

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Avaliação do papel de marcadores clínicos e laboratoriais ao nascimento como fatores
prognósticos do desenvolvimento pós-natal**

Lina Rigodanzo Marins

Porto Alegre, 2023

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Avaliação do papel de marcadores clínicos e laboratoriais ao nascimento como fatores prognósticos do desenvolvimento pós-natal

Lina Rigodanzo Marins

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Hofmeister de Almeida
Martins-Costa

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Rigodanzo Marins, Lina
Avaliação do papel de marcadores clínicos e

laboratoriais ao nascimento como fatores prognósticos do desenvolvimento pós-natal
/ Lina Rigodanzo Marins. -- 2023.

84 f.

Orientador: José Geraldo Lopes Ramos.

Coorientador: Sérgio Hofmeister Almeida de Martins-Costa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de
Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Encefalopatia Isquêmico-Anóxica. 2. Placenta. 3. Apgar. 4. Sangue fetal. 5.
Transtornos do Neurodesenvolvimento. I. Lopes Ramos, José Geraldo, orient. II.
Hofmeister Almeida de Martins-Costa, Sérgio, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

*“Não há devassidão maior que o
pensamento.*

*Essa diabrura prolifera como erva daninha
Num canteiro demarcado para margaridas.*

*Para aqueles que pensam, nada é sagrado”
Wisława Szymborska*

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos que buscam tornar a obstetrícia uma arte com evidência. Uma arte ainda, com beleza, com cuidado, com paciência. Com evidência, usando o que temos de conhecimento para torná-la mais segura.

De que forma melhoramos a história e a assistência? Não sei bem ainda, mas com certeza nascer de forma segura já é um bom começo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao professor que mais acredita no conhecimento e em aprender sempre: meu orientador Prof José Geraldo Lopes Ramos.

Obrigada àquele que inspira pela sua paixão pela obstetrícia e me lembra da importância do que não está nos protocolos: Prof Sérgio Hofmeister de Martins Costa.

Obrigada ao exemplo de ética e dedicação a paciente: Prof Helena von Eye Corleta.

Obrigada àquele que acredita na pesquisa como forma e meio de melhorar o mundo: Prof Edison Capp.

Obrigada a todo o Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo constante apoio e incentivo.

Obrigada àqueles que me dão motivos para continuar lutando e amando a vida: Leonardo Bressan Anizelli, Anete Mariza Dresch Rigodanzo e Sidney Roberto Marins.

Sei das minhas limitações, sei do quanto tenho a aprender. Que a gente siga com vontade!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE QUADROS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	11
REVISÃO DA LITERATURA	13
1. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	13
2. MAPA CONCEITUAL	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
3.1 <i>Encefalopatia neonatal: causas pré-natais versus intraparto</i>	17
3.2 <i>Indicadores clínico laboratoriais e de imagem de encefalopatia hipóxico-isquêmica</i>	21
3.3 <i>Achados placentários</i>	24
3.4 <i>Tratamento e prognóstico</i>	25
JUSTIFICATIVA.....	27
HIPÓTESES	28
OBJETIVOS	29
PRINCIPAL	29
SECUNDÁRIOS	29
REFERÊNCIAS	30
ARTIGO EM INGLÊS	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
PERSPECTIVAS	57
ANEXOS	58

APÊNDICE	69
-----------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

EB	Excesso de bases
EN	Encefalopatia neonatal
FRP	Fator de risco proximal
FRD	Fator de risco temporalmente distante
HT	Hipotermia terapêutica
IC	Intervalo de confiança de 95%
OD	Odds ratio
PC	Paralisia cerebral
PEDS	Questionário <i>Parent's Evaluation of Development Status</i>
QI	Quociente de inteligência
RN	Recém-nascido
RNs	Recém-nascidos
RR	Risco relativo
UTI	Unidade de terapia intensiva neonatal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de revisão sistematizada.	14
Figura 2. Mapa conceitual.....	15
Figura 3. Cesarianas eletivas e de emergência e os nascidos vivos com paralisia cerebral na Austrália, 1980-2009.....	17
Figura 4. Causas antenatais e perinatais de paralisia cerebral em neonatos a termo... ..	Error!

Bookmark not defined.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores de risco para encefalopatia neonatal.....	14
---	----

RESUMO

Introdução: Encefalopatia neonatal pode estar associada a causa intraparto na presença de acidose em gasometria de cordão umbilical, baixo escore de APGAR e descrição de evento agudo sentinela periparto, desde que haja exclusão de outras causas. O manejo obstétrico e neonatal pode alterar os desfechos neurológicos pós-natais se correto diagnóstico e tratamento forem prontamente instituídos. **Objetivo** Avaliar a associação de marcadores clínico laboratoriais presentes ao nascimento (gasometria de cordão umbilical, escore de APGAR no quinto minuto e descrição de evento sentinela intraparto) com desfechos pós-natais. **Método:** Estudo de coorte retrospectiva com nascidos vivos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2011 e 2019. Foram incluídos neonatos com ou mais de 35 semanas de idade gestacional e com peso ao nascimento maior que 2500g. Foram excluídos neonatos gemelares, malformados, portadores de doenças genéticas ou metabólicas ou ainda os que apresentaram diagnóstico de meningite até o período de seguimento. Foram analisados o escore de APGAR no quinto minuto, história do parto, resultado de gasometria de cordão umbilical, análise histológica placentária e dados de evolução clínica até a alta hospitalar. Avaliação de neurodesenvolvimento após a alta foi realizada por meio de ligação telefônica com aplicação de questionário pelo menos dois anos após o nascimento. **Resultados:** 479 recém-nascidos foram incluídos. Presença de evento agudo intraparto aumenta o risco de baixo escore de APGAR e $\text{pH} < 7$ ou $\text{EB} < -12 \text{mmol/L}$ ($p < 0,05$). A combinação de $\text{APGAR} < 5$ no quinto minuto com acidose em gasometria de cordão umbilical ($\text{pH} < 7,0$ ou $\text{EB} < -12 \text{mmol/L}$) foi o marcador mais específico e de maior acurácia para rastreamento de desfecho neurológico composto adverso: especificidade de 97,5% e acurácia de 96,9% (desfecho neurológico composto: convulsões, encefalopatia neonatal, hemorragia intraventricular, atraso de neurodesenvolvimento, necessidade de educação especial). APGAR menor que 5 de forma isolada no quinto minuto foi associado a maior risco de admissão em UTI neonatal (RR de 1,7; IC 1,1-2,6), necessidade de intubação oro traqueal (RR 2,8; CI 1,4-5,4) e diagnóstico de sepse neonatal tardia (RR 8,5; IC 1,1-65,6). Já acidose isolada em cordão umbilical está mais associada a dano neurológico: convulsões (RR 8,2; IC 1,7-38,9), morbidade neurológica composta (RR 3,3; IC 1,4-7,7), necessidade de educação especial (RR 5,5; IC 1,4-21,5) e preocupação dos pais (RR 3,2; IC 1,6-6,1). A hipotermia terapêutica reduziu de forma significativa todos os desfechos analisados ($p < 0,05$). **Conclusão:** uso combinado do escore

APGAR e gasometria de cordão umbilical como ferramentas de rastreio para desfecho neurológico adverso é mais específico e acurado do que o desempenho dos marcadores isoladamente. O resultado do pH e excesso de bases ao nascimento está mais associado a desfechos neurológicos, enquanto o escore de APGAR e presença de evento agudo sentinela intraparto estão associados a necessidade de medidas de suporte neonatal. Coleta universal de gasometria de cordão umbilical ao nascimento foi estratégia importante para diagnosticar neonatos com risco de evolução desfavorável. A hipotermia terapêutica foi medida eficaz de redução de risco de desfechos adversos pós-natais.

Palavras-chave: Encefalopatia Isquêmico-Anóxica, placenta, APGAR, sangue fetal, Transtornos do Neurodesenvolvimento

ABSTRACT

Introduction: Neonatal encephalopathy can be associated with delivery in presence of cord blood gas acidosis, lower APGAR scores, presence of intrapartum event and exclusion of confounding factors. Obstetric and intensive neonatal care can change neurodevelopmental outcomes if correct diagnosis and prompt treatment measures are established. **Aim:** To evaluate prognose capacity of intrapartum markers (cord blood gas analysis, fifth minute APGAR score and presence of an acute intrapartum event) regarding neonatal and early childhood neurodevelopment. **Materials and methods:** Retrospective cohort with singletons, born at or more than 35 weeks' gestation and weighting over 2500 g. Patients were born at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2011 to 2019. Cord blood gas analysis, placental histology and clinical outcomes were recorded up to discharge. Neurodevelopment in early childhood was accessed with a phone call at least two years after delivery. **Results:** 479 neonates were included. Presence of an acute intrapartum event is associated with increased risk of lower APGAR scores and cord blood acidosis. A combination of APGAR<5 in the fifth minute with abnormal umbilical cord blood gas analysis(pH<7.0 or base excess<-12mmol/L) is the most specific and accurate screening test to predict adverse neurological outcomes at birth: specificity of 97.5% and accuracy of 96.9%(composite neurological outcome: seizures, neonatal encephalopathy, intraventricular bleeding, neurodevelopmental impairment or child special educational needs). Isolated APGAR score below 5 in the fifth minute is associated with increased risk of intensive care unit admission (risk ratio 1.7: confidence interval 1.1-2.6), need of endotracheal intubation (RR2.8;CI 1.4-5.4) and development of late onset sepsis (RR8.5;CI 1.1-65.6). Meanwhile, altered blood gas analysis alone is more associated with neurological impairment: seizures (RR8.2;CI1.7-38.9), composite neurological morbidity (RR3.3;CI 1.4-7.7), child with special educational needs (RR5.5; CI1.4-21.5) and parent concern in early childhood (RR3.2;CI 1.6-6.1. Therapeutic hypothermia significantly reduced all adverse outcomes observed(p<0.05). **Conclusions:** A combination of lower APGAR score and altered cord blood gas analysis is more accurate as a screening tool to predict adverse neurological outcomes compared with variables alone. PH and base excess are associated with neurological markers, while APGAR score and presence of an acute intrapartum event are associated with increased need of neonatal supportive care.

