7- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis maternas

Variável	Exame neurológico com 1 ano		(n)	p
	Alterado	Não alterado		
Idade (anos)				0,679 •
Até 19	29	71	(17)	
20 – 29	39	61	(36)	
≥ 30	30	70	(27)	
Estado marital				0,485 ♦
Casada/ amasiada	30	70	(50)	
Solteira/ outro	41	59	(27)	
Cor				0,446 ♦
Branca	30	70	(56)	
Outra	43	57	(21)	
Escolaridade				0,921 ♦
Até 4 anos	37	63	(19)	
> 4 anos	32	68	(38)	

• Teste qui-quadrado de Pearson.

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

Cor relação às variáveis obstétricas, apenas a hipertensão arterial crônica esteve associada significativamente ao exame alterado com um ano (Tabela 8).

Tabela 8- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano consulta e variáveis obstétricas

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Paridade				0,182 ♦
Até 1	27	73	(51)	
> 1	45	55	(29)	
Número de consultas no pré-natal				0,228 ♦
Até 6	41	59	(34)	
> 6	26	74	(43)	
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia				>0,999 ♦
Sim	33	67	(21)	
Não	32	68	(59)	
Hipertensão crônica				0,036 ••
Sim	80	20	(5)	
Não	29	71	(75)	
Descolamento prematuro da placenta				0,327 ••
Sim	60	40	(5)	
Não	32	68	(76)	
Placenta prévia				0,333 ••
Sim	100	0	(1)	
Não	32	68	(80)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Nenhuma variável de parto mostrou associação significativa com a evolução neurológica anormal à idade de um ano (Tabela 9).

Tabela 9- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis intraparto

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Trabalho de parto				>0,999 ♦
Sim	33	67	(61)	
Não	35	65	(20)	
Período de dilatação				0,378 ♦
Até 10 horas	29	71	(28)	
> 10 horas	44	56	(25)	
Período expulsivo				>0,999 ♦
1 minuto	35	65	(31)	
> 1 minuto	32	68	(19)	
Tipo de parto				0,796 ♦
Cesárea	35	65	(57)	
Vaginal	29	71	(24)	
Apresentação fetal				0,528 ••
Pélvica	23	77	(13)	
Cefálica	35	65	(68)	
Sufrimento Fetal				>0,999 ♦
Sim	33	67	(33)	
Não	36	64	(45)	
Rotura prolongada membrana				0,660 ••
Sim	20	80	(5)	
Não	34	66	(76)	
Líquido amniótico				0,634 ♦
Claro	29	71	(41)	
Não claro	37	63	(38)	
Tipo de anestesia				0,724 ••
Geral/ epidural/ raquidiana	32	68	(71)	
Sem/ pudenda/ outra	40	60	(10)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Nenhuma variável do recém-nascido e de reanimação esteve associada ao exame neurológico alterado com um ano (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis do recém-nascido

Variável	Exame neurológico com 1 ano		(n)	p
	Alterado	Não alterado		
Sexo				>0,999 ♦
Masculino	32	68	(40)	
Feminino	34	66	(41)	
Gemelaridade				0,597 ••
Sim	50	50	(4)	
Não	32	68	(77)	
Idade gestacional				0,479 ♦
Até 39 sem.	29	71	(42)	
> 39 sem.	38	62	(39)	
Crescimento intra-uterino PIG				0,522 ••
Sim	42	58	(12)	
Não	32	68	(69)	
Crescimento intra-uterino GIG				0,415 ••
Sim	14	86	(7)	
Não	35	65	(74)	
Apgar de 1º minuto				0,579 ♦
Até 1	37	63	(46)	
> 1	29	71	(35)	
Apgar de 5º minuto				0,153 ♦
Até 4	46	54	(26)	
> 4	27	73	(55)	
Tempo de reanimação				>0,999 ♦
Até 2 min.	33	67	(43)	
> 2 min.	34	66	(38)	
pH alterado				0,263 ••
Sim	45	55	(11)	
Não	25	75	(36)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis relacionadas a comprometimento do sistema nervoso central, somente esteve associada significativamente com o exame neurológico alterado de um ano, a presença de edema cerebral na ultra-sonografia transfontanelar (Tabela 11).

Tabela 11- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis neurológicas neonatais

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Encefalopatia hipóxico-isquêmica				0,179 ♦
Graus 2 ou 3	48	52	(21)	
Sem/ grau 1	28	72	(60)	
Convulsões				0,061 ♦
Sim	56	44	(16)	
Não	28	72	(65)	
Ultra-som com edema cerebral				0,027 ♦
Sim	57	43	(21)	
Não	27	73	(56)	
Hemorragia pelo ultra-som				>0,999••
Sim	33	67	(6)	
Não	35	65	(71)	
Outra alteração pelo ultra-som				0,351 ••
Sim	100	0	(1)	
Não	34	66	(76)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Quando se avaliou a associação entre comprometimentos sistêmicos e a evolução neurológica, apenas o comprometimento de mais de três sistemas esteve associado significativamente ao exame neurológico alterado de um ano (Tabela 12).

Tabela 12- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e comprometimentos sistêmicos

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Acometimento Sistêmico				0,043 ••
Até 3 sistemas	15	85	(68)	
Mais de 3 sistemas	42	58	(12)	
Acometimento pulmonar				0,367 ♦
Sim	41	59	(29)	
Não	29	71	(52)	
Acometimento renal: oligúria				0,053 ♦
Sim	50	50	(26)	
Não	25	75	(55)	
Hematúria/ mioglobínúria				0,933 ♦
Sim	31	69	(26)	
Não	35	65	(55)	
Ac. Renal: insuficiência renal				0,108 ••
Sim	100	0	(2)	
Não	32	68	(79)	
SIADH				0,597 ••
Sim	50	50	(4)	
Não	32	68	(77)	
Acometimento cardiovascular				0,415 ••
Sim	14	86	(7)	
Não	35	65	(74)	
Acometimento digestivo				0,744 ••
Sim	27	73	(11)	
Não	34	66	(70)	
Acometimento metabólico				0,534 ••
Sim	43	57	(14)	
Não	31	69	(67)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis neonatais de evolução clínica, o exame neurológico até sete dias e alta o tempo de internação, estiveram associados significativamente ao exame neurológico alterado (Tabela 13).

Tabela 13- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo o exame neurológico com um ano e evolução clínica

Variável	Exame neurológico de 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Ventilação neonatal				0,121 ♦
Sim	50	50	(20)	
Não	28	72	(61)	
Tempo de alimentação V.O.				0,516 ♦
Até 4 dias	31	69	(62)	
> 4 dias	42	58	(19)	
Exame neurológico até 7 dias				0,008 ♦
Alteração moderada/ grave	60	40	(20)	
Sem alteração/ alteração leve	25	75	(61)	
Exame neurológico na alta				0,016 ♦
Alteração moderada/ grave	57	43	(21)	
Sem alteração/ alteração leve	25	75	(60)	
Tempo de internação				0,036 ♦
Até 12 dias	26	74	(61)	
> 12 dias	55	45	(20)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

4.4- Análise múltipla em relação ao exame neurológico de um ano

A seguir são apresentados os resultados da análise estatística múltipla, por regressão logística em relação ao exame neurológico com um ano. O modelo utilizado é apresentado na tabela 14. Para a inclusão de variável independente no modelo, utilizou-se como critério p-valores de até 0,20, obtidos nos modelos de regressão logística simples (com uma única variável independente).

Tabela 14- Modelo utilizado para análise múltipla

Variáveis independentes para o modelo 1	Categorias Aceitas
Paridade	(Até 1: 0/ >1: 1)
Número de consultas no pré-natal	(Até 6: 0/ >6: 1)
Hipertensão crônica	(Sim: 1/ Não: 0)
Descolamento prematuro da placenta	(Sim: 1/ Não: 0)
Placenta prévia	(Sim: 1/ Não: 0)
Apgar de 5º minuto	(Até 4: 0/ >4: 1)
Número de sistemas acometidos	(Até 3: 0/ >3: 1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	(Sem ou grau 1: 0/ Graus 2 ou 3: 1)
Convulsões	(Sim: 1/ Não: 0)
Edema pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Outra alteração pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Ventilação neonatal	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: oligúria	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: insuficiência renal	(Sim: 1/ Não: 0)
Exame neurológico até 7 dias	(Sem alteração ou alteração leve:0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Tempo de internação	(Até 12 dias: 0/ >12 dias: 1)

No modelo final observou-se que a presença de edema no ultra-som e a hipertensão crônica foram as variáveis associadas independentemente com a evolução neurológica anormal com um ano (Tabela 15).

Tabela 15- Variáveis associadas ao exame neurológico alterado com um ano

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Edema cerebral pelo ultra-som	1,79	0,59	0,003
Hipertensão crônica	2,97	1,18	0,012
Constante	-1,58	0,39	<0,001

Coef.= coeficiente

(n=72)

E.P. coef.= erro-padrão do coeficiente

p = p -valor

4.5- Análise bivariada entre as variáveis e o Teste de Denver

As variáveis maternas estudadas não tiveram associação com o atraso de desenvolvimento pelo Teste de desenvolvimento de Denver (Tabela 16).

Tabela 16- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis maternas

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Idade (anos)				0,401 •
Até 19	29	71	(17)	
20 – 29	14	86	(36)	
≥ 30	19	81	(27)	
Estado marital				0,455 ♦
Casada/ amasiada	16	84	(50)	
Solteira/ outro	26	74	(27)	
Cor				>0,999••
Branca	18	82	(56)	
Outra	19	81	(21)	
Escolaridade				>0,999••
Até 4 anos	21	79	(19)	
> 4 anos	18	82	(38)	

• Teste qui-quadrado de Pearson.

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Em relação às variáveis obstétricas, nenhuma se mostrou associada ao atraso de desenvolvimento pelo teste de Denver à idade de um ano (Tabela 17).

Tabela 17- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis obstétricas

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Paridade				0,219 ♦
Até 1	14	86	(51)	
> 1	28	72	(29)	
Consultas no pré-natal				0,281 ♦
Até 6	24	76	(34)	
> 6	12	88	(43)	
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia				0,178••
Sim	29	71	(21)	
Não	14	86	(59)	
Hipertensão arterial crônica				>0,999••
Sim	20	80	(5)	
Não	17	83	(75)	
Descolamento prematuro da placenta				0,229••
Sim	40	60	(5)	
Não	17	83	(76)	
Placenta prévia				>0,999••
Sim	0	100	(1)	
Não	19	81	(80)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis de parto, nenhuma das estudadas mostrou associação com o desenvolvimento alterado (Tabela 18).

Tabela 18- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento pelo teste de Denver com um ano e variáveis intraparto

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Trabalho de parto				0,507●●
Sim	16	84	(61)	
Não	25	75	(20)	
Período de dilatação				0,278●●
Até 10 horas	11	89	(28)	
> 10 horas	24	76	(25)	
Período expulsivo				>0,999●●
1 minuto	19	81	(31)	
> 1 minuto	21	79	(19)	
Tipo de parto				0,534●●
Cesárea	21	79	(57)	
Vaginal	12	88	(24)	
Apresentação fetal				>0,999●●
Pélvica	15	85	(13)	
Cefálica	19	81	(68)	
Sufrimento fetal				0,929◆
Sim	21	79	(33)	
Não	18	82	(45)	
Rotura prolongada membrana				0,578●●
Sim	0	100	(5)	
Não	20	80	(76)	
Líquido amniótico				0,870◆
Claro	17	83	(41)	
Não claro	21	79	(38)	
Tipo de anestesia				0,679●●
Geral/ epidural/ raquidiana	20	80	(71)	
Sem/ pudenda/ outra	10	90	(10)	

◆ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

●● Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis do recém-nascido em relação às características de nascimento e reanimação, não houve associação de nenhuma variável e atraso de desenvolvimento com um ano (Tabela19).

Tabela 19- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neonatais

Variável	Denver com um ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Sexo				0,604 ♦
Masculino	15	85	(40)	
Feminino	22	78	(41)	
Gestação múltipla				0,567••
Sim	25	75	(4)	
Não	18	82	(77)	
Idade gestacional				0,874 ♦
Até 39 sem.	17	83	(42)	
> 39 sem.	21	79	(39)	
Crescimento intra-uterino PIG				>0,999••
Sim	17	83	(12)	
Não	19	81	(69)	
Crescimento intra-uterino GIG				0,338••
Sim	0	100	(7)	
Não	20	80	(74)	
Apgar de 1º minuto				>0,999 ♦
Até 1	20	80	(46)	
> 1	17	83	(35)	
Apgar de 5º minuto				0,224••
Até 4	27	73	(26)	
> 4	15	85	(55)	
Tempo de reanimação				0,791 ♦
Até 2 min.	16	84	(43)	
> 2 min.	21	79	(38)	
pH alterado				0,419••
Sim	27	73	(11)	
Não	17	83	(36)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis relacionadas ao comprometimento do sistema nervoso central, estiveram associadas significativamente ao atraso de desenvolvimento, a presença de encefalopatia hipóxico-isquêmica grau 2 ou 3 e de convulsões (Tabela 20).

Tabela 20- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neurológicas neonatais

Variável	Denver com 1ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Encefalopatia hipóxico-isquêmica				0,018••
Graus 2 ou 3	38	62	(21)	
Sem/ grau 1	12	88	(60)	
Convulsões				0,008••
Sim	44	56	(16)	
Não	12	88	(65)	
Edema cerebral pelo ultra-som				0,102••
Sim	33	67	(21)	
Não	14	86	(56)	
Hemorragia pelo ultra-som				>0,999••
Sim	17	83	(6)	
Não	20	80	(71)	
Outra alteração pelo ultra-som				0,195••
Sim	100	0	(1)	
Não	18	82	(76)	

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Quando se avaliou a associação entre comprometimentos sistêmicos e o desenvolvimento, a presença de mais de três sistemas e a insuficiência renal estiveram associadas ao atraso. Nenhum outro comprometimento isolado esteve associado ao atraso pelo teste de Denver (Tabela 21)

Tabela 21- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e acometimentos sistêmicos neonatais

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Acometimento sistêmico				0,043••
Até 3 sistemas acometidos	15	85	(68)	
Mais de 3 sistemas acometidos	42	58	(12)	
Acometimento pulmonar				0,062 ♦
Sim	31	69	(29)	
Não	12	88	(52)	
Acometimento renal: oligúria				0,544••
Sim	23	77	(26)	
Não	16	84	(55)	
Hematúria/ mioglobínúria				>0,999••
Sim	19	81	(26)	
Não	18	82	(55)	
Ac. renal: insuficiência renal				0,032••
Sim	100	0	(2)	
Não	16	84	(79)	
SIADH				0,567••
Sim	25	75	(4)	
Não	18	82	(77)	
Acometimento cardiovascular				>0,999••
Sim	14	86	(7)	
Não	19	81	(74)	
Acometimento digestivo				>0,999••
Sim	18	82	(11)	
Não	19	81	(70)	
Acometimento metabólico				0,122••
Sim	36	64	(14)	
Não	15	85	(67)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Das variáveis de internação, a necessidade de ventilação assistida durante a internação, o tempo para iniciar alimentação via oral, o exame neurológico da primeira semana e o de alta e o tempo de internação superior a 12 dias estiveram associados significativamente ao atraso pelo teste de Denver (Tabela 22).