Universal cord blood sampling was important to detect neonates at risk. Therapeutic hypothermia significantly reduced adverse postnatal outcomes.

Keywords: Hypoxic-Ischemic encephalopathy, placenta, APGAR score, umbilical cord blood, Neurodevelopmental Disorders

INTRODUÇÃO

Mortes fetais intraparto vêm reduzindo substancialmente, contudo outros fatores relacionados ao parto vêm ganhando importância para acessar a qualidade da assistência obstétrica, como a necessidade de reanimação neonatal, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e desenvolvimento neuropsicomotor (1). A morbidade neonatal em países em desenvolvimento ainda é importante e difere de países desenvolvidos, onde o cuidado neonatal tem seu fluxo estabelecido há mais tempo(2). Recém nascidos (RNs) a termo ou pré-termo tardios contam como 60% dos casos de paralisia cerebral(PC) e as taxas de PC permaneceram estáveis ao longo do tempo(3).

Fatores de risco já conhecidos para desfechos desfavoráveis, incluem condições clínicas antenatais como tabagismo, obesidade, restrição de crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia. Fatores intraparto abrangem eventos sentinela, como descolamento prematuro de placenta, hipertermia materna, corioamnionite, entre outros (4). Todos esses fatores podem gerar acidose ao nascimento, definida como $\text{pH} < 7$ e/ou excesso de bases (EB) $< -12 \text{ mmol/L}$ na gasometria de cordão umbilical(7), mas são dificilmente modificáveis pela assistência obstétrica(3).

Um desfecho obstétrico frequentemente pesquisado é a encefalopatia neonatal (EN). Sua definição ocorre pela combinação de achados laboratoriais, primariamente acidose na gasometria de cordão umbilical, e parâmetros clínicos como o score de APGAR (5). O seu diagnóstico confere maior risco de complicações e pior desfecho neonatal, como encefalopatia neonatal, convulsões, hemorragia intraventricular, paralisia cerebral, necessidade de reanimação, internação em unidade de terapia intensiva e óbito neonatal(6). Esses diferentes prognósticos dentro do diagnóstico de EN demonstra um diferente acometimento dos pacientes e é de grande importância elucidar RNs de maior risco de evolução desfavorável(5). RNS com baixo APGAR e gasometria alterada apresentam marcada necessidade de cuidados intensivos, mas apenas pequena parte evolui com PC (8). Medidas terapêuticas eficazes como adequado suporte ventilatório e instituição de hipotermia terapêutica são tempo sensíveis e a correta identificação de pacientes de risco pode modificar os desfechos adversos(9).

Grupos de potencial risco de morbidade, que são frequentemente observados e pouco estudados, são os RNS com APGAR maior que cinco no quinto minuto e gasometria arterial

alterada. Alguns trabalhos sugerem maior necessidade de auxílio ventilatório e maior dificuldade na aceitação de dieta nesse grupo(10). Já outro estudo não observou desfecho adverso em 24 meses de seguimento na presença isolada de gasometria de cordão umbilical alterada ao nascimento(11). Dessa maneira, torna-se indispensável refinar parâmetros para identificação dos casos que necessitarão de mais cuidados e apresentarão evolução clínica desfavorável, assim como identificar fatores relacionados a sua ocorrência e que são passíveis de modificação(8).

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação de marcadores presentes ao nascimento com desfechos pós-natais. Uma vez estabelecida associação com desfechos adversos, descrevemos a capacidade de teste de tais marcadores para rastreamento de encefalopatia hipóxico isquêmica e morbidade neurológica neonatal. Avaliamos ainda a associação da hipotermia terapêutica com a redução dos desfechos adversos pós-natais.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégia de busca

A estratégia de busca se concentrou na associação das seguintes palavras-chave: (Infant, Newborn[mh] OR Newborn*[tw] OR neonate*[tw]) AND (Apgar score[mh] OR apgar[tw] OR (Fetal Blood[mh] OR Fetal Blood*[tw] OR Cord Blood*[tw] OR Umbilical Cord[mh] OR Umbilical Cord*[tw] OR Umbilical Arteries[mh] OR Umbilical Arter*[tw]) AND (Blood Gas Analysis[mh] OR Blood Gas Analys*[tw] OR Acidosis[mh] OR Acidosis[tw] OR Arterial pH[tw] OR Hydrogen-Ion Concentration[mh])) e os seguintes desfechos:

- 1- Desenvolvimento neuropsicomotor: ("child development"[mh] OR "child development"[tw] OR "infant development"[tw] OR "psychomotor disorders"[mh] OR psychomotor disorder*[tw] OR "neuropsychomotor development"[tw] OR Developmental Psychomotor Disorder*[tw] OR "Psychomotor Impairment"[tw] OR "Neurodevelopmental Disorders"[mh] OR Child Mental Disorder*[tw] OR Neurodevelopmental Disorder*[tw])
- 2- Óbito neonatal: ("Perinatal Death"[mh] OR "Perinatal Death"[tw] OR "neonatal death"[tw])
- 3- Encefalopatia hipóxico-isquêmica: ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[mh] OR Anoxic-Ischemic Encephalopathy*[tw] OR "Brain Anoxia-Ischemia"[tw] OR "Brain Hypoxia-Ischemia"[tw] OR "Brain Ischemia-Anoxia"[tw] OR "Brain Ischemia-Hypoxia"[tw] OR "Cerebral Anoxia-Ischemia"[tw] OR "Cerebral Hypoxia-Ischemia"[tw] OR "Cerebral Ischemia-Anoxia"[tw] OR "Cerebral Ischemia-Hypoxia"[tw] OR Hypoxic-Ischemic Encephalopath*[tw] OR "Ischemic-Hypoxic Encephalopathy"[tw] OR hypoxic ischemic encephalopath*[tw])"

As seguintes bases de dados foram consultadas: PUBMED, EMBASE, Web of Science e Google Scholar. Os resultados encontrados estão representados na Figura 1. Foram considerados estudos como fora do escopo do trabalho e portanto excluídos estudos de RNs com idade gestacional inferior a 35 semanas, com restrição de crescimento, malformados ou com doenças genéticas e metabólicas.