Tabela 22- Distribuição percentual dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neonatais da internação

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Ventilação neonatal				0,008••
Sim	40	60	(20)	
Não	11	89	(61)	
Tempo de alimentação V.O.				0,038••
Até 4 dias	13	87	(62)	
> 4 dias	37	63	(19)	
Exame neurológico até 7 dias				0,001••
Alteração moderada/ grave	45	55	(20)	
Sem alteração/ alteração leve	10	90	(61)	
Exame neurológico na alta				0,002••
Alteração moderada/ grave	43	57	(21)	
Sem alteração/ alteração leve	10	90	(60)	
Tempo de internação				0,045••
Até 12 dias	13	87	(61)	
> 12 dias	35	65	(20)	

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

4.6- Análise múltipla por regressão logística para o Teste de desenvolvimento de Denver

A seguir são apresentados os resultados da análise múltipla, por regressão logística em relação ao teste de Denver com um ano. Para inclusão da variável independente no modelo utilizou-se como critério p-valores de até 0,20, obtidos nos

modelos de regressão logística simples (com uma única variável independente). O modelo utilizado é apresentado na Tabela 23.

Tabela 23 - Modelo utilizado para análise múltipla

Variáveis independentes para o modelo 2:	Categorias aceitas
Paridade	(Até 1: 0/ >1: 1)
Número de consultas no pré-natal	(Até 6: 0/ >6: 1)
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	Sim: 1/ Não: 0)
Descolamento prematuro da placenta	(Sim: 1/ Não: 0)
Crescimento intra-uterino GIG	(Sim: 1/ Não: 0)
Apgar de 5º minuto	(Até 4: 0/ >4: 1)
Número de sistemas acometidos	(Até 3: 0/ >3: 1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	Sem ou grau 1: 0/ Graus 2 ou 3: 1)
Convulsões	(Sim: 1/ Não: 0)
Edema cerebral pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Outra alteração pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento pulmonar	(Sim: 1/ Não: 0)
Ventilação neonatal	(Sim: 1/ Não: 0)
Tempo de alimentação V.O.	(Até 4 dias: 0/ >4 dias: 1)
Acometimento renal: insuficiência renal	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento metabólico	(Sim: 1/ Não: 0)
Exame neurológico até 7 dias	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Tempo de internação	(Até 12 dias: 0/ >12 dias: 1)

No modelo final observou-se que o exame neurológico da primeira semana foi a única variável independentemente associada ao atraso de desenvolvimento (Tabela 24)

Tabela 24- Variável associada ao desenvolvimento em atraso, pelo teste de Denver, com um ano

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Exame neurológico até 7 dias (alteração moderada ou grave)	1,83	0,67	0,007
Constante	-2,28	0,47	<0,001

Coef.= Coeficiente

E.P. coef.=Erro-padrão do coeficiente

p= p-valor

4.7- Análise múltipla por regressão logística das interações entre variáveis

Como houve uma diferença da análise bivariada e da regressão logística em relação ao exame neurológico da primeira semana e a associação com exame neurológico alterado com um ano, ou seja, esta variável mostrou associação significativa na análise bivariada, mas não permaneceu no modelo final da regressão logística, optou-se por testar as interações deste exame ($p=0,004$) com as outras variáveis independentes com $p < 0,10$, na regressão logística simples. Os resultados da análise por regressão logística simples encontram-se no ANEXO 2. A partir desse teste, as únicas interações que foram significativas, em modelos com três variáveis - interação e as duas que a compõem-, foram exame de uma semana com edema cerebral pelo ultra-som e exame de uma semana com ventilação e elas foram estudadas num novo modelo de regressão logística (Tabela 25).

Inclusão das interações significativas dos modelos com três variáveis independentes: a interação e cada uma das variáveis que a compõem; as interações consideradas foram aquelas da variável independente principal (menor p-valor nos modelos simples, que foi o exame neurológico neste caso) com aquelas que tiveram p-valor $< 0,10$.

Tabela 25- Modelo 1 utilizado para análise múltipla

Variável dependente: Exame neurológico com um ano (alterado: 1/ não alterado: 0)

Variáveis independentes para o modelo 1:	Categorias aceitas
Paridade	(Até 1: 0/ >1: 1)
Número de consultas no pré-natal	(Até 6: 0/ >6: 1)
Hipertensão crônica	(Sim: 1/ Não: 0)
Descolamento prematuro da placenta	(Sim: 1/ Não: 0)
Placenta prévia	(Sim: 1/ Não: 0)
Apgar de 5º minuto	(Até 4: 0/ >4: 1)
Número de sistemas acometidos	(Até 3: 0/ >3: 1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	(Sem ou grau 1: 0/ Graus 2 ou 3: 1)
Convulsões	(Sim: 1/ Não: 0)
Outra alteração pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: oligúria	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: insuficiência renal	(Sim: 1/ Não: 0)
Tempo de internação (Até 12 dias: 0/ >12 dias: 1)	
Interação do exame neurológico até 7 dias, com edema pelo ultra-som (Alteração moderada ou grave no exame neurológico e edema: 1/ outra: 0)	
Interação do exame neurológico até 7 dias, com ventilação neonatal (Alteração moderada ou grave no exame neurológico e ventilação neonatal: 1/ outra: 0)	

No modelo final, observou-se que a interação entre o exame neurológico da primeira semana e a presença de edema cerebral pelo ultra-som assim como a hipertensão arterial crônica materna, foram as variáveis associadas independentemente com o exame neurológico alterado com um ano (Tabela 26).

Tabela 26- Variáveis associadas ao exame neurológico alterado com um ano

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Interação do exame neurológico até 7 dias com edema cerebral no ultra-som	3,53	1,11	<0,002
Hipertensão crônica	2,84	1,17	0,015
Constante	-1,45	0,34	<0,001

(n=72)

Em relação ao Teste de desenvolvimento de Denver, foram testadas 12 interações entre o exame neurológico da primeira semana e variáveis independentes, com $p < 0,10$ (ANEXO 2), porém não houve alteração, pois as interações analisadas e as suas componentes, resultaram não significantes.

4.8- Análise múltipla por regressão logística, modelos extras

As variáveis exame neurológico da primeira consulta e o exame neurológico da segunda consulta, foram estudadas como variáveis independentes na análise bivariada e na regressão logística simples, em relação à associação com exame neurológico alterado e atraso no Teste de Denver, com um ano, e mostraram-se altamente significativas ($p < 0,001$) (ANEXO 2). Foram testados modelo extras, de regressão logística, que incluíram o exame da primeira consulta e outras variáveis com $p < 0,20$, na regressão logística simples. Em relação ao neurológico de um ano, permaneceram no modelo final, o exame da primeira consulta, a presença de edema cerebral pelo ultra-som e a hipertensão crônica. Em relação ao teste de Denver, permaneceram no modelo final o exame neurológico da primeira consulta e a pré-eclâmpsia e eclâmpsia materna (Tabelas 27, 28, 29, 30).

ANÁLISE MÚLTIPLA, POR REGRESSÃO LOGÍSTICA (modelos extras)

Tabela 27- Modelo extra 1 utilizado para análise múltipla

Variáveis independentes para o modelo 1:	Categorias aceitas
Paridade	(Até 1: 0/ >1: 1)
Número de consultas no pré-natal	(Até 6: 0/ >6: 1)
Hipertensão crônica	(Sim: 1/ Não: 0)
Descolamento prematuro da placenta	(Sim: 1/ Não: 0)
Placenta prévia	(Sim: 1/ Não: 0)
Apgar de 5º minuto	(Até 4: 0/ >4: 1)
Número de sistemas acometidos	(Até 3: 0/ >3: 1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	(Sem ou grau 1: 0/ Graus 2 ou 3: 1)
Convulsões	(Sim: 1/ Não: 0)
Edema pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Outra alteração pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Ventilação neonatal	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: oligúria	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: insuficiência renal	(Sim: 1/ Não: 0)
Exame neurológico até 7 dias	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Tempo de internação	(Até 12 dias: 0/ >12 dias: 1)
Exame neurológico na alta	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Exame neurológico na 1ª consulta	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)

Tabela 28- Variáveis associadas ao exame neurológico alterado na terceira consulta

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Exame neurológico na 1ª consulta (alteração moderada ou grave)	3,04	0,74	<0,001
Edema pelo ultra-som	1,87	0,77	0,016
Hipertensão crônica	3,27	1,42	0,021
Constante	-3,05	0,69	<0,001

Coef.= Coeficiente

E.P. = Erro padrão do coeficiente

p = p-valor

(n=72)

Tabela 29- Modelo extra 2 para análise múltipla

Variável dependente: Teste de Denver com um ano (atraso: 1/ normal, suspeito: 0)

Variáveis independentes para o modelo 2:	Categorias aceitas
Paridade	(Até 1: 0/ >1: 1)
Número de consultas no pré-natal	(Até 6: 0/ >6: 1)
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	(Sim: 1/ Não: 0)
Descolamento prematuro da placenta	(Sim: 1/ Não: 0)
Crescimento intra-uterino GIG	(Sim: 1/ Não: 0)
Apgar de 5º minuto	(Até 4: 0/ >4: 1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	(Sem ou grau 1: 0/ Graus 2 ou 3: 1)
Convulsões	(Sim: 1/ Não: 0)
Edema pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Outra alteração pelo ultra-som	(Sim: 1/ Não: 0)
Número de sistemas acometidos	(Até 3: 0/ >3: 1)
Acometimento pulmonar	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento renal: insuficiência renal	(Sim: 1/ Não: 0)
Acometimento metabólico	(Sim: 1/ Não: 0)
Ventilação neonatal	(Sim: 1/ Não: 0)
Tempo de alimentação V.O.	Até 4 dias: 0/ >4 dias: 1)
Exame neurológico até 7 dias	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Tempo de internação	(Até 12 dias: 0/ >12 dias: 1)
Exame neurológico na alta	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)
Exame neurológico na 1ª consulta	(Sem alteração ou alteração leve: 0/ Alteração moderada ou grave: 1)

Tabela 30- Variável associada ao desenvolvimento em atraso, por Denver, com 1 ano

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Exame neurológico na 1ª consulta (alteração moderada ou grave)	3,08	0,95	0,001
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	1,85	0,91	0,041
Constante	-3,92	0,94	<0,001

Coef.= Coeficiente (n=72)
E.P. = Erro padrão do coeficiente
p = p-valor

4.9- Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e exame neurológico de um ano

As variáveis que reuniram os maiores valores de todos os testes foram, em relação ao exame neurológico de um ano, a presença de edema cerebral no ultra-som, o exame neurológico da primeira semana e a interação exame da primeira semana e edema cerebral no ultra-som e a interação exame da primeira semana e ventilação neonatal (Tabela 31).

4.10- Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e teste de Denver

As variáveis que reuniram os maiores valores de todos os testes foram, em relação ao teste de Denver, foram a encefalopatia-hipóxico-isquêmica grau 2 ou 3, a presença de convulsões, o edema cerebral no ultra-som, acometimento de mais de três sistemas, ventilação neonatal, início de alimentação via oral >4 dias, o exame neurológico da primeira semana e o tempo de internação maior que 12 dias (Tabela 32).

Tabela 31- Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia para o exame neurológico com um ano^{\$}, considerando diversas variáveis como teste

Variável	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Hipertensão crônica *	80	71	15	98	71
Apgar de 5º minuto (>4)	27	54	56	26	36
Convulsões	56	72	33	87	69
Edema pelo ultra-som #	57	73	44	82	69
Ventilação neonatal	50	72	37	81	67
Acom. renal: oligúria	50	75	48	76	67
Acom. renal: insuficiência renal	100	68	7	100	69
Exame neurológico até 7 dias (alteração moderada ou grave)	60	75	44	85	72
Tempo de internação (>12 dias)	55	74	41	83	69
Interação do exame neurológico até 7 dias com edema pelo US #	90	73	33	98	75
Interação do exame neurológico até 7 dias c/ ventilação neonatal	75	74	33	94	74

\$ Alterado/ não alterado

* Faltou informação de um recém-nascido

Faltou informação de quatro recém-nascidos

Tabela 32- Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia para o desenvolvimento por Denver^{\$} com um ano considerando diversas variáveis como teste

Variável	S (%)	E (%)	VP+ (%)	VP- (%)	Acurácia (%)
Encefalopatia hipóxico- isquêmica (graus 2 ou 3)	38	88	53	80	75
Convulsões	44	88	47	86	79
Edema pelo ultra-som #	33	86	47	77	71
Outra alteração pelo ultra-som	100	82	7	100	82
Acometimento sistêmico >3	42	85	33	89	79
Acometimento pulmonar	31	88	60	70	68
Acom. renal: insuficiência renal	100	84	13	100	84
Acometimento metabólico	36	85	33	86	77
Ventilação neonatal	40	89	53	82	77
Alimentação V.O. >4 dias	37	87	47	82	75
Exame neurológico até 7 dias (alteração moderada ou grave)	45	90	60	83	79
Tempo de internação (>12 dias)	35	87	47	80	74

\$ Atraso/ normal, suspeito

* Faltou informação de um recém-nascido

Faltou informação de quatro recém-nascidos

5-DISSCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi conhecer a evolução neurológica e de desenvolvimento de recém-nascidos asfíxiados, no acompanhamento de um ano e identificar fatores maternos, obstétricos, perinatais, neonatais e pós-neonatais, que pudessem associar-se e ser considerados preditivos de prognóstico desfavorável, numa população de recém-nascidos de termo, com asfixia neonatal, selecionada no período de janeiro de 1991 a janeiro de 1999, no Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP.

Foram considerados asfíxiados os recém-nascidos que apresentaram pelo menos três dos seguintes critérios: Apgar de 5º minuto menor que seis, tempo de reanimação com pressão positiva em tubo traqueal, maior que 1 minuto, comprometimento neurológico nos primeiros dias de vida - encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal, convulsão, alteração do ultra-som- e presença de acometimentos sistêmicos atribuíveis à asfixia.

A associação de critérios tem sido considerada como mais adequada para identificar crianças asfíxiadas, uma vez que o boletim de Apgar isoladamente, apesar da sua fácil utilização prática, pode estar alterado em situações de depressão por drogas e de prematuridade. A utilização do tempo de reanimação, do estado neurológico neonatal e do acometimento sistêmico, teve a finalidade de criar um critério mais completo para identificar crianças verdadeiramente asfíxiadas (SARNAT & SARNAT, 1976; McDONALD et al.,1980; FINNER et al.,1981; PERLMAN & TACK, 1981; PORTMAN et al., 1990; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1992,1996; CARTER et al.,1993).

A incidência de asfixia foi de 0,45%, compatível com o que se descreve para recém-nascidos de termo (MacDONALD et al., 1980; FINNER et al., 1981; LEVENE, KORNBERG, WILLIAMS, 1985; FUNAYAMA, GONÇALVES, MOURA-RIBEIRO, 1991; MARTINEZ et al., 1991; ROSA & MARBA, 1994). A porcentagem de crianças que evoluíram com alteração neurológica à idade de um ano, foi de 33,3% e 10% tiveram acometimentos graves. Este achado não é consistente com alguns estudos epidemiológicos, que encontraram porcentagens maiores de seqüelas (SHANKARAN et al.,1991; EKERT et al., 1997; CARLI, REIGER, EVANS, 2000), ou porcentagens menores. No seguimento de um ano de 115 recém-nascidos asfíxiados, foi encontrada uma porcentagem de 16,5% de seqüelas (GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997a; GONZÁLEZ de

DIOS et al.,1997b). Os achados do presente trabalho, são mais consistentes com os de um estudo, de acompanhamento de 84 recém-nascidos, com critério de asfixia semelhante, em que os autores encontraram 28% de mau prognóstico. (CARAVALE, ALLEMAND, LIBENSON, 2003) e o estudo de LÓPEZ –GOMEZ et al., (2000) que encontraram 36% de comprometimentos neurológicos e 12% graves, no seguimento de recém-nascidos asfixiados.

Estas diferenças, são justificadas principalmente porque os critérios de seleção nos diferentes estudos são variáveis e, porque, alguns autores usam um indicador global de evolução neurológica, outros separam em funções, motoras e neurológicas. e em graus diferentes, o que torna difícil a comparação.

Foi realizado um estudo observacional de coorte, do seguimento ambulatorial dos recém-nascidos asfixiados, através da análise retrospectiva dos prontuários. O desenho do estudo teve a finalidade de avaliar a condição neurológica e de desenvolvimento nas crianças com asfixia neonatal, no acompanhamento de um ano e de identificar quais fatores de risco estiveram associados a um prognóstico desfavorável. O conhecimento desse risco, permite prever a ocorrência de seqüela, o que não quer dizer que a presença do fator implique necessariamente na presença de seqüela. O fator de risco não é a causa, apenas um marcador indireto de probabilidade, pois podem existir associações com outros determinantes do resultado ao final do seguimento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1991). O conhecimento de algumas associações permite identificar tanto variáveis preditivas mais precoces, que possam ser consideradas para tratamentos de neuroproteção, como variáveis mais tardias, que podem associar-se a prognóstico desfavorável e, portanto, utilizadas para aconselhamento familiar e encaminhamento a programas de prevenção.

A análise comparativa das três consultas, mostra que, em relação ao exame neurológico houve uma melhora da primeira para segunda e terceira consultas, assim como da segunda para a terceira, evidenciando que algumas crianças tiveram um curso do exame neurológico de seguimento, caracterizado por anormalidade transitória, ou seja, apesar de terem comprometimento nas primeiras consultas estavam normais com um ano. Já em relação ao teste de desenvolvimento de Denver (DDST), não houve melhora, ou seja quem

estava comprometido, se manteve comprometido e houve até um aumento no número de comprometimentos que não chegou a ser significativo. Este achado é importante e mostra que nem todas as crianças com exame neurológico alterado nas primeiras avaliações, permaneceram anormais.

A diferença de achados evidenciada pelo exame neurológico e pelo Denver, justifica-se porque todas as crianças com atraso pelo DDST, tinham exame neurológico com alteração moderada ou grave, com quadros, nas situações moderadas, principalmente de hipotonia global associada a diminuição de força muscular, síndrome de liberação piramidal, com paresias e hemissíndromes, responsáveis principalmente pelo comprometimento da avaliação motora grosseira do teste de Denver. Os exames neurológicos graves, associados ao atraso de desenvolvimento, foram de cinco crianças com paralisia cerebral, duas crianças com alteração motora e comprometimento de nervos cranianos e uma criança com microcefalia e hiperatividade, que tiveram atraso global no neurodesenvolvimento. As crianças com exame neurológico anormal e DDST normal com um ano, tiveram anormalidades neurológicas caracterizadas por alterações leves ou moderadas de tônus e reflexos, que não necessariamente interferem com os resultados das escalas de desenvolvimento. Estes achados estão em concordância com os dados de GHERPELLI et al. (1993), que encontraram diferenças entre a avaliação neurológica e de neurodesenvolvimento, em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, com fatores de risco para asfixia neonatal. Estes autores enfatizam a necessidade de acrescentar um teste de desenvolvimento à avaliação neurológica, quando se faz o seguimento destas crianças.

O DDST é uma avaliação do desenvolvimento designada para crianças entre duas semanas e seis anos e avalia quatro áreas de desenvolvimento: pessoal social, motora fina, motora grosseira e linguagem. É um teste utilizado frequentemente por profissionais de saúde, sua aplicação é rápida e não requer treinamento complexo. Embora a maioria dos estudos sob prognóstico, refira que a avaliação do neurodesenvolvimento, no primeiro ano de vida, seja difícil de realizar, porque muitas aquisições do desenvolvimento aparecerão mais tardiamente, neste estudo pudemos observar que o DDST permitiu mostrar as

situações mais graves de prognóstico. Como o exame neurológico e o teste de Denver detectam aspectos diferentes, é importante utilizar os dois, na avaliação de seguimento.

Os resultados da análise bivariada (ALTMAN, 1991) mostraram como fatores associados ao exame neurológico alterado, os dados obstétricos de presença de hipertensão arterial sistêmica materna, os dados neonatais de acometimento de mais de três sistemas, presença de edema cerebral pelo ultra-som, o exame neurológico até sete dias, com alteração moderada ou grave e o tempo de internação superior a 12 dias. Em relação ao teste de Denver, estiveram associados ao atraso, a presença de encefalopatia hipóxico-isquêmica grau 2 ou 3, a presença de convulsões, o acometimento de mais de três sistemas, a insuficiência renal, a necessidade de ventilação assistida neonatal, o tempo para iniciar a alimentação por via oral, o exame neurológico até sete dias moderado ou grave, o exame neurológico na alta e o tempo de internação superior a 12 dias.

Após o estudo individual das variáveis na análise bivariada, foi aplicada a análise múltipla por regressão logística ao conjunto de variáveis com $p < 0,20$ na regressão logística simples. Esta análise teve a finalidade de encontrar as variáveis associadas a mau prognóstico, porém levando em consideração possíveis correlações entre essas variáveis e permitiu, a partir de um grande conjunto, obter um subconjunto menor de variáveis que foram associadas independente e significativamente com exame alterado de um ano e com o atraso no teste de Denver (HOSMER & LEMESHOW, 1989). No modelo final, permaneceram a hipertensão crônica materna e a presença de edema cerebral na ultrassonografia, como fatores independentemente associados ao exame neurológico alterado e o exame neurológico da primeira semana como independentemente associado ao atraso do neurodesenvolvimento pelo Denver.

Como houve uma diferença de achados da análise bivariada e regressão logística em relação ao exame neurológico da primeira semana de vida e a sua associação com o exame neurológico do primeiro ano, e porque essa variável neonatal foi bastante significativa na análise bivariada ($p=0,004$), optou-se por testar as interações do exame neurológico do sétimo dia com as outras variáveis independentes com $p < 0,20$ na regressão logística simples, quais sejam: hipertensão crônica, Apgar de 5º minuto, convulsões, edema cerebral no ultra-som, ventilação neonatal, oligúria, insuficiência renal e tempo de

internação. A partir deste teste, as únicas interações que foram significativas, em modelos de três variáveis - interação e as duas que a compõem- foram exame até sete dias com edema cerebral e exame até sete dias com necessidade de ventilação neonatal. O modelo final mostrou que permaneceram com associação independente ao exame neurológico do primeiro ano, na regressão logística múltipla, a interação do exame neurológico até sete dias com a presença de edema cerebral e a hipertensão crônica. Quando se realizou um modelo com interações em relação ao teste de desenvolvimento por Denver, nenhuma interação foi significativa e, portanto permaneceu a análise das variáveis individuais na bivariada e o modelo inicial de análise múltipla por regressão logística, que já evidenciara a associação independente do exame neurológico da primeira semana e a evolução neurológica alterada do primeiro ano.

Como houve alterações neurológicas transitórias, apesar de considerar o exame neurológico primeira consulta e da segunda consulta, moderado ou grave, como variáveis de resultado, e portanto, dependentes, optou-se por testá-las como independentes e elas se mostraram altamente significativas na análise bivariada e logística simples. Nos modelos extras de regressão logística, somente foi considerada a primeira consulta e outras variáveis independentes com $p < 0,20$, e, ao final dessa análise, exame neurológico da primeira consulta, moderado ou grave, permaneceu independentemente associado com o neurológico alterado de um ano e com o atraso no teste de Denver.

As variáveis idade materna, estado marital cor e escolaridade não se apresentaram associadas ao neurológico alterado nem ao atraso no DDST. Estes fatores tentam avaliar as condições socioeconômicas das mães, que poderiam conduzir a doenças como hipertensão sistêmica e toxemia gravídica e atraso do crescimento intra-uterino, com aumento da incidência de asfixia e o prognóstico. Embora sejam analisados em alguns trabalhos, não tem sido encontrada associação destas variáveis com prognóstico, elas são citadas ou nas características demográficas da população ou como fatores de risco para encefalopatia hipóxico-isquêmica (FINNER et al., 1981; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1996; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997; EKERT et al., 1997). Entretanto, estudo de 26 recém-nascidos asfixiados, encontrou associação independente entre o nível

sócio-econômico materno baixo e atraso no neurodesenvolvimento com um ano e no seguimento de cinco anos (SHANKARAN et al., 1990).

Das variáveis obstétricas, a presença de hipertensão crônica materna foi uma variável de associação independente com o exame neurológico alterado de um ano, porém não se associou com o atraso de desenvolvimento pelo DDST. Esta patologia esteve presente em cinco casos, e destes, quatro tinham neurológico alterado, mas DDST normal e eram crianças classificadas como baixo peso e pequenas para a idade gestacional.

Em um estudo de fatores de risco para asfixia com seqüela neurológica, encontrou-se a doença hipertensiva na gestação, presente nas crianças com seqüela (FUNAYAMA et al, 1996). GUERPELLI et al. (1993), avaliando o exame neurológico no seguimento de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, com fatores de risco para asfixia, à idade de 12 meses, encontrou a hipertensão materna associada ao exame neurológico alterado, mas não com o neurodesenvolvimento pelo DDST. Em outro estudo controlado, houve uma diferença significativa de peso entre os recém-nascidos asfixiados com mau prognóstico e os de prognóstico normal, prevalecendo o peso abaixo de 2900 gramas na população de risco (BOO et al., 2000). Em outra série de recém-nascidos asfixiados, foi encontrado menor peso ao nascer entre os que apresentaram encefalopatia hipóxico-isquêmica. Os autores justificam que, os recém-nascidos de baixo peso, especialmente aqueles com crescimento uterino retardado, são mais suscetíveis a lesões por asfixia, por menor capacidade de adaptação, devido a menores reservas metabólicas. (GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997b). A hipertensão, por sua vez, na medida que pode desencadear anóxia, pode submeter o feto à condição hipóxico-isquêmica, que compromete a nutrição e oxigenação e pode conduzir a seqüela.

Convém salientar que também as variáveis obstétricas, nos trabalhos de prognóstico, aparecem ou na descrição da população ou como fatores de risco para asfixia e não associadas a evolução anormal (FINNER et al., 1981; GRAY et al., 1993; YUDKIN et al., 1994; THORBERG & EKSTRÖN-JODAL, 1994; YAPENG & GREISEN, 1996; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1996; EKERT et al., 1997; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997b; ROSA & MARBA, 1997; BOO et al., 2000; LÓPEZ-GOMEZ et al., 2000; CARLI et al., 2004). As mais comumente citadas como fatores de risco para sfixia são o

número de partos, a realização de pré-natal e número de consultas, o descolamento prematuro de placenta.

Com relação às variáveis do parto, não se encontrou nenhuma delas associada a evolução desfavorável do recém-nascido. Estas variáveis também se associam mais à asfixia e encefalopatia hipóxico-isquêmica do que ao prognóstico nos estudos (WAYENBERG et al., 1994; TORNBERG & EKSTRÖN, 1994; GONZÁLEZ de DIOS et al., 1997; TOH et al., 1999; BOO et al. 2000; CARLI et al., 2004). Estes autores descrevem como fatores de risco, em populações de recém-nascidos asfixiados a presença de sofrimento fetal agudo, rotura uterina, circular de cordão, prolapso de cordão, período expulsivo prolongado, parto cesárea, apresentação pélvica, porém nenhum deles associados ao prognóstico no seguimento dos recém-nascidos. Contudo, há alguns trabalhos que encontraram associação de alterações de parto e a evolução neurológica. EKERT et al. (1997), estudando 165 recém-nascidos asfixiados, encontraram associação entre anormalidades na frequência cardíaca fetal e hemorragia anteparto e prognóstico neurológico grave no seguimento, na análise univariada. Estas variáveis, porém não mostraram associação independente na regressão logística. YANPENG & GREISEN (1996), estudando 79 recém-nascidos asfixiados, encontraram mais casos com líquido amniótico meconial entre os que apresentaram exame neurológico com alteração grave, no seguimento de 12 meses. Em outro estudo de seguimento de sete recém-nascidos asfixiados, nos primeiros cinco anos, concluiu que a presença de frequências cardíacas baixas, sem a presença de encefalopatia não era preditiva de alteração neurológica tardia (YUDKIN et al., 1994).

Das variáveis do recém-nascido, o sexo, a idade gestacional, a gravidez múltipla e crescimento intra-uterino, não apresentaram associação com a evolução neurológica. Em um estudo, que avaliou as diferenças perinatais em relação à presença ou não de encefalopatia hipóxico-isquêmica, em recém nascidos asfixiados, os autores encontraram uma porcentagem maior de meninos com essa alteração neurológica (GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997b). Outro estudo caso-controle de fatores de risco para asfixia neonatal, o sexo masculino esteve mais presente na população de asfixiados. Os autores justificam o achado, descrevendo que o sexo masculino está mais associado à

prematuridade e, portanto mais predisposto à hemorragia peri-intraventricular, manifestação da asfixia nestas crianças (ROSA & MARBA, 1997). O presente estudo considerou apenas recém-nascidos de termo, o que não permitiu identificar se o sexo se associaria ou não ao prognóstico.

Das variáveis referentes à internação, não houve associação significativa com o índice de Apgar baixo, com o tempo de reanimação e com o pH de sangue de cordão alterado. Em relação a estas variáveis, há controvérsias nos trabalhos, onde alguns autores consideram o índice de Apgar de 5º minuto, tempo de reanimação e o pH de sangue de cordão e a associação de todos, como preditivos de alteração neurológica tardia, com grande sensibilidade e especificidade (FINNER et al., 1981; LEGIDO, CLANCY, BERMAN, 1991; YUDKIN et al., 1994; SWEET et al., 1999; LÓPEZ-GÓMEZ et al., 2000; CARLI et al., 2004), outros, que consideram as variáveis de reanimação somente como marcadores de asfixia e não de prognóstico (WAYEMBERG et al., 1994; HELLSTRON-WESTAS, ROSÉN, NILS, 1995; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1997; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 2000) e estudos controlados, que apenas referem um número maior de crianças com Apgar baixo, quando são comparados recém-nascidos asfixiados com e sem seqüela (AZOPARDI et al., 1999; BOO et al., 2000).

Por outro lado, há estudos que claramente indicam que a combinação de marcadores, é mais útil para identificação precoce. Uma combinação de Apgar <5, necessidade de intubação na sala de parto ou reanimação cardio-respiratória e um pH de cordão <7,00, identificou na primeira hora de vida crianças que desenvolveram encefalopatia hipóxico-isquêmica, com convulsões (PERLMAN & RISSER, 1992). A avaliação neurológica de 30 crianças asfixiadas, no período neonatal e no acompanhamento, mostrou que o pH de artéria umbilical < 7,00 era bastante associado com morbidade e mortalidade precoce, porém no acompanhamento de um a três anos, somente as crianças que tiveram encefalopatia grave, associada ao pH baixo, evoluíram com anormalidade neurológica (NAGEL et al., 1995). Em outro estudo, a combinação do score de Apgar < 4, pH de cordão umbilical < 7,1 e encefalopatia grau 3, foram os preditores clínicos de prognóstico adverso (TOH, 2000) .

No presente estudo, apenas houve um número maior de crianças com Apgar de 5º minuto baixo, no grupo que apresentou exame neurológico no primeiro ano alterado, não significativo estatisticamente.

Dos fatores de evolução clínica durante a internação, a presença de edema cerebral no ultra-som mostrou uma associação significativa com o exame neurológico alterado de um ano, mas não se associou à alteração do desenvolvimento por Denver. A encefalopatia hipóxico-isquêmica e a presença de convulsões estiveram mais associadas ao atraso de desenvolvimento. Estas diferenças podem ser justificadas porque o teste de Denver, diagnosticado como atraso, identificou os casos mais graves de comprometimento neurológico, nos quais aparece mais associada a encefalopatia de grau 2 ou 3 (SARNAT & SARNAT, 1976) e a convulsão precoce neonatal, que traduzem melhor um comprometimento hipóxico-isquêmico do sistema nervoso central. A associação de convulsões com o prognóstico mais grave é consistente com os estudos de AIREDE et al. (1991) e CARAVALE et al., 2003.