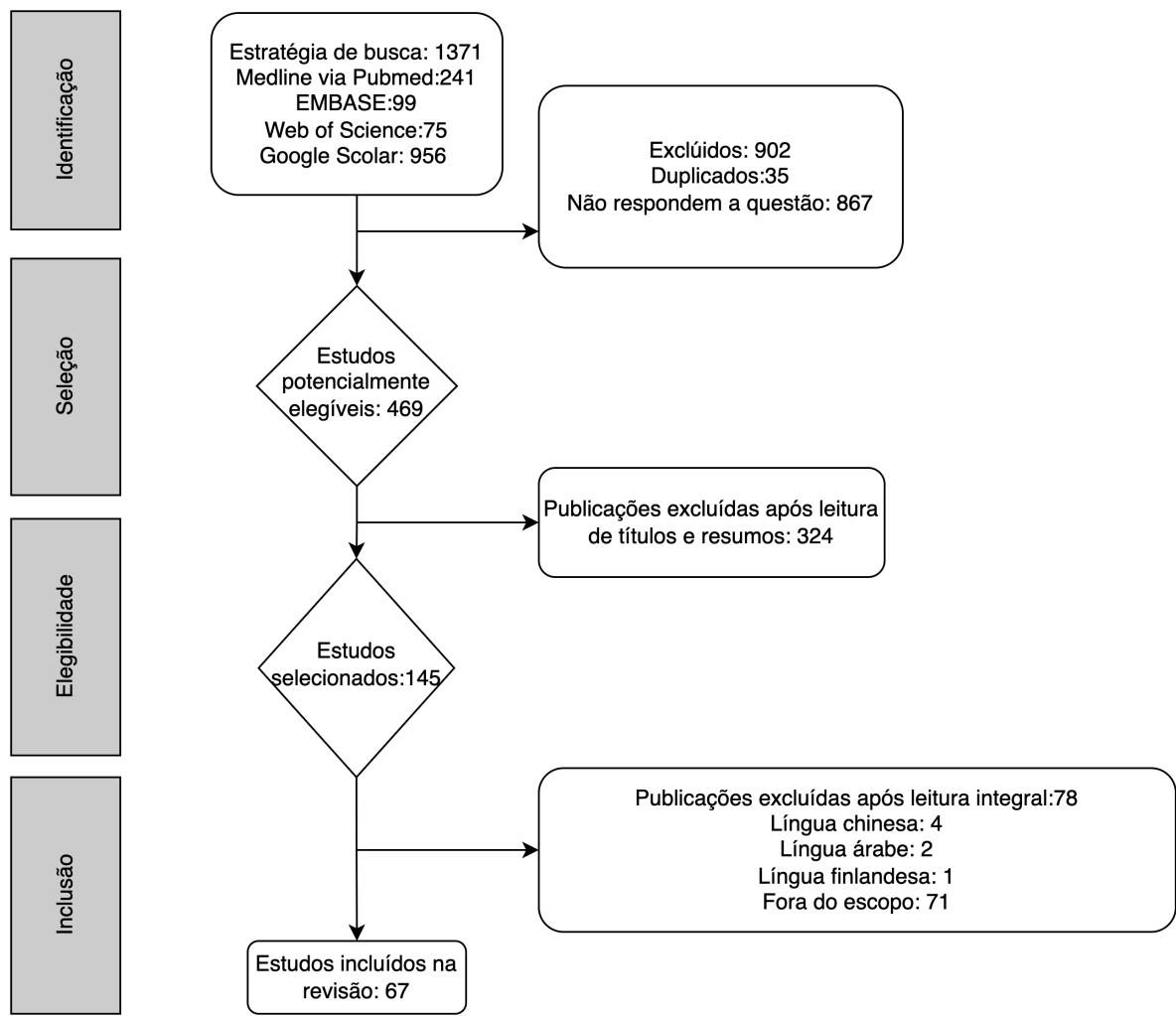


Figura 1. Fluxograma de revisão sistematizada

2. Mapa conceitual

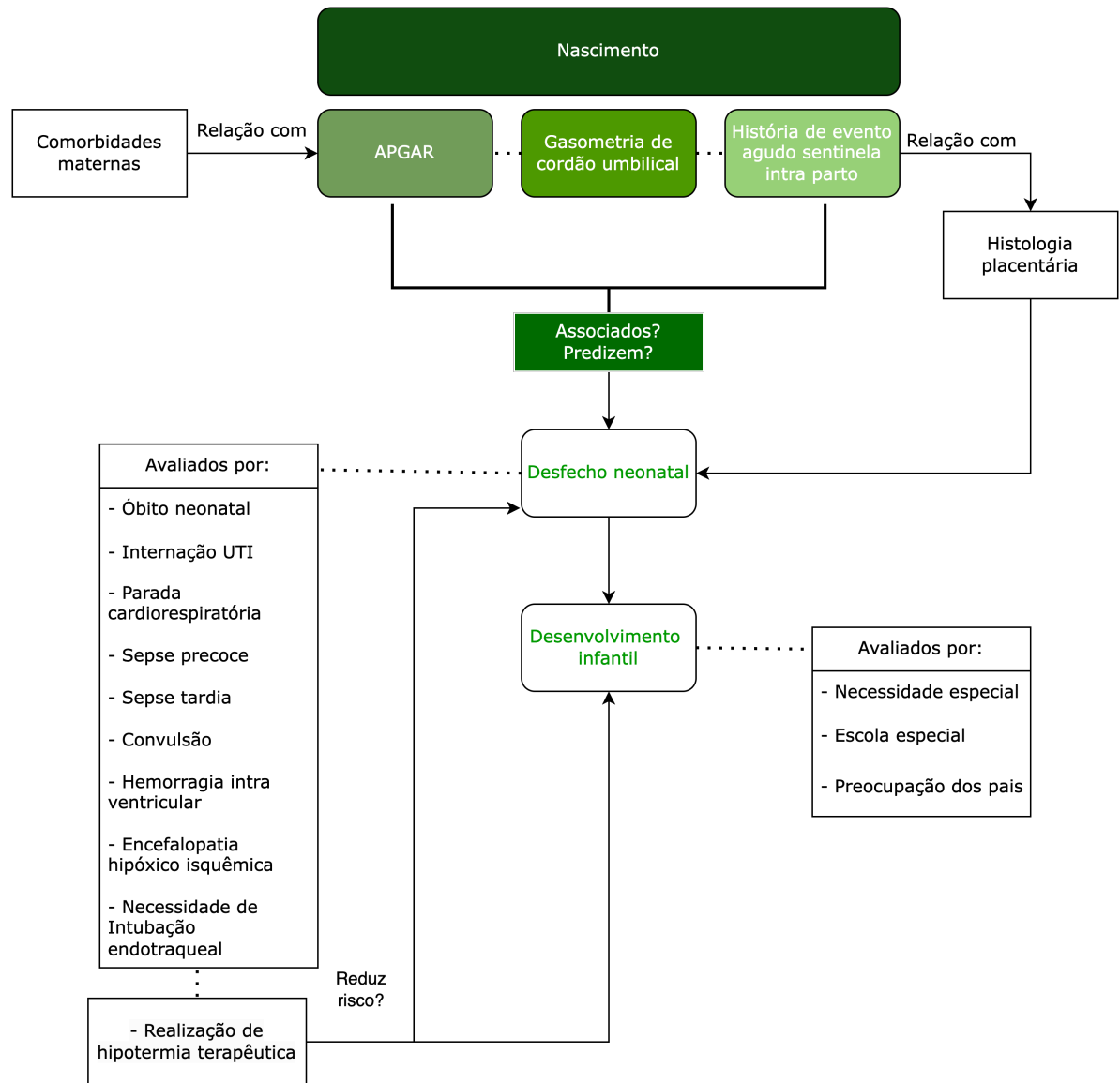


Figura 2. Mapa conceitual

No momento do nascimento é possível a avaliação clínica e laboratorial do recém-nascido por meio de alguns instrumentos. Os indicadores mais acessíveis são: história do parto com a descrição de ocorrência de evento agudo sentinela intraparto, a avaliação do escore de APGAR e o resultado da gasometria de cordão umbilical. Esses marcadores podem ser

influenciados por comorbidades maternas e estar associados a patologia placentária evidenciada na análise histológica. Contudo, é pouco preciso o valor prognóstico desses indicadores ao nascimento e sua associação com desfechos pós-natais. O presente estudo busca avaliar a associação desses marcadores clínico laboratoriais presentes no nascimento e desfechos desfavoráveis no período neonatal e pelo menos dois anos após alta hospitalar. Avaliar ainda se o estabelecimento de hipotermia terapêutica está associado a redução de desfechos adversos.

3. Revisão bibliográfica

Encefalopatia neonatal é uma síndrome heterogênea caracterizada por sinais de disfunção do sistema nervoso central em recém-nascidos, com diferentes graus de acometimento e prognóstico(12). O diagnóstico deve ser aventado na presença de rebaixamento de sensório, convulsões, anormalidade de tônus e baixos escores de APGAR (9). Trata-se da segunda causa mundial de deficiência neurológica(10) e sua prevalência tem níveis semelhantes mundialmente, sendo que apenas 13% dos casos evoluem com paralisia cerebral (PC)(10). A incidência de PC está em torno de 2-2,5/1.000 nascimentos em países desenvolvidos(13). No Brasil, há uma carência de estudos investigando especificamente a prevalência e incidência de paralisia cerebral, entretanto, com base em dados de outros países, estima-se incidência de 7/1.000 nascidos vivos(14) (15), sendo 60% destes, recém nascidos a termo ou pré-termo tardios(3). Não há cura para a PC, e a patologia constitui importante gasto para o sistema de saúde(16). Portanto, estratégias de prevenção são altamente desejadas, mas dependem de conhecimento de suas causas(17).

O momento do insulto que leva ao dano neurológico nos recém nascidos permanece incerto na maioria dos casos, e com frequência, a causa do dano é atribuída erroneamente a evento intraparto(18). O entendimento do trabalho de parto e do parto vaginal como contribuintes maiores desse desfecho vem se evidenciando como uma falácia, visto que a incidência de paralisia cerebral não foi alterada pelo aumento substancial nos índices de cesariana eletiva ocorrido nos últimos cinquenta anos(13), como verificado em figura 3. Em metanálise de 2013, cesarianas não reduziram a chance de paralisia cerebral, e a cesárea em vigência de trabalho de parto tende a aumentar a incidência do dano neurológico (OR 2,17; 95% IC 1,8–2,98)(19).

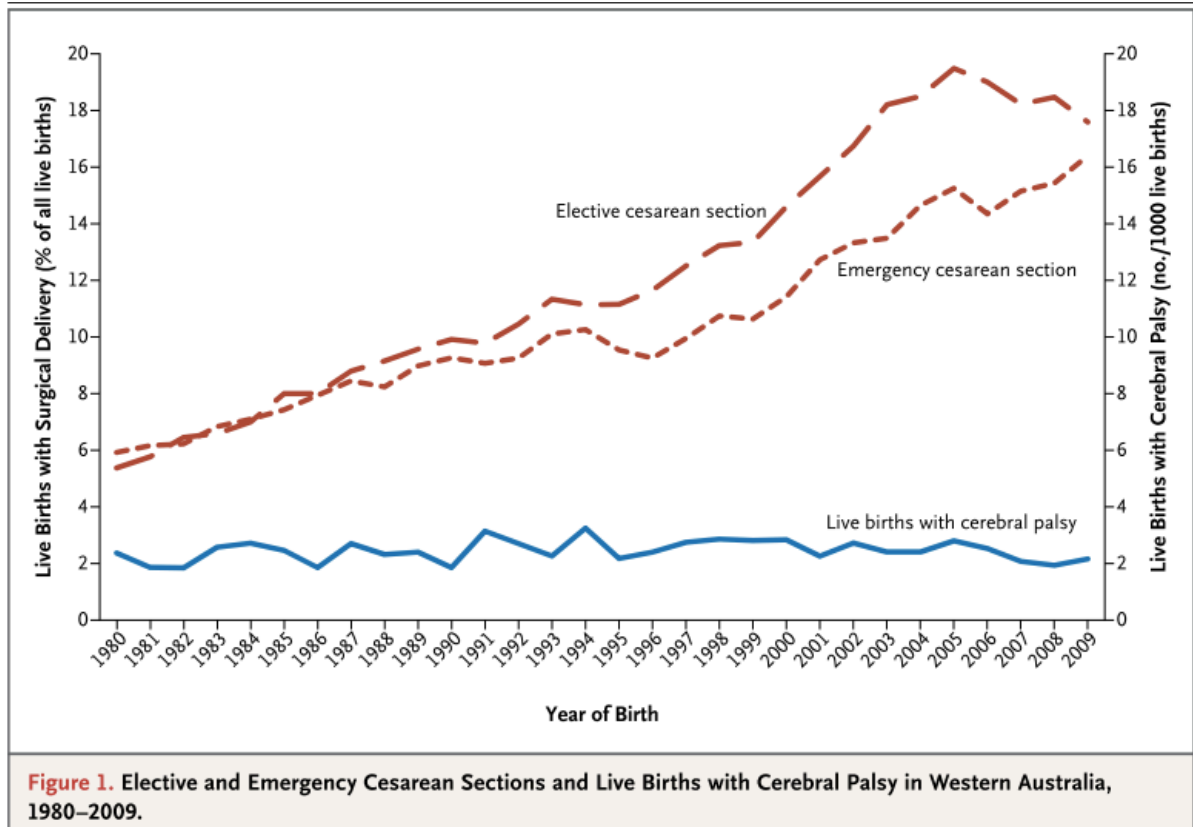


Figura 3. Cesarianas eletivas e de emergência e os nascidos vivos com paralisia cerebral na Austrália, 1980-2009. Retirado de Nelson, K e Blair, E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term(17).

3.1 Encefalopatia neonatal: causas pré-natais versus intraparto

A maioria dos casos de encefalopatia neonatal parece associada a fatores antenatais(20). Em 1998, o estudo de caso-controle Western Austrália mostrou que muitos casos de encefalopatia neonatal não resultam em paralisia cerebral, e que a incidência de encefalopatia neonatal atribuível à evento intraparto, na ausência de qualquer outra anormalidade pré-concepcional ou antenatal, é estimada em aproximadamente 1,5 por 10.000 crianças(21).

Fatores de risco maternos para encefalopatia neonatal incluem: condição de vulnerabilidade social, doença tireoidiana, história pessoal de epilepsia ou doenças neurológicas e afecções obstétricas como pré-eclâmpsia, pós-datismo e anormalidades placentárias(22)(4). Os fatores de risco fetais elencados, são restrição de crescimento intrauterino e predisposição genética (7).

Eventos intraparto podem contribuir para o mau desfecho neurológico neonatal, principalmente em fetos predispostos por condições pré-existentes(23). Quando o parto se associa à encefalopatia neonatal, na maior parte das vezes, ocorreu evento sentinela intraparto agudo como ruptura uterina, prolapso de cordão umbilical, descolamento prematuro de placenta, e, mais raramente, nó verdadeiro apertado e circular apertada de cordão(24). Condições outras incluem, eventos inflamatórios como corioamnionite (por vezes subclínica), cesárea de emergência e ocorrência de distocia de ombro(25).A tabela 1 resume os principais fatores de risco:

Fatores de risco	Odds ratio (IC 95%)
Pré-concepcionais	
Tratamento para infertilidade	4,43 (1,12 – 17,60)
História familiar de doença neurológica	2,73 (1,16 – 6,41)
História familiar de convulsões	2,55 (1,31 – 4,04)
Perinatais	
Restrição de crescimento intrauterino (< percentil 3 para idade gestacional)	38,23 (9,44 - 154,79)
Restrição de crescimento intrauterino (percentil entre 3 e 9 para idade gestacional)	4,37 (1,43 – 13,38)
Doença tireoidiana materna	9,7 (1,97 – 47,91)
Pré-eclâmpsia com sinais de gravidade	6,3 (2,25 – 17,62)
Hemorragia anteparto moderada a grave	3,57 (1,30 – 13,38)
Doença viral	2,97 (1,52 – 5,80)
Anormalidades placentárias	2,07 (1,15 – 3,73)
Intraparto	
Evento sentinela	4,44 (1,30 – 15,22)
Apresentação occipito-posterior	4,29 (1,79 – 10,54)

Hipertermia intraparto	3,86 (1,44 – 10,12)
Parto instrumentado	2,34 (1,16 – 4,70)
Cesariana de emergência	2,17 (1,01 – 4,64)

Tabela 1: Fatores de risco para encefalopatia neonatal

Adaptado de Badawi N et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study, Badawi N et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the western Australian case-control study(26) e Martinez-Biarge, M et al. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy(25).

Portanto, para determinar que a encefalopatia neonatal originou-se em insulto intraparto, decorrente de hipóxia/isquemia, deve-se observar os seguintes critérios de consenso(9):

- Acidose metabólica demonstrada por gasometria de cordão umbilical com pH menor que sete e excesso de bases menor que menos doze;
- Encefalopatia precoce moderada a grave;
- Paralisia cerebral do tipo espástica quadriplégica ou discinética;
- Exclusão de outras causas conhecidas, como desordens genéticas ou trombóticas, infecções, febre intraparto, hemorragia, prematuridade, restrição de crescimento fetal, complicações de gestação múltipla, circular apertada de cordão umbilical.

Ainda, para caracterizar que o evento se deve a acontecimento ocorrido precisamente no momento da assistência ao parto, a maior parte dos seguintes cinco critérios devem ser atendidos(27)(28):

- Evento sentinela capaz de causar hipóxia como descolamento prematuro de placenta, prolapso de cordão umbilical, ruptura uterina, hemorragia importante;
- Bradicardia fetal sustentada a partir do evento sentinela;
- Score de APGAR menor que 5 no quinto minuto;
- Sinais de falência multissistêmica do RN;
- Aparecimento em, no máximo 5 dias, de sinais de edema e hemorragia intracraniana em exames de imagem.

Dessa maneira, estima-se que a encefalopatia hipóxico isquêmica intraparto seja responsável por apenas 3% a 13% dos casos de paralisia cerebral congênita(2), sendo que o diagnóstico de asfixia perinatal não pode ser firmado apenas por critérios clínicos, como o escore de APGAR, que pode incluir outras causas que não um evento hipóxico(29). As vias patofisiológicas de desenvolvimento de paralisia cerebral, bem como a relação com o momento de insulto hipóxico isquêmico intraparto são evidenciadas na Figura 4.

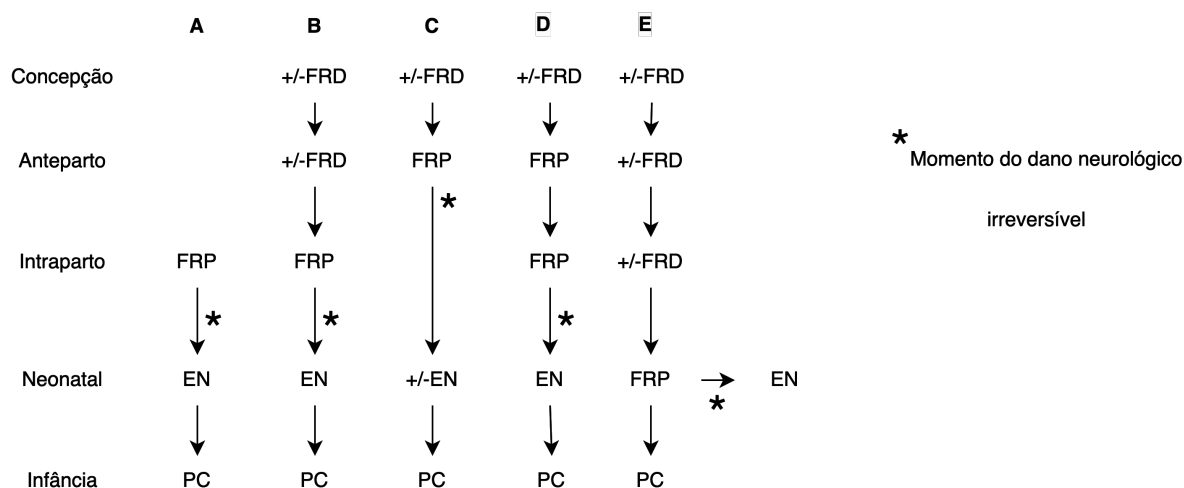


Figura 4. Causas antenatais e perinatais de paralisia cerebral em neonatos a termo.

FRP: fator de risco proximal; FRD: fator de risco distante do momento do dano agudo; EN: encefalopatia neonatal; PC: paralisia cerebral. A: Dano intraparto devido a fator de risco com ocorrência próxima (evento agudo sentinela intraparto, corioamnionite, transfusão feto-fetal); B: Dano neurológico decorrente de fatores proximais e mais distantes do nascimento (comorbidades maternas, causas genéticas, anormalidades placentárias); C: Dano neurológico ocorreu durante o pré-natal e longe do nascimento, encefalopatia neonatal pode ou não se manifestar; D: dano relacionado a múltiplos fatores antenatais e intraparto; E: Fatores de risco pré-natais predispõe a dano neurológico por fator ocorrido intraparto. Adaptado de: *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy Task Force*(9).