O achado de edema cerebral esteve presente em muitos casos em que a encefalopatia foi diagnosticada como de grau 1 e conduziu a exame neurológico alterado, porém com alterações leves, sem comprometimento do neurodesenvolvimento. Além disso, não foi possível obter o resultado do ultra-som de quatro crianças. Assim, o ultra-som mostrou-se menos associado ao atraso do neurodesenvolvimento.

A associação entre edema cerebral e a evolução neurológica é controversa. Um estudo de seguimento de 21 recém-nascidos de termo, asfixiados, não mostrou associação entre as avaliações de sonografia e o prognóstico dos recém-nascidos, embora tivesse encontrado associação com a presença de convulsões. Neste trabalho, os autores também justificam que havia comprometimento do exame de imagem equivalente, nas crianças com e sem evolução anormal (SHANKARAN et al., 1991). GRAY et al. (1993), compararam a avaliação pelo ultra-som, tomografia computadorizada e o ultra-som doppler em relação a associação com prognóstico desfavorável no primeiro ano em 26 recém-nascidos de termo asfixiados e concluíram que somente a tomografia e o doppler alterados tinham associação significativa. Concluem que a ultra-sonografia de crânio tem pouca sensibilidade para recém-nascidos de termo e não deve ser recomendada para prever prognóstico

(GRAY et al., 1993). Outro estudo mais recente, entretanto, encontrou associação significativa entre o ultra-som alterado e alterações neurológicas graves com um ano, no seguimento de 84 recém-nascidos asfixiados (CARAVALE, ALLEMAND, LIBENSON, 2003).

A associação entre a presença de encefalopatia neonatal e a evolução neurológica é classicamente conhecida. SARNAT & SARNAT (1976), originalmente descreveram uma síndrome de encefalopatia neonatal, que ocorre no contexto de uma asfixia perinatal prévia. É caracterizada por alterações da consciência, padrões de reflexos e tônus muscular e possíveis disfunções de tronco cerebral e autonômica. Tem sido descrita como o único indicador mais útil de que ocorreu um insulto isquêmico e o melhor indicador de crianças com risco de prognóstico anormal (HILL, 1989; VOLPE, 1995a). Sua utilidade como indicador foi demonstrada em vários estudos prospectivos, com seguimentos que variam de 12 meses até a idade escolar e com uma avaliação detalhada aplicada (FINNER et al., 1981; ROBERTSON & FINNER, 1985; LEGIDO, CLANCY, BERMAN, 1991; YUDKIN et al., 1994; THORNBERG et al., 1995; GONZÁLEZ de DIOS & MOYA, 1996; FUNAYAMA et al., 1997; GONZÁLEZ de DIOS, MOYA, VIOQUÉ, 2001; SALVO et al., 2002; CARLI et al., 2004).

O poder preditivo da encefalopatia, guarda relação com a severidade e a duração dos sinais observados. É descrito que recém-nascidos sem EHI ou com grau leve, terão um prognóstico normal. Aqueles com EHI grave poderão morrer, ter um significativo comprometimento ou ambos, e os de grau moderado terão de 20 % de probabilidade de morte subsequente ou seqüela de neurodesenvolvimento (FINNER et al., 1981; ROBERTSON & FINNER, 1985). Assim, o exame clínico neurológico nas primeiras horas e dias de vida tem sido o mais apontado pelos autores, como associado a gravidade de lesão neurológica, bem como a evolução desfavorável dos recém-nascidos (SARNAT & SARNAT, 1976; LEVENE et al., 1985; AMIEL-TISON & ELLISON, 1986).

Outros fatores clínicos associados a exame neurológico alterado foram, a necessidade de ventilação assistida, o tempo para iniciar a alimentação via oral maior que quatro dias e o tempo de internação superior a 12 dias. Em relação ao atraso no teste de Denver, estiveram associados esses mesmos fatores, além do acometimento de mais de três

sistemas e a insuficiência renal. Todos estes fatores podem refletir muitas variáveis, mas é provável que possam incluir tanto a gravidade como a velocidade de recuperação da encefalopatia. Estes achados são consistentes com observações prévias de que rápida recuperação da encefalopatia é associada a melhor prognóstico (EKERT et al., 1997; CARLI et al., 2004). Autores encontraram associação de má evolução neurológica com tempo de permanência (CARLI et al., 2000), com o início da alimentação via oral (GONZÁLEZ de DIOS et al., 2000), com o número de acometimentos sistêmicos, com necessidade de ventilação, oligúria e insuficiência renal (PERLMAN, 1981; LÓPEZ-GÓMEZ et al., 2000; GONZÁLEZ de DIOS et al., 1997; GONZÁLEZ de DIOS, MOYA, VIOQUÉ, 2001). Todas estas são variáveis de gravidade, relacionadas ao insulto hipóxico-isquêmico generalizado.

Outra variável do período neonatal, que esteve associada ao exame neurológico alterado no primeiro ano e ao atraso do neurodesenvolvimento, foi o exame neurológico da primeira semana. Embora vários estudos tenham se empenhado na busca da identificação precoce de fatores com alto poder preditivo, outros autores contra argumentam que nem sempre uma avaliação precoce implica em um prognóstico desfavorável para determinada criança.

A plasticidade anatômica e funcional, que ocorre no cérebro ainda não desenvolvido totalmente, fatores de resiliência individual, caracterizada pela variabilidade de resposta a um insulto similar e os mecanismos compensatórios de recuperação do recém-nascido, podem modificar o prognóstico. Considerando estes aspectos, varios estudos citam que a recuperação de um grau mais leve de encefalopatia na primeira semana, pode se um bom marcador prognóstico. É possível que esperar a primeira semana de vida, permita a determinada criança demonstrar o seu potencial intrínseco de recuperação da asfixia (SARNAT & SARNAT, 1976; ROBERTSON & FINNER, 1985; AMIEL-TISON & ELLISON, 1986; VOLPE, 1995; SHEVELL, MAJNEMER, MILLER, 1999).

Outros autores citam ainda que, padrões do exame neurológico podem associar-se a padrões lesionais da ressonância magnética nuclear (RMN). Em particular, crianças com RMN normal, apresentam alterações discretas do tônus, na primeira semana

de vida e aquelas com lesão extensa, têm alterações neurológicas difusas e permanentes, com comprometimento grave do tônus, força muscular e nervos cranianos já presentes a esse tempo (KUENZLE et al., 1994; RUFO-CAMPOS & PALÊNCIA-LUACES, 2000).

Quando avaliadas as interações entre variáveis, mais uma vez se observou que as interações que persistiram e entraram no último modelo da regressão logística, foram as interações entre o exame neuroclínico da primeira semana e necessidade de ventilação e exame da primeira semana com presença de edema no ultra-som, permanecendo associada independentemente ao exame alterado de um ano, a primeira interação. Outros autores também descrevem que interações de variáveis podem ser melhor preditivas de prognóstico. O estudo de EKERT et al. (1997), que avaliou a associação de parâmetros obtidos em neonatos asfixiados, seguindo os critérios da Academia Americana de Pediatria, com o neurodesenvolvimento ao ano de idade, concluiu que existe associação entre o começo da respiração espontânea, superior a 10 minutos, a necessidade de compressões torácicas, no momento do nascimento e a aparição de crise convulsivas antes de quatro horas de vida e um mau prognóstico.

Por fim, quando se considerou o exame neurológico da primeira consulta, como variável independente, ela se mostrou significativamente associada com prognóstico. Recém-nascidos com comprometimento neurológico na alta, podem evoluir com melhora aos três meses, após o que, os comprometimentos tendem a ser mais definitivos (AMIÉL-TISON; ELLISON, 1986) e por isso não se estudou, na regressão logística, o exame neurológico da segunda consulta, aos seis meses. Em um estudo que considerou um escore neuromotor no exame de três meses, os autores também encontraram associação de alterações moderadas e graves aos três meses e alterações neurológicas e de neurodesenvolvimento com um ano (HAJNAL et al., 1999).

Outros estudos neurofisiológicos e de imagem, tais como o ultra-som doppler, o eletroencefalograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética, que têm demonstrado associação com o prognóstico neurológico, não foram estudados, pois o ultra-som doppler, o eletroencefalograma e a tomografia não foram realizados de rotina, no nosso Serviço, no período considerado deste trabalho e a ressonância magnética, além de

ser de custo elevado, ainda não é disponível no nosso e em muitos serviços de cuidados neonatais.

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que a asfixia neonatal, a despeito dos avanços técnicos no atendimento ao recém-nascido grave, ainda se acompanha de importante morbidade e mortalidade no período neonatal bem como de comprometimentos neurológicos na evolução.

Conclue-se também, que a evolução neurológica está associada a eventos clínicos, sobretudo neonatais, que isoladamente ou em associação puderam predizer as situações de maior gravidade. O comprometimento neurológico, manifesto pela presença de encefalopatia hipóxico-isquêmica ou somente de convulsões, mostrou que a avaliação clínica por vezes, superou a avaliação de imagem, na associação com a evolução. Este achado já foi citado por outros autores e ficou evidenciado neste estudo. Os outros fatores associados, foram de gravidade clínica, como a necessidade de ventilação, tempo de permanência, início de alimentação por via oral, comprometimento de vários sistemas, comprometimento renal, que evidenciam o recém-nascido que mais tempo esteve exposto à asfixia. Desta forma, fica clara a importância de buscar tratamentos que possam atuar o mais precocemente possível para estas crianças, no sentido de minimizar os efeitos lesivos do insulto hipóxico-isquêmico, e de continuar a propor rapidamente ações de prevenção com vistas a melhora dos quadros mais graves, como a tratamento fisioterápico, que já é uma rotina no nosso Serviço.

O exame clínico da primeira semana, já bastante citado em estudos, mostrou-se também de grande utilidade na identificação de risco para prognóstico. Este é um dado importante, num Serviço que ainda não dispõe de tecnologias de avaliação neurofisiológica avançadas.

Foi possível entender, também, que muitas crianças que na primeira semana tinham comprometimento neurológico, mantinham esta alteração, algumas até os três meses e outras até os seis meses, mas com um ano estavam normais. Muitas situações foram transitórias. Assim, embora o exame da primeira semana seja importante, nem sempre ele é

definitivo em prever evolução, a não ser que já haja um grau de comprometimento moderado ou grave.

As situações de transitoriedade podem guardar relação com alguns aspectos do tratamento, seguimento e individuais, que vale destacar: 1- o investimento na reanimação em sala de parto (AMERICAN HEART ASSOCIATION & AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996) e de tratamento na UTI neonatal onde, precocemente, se cuida do recém-nascido, com manutenção da pressão arterial, oxigenação, ventilação e fluxo renal adequados, além do tratamento com anti-convulsivantes, se necessário; 2-a fisioterapia, realizada em todas as crianças, na internação e no seguimento ambulatorial do primeiro ano de vida, 3- a “plasticidade” cerebral, que faz com que o crescimento do sistema nervoso central, no primeiro ano, permita que áreas sãs, sobrepujem áreas lesadas; 4- a gravidade e tempo de lesão, que diferenciaria os comprometimentos, como só um impacto hipóxico-isquêmico, com reperfusão benigna, sem lesão ou morte celular, ou como lesão, de caráter irreversível.

Em resumo, cabe analisar a importância das manifestações clínicas nos recém-nascidos asfíxicos de uma dupla perspectiva, clínica e prognóstica: do ponto de vista clínico, o diagnóstico e o tratamento precoce é fundamental para evitar o aumento da lesão hipóxico-isquêmica; do ponto de vista prognóstico, há manifestações clínicas neurológicas ou extra-neurológicas, que podem estar associadas com o futuro desenvolvimento de alterações neurológicas, e por isso é importante que haja seguimento evolutivo dos recém-nascidos com estas clínicas. Há necessidade, entretanto, de que essas manifestações demonstrem gravidade, que sugira que houve encefalopatia hipóxico-isquêmica importante no período neonatal e que ela se perpetuou com a mesma gravidade na primeira semana e nas primeiras consultas, sem o que, o pessimismo no aconselhamento dos parentes a respeito do futuro neuromotor de seus filhos deve ser evitado.

6- CONCLUSÕES

- 6.1-** A asfixia neonatal se acompanhou de 33% de alterações do exame neurológico e 18,5% de alterações do desenvolvimento no primeiro ano de vida e estas, estiveram mais presentes, nos casos com encefalopatia grau 2 ou 3.
- 6.2-** Das crianças com alterações neurológicas com três ou seis meses, 39,5% estavam normais com um ano, porém, somente 9,9% das que tinham atraso no teste de Denver com três ou seis meses estavam normais com um ano e 8,6% das crianças tinham Denver normal nas primeiras consultas e tiveram atraso à idade de um ano.
- 6.3-** Os fatores maternos estudados não estiveram associados significativamente a alteração neurológica de um ano de vida, nem com o atraso no desenvolvimento.
- 6.4-** Dos fatores obstétricos estudados, a hipertensão arterial sistêmica foi o que se associou significativamente com o exame neurológico alterado no primeiro ano, mas não com o teste Teste de Denver.
- 6.5-** Nenhum dos fatores de parto estudados, apresentou associação significativa com o exame neurológico alterado, nem com o atraso no teste de desenvolvimento de Denver.
- 6.6-** As variáveis neonatais que se associaram a exame neurológico alterado foram a hipertensão crônica materna, a presença de edema pelo ultra-som, o exame neurológico da primeira semana e da alta e o tempo de internação superior a 12 dias e as variáveis que se associaram ao atraso no teste de Denver foram a encefalopatia hipóxico-isquêmica grau 2 ou 3, a presença de convulsões, o acometimento de mais

de três sistemas, a necessidade de ventilação neonatal, o tempo de início de alimentação maior que quatro dias, a insuficiência renal, o exame da primeira semana e alta, o tempo de internação superior a 12 dias, as interações do exame da primeira semana de vida com edema cerebral pelo ultra-som e do exame da primeira semana com ventilação neonatal.

6.7- Das variáveis pós-neonatais, o exame neurológico da primeira consulta, moderado e grave, associou-se ao exame neurológico alterado com um ano e ao atraso no teste de Denver.

6.8- Na análise múltipla, permaneceram como fatores independentemente associados á alteração neurológica de um ano, a hipertensão crônica materna, a presença de edema cerebral no ultra-som, a interação entre exame da primeira semana e edema cerebral e o exame neurológico da primeira consulta com alteração moderada e grave. Como fatores associados independentemente ao atraso no teste de Denver, permaneceram o exame neurológico da primeira semana e o exame neurológico da primeira consulta com alteração moderada e grave.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKINBI, H.; ABBASI, S.; HILPERT, P.L.; BHUTANI, V.K. Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia. **J Pediatr**, 125: 625-7, 1994.
- AIREDE, K.J. Neonatal seizures and a 2- year neurological outcome. **J Torp Pediatr**, 37: 313-7, 1991.
- AL-ALFY, A.; CARROL, J.E.; DEVARAJAN, L.V.; MOUSSA, M.A.A. Term infant asphyxia in Kuwait. **Ann Trop Paediatr** 10: 355-61, 1990.
- ALTMAN, D.G. Pratical statistics for medical research. Boca Raton: CHAPMAN; HALL/CRC, 1991.
- AMATO, M.; HOWALD, H.; von MURALT, G. Fetal sex and distribution of periventricular hemorrhage in preterm infants. **Eur Neurol**, 127: 20-3, 1987.
- AMATO, M.; HÜPPI, P.; SCHNEIDER, H. Hipoxic risk in twins assessed by creatine kinase brain isoenzyme measurement. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 34:73-8, 1990.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN - Use and abuse of the Apgar score. **Pediatrics**, 78:1148-9, 1986.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN - Use and abuse of the Apgar score. **Pediatrics**, 98:141-2, 1996.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In: POLAND, R.L.& FREEMAN, R. K. **Guidelines for perinatal care**. 3^a.ed. Illinois, Elk Grove Village, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1992. p.221-4.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Manual de Reanimação Neonatal**. 2ed. São Paulo, Bartira Gráfica e Editora S/A, 1996. 433p.
- AMIEL-TISON, C.; ELLISON, P. Birth asphyxia in the full term newborn: Early assesment and outcome. **Dev Med Child Neurol** 28: 671-82, 1986.
- ANTHONY, M.Y.; LEVENE, M.I. An assesment of the benefits of intrapartum fetal monitoring. **Dev Med Child Neurol** 32: 547-53, 1990.