Em estudo de coorte com 14.896 recém-nascidos, 281 foram diagnosticados com encefalopatia hipóxica isquêmica neonatal, sendo que a maioria apresentava algum fator de risco conhecido para o desfecho. Nessa coorte, a probabilidade de ocorrência de EN na ausência de fatores de risco se mostrou extremamente baixa (1% dos casos). Ainda, nos casos em que causa intraparto pode ser atribuída, se faz necessário detecção de melhores fatores preditores modificáveis(31). Como exemplo tem-se a cardiocardiografia, ferramenta clínica utilizada no manejo obstétrico anteparto, que isoladamente não tem sido demonstrada como boa preditora na detecção de asfixia(32)(33).

Dessa forma, é importante a busca por melhores marcadores para detecção de risco de dano isquêmico na assistência obstétrica e no cuidado pós-natal.

3.2 Indicadores clínicos, laboratoriais e de imagem de encefalopatia hipóxica-isquêmica

O dano hipóxica-isquêmico leva ao acúmulo de radicais livres de oxigênio, dano mitocondrial, acúmulo de glutamato extracelular e ativação de receptores, o que gera uma cascata deletéria de eventos resultantes em morte neuronal(34). Contudo, diferentes áreas cerebrais são suscetíveis ao dano de diferentes formas, de acordo com o estágio de desenvolvimento, e as consequências da lesão são imprevisíveis(35). Quando o dano isquêmico está presente, o melhor indicador de acidemia fetal, associado ao desenvolvimento neurológico a longo prazo, é a gasometria do sangue fetal coletado do cordão umbilical(36). Trata-se de método mais objetivo de avaliação e com associação com encefalopatia, convulsões, hemorragia intraventricular, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, óbito fetal(7) e disfunção respiratória precoce (39). Piores desfechos são principalmente observados quando o valor de ponto de corte utilizado para o pH é menor que sete(37). Em metanálise de 2010, com 481.753 neonatos, pH baixo ao nascimento conferiu dezessete vezes maior chance de óbito neonatal, o que justifica sua aplicação como importante medida para desfecho neonatal(7). Ainda, os piores desfechos correlacionam-se a redução progressiva do valor de pH encontrado(38).

Além do diagnóstico de evento hipóxica isquêmico, a acidemia vista na gasometria, é critério para instituição de protocolo de hipotermia terapêutica, importante ferramenta para neuroproteção fetal, redução de mortalidade e morbidade(40)(41). Para RNs com $\text{pH} < 7$, o prognóstico de acometimento neurológico também se mostra diferente: causas exclusivamente

intraparto geram encefalopatia com maior plasticidade e recuperação funcional em seguimento de 12 meses(42). Já quando o pH menor que sete está associado a presença de mecônio, baixo peso ao nascimento, hiper ou hipoenovelamento de cordão umbilical ou descolamento prematuro de placenta, o risco de encefalopatia neonatal, convulsões, hemorragia intraventricular ou óbito neonatal aumenta consideravelmente(43).

Contudo, o valor prognóstico da gasometria de cordão umbilical ainda não está estabelecido devido à baixa qualidade de estudos primários individuais e curto tempo de seguimento pós-natal(12). Já a variabilidade do tempo de clampeamento em até 10 minutos do nascimento parece não afetar significativamente os valores de pH e EB(9). A estratégia de coleta universal do exame após o nascimento ainda não é rotina e estudos sobre seu benefício têm resultados controversos. Em coorte sueca com 155.235 nascimentos, a coleta de gasometria de todos os recém-nascidos reduziu o risco de perda das amostras nos partos de alto risco para asfixia neonatal. A ausência da gasometria nos casos de coleta seletiva dificultou decisões terapêuticas e prejudicou o diagnóstico da gravidade do acometimento dos pacientes(44). O seu valor como teste de rastreio foi avaliado por Vesoulis et al, em que um valor de $\text{pH} \leq 7,10$ na gasometria de cordão umbilical teve sensibilidade de 37,6% e especificidade de 99,8% para detecção de encefalopatia hipóxico-isquêmica(45). Avaliação conjunta de escore clínico e laboratorial o seu desempenho como teste de rastreio não foi descrito na literatura revisada.

Em relação a avaliação clínica pediátrica no momento do nascimento, o escore de APGAR é uma das ferramentas utilizadas(46). Ele foi desenvolvido pela médica anestesiolegista Dra. Virginia Apgar em 1952, para diagnóstico de condição clínica neonatal no primeiro minuto de vida. O escore compreende cinco critérios: 1- cor, 2- frequência cardíaca, 3-reflexos, 4- tônus muscular e 5- respiração, cada um podendo pontuar 0, 1 ou 2(47). Seu resultado prevê a instituição de medidas de ressuscitação e suporte e constitui importante ferramenta clínica para tomada de decisão pediátrica(48). Contudo, existem diversas situações clínicas que alteram sua pontuação. Como exemplo, anestesia ou sedação materna, malformações congênitas, idade gestacional, trauma, infecções ou variedade interobservador(49).

Quando comparados no acometimento neonatal e na morbidade perinatal, escore de APGAR e gasometria de cordão têm resultados controversos(50). A maioria dos estudos demonstra que

combinados, um baixo escore de APGAR e uma gasometria com acidose, associam-se a desfechos neonatais piores, com maior mortalidade e maior dano neurológico(29). Dados de 513.135 neonatos nascidos na Alemanha demonstraram que escores de APGAR no primeiro, quinto e décimo minuto foram superiores à acidemia aferida por gasometria, para prever mortalidade (51). Contudo, o estudo salienta que a coleta de gasometria não era rotineira e não descreve o tempo de coleta, nem avalia outras causas de mortalidade neonatal, que não a asfixia perinatal. Em outro estudo de coorte retrospectiva, com 151.891 nascimentos, o escore de APGAR também foi superior na predição da mortalidade neonatal em 28 dias à gasometria de cordão. Entretanto, não foram avaliadas diferenças no desfecho neurológico, 6.264 RNs não possuíam registro de pH e excesso de bases ao nascimento e o grupo de RNs com baixo APGAR era pequeno, com 178 pacientes(48). Ainda, se analisada a associação entre escores baixos de APGAR e presença de acidose em gasometria de cordão umbilical, verifica-se que a minoria dos casos mostra pH menor que sete ou excesso de bases menor que menos doze(30). Esse achado parece demonstrar que o escore de APGAR isolado não reflete acuradamente asfixia neonatal(36). Como já foi dito, determinados elementos do índice de APGAR são parcialmente dependentes da maturidade fisiológica do recém-nascido, sendo possível que um recém-nascido prematuro saudável receba uma pontuação baixa apenas em razão de sua imaturidade(50). Já quando o escore de APGAR é maior ou igual a cinco no quinto minuto, mas há acidemia na gasometria do sangue fetal de cordão umbilical, os RNS apresentam maior risco de desconforto respiratório, sepse e necessidade de internação em UTI neonatal(52). Presença de acidose na gasometria, mesmo em cesarianas eletivas, determinou risco composto de desfechos adversos como óbito, encefalopatia neonatal, desconforto respiratório, necessidade de ventilação assistida e convulsões(RR 2,95; IC 95%, 2,03-4,12)(53). E quando APGAR e gasometria estão dentro dos parâmetros de referência da normalidade, a probabilidade de desfecho desfavorável é pequena(20).

Achados de imagem obtidos após alguns dias de vida são ferramentas tardias no diagnóstico da EN. Seu uso está mais relacionado a avaliação de causalidade e valor prognóstico para o RN. Alguns achados de neuroimagem sugerem etiologia hipóxico isquêmica: lesão em tálamo e putâmen, região parassagital de córtex cerebral e substância branca subcortical(54). Outros achados afastam etiologia hipóxica como causa de encefalopatia. São eles: infarto arterial focal, infarto venoso, hemorragia intraparenquimatosa ou intraventricular isolada, *kernicterus*

e padrões de lesão metabólica. Presença de encefalomalácia sugere dano crônico e malformações congênitas podem esclarecer alterações de neurodesenvolvimento(55). Contudo, a realização de ressonância magnética de crânio não está facilmente acessível e deve ser realizada mais tardiamente (entre o quarto e sétimo dia de vida do RN). Além disso, o transporte e monitorização do RN para o exame de ressonância exige cuidado especializado que pode não estar disponível(56). Desta forma, um exame mais simples de ser realizado é ecografia de crânio. Trata-se de instrumento menos sensível, mas capaz de evidenciar evento hemorrágico que necessite de rápida intervenção cirúrgica(57).

Dano bilateral do tálamo e gânglios basais nas primeiras semanas pós-parto, presente no exame de imagem, confere pior prognóstico neurológico. Lesões distais em territórios vasculares corticais foram associadas a déficits cognitivos, motores e de linguagem a longo prazo, mesmo em pacientes sem diagnóstico de paralisia cerebral. Essas lesões não estão associadas necessariamente a piores desfechos em curto prazo(58).

3.3 Achados placentários

A análise histológica placentária pode fornecer informações sobre o ambiente intrauterino e sobre as respostas fetais a situações patológicas(59). O estudo da placenta pode esclarecer a patogênese de alguns desfechos adversos, tanto de acontecimentos agudos, quanto crônicos, e pode orientar o diagnóstico e tratamento de RNs doentes, além de poder auxiliar na determinação do prognóstico de novas gestações(60)(61)(24). Aparentemente, a placenta ainda pode participar da formação e desenvolvimento cerebral fetal nas etapas de organogênese(62). RNs com baixo escore de APGAR e sem acidemia fetal, podem ter diagnóstico mais preciso após estudo histológico placentário. Wong, L e Maclennan em 2011 avaliaram as placentas de gestações com mau desfecho neonatal e a maioria mostrava achados patológicos(29). Os achados mais frequentes incluíam corioamnionite, funisite e deciduíte, sem repercussão clínica materna. Na sequência, achados de trombose vascular fetal e arteriopatas. Esses resultados se repetem em outros estudos e é crescente a importância da análise histológica placentária nos casos de RNs deprimidos ao nascimento(59).

Quando a acidemia está presente, com pH menor que sete na gasometria de cordão umbilical, achados como edema viloso difuso, aumento de nós sinciciais e alterações de desenvolvimento viloso, já foram observadas em gestações de baixo risco. O edema pode

refletir estase venosa decorrente de alterações na frequência cardíaca fetal intraparto, enquanto os nós sinciciais e alterações vilosas refletem achados de hipóxia crônica. Esse quadro de isquemia crônica pode não ter gerado repercussão durante a gestação, mas pode gerar menor capacidade de enfrentamento ao parto nesses fetos(9).

Na análise de 125 casos levados à Justiça por alegação de negligência obstétrica em RNs com encefalopatia hipóxico-isquêmica, paralisia cerebral ou outro dano neurológico importante, acima de 36 semanas ao nascimento, comparados a controles, a análise histológica placentária foi importante. Quatro achados patológicos foram os mais importantes: vasculopatia trombótica fetal, vilite de origem desconhecida com vasculopatia fetal obliterativa, corioamnionite com vasculite fetal grave e necrose vascular associada a mecônio. Cinquenta e um por cento dos casos apresentaram esses achados, comparados a 10% do grupo controle. Entre os RNs com paralisia cerebral, diagnóstico patológico placentário foi encontrado em 52%(60). Os achados da placenta não tiveram relação com escore de APGAR ou gasometria de cordão umbilical, demonstrando que a causa provável do dano neurológico nesses casos não teve relação com eventos intraparto ou dano hipóxico-isquêmico(63).

3.4 Tratamento e prognóstico

A gravidade da encefalopatia neonatal é acessada por meio do escore clínico de Sarnat (9). Casos moderados a graves preenchem critério para medidas adicionais de cuidado. O tratamento de RNs com suspeita de encefalopatia, consiste em atendimento adequado na sala de parto com reanimação neonatal efetiva e rápida(64). No período pós-natal devem seguir cuidados com a ventilação, perfusão, distúrbios metabólicos, distúrbios hidroeletrólíticos e o controle das crises convulsivas(65).

Atualmente, a estratégia neuroprotetora neonatal mais empregada é a hipotermia terapêutica corporal total ou seletiva da cabeça (66). A HT tende a suprimir a cascata de dano cerebral, mas não há evidência de reparo de dano já estabelecido(9). A temperatura de resfriamento deve ser entre 33 e 34°C; temperaturas inferiores a 32°C são menos neuroprotetoras e abaixo de 30°C foram observados efeitos adversos sistêmicos graves. De um modo geral, a hipotermia terapêutica deve ter início dentro das primeiras 6 horas após o nascimento, a conhecida janela terapêutica da agressão hipóxico-isquêmica(67). Porém novos estudos sugerem que o início mais

tardio da hipotermia terapêutica, em até 24 horas após o insulto cerebral, tem chance de ser efetiva, com 76% de chance de alguma redução na mortalidade e melhora de sequelas aos 18 e 22 meses (68).

O prognóstico da encefalopatia neonatal é variável e depende da gravidade do evento hipóxico-isquêmico e da causa subjacente, apesar de muitas vezes não ser possível o estabelecimento de uma causa definida. Quanto mais tarde inicia a respiração espontânea do RN e quanto mais precoce iniciam as crises convulsivas, maior a probabilidade de desenvolver sequelas neurológicas futuras(69). Aproximadamente 23% das crianças que tiveram EN apresentam atraso no desenvolvimento e têm 1,5 a 2,5 vezes mais *déficits* em áreas específicas como, locomotora, social, audição e fala. Há mais testes de quociente de inteligência (QI) < 80 aos oito anos de idade de recém-nascidos ressuscitados e com diagnóstico de encefalopatia neonatal após as 36 semanas de gestação (70), o que demonstra a importância do seguimento dos RNs acometidos. Existem diversos instrumentos de avaliação de desenvolvimento infantil utilizados para estimar atraso no neurodesenvolvimento(71)(72). Quando aplicados, instrumentos de rastreio como o questionário *Parents' Evaluation of Developmental Status* (PEDS)(73) ou *Ages & Stages Questionnaires*, também observam piores resultados no aprendizado, linguagem e memória, aumento nos casos de autismo, entre outros achados (16).

O objetivo do presente estudo foi avaliar de forma detalhada os fatores associados a desfecho pós-natal adverso em uma população de recém-nascidos com mais de 35 semanas de idade gestacional, peso>2500g e sem malformações ou gemelaridade. Analisamos ainda os marcadores presentes ao nascimento e o risco relativo de morbimortalidade. Utilizamos tais marcadores como teste de rastreio para detecção de encefalopatia hipóxico-isquêmica ou morbidade neurológica e comparamos sua capacidade com o padrão ouro de imagem de ressonância magnética de crânio. Descrevemos ainda a redução de risco de desfecho adverso associada ao estabelecimento de hipotermia terapêutica.

JUSTIFICATIVA

A incidência de RNs com paralisia cerebral manteve-se estável mundialmente ao longo do tempo, apesar dos avanços na assistência obstétrica e pré-natal e do aumento substancial na taxa de cesarianas. Torna-se imprescindível avaliar a assistência ao nascimento de conceptos com desfecho pós-natal desfavorável, afim de identificar fatores prognósticos mutáveis e/ou propor diferentes estratégias de redução de dano e necessidade de internação em UTI neonatal. De mesma forma, torna-se imperioso avaliar os instrumentos já utilizados ao nascimento como gasometria de cordão umbilical, escore de APGAR e história de evento sentinela periparto como preditores de desenvolvimento pós-natal.

HIPÓTESES

Hipótese nula

Marcadores clínico laboratoriais no momento do nascimento: escore de APGAR no quinto minuto, história de evento sentinela intraparto e gasometria de cordão umbilical não estão associados a desfecho pós-natal adverso.

Hipótese alternativa

Marcadores clínico laboratoriais no momento do nascimento: escore de APGAR no quinto minuto, história de evento sentinela intraparto e gasometria de cordão umbilical estão associados a desfechos pós-natais adversos.

OBJETIVOS

Principal

Investigar associação de marcadores presentes ao nascimento: escore de APGAR no quinto minuto, história de evento sentinela intraparto e gasometria de cordão umbilical, com desfechos pós-natais adversos (necessidade de intubação oro traqueal, hipotermia terapêutica, sepse, parada cardiorrespiratória, convulsões, hemorragia intraventricular, encefalopatia hipóxico isquêmica, internação em UTI, óbito, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, necessidade de escola especial infantil e preocupação dos pais).

Secundários

Descrever a capacidade do escore de APGAR no quinto minuto e da gasometria de cordão umbilical de forma isolada e conjunta como testes para rastreio de encefalopatia hipóxico isquêmica ao nascimento ou morbidade neurológica.

Avaliar os achados placentários encontrados na população estudada.

Analisar o efeito da hipotermia terapêutica sobre os desfechos pós-natais avaliados.

REFERÊNCIAS

1. Dani C, Bresci C, Berti E, Lori S, Di Tommaso MR, Pratesi S. Short term outcome of term newborns with unexpected umbilical cord arterial pH between 7.000 and 7.100. *Early Hum Dev.* 2013;89(12):1037–40.
2. Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, Vincer M, Baskett TF, Woolcott CG. Incidence, Intrapartum Risk Factors, and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among Infants Born at 35 Weeks Gestation or More. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC.* 2020 Dec;42(12):1489–97.
3. Joyce NM, Tully E, Kirkham C, Dicker P, Breathnach FM. Perinatal mortality or severe neonatal encephalopathy among normally formed singleton pregnancies according to obstetric risk status:” is low risk the new high risk?” A population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;228:71–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.010>
4. Barrois M, Patkai J, Delorme P, Chollat C, Goffinet F, Le Ray C. Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:69–74.
5. Lee JH, Jung J, Park H, Kim SY, Kwon DY, Choi SJ, et al. Umbilical cord arterial blood gas analysis in term singleton pregnancies: A retrospective analysis over 11 years. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):293–304.
6. Ahmadpour-Kacho M, Zahedpasha Y, Hagshenas M, Akbarian Rad Z, Sadat Nasseri B, Bijani A. Short Term Outcome of Neonates Born With Abnormal Umbilical Cord Arterial Blood Gases. *Iran J Pediatr.* 2015 Jun;25(3):e174.
7. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340(7756):1121.
8. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):824–31.
9. Gynecologists AC of O and. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. Vol. 34, *Postgraduate Obstetrics & Gynecology.* 2019. 6 p.