AZZOPARDY, D. ; GUARINO, I.; BRAYSHAW, C.; COWAN,F.; PRICE-WILLIAMS, D.; DAVID EDWARDS, A. et al. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. **Early Human Devel** 55: 113-23,1999.

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

BADAWI, N. KURINCZUK, J.J.; BLAIR, E.; KEAGE, J.; STANLEY, F. Early prediction of the development of microcephaly agter hipoxic-ischemic encephalopathy in the full term newborn. **Pediatrics**, 93: 703, 1994.

BARBERI, L.; CALABRÒ, M.P.; CORDARO, S.; GITTO, E.; SOTILE, A.; PRUDENTE,D. et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia – electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. **Eur J Pediatr**, 158: 742-7, 1999.

BEARD, R.W. The detection of fetal asphyxia in labor. **Pediatrics**, 53: 157-69, 1974.

BERSETH, C.L.; McCOY, H.H. Birth asfhyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. **Pediatrics**, 90: 669-73, 1992.

BLAIR, E.; STANLEY, F.J. - Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. **J. Pediatr.**, **112**:515-9, 1988.

BLAIR, E. - A research definition fo birth asphyxia. **Dev. Med. Child Neurol.**, **35**: 449-55,1993.

BOO, N.Y.; CHANDRAN, V.; ZULFIQAR, M.A.; ZAMRATOL, S.M.; NYEIN, M.K.; HALIZA, M.S. et al. Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia. **J Paediatr Child Health**, 36: 363-9, 2000.

BRANN, A.W. Hipoxic-ischemic encephalopathy (asphyxia). **Pediatr Clin North Am**, 33:451-64, 1986.

BRETSCHER, J.; SALING, E. pH values in the human fetus during labor. **Am J Obstet Gynecol**, 97: 906-11, 1967.

- CALDEYRO-BARCIA, R.; POSEIRO, J.J.; NEGREIROS DE PAIVA, C.; ZAMBRANE, M.A.; ARELLANO HERNANDEZ, G.; BEAUQUIZ, A. et al.. Effects of abnormal uterine contractions on a human fetus. **Biblioteca Paediatrica**, 81: 267-95, 1963.
- CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. **J Pediatr**, 93: 120-2, 1978.
- CARAVALE, B.; ALLEMAND, F.; LIBENSON, M.H. Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression. **Pediatr Neurol**, 29: 18-25, 2003.
- CARLI, G.; REIGER, I.; EVANS, N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. **J Paediatr Child Health**, 40: 217-20, 2004.
- CARTER, B.S.; HAVERKAMP, A.D.; MERENSTEIN, G.B. The definition of acute perinatal asphyxia. **Clin Perinatol**, 20: 287-305, 1993.
- CASTILHO J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. **Rev. Neurol**, 30:459-64, 2000.
- CECCON, M.E.J.R. Interleucinas na encefalopatia hipóxico-isquêmica. **J Pediatr**, 79: 280-1. 2003.
- CIONI, G.; FAZZI, B.; IPATA, A.E.; CANAPICCHI, R.; VAN HOLF-VAN DUIN, J. Correlation between cerebral visual impairment and magnetic resonance imaging in children with neonatal encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*, 38 (2): 120-32, 1996.
- CLARK, G.D. Role of excitatory amino acids in brain injury caused by hypoxia-ischemia, status epilepticus and hypoglycemia. **Clin Perinatol**, 16: 459-75, 1989.
- CLIFFORD, S.H. The effects of asphyxia on the newborn infant. **J Pediatr**, 18: 567-78, 1941.
- DAWES, G.S. Birth asphyxia, resuscitation and brain damage. In: DAWES, G.S. **Foetal and neonatal physiology**. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1969. p. 141-59.
- DECLARACION DE HELSINKI. RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EM SERES HUMANOS. **Bol. of Sanit. Panam.**, 108(5-6), 1990.

DIAMENT, A. Introdução á semiologia neurológica infantil. In: Diament, A. **Neurologia infantil** 3ª ed..São Paulo, Atheneu, 1996. p.3-5.

DRAGE,J.S.; KENNEDY, C.; SCHWARZ, B.K. The Apgar score as an index of neonatal mortality. **Obstet Gynecol**, 24: 222-30, 1964.

EKERT, P.; PERLMAN, M.; STEINLIN, M.; HAO, Y. Predicting outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. **J Pediatr** 131: 613-7, 1997.

FINER, N.N.; ROBERTSON, C.M.; RICHARDS, R.T.; PINNELL, L.E.; PETERS, K.L. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. **J Pediatr** 98: 112-7, 1981.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia Clínica**. 2ª ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. 312p.

FRANKENBURG, W.K. Denver development screening test. **J Pediatr**, 71: 181-91,1967.

FREEMAN, J.M. & NELSON, K.B. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. **Pediatrics**, 82: 240, 1988.

FUNAYAMA, C.A.R.; GONÇALVES, A.L.; MOURA RIBEIRO, M.V.L. Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal - Aspectos epidemiológicos. **Pediatrics**, 67: 371-4,1991.

FUNAYAMA, C.A.R.; GONÇALVES, A.L.; MOURA RIBEIRO, M.V.L; CUNHA, S.P.Fatores materno-obstétricos, anóxia neonatal e seqüelas neurológicas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 18: 715-8, 720-1, 1996.

FUNAYAMA, C.A.R.; GONÇALVES, A.L.; MOURA RIBEIRO, M.V.L. Encefalopatia hipoxico-isquêmica em recém-nascidos a termo. Aspectos da fase aguda e evolução/ Hypoxic-ischemic encephalopathy in infant newborn. Acute period and outcome. **Arq Neuropsiquiatr**, 55: 771-9, 1997.

GHERPELLI, J.L.D.; FERREIRA, H.; COSTA, H.P.F. Neurological follow-up of small-for-gestational age newborn infants – a study of risk factors related to prognosis at one year of age. **Arq Neuropsiquiatr**, 51: 50-8, 1993.

GIBSON, N.A.; GRAHAM, M.; LEVENE, M.I. Somatosensory evoked potentials and outcome in perinatal asphyxia. **Arch Dis Child**, 67: 393-8, 1992.

GILSTRAP III, L.C.; LEVENO, K.J.; BURRIS, J.; WILLIAMS, M.L.; LITTLE, B.B. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. **Am J Obstet Gynecol**, 161: 825-30, 1989.

GOODWIN, T.M.; BELAL, L.; HERNANDEZ, P.; DURAND, M.; PAUL, R.H. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. **Am J Obstet Gynecol**, 167: 1508-12, 1992.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA, M. Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxica-isquémica y secuelas neurológicas en recién nacidos a término: estudio epidemiológico (I). **Rev Neurol**, 24: 812-9, 1996.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA, M. Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxica-isquémica y secuelas neurológicas en recién nacidos a término: descripción y interrelaciones (II). **Rev Neurol**, 24: 969-76, 1996.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA, M. Diferencias perinatales en recién nacidos a término en relación con la presencia de encefalopatía hipóxica isquémica. **Rev Neurol**, 25: 1187-94, 1997a.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA, M.; CARRATALÁ, F. Diferencias perinatales en relación con la severidad de la asfixia perinatal. **An Esp Pediatr**, 47: 46-53, 1997b.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA BENAVENT, M.; CASTAÑO IGLESIAS, C.; HERRANZ SÁNCHEZ, Y. Importancia clínica y pronóstica de las manifestaciones cardiovasculares en la asfixia perinatal. **An Esp Pediatr**, 47: 289-94, 1997c.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA BENAVENT, M.; IZURA AZANZA, V.; PASTORE OLMEDO, C. Valoración de los estudios electrofisiológicos en el seguimiento de los niños con antecedentes de asfixia perinatal. **An Esp Pediatr**, 46: 597-602, 1997d.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA, M.; CARRATALÁ, F. Evolución neurológica de los recién-nacidos a término asfícticos con acidosis umbilical grave (pHAU \leq 7,00). **Rev Neurol**, 31: 107-13, 2000.

GONZÁLEZ DE DIOS, J.; MOYA BENAVENT, M.; VIOQUÉ, J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término com asfixia perinatal. **Rev Neurol**, 32: 210, 2001.

GRAY, P.H.; TUDEHOPE, D.I.; MASEL, J.P.; BURNS, Y.R.; MOHAY, H.A.; O'CALLAGHAN, M.J.et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. **Dev Med Child Neurol**, 35: 965-73, 1993.

HAFTEL, A.J.; EICHMER, J.; HALIN, J. WILSON, M.L. - Myoglobinuric renal failure in a newborn infant. **J. Pediatr**, 93: 1015-6,1978.

HAJNAL, B.L.; SAHEBKAR-MOGHADDAN, F.; BARNWELL, A.J.; BARKOVICH, A.J.; FERRIERO, D.M. Early prediction of neurologic outcome after perinatal depression. **Pediatric Neurology**, 21: 788-93,1999.

HALLIGAN, A.; CONNOLLY, M.; CLARKE, T.; GLEESON, R.P.; HOLOHAN, M.; MATTEWS, T.et al. DARLING, M.R. Intrapartum asphyxia in term and post term infants. **Ir Med J**, 85: 97-100, 1992.

HANNAH, M.E. Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value? **Obstet Gynecol**, 73: 299-300, 1989. [letter]

HAVERKAMP, A.D.; ORLEANS, M.; LANGENDOERFER, S.; McFEE. J. ; MURPHY, J.; THOMPSON, H.E. A controlled trial of differential effects of intrapartum fetal monitoring. **Am J Obstet Gynecol**, 134: 399-412, 1979.

HELLSTRÖN-WESTAS, L.; ROSËN, i.; SVENNINGSEN, N.W. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. **Arch Dis Child**, 72: 34-8, 1995.

HILL, A. Assessment of the fetus: relevance to brain injury. **Clin Perinatol**,16: 413-35, 1989.

HILL, A.; VOLPE, J.J. Perinatal asphyxia: clinical aspects. **Clin Perinatol**, 16: 435-57, 1989.

HO, S.K.; WU, P.Y.K. Perinatal factors and neonatal morbidity in twin pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, 122: 979-87, 1975.

- HÖGBERG, U.; WALL, S.; WIKLUND, D-E. Perinatal mortality in a Swedish Count 1980-1984. Mortality pattern and its amenability. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 69: 567-73,1990.
- HOSMER, D.W.;LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. New York, John Wiley & Sons, 1989. 307p.
- KASIK, J.W.; LEUSCHEN, M.P.; BOLAM, D.L.; NELSON, R.M. Rhabdomyolysis and myoglobinemia in neonates. **Pediatrics**, 76: 255-8, 1985.
- KILBRIDE, H.W.; YEAST, J.D.; THIBEAULT, D.W. Intrapartum and delivery room management of premature rupture of membranes complicated by oligohidramnios. **Clin Perinatol**, 16: 863-97, 1989.
- KUENZLE, C.; BAENZINGER,O.; THUN-HOHENSTEIN, L.; STEINLIN. M.; GOOD, M.; FANCONI, S. et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. **Neuropediatrics**, 25: 191-200, 1994.
- LEES, M.H. Perinatal asphyxia and the myocardium. **J Pediatr**, 96: 675-8, 1980.
- LEFÈVRE, A.B. Exame neurológico do recém-nascido. In: **Neurologia infantil**. 1ª. ed. Sarvier, 1980. p.3-10.
- LEGIDO, A. CLANCY, R.R.; BERMAN, P.H. Neurologico outcome after electroencephalografially proven neonatal seizures.**Pediatrics**, 88: 583-96, 1991.
- LEVENE, M.I.; FENTON A.C.; EVANS, D.H.; ARCHER, L.N.; SHORTLAND, D.B.; GIBSON, N..A. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. **Dev Med Child Neurol**, 31: 427-34, 1989.
- LEVENE, M.I.; KORNBERG, J.; WILLIAMS, T.H.C. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. **Early Hum Dev**,11: 21-7, 1985.
- LEVENO, K.; CUNNIGHAN, G.; PRITCHARD, J.A. Cesarean section: an answer to the House of Horne. **Am J Obstet Gynecol**, 153: 838-43, 1985
- LEVENO, K.J.; CUNNINGHAN, F.G.; NELSON, S.; ROARK, M.; WILLIAMS, M.L.; GUZIK, D. et al. A prospective comparison of selective and universal electronic fetal monitoring in 34,995 pregnancies. **N Engl J Med**, 315: 615-9, 1986.

LITTLE, W.J. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. **Trans Obstet Soc London**, 3: 293-344, 1862.

LÓPEZ-GOMEZ, L.; CASTRO, P.; BERNARDO, A. B.; MEGIAS, A.; BLANCO, D. Evaluación precoz en la hipoxia perinatal . Marcadores pronósticos. **Rev Neurol**, 31: 1142-6, 2000.

LOW, J.A.; GALBRAIT, R.S.; MUIR, D.W.; KILLEN, H.L.; PATER, E.A.; KARCHMAR, E.A. Motor and cognitive-deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. **Am J Obstet Gynecol**, 158: 356-61, 1988.

LOW, J.A. The relationship of asphyxia in the mature fetus to long-term neurologic function. **Clin Obstet Gynecol**, 36: 82-91, 1993.

LUBCHENCO, L.O.; SEARLS, D.; BRAZIL, J. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. **J Pediatr** 81: 814, 1972

MacDONALD, H.M.; MULLIGAN, J.C.; ALLEN, A.C.; TAYLOR, P.M. Neonatal Asphyxia I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38.405 consecutive deliveries. **J Pediatr**, 96: 898-902, 1980.

MacDONALD, D.; GRANT, A.; SHERIDAN-PEREIRA, M.; BOYLAN, P.; CHALMERS, I. The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart monitoring. **Am J Obstet Gynecol**, 152: 524-39, 1985.

McBRIDE, M.C.; LAROIA, N.; GUILLET, R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. **Neurology**, 55: 506-13, 2000.

MAJNEMER, A.; ROSEMBLATT, B.; RILEY, P. Prognostic significance of the auditory brainstem evoked response in high risk neonates. **Dev Med Child Neurol**, 30: 43-52, 1988.

MARRIN, M.; PAES, B.A. Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value? **Obstet Gynecol**, 72: 120-3, 1988.

MARTIN-ANCEL, A.; GARCIA-ALIX, A.; GAIÁ, F.; CABAÑAS, F.; BURGUEROS, M. QUERO, J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. **J Pediatr**, 127: 786-93, 1995.