10. Georgieva A, Moulden M, Redman CWG. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: The EveREst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;168(2):155–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.003>
11. Dain C, Roze J-C, Olivier M, Bossard M, Praud M, Flamant C. Neurodevelopmental outcome at 24 months of healthy infants at birth with an umbilical artery blood pH ≤ 7 and/or hyperlactacidemia ≥ 7 mmol/L. *Birth*. 2021 Jun;48(2):178–85.
12. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896–901.
13. MacLennan AH, Thompson SC, Gez J. Cerebral palsy: Causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(6):779–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.034>
14. Fonseca, L. F.; Xavier, C. C.; Pianetti G. *Compêndio de neurologia infantil*. 2 ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011. 669–679 p.
15. Saude M Da. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Paralisia Cerebral Diretrizes de Atenção à Pessoa com Paralisia Cerebral. Ministério da Saúde. 2013;8–30; 49.
16. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2005 May;47(5):293–8.
17. Nelson KB, Blair E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term. *N Engl J Med*. 2015 Sep;373(10):946–53.
18. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878–86.
19. Callaghan MO, MacLennan A. Cesarean Delivery : Review Cesarean Delivery and Cerebral Palsy A Systematic Review and Meta-analysis. 2013;122(6):1169–75.
20. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361(9359):736–42.
21. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *Br Med J*. 1998;317(7172):1549–53.

22. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):576–82.
23. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med*. 1986 Jul;315(2):81–6.
24. Nikkels PGJ, Evers ACC, Schuit E, Brouwers HAA, Bruinse HW, Bont L, et al. Placenta Pathology From Term Born Neonates With Normal or Adverse Outcome. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(2):121–30.
25. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;132(4).
26. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *Bmj*. 1998;317(7172):1554–8.
27. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):628–36.
28. Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Application of criteria developed by the task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol*. 2011;118(4):824–30.
29. Wong L, MacLennan AH. Gathering the evidence: Cord gases and placental histology for births with low Apgar scores. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2011;51(1):17–21.
30. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the newborn: Evaluating the accuracy of ICD coding, clinical diagnosis and reimbursement: Observational study at a swiss tertiary care center on routinely collected health data from 2012-2015. Vol. 12, *PLoS ONE*. 2017. 1–31 p.
31. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):1–8.
32. Brock POLNASZEK, MD1, Julia D. LÓPEZ, PhD, MPH, LCSW1, Mr. Reece CLARK, BS1, Nandini RAGHURAMAN, MD, MS1, George A. MACONES, MD, MSCE2, Alison G. CAHILL, MD M. Marked variability in intrapartum electronic fetal heart rate patterns: Association with neonatal morbidity and abnormal arterial cord gas Brock. *J Perinatol*. 2020;176(1):139–48.

33. Arulkumaran S, Chua S. Cardiotocograph in labour. *Curr Obstet Gynaecol*. 1996;6(4):182–8.
34. Locci E, Bazzano G, Demontis R, Chighine A, Fanos V, Aloj E. Exploring Perinatal Asphyxia by Metabolomics. 2020;1–19.
35. MA H. Hypoxic ischemic injury in neonatal brain: involvement of a novel neuronal molecule in neuronal cell death and potential target for neuroprotection. *Int J DevNeurosci* 2008;2693-101. 2008;23(1):1–7.
36. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Molloy PM, Gu W, Stirrat GM, et al. Do Apgar Scores Indicate Asphyxia? *Lancet*. 1982;319(8270):494–6.
37. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol*. 1991 Dec;78(6):1103–7.
38. C.J. Holcroft, F.B. Askin, A. Patra, M.C. Allen KJB and EMG. Are Histopathologic Chorioamnionitis and Funisitis Associated with Metabolic Acidosis in the Preterm Fetus? *Am J Obstet Gynecol* 2005. 2005;25(3):133.
39. Bernardo G De, Santis R De, Giordano M, Sordino D, Buonocore G. Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score. 2020;8:1–6.
40. Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, De Oliveira GPF, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955–61.
41. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi D V., Bose CL, Clark RH, et al. Hypothermia and Other Treatment Options for Neonatal Encephalopathy: An Executive Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *Nih* [Internet]. 2012;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
42. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):906–14.
43. Ebbing C, Rasmussen S, Kessler J, Moster D. Association of placental and umbilical cord characteristics with cerebral palsy: a national cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;(July 2022):224–30.
44. Ahlberg M, Elvander C, Johansson S, Cnattingius S, Stephansson O. A policy of

- routine umbilical cord blood gas analysis decreased missing samples from high-risk births. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2017;106(1):43–8.
45. Vesoulis ZA, Liao SM, Rao R, Trivedi SB, Cahill AG, Mathur AM. Re-examining the arterial cord blood gas pH screening criteria in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(4):F377–82.
 46. Obstetric C on, And NAA of P on F. The APGAR Score. *Obs Gynecol*. 2015;126:e52–5.(644).
 47. Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PLoS One*. 2015;10(3):1–9.
 48. BRIAN M. C ASEY , M.D., DONALD D. MCINTIRE , P H .D., AND KENNETH J. L EVENOMDA. THE CONTINUING VALUE OF THE APGAR SCORE FOR THE ASSESSMENT OF NEWBORN INFANTS. 2001;344(7):467–71.
 49. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(3):737–45.
 50. Tavares VB, E Souza J de S, Affonso MV de G, Da Rocha ES, Rodrigues LFG, da Costa Moraes L de F, et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022;22(1):560. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03592-9>
 51. Heller G, Schnell RR, Misselwitz B, Schmidt S. [Umbilical blood pH, Apgar scores, and early neonatal mortality]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2003;207(3):84–9.
 52. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):486.e1-486.e6.
 53. Bligard KH, Cameo T, McCallum KN, Rubin A, Rimsza RR, Cahill AG, et al. The association of fetal acidemia with adverse neonatal outcomes at time of scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):265.e1-265.e8.
 54. Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, Chew ATM, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: Antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(5):799–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.054>
 55. Massaro AN. MRI for neurodevelopmental prognostication in the high-risk term infant. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(2):159–67. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.01.009>

56. Yvonne Wu, MD M. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. *Uptodate*. 2013;1–33.
57. Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, Pfister RH, Nelson KB, Kenny MJ, et al. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1508-17.
58. Repository ZO. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy Title : Department of Neonatology and Intensive Care , University Children ' s Hospital Zurich ,. 2013;163:454–9.
59. Bailey EJ, Frolova AI, López JD, Raghuraman N, Macones GA, Cahill AG. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term. *Am J Perinatol*. 2021;38:E155–61.
60. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):452–7.
61. Avagliano L, Locatelli A, Danti L, Felis S, Mecacci F, Bulfamante G Pietro. Placental histology in clinically unexpected severe fetal acidemia at term. *Early Hum Dev*. 2015;91(5):339–43.
62. Bonnin A, Levitt P. Placental Source for 5-HT that Tunes Fetal Brain Development. *Neuropsychopharmacology*. 2011;
63. Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):261–8.
64. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: Early prognostic variables. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2005;94(7):890–5.
65. Wall SN, Lee ACC, Carlo W, Goldenberg R, Niermeyer S, Darmstadt GL, et al. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle-income countries-what works? *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):395–407.
66. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S78-83.
67. Procianoy RS, Silveira RC. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. *Pediatr Crit care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2012 Mar;13(2):183–7.
68. Abbot R. Laptook, MD; Seetha Shankaran, MD; Jon E. Tyson, MD, MPH; Breda

- Munoz, PhD; Edward F. Bell, MD; Ronald N. Goldberg, MD; Nehal A. Parikh, DO M. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
69. Shevell MI, Majnemer A, Miller SP. Neonatal neurologic prognostication: The asphyxiated term newborn. *Pediatr Neurol*. 1999;21(5):776–84.
 70. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009 May;373(9675):1615–22.
 71. Noer C, Halpern R. The pediatrician and the promotion of child development: optimizing the assessment. *Residência Pediátrica*. 2018;8(3):156–62.
 72. Sheldrick RC, Marakovitz S, Garfinkel D, Carter AS, Perrin EC. Comparative Accuracy of Developmental Screening Questionnaires. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr;174(4):366–74.
 73. Limbos MM, Joyce DP. Comparison of the ASQ and PEDS in screening for developmental delay in children presenting for primary care. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(7):499–511.
 74. di Pasquo E, Commare A, Masturzo B, Paolucci S, Cromi A, Montersino B, et al. Short-term morbidity and types of intrapartum hypoxia in the newborn with metabolic acidaemia: a retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(11):1916–25.
 75. Zhang S, Li B, Zhang X, Zhu C, Wang X. Birth Asphyxia Is Associated With Increased Risk of Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11(July):1–8.
 76. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clin Biomed Res*. 2021;247–53.
 77. MedCalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator. [Internet]. Available from: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php
 78. Tsuchida T, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami C, Kawakami K, Ito S. A prospective cohort study of the association between the Apgar score and developmental status at 3 years of age: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Eur J Pediatr*.

2022 Feb;181(2):661–9.

79. Gonen N, Gluck O, Zussman NM, Bar J, Kovo M, Weiner E. The role of umbilical cord gas studies in the prediction of adverse neonatal outcomes in scheduled nonlaboring term singleton cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019 May;1(2):119–27.
80. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin-Nun A, Grisaru-Granovsky S. Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Feb;303(2):409–17.
81. Lee ACC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74(SUPPL. 1):50–72.
82. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696–705.

ARTIGO EM INGLÊS**Prognostic factors at birth for neonatal and early childhood neurodevelopment: a retrospective cohort study**

Marins, LR¹; Medeiros, BM²; Pedrotti, MT², Martins-Costa, SHA¹; Ramos, JGL¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

²Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author: Lina Rigodanzo Marins, Department of Obstetrics and Gynecology - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 11º andar, sala 1125, CEP 90035-903 - Porto Alegre, RS, Brazil, linarigodanzo@gmail.com, +55 51983311704
ORCID: 0000-0003-2794-1735

Running title: Early Prognostic Factors for Neurodevelopment

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prognostic value of intrapartum markers for predicting neonatal and childhood neurodevelopment.