- MARTÍN-ANCEL A.; GARCIA-ALIX, A.; PASCUAL-SALCEDO, D GAIÁ, F.; CABAÑAS, F.; VALCARCE, M.; QUERO, J. Interleukin-6 in the cerebrospinalfluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestation. **Pediatrics**, 100: 789-94, 1997.
- MULLIGAN, J.C.; PAINTER, M.J.; O'DONOGHUE, P.A.; MacDONALD, H.M.; ALLEN, A.C.; TAYLOR, P.M. Neonatal asphyxia II. Neonatal mortality and long term sequelae. **J Pediatr**, 96: 903-7, 1980.
- MYERS, R.E. Two patterns of brain damage and their conditions of occurrence. **Am J Obstet Gynecol.**, 112: 246-76, 1972.
- NAGEL, H.T.C.; VANDENBUSSE, F.P.H.A; OEPKES, D.; JENNEKENS-SCHINKEL, A.; LAAN, L.A.E.M.; GRAVENHORST, J.B. Follow -up of children born with an umbilical arterial blood pH< 7. **Am J Obstet Gynecol**, 173: 1758-64, 1995.
- NELSON, K.B.; ELLEMBERG, J.H. Apgar scores as predictors of cronic neurologic disability. **Pediatrics**, 68: 36-44, 1981.
- NELSON, K.B.; ELLEMBERG, J.H. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. **N Engl J Med**, 315: 81-6,1986.
- NELSON, K.B. What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? **J Pediatr**, 112: 572-4, 1988.
- PASTERNAK, J.F. Hipoxic-ischemic brain damage in the term infant. **Pediatr Clin N Am**, 40: 1061-71, 1993.
- PASTERNAK, J.F.; GOREY, M.T. The syndrome of acute near-total intrautrine asphyxia in the term newborn. **Pediatr Neurol**, 18: 391-8, 1998.
- PATEL, J.; EDWARDS, A.D. Prediction of outcome after perianatal asphyxia. **Curr Op Pediatr**, 9: 128-32, 1997.
- PEREIRA, D.N.; ROCHA, V.L.L.; PROCIANOY, R.S.; AZEREDO, R.C.M.; KERSTING, D.; CARDOZO, A. et al. Avaliação do pH de sangue de cordão umbilical e sua relação com o escore de Apgar em recém-nascidos de termo. **Jornal de Pediatria**, 72: 139-42, 1996.

PERLMAN, J.M.; TACK, E.D. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. **J Pediatr**, 113: 875-9, 1988.

PERLMAN, J.M. Sistemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia: relevance to long-term neurologic outcome. **Clin Perinatol**, 16: 475-83, 1989.

PERLMAN, J.M.; TACK, E.D.; MARTIN, T.; SHACKELFORD, G.; AMON, E. Acute sistemic organ injury in term infants after asphyxia. **Am J Dis Child**, 143: 617-20, 1989.

PERLMAN, J.M.; RISSER R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. **Pediatr Neurol**, 9: 277-82, 1993.

PERLMAN, J.M. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. **Pediatrics**, 99: 851-9, 1997.

PIEKKALA, P.; KERO, P.; ERKKOLA, R.; SILLANPÄÄ, M. Perinatal events and neonatal morbidity: an analysis of 5380 cases. **Early Hum Dev**, 13: 249-68, 1985.

PORTMAN, J.P.; CARTER, B.S.; GAYLORD, M.S.; MURPHY, M.G.; THIEME, R.E.; MERENSTEIN, G.B. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring sistem. **Am J Obstet Gynecol**, 162: 174-82, 1990.

PRECHTL, H.F.R. State of the art of a new functional assesment of the young nervous sistem. An early predictor of cerebral palsy. **Early Hum Dev**, 50: 1-11, 1997.

PRECHTL H.F.R.; FERRARI, F.; CIONI, G. Predictive value of general moviments in asphyxiated ful term infants. **Early Hum Dev**, 35: 91-120, 1993.

QUILLIGAN, E.J.; PAUL, R.H. Fetal monitoring: is it worth it? **Obstet Gynecol**, 46: 96-100, 1975.

RANCK Jr, J.; WINDLE, F.W. Brain damage in the monkey, *macaca mulatta*, by asphyxia neonatorum. **Exp Neurol**, 1: 130-54, 1959.

RICHEY, S.D.; RAMIN, S.M.; BAWDON, R.E.; ROBERTS, S.W.; DAX, J.; ROBERTS, J. et al. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. **Am J Gynecol**, 172: 1212-5, 1995.

ROBERTSON, C.; FINER, N. Term infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Outcome at 3.5 years. **Dev Med Chil Neurol**, 27: 473-84, 1985.

ROLBIN, S.H.; COHEN, M.M.; LEVINTON, C.M.; KELLY, E.N.; FARINE, D. The premature infant: anesthesia for cesarean delivery. **Anesth Analg**, 78: 912-7, 1994.

ROSA, I.R.M.; MARBA, S.T.M. Asfixia neonatal: Incidência e mortalidade neonatal em 5424 partos consecutivos. Relação com o peso e idade gestacional. In: XIV Congresso Brasileiro de Perinatologia e XI Reunião de Enfermagem Perinatal, São Paulo, 1994. **Temas Livres**. São Paulo, 1994.

ROSA, I.R.M.; MARBA, S.T.M. Repercussões sistêmicas da asfixia neonatal no recém-nascido de termo. In: XV Congresso Brasileiro de Perinatologia e XII Reunião de Enfermagem Perinatal, Belo Horizonte, 1996. **Temas Livres**. Belo Horizonte, 1996.

ROSA, I.R.M.; MARBA, S.T.M. **Fatores de risco para asfixia neonatal em recém-nascidos com peso acima de 1000 gramas**. Campinas, 1997. [Tese Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp].

ROSA, I.R.M.; MARBA, S.T.M. Fatores de risco para asfixia neonatal em recém-nascidos com peso acima de 1000 gramas. **J Pediatr**, 75: 50-4, 1999.

ROSSITER, C.E.; CHONG, H.; LISTER, U.G.; BANO, Q.; BRIGGS, N.D.; EKWEMPU, C.C. et al. The influence of maternal age and parity on child-bearing with special reference to primigravidae aged 15 years and under. **B J Obstet Gynecol**, Suppl 5: 23-31, 1985.

RUFO-CAMPOS, M.; PALÊNCIA-LUACES, R. Encefalopatia hipóxico-isquêmica del recién nacido a término. Recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas. **Rev Neurol**, 31: 617-23, 2000.

RUTH, V.J.; RAIVIO, K.O. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. **B M J**, 297: 24-7, 1988.

SALVO, F.H.; VASCOPE, M.X.; HERING, A.E.; PENNAROLY, V.L.; VALENZUELA, M.B.; SANTOS, F.G. Seguimiento de recién nacidos de término com encefalopatía hipóxica isquémica. **Rev Chil Pediatr**, 73: 357-62, 2002.

SARNAT, H.B. & SARNAT, M.S. - Neonatal encephalopathy following fetal distress. **Arch Neurol.**, 33: 696-705, 1976.

SHANKARAN, S.; WOLDT, E.; KOEPKE, T.; BEDARD, M.P.; NANDYAL, R. Acute neonatal morbidity and long –term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. **Early Hum Develop**, 25: 135-48, 1991.

SHEVELL, M.I. MAJNEMER, A. MILLER, S.P. Neonatal neurologic prognostication: The asphyxiated term newborn. **Pediatr Neurol**, 21: 776-8, 1999.

SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY R.S. Níveis de interleucina-6 e fator de necrose tumoral – alfa no líquido de recém-nascidos a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica. **J Pediatr**, 74: 297-302, 2003.

SILVERMAN, F.; SUIDAN, J.; WASSERMAN, J.; ANTOINE, C.; YOUNG, B.K. The Apgar score: is it enough? **ObstetGynecol**, 66: 331-6,1985.

SIMON, P. N. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. **Clin Perinatol**, 26 (3): 767-78,1999.

SOCOL, M.L.; GARCIA, P.M.; RITER, S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. **Am J Obstet Gynecol**,170: 991-9, 1994.

SYKES, G.S.; JOHNSON, P.; ASHWORTH, F.; MOLLOY, P.M.; GU, W.; STIRRAT. G.M. Do Apgar scores indicate asphyxia? **Lancet**, 1: 494-6, 1982.

SWEET, D.G.; BELL, A.H.; McLURE, G.; WALLACE, I.J.C.; SHIELDS, M.D. comparison between creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) activity and Sarnat score for prediction of adverse outcome following perinatal asphyxia. **J Perinat Med**, 27; 478-83, 1999.

THACKER, S.B.; STROUP, D.F.; PETERSON, H.B. Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: na update. **Obstet Ginecol**, 86: 613-20, 1995.

THOMPSON-CHAGOYAN, O.C.; ESCOBEDO-CHÁVEZ, E.; GARCIA-VIGIL, J.L.; FLORES-NAVA, G.; LOPEZ-AYLLON, R.M.; VILLAGOMEZ-SALCEDO, E. Repercusión multisistémica en el recién-nacido a término con asfixia perinatal. **Bol Med Hosp Inf Mex**, 49: 225-9, 1992.

TOH,V.; RAJADURAI. V.S. Term infants with hipoxic-ischemic encephalopathy: poor neurodevelopmental outcome despite standard neonatal intensive care. **J Trop Pediatr**, 45: 229-32,1999.

TORFS, C.P.; VAN DEN BERG, B.J.; OECHSLI, F.W.; CUMMINS, S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. **J Pediatr**, 116: 615-9, 1990.

TORNBERG, E.; EKSTRÖN-JODAL, B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. **Acta Paediatr**, 83: 596-601, 1994.

VAN LIESHOUT, H.B.; JACOBS,J.W.; ROTTEVEEL, J.J.; GEVEN, W.; HOF, M. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. **Acta Neurol Scand**, 91: 203-7, 1995.

VOLPE, J.J. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: VOLPE, J.J. **Neurology of the newborn**. 2^a ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995a. p. 211-369.

VOLPE, J.J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: VOLPE, J.J. **Neurology of the newborn**. 2^a ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1995b. p.403-63.

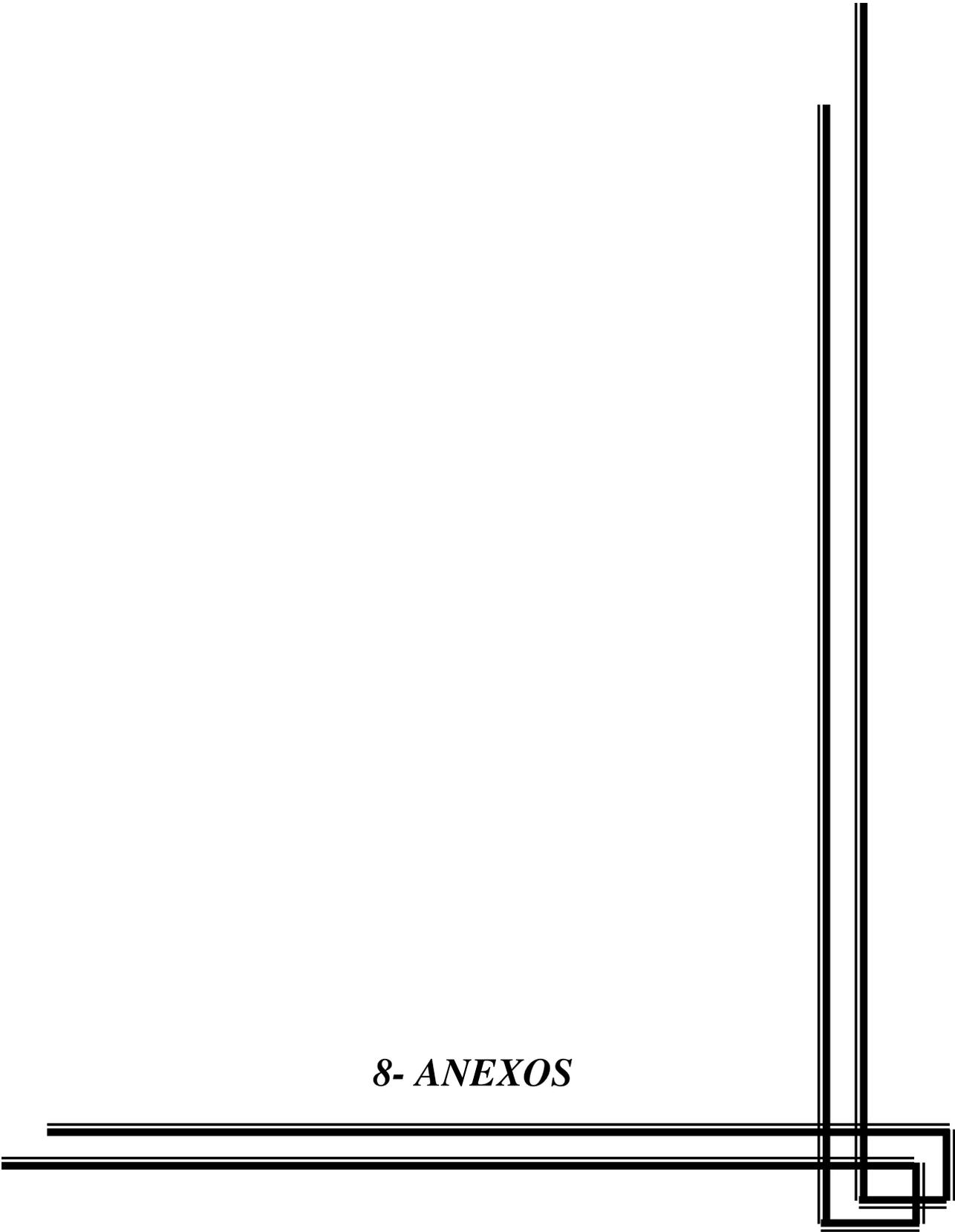
YAMPENG, L.;GREISEN, G. Analysis of the risk of brain damage in asphyxiated infants. **J Perinat Med**, 24: 581-9, 1994.

YUDKIN, P.L.;JOHNSON, A.; CLOVER, L.M.; MURPHY, K.W. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years. **Br J obstet Gynecol**, 101:774-81, 1994

WAIEMBERG, J-L.; VERMEYLEN, D.; BORMANS,J.; MAGREZ, P.; MÜLLER, M-F.; PARDOU, A.Diagnosis of severe birth asphyxia and early prediction of neonatal neurological outcome in term asphyxiated newborns. **J. Perinat Med**. 22: 129-36, 1994.

WILLIAMS, C.E.; MALLARD, C.; TAN, W.; GLUCKMAN, P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia. **Clin Perinatol**, 20: 305-25, 1993.

8- ANEXOS



ANEXO 1

FICHA PARA COLETA DE DADOS

TÍTULO: EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS ASFIXIADOS

IDENTIFICAÇÃO

NÚMERO: [][][]-[][]

H.C.: [][][][][][]-[][]

DATA DE NASCIMENTO: [][]-[][]-[][][]
dia mês ano

PESO AO NASCIMENTO: [][][][] gramas

DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA: [] sim [] não

SEÇÃO I - FATORES MATERNOS

1.1. IDADE EM ANOS COMPLETOS [][]

1.2. ESTADO MARITAL [] casada [] amasiada [] solteira [] ign

1.3. COR: [] branca [] não-branca [] outra [] ign

1.4. ESCOLARIDADE EM ANOS [][]

SEÇÃO II - FATORES OBSTÉTRICOS

2.1. PARIDADE: []

2.2. NÚMERO DE CONSULTAS DE PRÉ-NATAL: []

2.3. HIPERTENSÃO ARTERIAL: [] não [] sim [] ign

2.4. TIPO DE HIPERTENSÃO:

Pré-eclâmpsia / eclâmpsia [] não [] sim [] ign

Hipertensão crônica [] não [] sim [] ign

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia/crônica [] não [] sim [] ign

2.5. COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA GRAVIDEZ

Descolamento prematuro da placenta [] não [] sim [] ign

Placenta prévia [] não [] sim [] ign

Outra: _____

SEÇÃO III - FATORES INTRAPARTO

3.1. TRABALHO DE PARTO [] não [] sim [] ign

3.2. DURAÇÃO DO PERÍODO DILATAÇÃO [][]-[][]
horas min.

3.3. DURAÇÃO DO PERÍODO EXPULSIVO [][]-[][]
horas min

3.4. TIPO DE PARTO [] cesarea [] vaginal [] ign

3.5. APRESENTAÇÃO FETAL [] pélvica [] cefálica [] outra

3.6. SOFRIMENTO FETAL [] não [] sim [] ign

3.7. ROTURA PROLONGADA DE MEMBRANA [] não [] sim [] ign

3.8. LÍQUIDO AMNIÓTICO [] claro [] meconial [] outro [] ign

3.10. ANESTESIA [] não [] sim [] ign

3.11. TIPO DE ANESTESIA

Geral [] não [] sim [] ign

Epidural [] não [] sim [] ign

Raquidiana [] não [] sim [] ign

SEÇÃO IV - FATORES NEONATAIS

- 4.1. SEXO feminino masculino indeterminado ign
- 4.2. GESTAÇÃO MÚLTIPLA não sim ign
- 4.3. IDADE GESTACIONAL [] [] semanas
- 4.4. CRESCIMENTO INTRA-UTERINO AIG PIG GIG ign
- 4.5. APGAR DE 1º MINUTO [] []
- 4.6. APGAR DE 5º MINUTO [] []
- 4.7. TEMPO DE REANIMAÇÃO [] min
- 4.8. pH alterado não sim NR pH _____
- 4.9. EHI não sim
- 4.10. GRAU DE EHI I II III
- 4.11. CONVULSÕES não sim tempo de início _____ horas
- 4.12. EEG alterado não sim NR
- 4.13. ULTRA-SOM ALTERADO não sim NR
- 4.14. TIPO DE ALTERAÇÃO
Edema não sim ign
Hemorragia não sim ign
Outra não sim ign
- 4.15. ACOMETIMENTO SISTÊMICO não sim
- 4.16. SISTEMAS ACOMETIDOS: até 2 2 a 4 acima de 5
- 4.17. ACOMETIMENTO PULMONAR não sim
- 4.18. TIPO DE ACOMETIMENTO _____
- 4.19. ACOMETIMENTO RENAL não sim
- 4.20. TIPO DE ACOMETIMENTO
Oligúria pré não sim ign
Hematúria/ mioglobínúria não sim ign
Insuficiência renal não sim ign
- 4.21. DIURESE [] [] horas antes de 24 horas 24 a 36 horas após 36 horas
- 4.22. FUNÇÃO RENAL ANORMAL não sim não realizada
- 4.23. ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR não sim qual _____
- 4.24. ACOMETIMENTO DIGESTIVO não sim qual _____
- 4.25. ACOMETIMENTO METABÓLICO não sim qual _____
- 4.26. VENTILAÇÃO NEONATAL não sim
- 4.27. ALIMENTAÇÃO V.O. [] [] dias
- 4.28. EXAME NEUROLÓGICO ATÉ 7 DIAS ALTERADO não sim ign
- 4.29. GRAU DE ALTERAÇÃO
alteração leve alteração moderada alteração grave _____
- 4.30. EXAME NEUROLÓGICO ALTA alterado não sim ign
- 4.31. GRAU DE ALTERAÇÃO
alteração leve alteração moderada alteração grave _____
- 4.32. TEMPO DE INTERNAÇÃO [] [] dias [] [] meses

SEÇÃO V - FATORES PÓS-NEONATAIS

5.1. 1ª Consulta Idade _____ peso _____
EXAME FÍSICO PC alterado não [] sim [] CRESCIMENTO eutrófico [] DPC []
EXAME NEUROLÓGICO alterado não [] sim [] ign []
GRAU DE ALTERAÇÃO
alteração leve [] alteração moderada [] alteração grave [] _____
DENVER normal [] suspeito [] atraso [] setor _____

5.2. 2ª Consulta Idade _____ peso _____
EXAME FÍSICO PC alterado não [] sim [] CRESCIMENTO eutrófico [] DPC []
EXAME NEUROLÓGICO alterado não [] sim [] ign []
GRAU DE ALTERAÇÃO
alteração leve [] alteração moderada [] alteração grave [] _____
DENVER normal [] suspeito [] atraso [] setor _____

5.3. 3ª Consulta: Idade _____ peso _____
EXAME FÍSICO PC alterado não [] sim [] CRESCIMENTO eutrófico [] DPC []
EXAME NEUROLÓGICO alterado não [] sim [] ign []
GRAU DE ALTERAÇÃO
alteração leve [] alteração moderada [] alteração grave [] _____
DENVER normal [] suspeito [] atraso [] setor _____

6.1. CURSO DA ANORMALIDADE NEUROLÓGICA

normal [] anormal [] anormalidade transitória []

ANEXO 2

**Tabela resumo dos p-valores nas análises bivariada e de regressão logística simples
(p-valor de entrada nos modelos)**

Variável	Exame neurológico 1 ano		Denver com 1 ano	
	An. bivariada (a)	An. Regres. log. Simples (b)	An. bivariada (a)	An. regres. log. simples (b)
Idade *	0,679	0,528	0,401	0,496
Estado marital #	0,485	0,342	0,455	0,294
Cor #	0,446	0,302	>0,999	0,904
Escolaridade (24 ig.)	0,921	—	>0,999	—
Paridade *	0,182	0,114	0,219	0,127
Nº consultas pré-natal #	0,228	0,147	0,281	0,166
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia *	>0,999	0,924	0,178	0,120
Hipertensão crônica *	0,036	0,019	>0,999	0,879
DPP	0,327	0,192	0,229	0,202
Placenta prévia	0,333	0,155	>0,999	0,631
Trabalho de parto	>0,999	0,855	0,507	0,390
Período dilatação (28 ign.)	0,378	—	0,278	—
Período expulsivo(31 ign.)	>0,999	—	>0,999	—
Tipo de parto	0,796	0,606	0,534	0,366
Apresentação fetal	0,528	0,392	>0,999	0,751
Prolapso de cordão	0,547	0,212	>0,999	0,400
Rotura prolongada membrana	0,660	0,514	0,578	0,271
Líquido amniótico **	0,634	0,474	0,870	0,652
Quantidade de líquido	>0,999	0,844	0,034	0,033
Tipo de anestesia	0,724	0,633	0,679	0,459
Sexo	>0,999	0,875	0,604	0,421
Gestação múltipla	0,597	0,468	0,567	0,732
Idade gestacional	0,479	0,345	0,874	0,656
Cresc. intra-uterino PIG	0,522	0,507	>0,999	0,858
Cresc. intra-uterino GIG	0,415	0,263	0,338	0,187
Apgar de 1º minuto	0,579	0,428	>0,999	0,781
Apgar de 5º minuto	0,153	0,092	0,224	0,181
Tempo de reanimação	>0,999	0,875	0,791	0,581

(a) p-valor do teste qui-quadrado ou exato de Fisher

(b) p-valor na análise por regressão

* 1 ignorado

** 2 ignorados

4 ignorados

Tabela resumo dos p-valores nas análises bivariada e de regressão logística simples (p-valor de entrada nos modelos) (cont.)

Variável	Exame neurológico 1 ano		Denver com 1 ano	
	An. Bivariada (a)	An. Regres. log. Simples (b)	An. bivariada (a)	An. regres. log. simples (b)
pH alterado (34 ig.)	0,263	—	0,419	—
Número sistemas acometidos*	0,190	0,160	0,043	0,027
Grau da EHI	0,179	0,107	0,018	0,007
Convulsões	0,061	0,030	0,008	0,004
Edema pelo ultra-som #	0,027	0,013	0,102	0,060
Hemorragia pelo ultra-som #	>0,999	0,926	>0,999	0,856
Outra alter. pelo ultra-som #	0,351	0,171	0,195	0,041
Acometimento pulmonar	0,367	0,251	0,062	0,030
Acometimento renal: oligúria	0,053	0,029	0,544	0,468
Ac. renal: hematúria/ miogl.	0,933	0,736	>0,999	0,910
Ac. renal: insuficiência renal	0,108	0,043	0,032	0,003
SIADH	0,597	0,468	0,567	0,732
Acometimento cardiovascular	0,415	0,263	>0,999	0,763
Acometimento digestivo	0,744	0,646	>0,999	0,975
Acometimento metabólico	0,534	0,406	0,122	0,069
Ventilação neonatal	0,121	0,068	0,008	0,004
Tempo de alimentação V.O.	0,516	0,354	0,038	0,019
Exame neurológico até 7 dias	0,008	0,004	0,001	<0,001
Tempo de internação	0,036	0,018	0,045	0,029
Exame neurológico na alta	0,016	0,007	0,002	0,001
Exame neurol. 1ª consulta	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Exame neurol. 2ª consulta	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

(a) p-valor do teste qui-quadrado ou exato de Fisher

(b) p-valor na análise por regressão

* 1 ignorado

4 ignorados

ANEXO 3

DISTRIBUIÇÃO ABSOLUTA DOS RECÉM-NASCIDOS SEGUNDO AS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Tabela 32- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis maternas

Variável	Exame neurológico com 1 ano		(n)	p
	Alterado	Não alterado		
Idade (anos)				0,679 •
Até 19	5	12	(17)	
20 – 29	14	22	(36)	
≥ 30	8	19	(27)	
Estado marital				0,485 ♦
Casada/ amasiada	15	35	(50)	
Solteira/ outro	11	16	(27)	
Cor				0,446 ♦
Branca	17	39	(56)	
Outra	9	12	(21)	
Escolaridade				0,921 ♦
Até 4 anos	7	12	(19)	
> 4 anos	12	26	(38)	

• Teste qui-quadrado de Pearson.

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

Tabela 33- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano consulta e variáveis obstétricas

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Paridade				0,182 ♦
Até 1	14	37	(51)	
> 1	13	16	(29)	
Número de consultas no pré-natal				0,228 ♦
Até 6	14	20	(34)	
> 6	11	31	(43)	
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia				>0,999 ♦
Sim	7	14	(21)	
Não	19	40	(59)	
Hipertensão crônica				0,036 ••
Sim	4	1	(5)	
Não	22	53	(75)	
Descolamento prematuro da placenta				0,327 ••
Sim	3	2	(5)	
Não	24	52	(76)	
Placenta prévia				0,333 ••
Sim	1	0	(1)	
Não	26	54	(80)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 34 - Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis intraparto

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Trabalho de parto				>0,999 ♦
Sim	20	41	(61)	
Não	7	13	(20)	
Período de dilatação				0,378 ♦
Até 10 horas	8	20	(28)	
> 10 horas	11	14	(25)	
Período expulsivo				>0,999 ♦
1 minuto	11	20	(31)	
> 1 minuto	6	13	(19)	
Tipo de parto				0,796 ♦
Cesárea	20	37	(57)	
Vaginal	7	17	(24)	
Apresentação fetal				0,528 ••
Pélvica	3	10	(13)	
Cefálica	24	44	(68)	
Sufrimento Fetal				>0,999 ♦
Sim	11	22	(33)	
Não	16	29	(45)	
Rotura prolongada membrana				0,660 ••
Sim	1	4	(5)	
Não	26	50	(76)	
Líquido amniótico				0,634 ♦
Claro	12	29	(41)	
Não claro	14	24	(38)	
Tipo de anestesia				0,724 ••
Geral/ epidural/ raquidiana	23	48	(71)	
Sem/ pudenda/ outra	4	6	(10)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 35- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis do recém-nascido

Variável	Exame neurológico com 1 ano		(n)	p
	Alterado	Não alterado		
Sexo				>0,999 ♦
Masculino	13	27	(40)	
Feminino	14	27	(41)	
Gemelaridade				0,597 ••
Sim	2	2	(4)	
Não	25	52	(77)	
Idade gestacional				0,479 ♦
Até 39 sem.	12	30	(42)	
> 39 sem.	15	24	(39)	
Crescimento intra-uterino PIG				0,522 ••
Sim	5	7	(12)	
Não	22	47	(69)	
Crescimento intra-uterino GIG				0,415 ••
Sim	1	6	(7)	
Não	26	48	(74)	
Apgar de 1º minuto				0,579 ♦
Até 1	17	29	(46)	
> 1	10	25	(35)	
Apgar de 5º minuto				0,153 ♦
Até 4	12	14	(26)	
> 4	15	40	(55)	
Tempo de reanimação				>0,999 ♦
Até 2 min.	14	29	(43)	
> 2 min.	13	25	(38)	
pH alterado				0,263 ••
Sim	5	6	(11)	
Não	9	27	(36)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 36- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e variáveis neurológicas neonatais

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Encefalopatia hipóxico-isquem.				0,179 ♦
Graus 2 ou 3	10	11	(21)	
Sem/ grau 1	17	43	(60)	
Convulsões				0,061 ♦
Sim	9	7	(16)	
Não	18	47	(65)	
Ultra-som com edema cerebral				0,027 ♦
Sim	12	9	(21)	
Não	15	41	(56)	
Hemorragia pelo ultra-som				>0,999••
Sim	2	4	(6)	
Não	25	46	(71)	
Outra alteração pelo ultra-som				0,351 ••
Sim	1	0	(1)	
Não	26	50	(76)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 37- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo exame neurológico com um ano e comprometimentos sistêmicos

Variável	Exame neurológico com 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Acometimento Sistêmico				0,043 ••
Até 3 sistemas	10	58	(68)	
Mais de 3 sistemas	5	7	(12)	
Acometimento pulmonar				0,367 ♦
Sim	12	17	(29)	
Não	15	37	(52)	
Acometimento renal: oligúria				0,053 ♦
Sim	13	13	(26)	
Não	14	41	(55)	
Hematúria/ mioglobinúria				0,933 ♦
Sim	8	18	(26)	
Não	19	36	(55)	
Ac. Renal: insuficiência renal				0,108 ••
Sim	2	0	(2)	
Não	25	54	(79)	
SIADH				0,597 ••
2	2	2	(4)	
Não	25	52	(77)	
Acometimento cardiovascular				0,415 ••
Sim	1	6	(7)	
Não	26	48	(74)	
Acometimento digestivo				0,744 ••
Sim	3	8	(11)	
Não	24	46	(70)	
Acometimento metabólico				0,534 ••
Sim	6	8	(14)	
Não	21	46	(67)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 38- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo o exame neurológico com um ano e evolução clínica

Variável	Exame neurológico de 1 ano			p
	Alterado	Não alterado	(n)	
Ventilação neonatal				0,121 ♦
Sim	10	10	(20)	
Não	17	44	(61)	
Tempo de alimentação V.O.				0,516 ♦
Até 4 dias	19	43	(62)	
> 4 dias	8	11	(19)	
Exame neurológico até 7 dias				0,008 ♦
Alteração moderada/ grave	12	8	(20)	
Sem alteração/ alteração leve	15	46	(61)	
Exame neurológico na alta				0,016 ♦
Alteração moderada/ grave	12	9	(21)	
Sem alteração/ alteração leve	15	45	(60)	
Tempo de internação				0,036 ♦
Até 12 dias	26	45	(61)	
> 12 dias	9	11	(20)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 39- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis maternas

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Idade (anos)				0,401 •
Até 19	5	12	(17)	
20 – 29	5	31	(36)	
≥ 30	5	22	(27)	
Estado marital				0,455 ♦
Casada/ amasiada	8	42	(50)	
Solteira/ outro	7	20	(27)	
Cor				>0,999••
Branca	10	46	(56)	
Outra	4	17	(21)	
Escolaridade				>0,999••
Até 4 anos	4	15	(19)	
> 4 anos	7	31	(38)	

- Teste qui-quadrado de Pearson.
- ♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.
- Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 40- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis obstétricas

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Paridade				0,219 ♦
Até 1	7	44	(51)	
> 1	8	21	(29)	
Consultas no pré-natal				0,281 ♦
Até 6	8	26	(34)	
> 6	5	38	(43)	
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia				0,178••
Sim	6	15	(21)	
Não	8	51	(59)	
Hipertensão arterial crônica				>0,999••
Sim	1	4	(5)	
Não	13	62	(75)	
Descolamento prematuro da placenta				0,229••
Sim	2	3	(5)	
Não	13	63	(76)	
Placenta prévia				>0,999••
Sim	0	1	(1)	
Não	15	65	(80)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 41- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento pelo teste de Denver com um ano e variáveis intraparto

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Trabalho de parto				0,507●●
Sim	10	51	(61)	
Não	5	15	(20)	
Período de dilatação				0,278●●
Até 10 horas	3	25	(28)	
> 10 horas	6	19	(25)	
Período expulsivo				>0,999●●
1 minuto	6	25	(31)	
> 1 minuto	4	15	(19)	
Tipo de parto				0,534●●
Cesárea	12	45	(57)	
Vaginal	3	21	(24)	
Apresentação fetal				>0,999●●
Pélvica	2	11	(13)	
Cefálica	13	55	(68)	
Sofrimento fetal				0,929◆
Sim	7	26	(33)	
Não	8	37	(45)	
Rotura prolongada membrana				0,578●●
Sim	0	5	(5)	
Não	15	61	(76)	
Líquido amniótico				0,870◆
Claro	7	34	(41)	
Não claro	8	30	(38)	
Tipo de anestesia				0,679●●
Geral/ epidural/ raquidiana	14	57	(71)	
Sem/ pudenda/ outra	1	9	(10)	

◆ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

●● Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 42- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neonatais

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Sexo				0,604 ♦
Masculino	6	34	(40)	
Feminino	9	32	(41)	
Gemelaridade				0,567●●
Sim	1	3	(4)	
Não	14	63	(77)	
Idade gestacional				0,874 ♦
Até 39 sem.	7	35	(42)	
> 39 sem.	8	31	(39)	
Crescimento intra-uterino PIG				>0,999●●
Sim	2	10	(12)	
Não	13	81	(69)	
Crescimento intra-uterino GIG				0,338●●
Sim	0	7	(7)	
Não	15	59	(74)	
Apgar de 1º minuto				>0,999 ♦
Até 1	9	37	(46)	
> 1	17	83	(35)	
Apgar de 5º minuto				0,224●●
Até 4	7	19	(26)	
> 4	8	47	(55)	
Tempo de reanimação				0,791 ♦
Até 2 min.	8	36	(43)	
> 2 min.	8	30	(38)	
pH alterado				0,419●●
Sim	3	8	(11)	
Não	6	30	(36)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

●● Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 43- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neurológicas neonatais

Variável	Denver com 1ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Encefalopatia hipóxico-isquêmica				0,018••
Graus 2 ou 3	8	13	(21)	
Sem/ grau 1	7	53	(60)	
Convulsões				0,008••
Sim	7	9	(16)	
Não	8	57	(65)	
Edema cerebral pelo ultra-som				0,102••
Sim	7	14	(21)	
Não	8	48	(56)	
Hemorragia pelo ultra-som				>0,999••
Sim	1	5	(6)	
Não	14	57	(71)	
Outra alteração pelo ultra-som				0,195••
Sim	1	0	(1)	
Não	14	62	(76)	

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 44- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e acometimentos sistêmicos neonatais

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Acometimento sistêmico				0,043••
Até 3 sistemas acometidos	10	58	(68)	
Mais de 3 sistemas acometidos	5	7	(12)	
Acometimento pulmonar				0,062 ♦
Sim	9	20	(29)	
Não	6	46	(52)	
Acometimento renal: oligúria				0,544••
Sim	6	20	(26)	
Não	9	46	(55)	
Hematúria/ mioglobínúria				>0,999••
Sim	5	21	(26)	
Não	10	45	(55)	
Ac. renal: insuficiência renal				0,032••
Sim	2	0	(2)	
Não	13	66	(79)	
SIADH				0,567••
Sim	1	3	(4)	
Não	14	63	(77)	
Acometimento cardiovascular				>0,999••
Sim	1	6	(7)	
Não	14	60	(74)	
Acometimento digestivo				>0,999••
Sim	2	9	(11)	
Não	13	57	(70)	
Acometimento metabólico				0,122••
Sim	5	9	(14)	
Não	10	57	(67)	

♦ Teste qui-quadrado de Yates para tabelas 2x2.

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

Tabela 45- Distribuição absoluta dos recém-nascidos segundo desenvolvimento por Denver com um ano e variáveis neonatais da internação

Variável	Denver com 1 ano		(n)	p
	Atraso	Normal/suspeito		
Ventilação neonatal				0,008••
Sim	8	12	(20)	
Não	7	54	(61)	
Tempo de alimentação V.O.				0,038••
Até 4 dias	8	54	(62)	
> 4 dias	7	12	(19)	
Exame neurológico até 7 dias				0,001••
Alteração moderada/ grave	9	11	(20)	
Sem alteração/ alteração leve	6	55	(61)	
Exame neurológico na alta				0,002••
Alteração moderada/ grave	9	12	(21)	
Sem alteração/ alteração leve	6	54	(60)	
Tempo de internação				0,045••
Até 12 dias	8	53	(61)	
> 12 dias	7	13	(20)	

•• Teste exato de Fisher para tabelas 2x2.

ANEXO 4

LISTAGEM DOS ACOMETIMENTOS NEUROLÓGICOS

NUM CASO: Numero do caso

Exame neurológico: Neuro 1 normal 2 anormal, com três meses, seis meses e um ano

Grau: 1- leve 2- moderado 3- grave

Qual: tipo de lesão ou acometimento neurológico

N	N	N
U N	E G	E G
M E G	U R	U R
C U R	R A	R A
A R A	O U	O U
S O U	O U	O U
O 1 1 QUAL1	2 2 QUAL2	3 3 QUAL3
1 2 .	2 .	2 .
2 1 1 HIPERREFLEXIA+CLÔNUS	2 .	2 .
3 2 .	2 .	2 .
4 2 .	2 .	2 .
5 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	1 1 HIPOTONIA CERVICAL	2 .
6 1 2 SLP E	2 .	2 .
7 2 .	2 .	2 .
8 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	2 .	2 .
9 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	2 .	2 .
10 2 .	2 .	2 .
11 1 2 HIPOTONIA GLOBAL	1 2 HIPOTONIA ESTRABISMO	1 2 HEMIPARESIA+ ESTRABI
12 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	1 1 HIPERTONIA LEVE	2 .
13 1 1 HIPOCERV HIPER MMII	2 .	2 .
14 1 1 HIPERTONIA LEVE MSD	2 .	2 .
15 1 2 HPERTONIA MMII SLP	1 2 HIPERATIVIDADE +↑TON	1 1 HIPERATIVIDADE
16 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	1 1 HIPERTONIA LEVE MMII	2 .
17 2 .	2 .	2 .
18 1 2 MONOPARESIA DIREITA	1 2 HIDROCEFALIA	1 2 HIDROCEFALIA
19 2 .	2 .	2 .
20 1 2 MONOPARESIA E	2 .	2 .
21 1 2 HIPOTONIA GERAL<FM	1 2 HIPOTONIA GLOBAL	1 2 SLP
22 2 .	2 .	2 .
23 2 .	2 .	2 .
24 1 1 HIPEREXCITABILIDADE	2 .	2 .
25 1 3 PCESPASTICO+↓PC CONV	1 3 PCESPÁSTICO+↓PC	1 3 PCESPASTICO+CONV+↓PC
26 1 1 HIPERATIVIDADE	1 1 HIPERATIVIDADE	1 1 HIPERATIVIDADE
27 2 .	2 .	2 .
28 2 .	2 .	2 .
29 1 3 HEMI DIR+↓VISÃO+↓PC	1 3 TETRAPARESIA+↓PC	1 3 TETRAPARESIA+↓PC
30 2 .	2 .	2 .
31 2 .	2 .	2 .
32 2 .	2 .	2 .
33 1 1 HIPOTONIA CERVICAL	2 .	2 .
34 1 2 HEMIPARESIA ESQUERDA	1 2 HEMIPARESIA E ↑TONUS	1 2 HEMIPARESIA E
35 1 2 SLP	1 2 SLP DEFICITARIA E	2 .
36 2 .	2 .	2 .
37 1 1 HIPOTONIA CERV+ROT>	1 2 SLP MMII PARESIA MID	1 2 SLP MMII PARESIA MID
38 1 3 HIPERTONIA GLOBAL PC	1 3 HIPERTONIA GLOBAL	1 3 HIPERTONIA GLOBAL PC

N		N		N	
U N		E G		E G	
M E G		U R		U R	
C U R		R A		R A	
A R A		O U		O U	
S O U		O U		O U	
O 1 1	QUAL1	2 2	QUAL2	3 3	QUAL3
39 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	2 .		2 .	
40 2 .		2 .		2 .	
41 1 2	SLP GLOBAL >MMII	1 2	SLP GLOBAL >MMII	1 2	HIPERTONIA MMII
42 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	1 2	HEMIPAREZIA E	1 2	HEMIPAREZIA E
43 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	1 2	HEMIPAREZIA DIREITA	1 2	HEMIPAREZIA DIREITA
44 1 2	PAREZIA MSD+SLP	1 2	HEMIPAREZIA	2 .	
45 2 .		1 1	HIPOTONIA LEVE	2 .	
46 1 1	HIPERREFLEXIA	1 1	HIPERREFLEXIA	2 .	
47 1 3	HIPERTONIA+NISTAGMO	1 3	PCTETRAESPASTICO+↓PC	1 3	PCTETRAESPASTICO+↓PC
48 1 2	SLP	1 2	MICROCEFALIA	1 3	MICROCEFALIA+HIPERAT
49 1 3	PC TETRAESPASTICO	1 3	PCTETRAESPASTICO	1 3	PCTETRAESPASTICO
50 1 2	HIPOTONIA GLOBAL	1 2	HIPOTONIA GLOBAL	1 2	HIPOTONIA GLOBAL
51 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	1 2	SLP	1 2	SLP HIPERATIVIDADE
52 2 .		2 .		2 .	
53 1 2	PAREZIA MSD	1 2	SLP	1 2	SLP
54 2 .		2 .		2 .	
55 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	1 1	HIPOTONIA CERVICAL	2 .	
56 1 2	SLP GLOBAL	1 2	SLP GLOBAL	1 2	SLP GLOBAL
57 1 2	SLP GLOBAL	1 2	SLP LEVE PONTA DE PE	1 2	SLP LEVE+HIPERATIVID
58 1 2	SLP	2 .		2 .	
59 1 2	SLP MMII	1 2	SLP D E DEFICIT E	1 2	SLP D
60 1 2	SP DEFICIT D SLP E	1 1	SLP LEVE	2 .	
61 1 2	SLP CRURAL	1 2	S DEFICITARIA D	1 2	SLP
62 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	2 .		2 .	
63 1 2	SLP E S DEFICIT MSD	1 2	S DEFICIT MSD	1 2	SLP MMII S DEFICIT D
64 1 1	SLP LEVE	1 1	SLP LEVE	2 .	
65 1 1	SLP LEVE	1 1	SLP LEVE	2 .	
66 2 .		2 .		2 .	
67 2 .		2 .		2 .	
68 1 1	HIPERTONIA LEVE MSD	1 2	HEMISSINDROME E	2 .	
69 1 1	HIPERTONIA LEVE MMII	1 1	HIPERTONIA LEVE MMII	2 .	
70 1 2	SLP+HIPOTONIA CERVIC	1 2	SLP E+MONOPAREZIA D	2 .	
71 1 1	HIPOTONIA CERVICAL	2 .		2 .	
72 1 2	SLPMI+SDEFICITARIA D	1 2	SLPMI+SDEFICITARIA D	2 .	
73 2 .		2 .		2 .	
74 1 2	SLP	1 2	MONOPAREZIA ESQUERDA	1 2	HEMIPAREZIA E
75 1 1	SLP LEVE	2 .		2 .	
76 2 .		2 .		2 .	
77 1 2	HIPOTONIA GLOBAL	1 3	HIPO GLOB+ DEF AUDIT	1 3	HIP GLOB+DAUDIT+CONV
78 1 3	HD+NISTAGMO+↑ROT+↓PC	1 3	HE+↑ROT+↓PC +DAUDIT	1 3	HE+ESTRAB+↓PC+DAUDIT
79 1 1	SLP LEVE	1 2	SLP MODERADA	2 .	
80 1 2	SLP GLOBAL DIREITA	2 .		2 .	
81 1 2	HEMISSIND D + SLP E	2 .		2 .	

MMII: membros inferiores; **MMSS:** membros superiores; **FM:**força muscular; **↓PC** ou microcefalia; **CONV:**convulsão; **SLP:**síndrome piramidal de liberação; **ROT:** reflexos osteotendíneos; **HIPO:** hipotonia; **CERV:** cervical; **HD:** hemiparesia direita ou **HE:** hemiparesia esquerda; **PC:**paralisia cerebral ou tetraparesia ou PC tetraespástico **DAUD:**Déficit auditivo **SD:** síndrome deficitária

ANEXO 5

LISTAGEM DAS AVALIAÇÕES DO TESTE DE DENVER

NUMCASO: Numero do caso

DENVER: 1- normal 2- atraso com três meses, seis meses e um ano

SETOR: MG motor grosseiro- MFA motor fino adaptativo- linguagem e PS pessoal social

N D	D		
U E	E		
M N	N		
C V	V		
A E	E		
S R	R		
O 1 SETOR1	2 SETOR2	DENVER3	SETOR3
1 1	1	1	
2 1	1	1	
3 1	1	1	
4 1	1	1	
5 1	1	1	
6 1	1	1	
7 1	1	1	
8 1	1	1	
9 1	1	1	
10 1	1	1	
11 3 LING MG E PS	3 MG MFA	3	MG
12 1	1	1	
13 1	1	1	
14 1	1	1	
15 2 MOTOR GROSSEIRO	1	1	
16 1	1	1	
17 1	1	1	
18 1	1	1	
19 1	1	1	
20 1	1	1	
21 3 MG E LINGUAGEM	3 MG	3	MG E LINGUAGEM
22 1	1	1	
23 1	1	1	
24 1	1	1	
25 3 TODOS	3 TODOS	3	TODOS
26 1	1	2	MOTOR GROSSEIRO
27 1	1	1	
28 1	1	1	
29 3 TODOS	3 TODOS	3	TODOS
30 1	1	1	
31 1	1	1	
32 1	1	1	
33 1	1	1	
34 1	3 MOTOR GROSSEIRO	3	PESSOAL MG MA
35 1	1	1	
36 1	1	1	
37 1	1	1	
38 3 TODOS	3 TODOS	3	TODOS

N D	D	
U E	E	
M N	N	
C V	V	
A E	E	
S R	R	
O 1 SETOR1	2 SETOR2	DENVER3 SETOR3
39 1	1	1
40 1	1	1
41 1	1	1
42 3 MOTOR GROSSEIRO	1	1
43 1	2 LINGUAGEM	3 MOTOR GROSSEIRO
44 1	2 MOTOR GROSSEIRO	1
45 1	1	1
46 1	1	1
47 3 TODOS	3 TODOS	3 TODOS
48 1	1	2 LINGUAGEM
49 3 TODOS	3 TODOS	3 TODOS
50 1	3 MOTOR GROSSEIRO	3 MOTOR GROSSEIRO
51 3 MOTOR GROSSEIRO	3 MOTOR GROSS+LANGUAGE	3 MOTOR GROSS+LANGUAGE
52 1	1	1
53 1	1	1
54 1	1	1
55 1	1	1
56 1	2 MOTOR ADAP+LING	2 MOTOR GROSS+PESSOAL
57 1	2 LINGUAGEM	1
58 3 MOTOR ADAPTATIVO	1	1
59 1	1	1
60 1	1	1
61 1	1	3 MOTOR GROSSEIRO
62 1	1	1
63 1	1	1
64 1	1	1
65 1	1	1
66 1	1	1
67 1	1	1
68 1	1	1
69 1	1	1
70 1	1	1
71 1	1	1
72 1	1	1
73 1	1	1
74 1	1	3 MOTOR GROSSEIRO
75 1	1	1
76 1	1	1
77 1	3 MOTOR GROSSEIRO	3 TODOS
78 2 TODOS	3 TODOS	3 TODOS
79 1	1	1
80 1	1	1
81 1	1	1