Design: Retrospective cohort.

Setting: Brazilian tertiary hospital, 2011-2019.

Population: 479 infants born at ≥ 35 weeks gestation and weighting ≥ 2500 g.

Methods: Data was collected from cord blood gas analysis(CBGA), placental histology and clinical outcomes records. Neurodevelopment in early childhood was assessed by phone calls.

Main Outcome Measures: Combination of neurological adverse conditions: neonatal encephalopathy, seizures within 24 hours of birth, intraventricular hemorrhage, neurodevelopmental impairment and special educational needs.

Results: A combination of Apgar < 5 in the fifth minute and abnormal CBGA (pH < 7.0 or BE < 12 mmol/L) is the most specific and accurate screening test to predict adverse neurological outcomes at birth, with specificity of 97.5% and accuracy of 96.9%. Isolated Apgar < 5 in the fifth minute is associated with increased risk of intensive care unit admission (RR 1.7; 95%CI 1.1-2.6), need of endotracheal intubation (RR 2.8; 95%CI 1.4-5.4) and development of late onset sepsis (RR 8.5; 95%CI 1.1-65.6). Altered CBGA alone is more associated with seizures (RR 8.2; 95%CI 1.7-38.9), composite neurological morbidity (RR 3.3; 95%CI 1.4-7.7), special educational needs (RR 5.5; 95%CI 1.4-21.5).

Conclusions: The combination of lower Apgar score and altered CBGA is more accurate as a screening tool to predict adverse neurological outcomes when compared with variables alone.

Funding: none.

Keywords: neonatal encephalopathy, placenta, Apgar score, cord blood gas analysis, neurodevelopment

FUNDING

There is no funding.

INTRODUCTION

Neonatal encephalopathy (NE) is a clinical syndrome of abnormal neurological function in a neonate at or beyond 35 weeks gestation(1). It can be associated with an acute intrapartum event that leads to hypoxic ischemic injury with different prognosis(2). However, in order to better elucidate whether neurologic injury happened solely due to delivery factors, a task force on Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome was published(3). Initial criteria of causality includes APGAR below 5 at fifth minute and altered cord blood gas analysis (pH <7.0 and base excess below 12 mmol/L)(4). Other criteria include neuroimaging findings, history of sentinel events during or right before delivery, later development of seizures or neurological abnormalities and exclusion of confounding factors(5). Placental histological analysis can also be included in this multimodal approach to elucidate probable cause and time of neonatal injury(6).

Nevertheless, even in presence of identifiable hypoxic ischemic injury, neurological outcomes vary widely: from normality to cerebral palsy (CP)(7). Term and late-preterm infants makeup at least 60% of all cases of CP and term cerebral palsy rates have remained remarkably stable around the developed world and over time(8). Appropriate neonatal care with therapeutic hypothermia, correct ventilatory support and management of complications appears to improve outcomes(1). Therefore, it is mandatory to correctly identify and keep close surveillance of neonates at risk(9). Criteria to start therapeutic hypothermia includes: evidence of perinatal asphyxia (cord blood gas analysis with pH <7 or BE <15 mmol/L, in the first hour of life, or a history of acute perinatal events or Apgar score of 5 or less, or need for ventilation for at least 10 minutes after birth) and evidence of moderate or severe encephalopathy diagnosed by Sarnat and Sarnat clinical stages.

This study aims to clarify the role of markers at delivery and their ability to predict postnatal outcomes. Henceforth, we hope to improve risk evaluation and optimize neonatal and infant neurological outcomes.

METHODS

Retrospective cohort of term or near-term neonates born at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. Neonates included were born from 2011 up to 2019. Patients with twin pregnancies, stillbirths, malformations diagnosis, aneuploidies, low birth weight, later genetic or metabolic disorders, diagnosis of meningitis during any time after hospital discharge up to phone call assessment were excluded.

Maternal charts information was reviewed at delivery: gestational age, placental histology analysis, maternal comorbidities, intrapartum events, mode of delivery and time to cord clamping.

Neonatal chart review included: birth weight, APGAR score in the fifth minute, cord blood gas analysis, register of neonatal death, admission in intensive care unit, cardiorespiratory arrest, need of airway support, presence of seizures, sepsis diagnosis, prescription of therapeutic hypothermia.

Imaging studies of neurological disturbances such as ultrasound or magnetic resonance were searched. Tests with intraventricular bleeding or hypoxic ischemic encephalopathy were reviewed.

Early childhood development was accessed by phone calls to parents at least two years after birth. Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS)[®] questionnaire was applied with adaptations. General surveillance questions regarding neurodevelopmental behavior and special schooling needs were recorded.

Groups

Patients were divided into groups according to APGAR score in the fifth minute, cord blood gas analysis and presence of an acute intrapartum event (placental abruption, umbilical cord prolapse, labor dystocia, fetal distress by sustained heart rate below 100bpm or maternal hypotension).

Outcomes

Outcomes were analyzed individually but also in composition. A composite of neurological adverse outcomes was proposed: diagnosis of neonatal encephalopathy, seizures within 24 hours of birth, intraventricular bleeding, neurodevelopmental impairment or child special educational needs.

Analysis

Power and sample size were calculated with PSS health(10). Data were analyzed using IBM SPSS 25.0® (SPSS, Chicago, IL, USA). Normal distribution was verified using the Shapiro-Wilk test. Normal data are shown as mean \pm standard deviation (SD), and non-normally distributed values are shown as medians (minimum and maximum value). Differences in frequencies between groups were compared using chi-squared statistics. In case of low cell count, differences in frequencies were compared using Yate's test. The significance level was set at $P < 0.05$, confidence interval (CI) of association test was 95%. Risk estimation was analyzed with risk ratio calculated with robust Poisson regression. Sensibility, specificity and accuracy of tests were calculated with MedCalc software(11).

Ethical approval

Ethical approval was given by the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* ethical committee. Parents informed consent was obtained in phone calls and a copy of written informed consent was sent after the interview.

RESULTS

33132 neonates were born at Hospital de Clínicas de Porto Alegre during study period. Overall, 479 patients were included, 122 histological placenta analysis were recorded and 178 parents answered phone call questionnaires. Population characteristics are described in Table 1. Over 70% were healthy mothers without any previous or ongoing comorbidities.

Table 1. Population characteristics		
Characteristics	Mean/median/%	Standard deviation/ Minimum/maximum/n
Gestational age at delivery	39.18 weeks	1.37 weeks

Table 1. Population characteristics		
Mode of delivery		
Vaginal	66.2%	
Cesarean	33.8%	
Newborn weight	3.336kg	442g
Maternal comorbidities		
Hypertensive and metabolic disorders	4.4%	
Maternal infection (HIV, toxoplasmosis, HCV)	9.2%	
Drug abuse	7.1%	
Social issues	0.8%	
Thrombosis	6.9%	
Healthy	71.6%	
Placental analysis	n=122	
Normal	93.7%	
Corioamnionites	41.8%	
Thrombotic findings	20.5%	
APGAR 5th minute	7	0/10
pH	7.01	0.11
Base excess	-13.56	4.69
Intrapartum acute event		
None	52.6%	
Difficult extraction	16.3%	
Fetal distress	17.1%	
Placental abruption	2.1%	
Maternal pathology	3.1%	

Table 1. Population characteristics		
Meconium	8.1%	
Fetal cord prolapse	0.6%	
Isolated cord blood das acidosis	29.9%(n=124)	
APGAR score <5 in the fifth minute with normal cord blood gas analysis	12.9%(n=43)	
Therapeutic hypothermia	4.8%(n=23)	
Hypoxic-ischemic encephalopathy	1.9%(n=7)	
Composite neonatal morbidity	7.5%(n=36)	
Neurodevelopmental impairment diagnosis	5.1%(n=9)	
Child special need for education	6.2%(n=11)	

Associations and risk estimation

No difference regarding maternal or child comorbidities between groups were detected. Cord clamping maximum delay was 4 minutes. Immediate cord clamping was performed in patients with Apgar below 5 in the fifth minute and in cord blood acidosis groups ($p < 0.05$).

When an intrapartum acute event occurred, there was a 4.6 risk (95%CI 1.5-13.4) of altered CBGA and lower Apgar scores ($p < 0.05$). Presence of an event was also associated with ICU admission (relative risk (RR):1.7; 95%CI 1.3-2.2), need of endotracheal intubation (RR 2.8; 95%CI 1.6-5.0) and therapeutic hypothermia (RR 2.6; 95%CI 1.1-1.6), as well as risk of early onset sepsis diagnosis was almost three times higher (RR 2.9; 95%CI 1.8-4.8). However, no differences were observed regarding medium to long term neurological outcomes or altered histological placenta analysis. Diagnosis of non-reassuring fetal status was associated with lower Apgar scores and altered blood gas analysis ($p < 0.05$).

Results regarding associations among Apgar score, CBGA and outcomes are shown in Table 2.

Table 2. Outcomes and association with delivery assessment tools					
Outcome Prevalence ratio(95%CI)/ p value	Isolated APGAR<5 * (n=43)	Isolated acidosis in cord blood gas analysis** (n=124)	Isolated sentinel event (n=27)	Altered blood gas analysis AND APGAR score<5 in the fifth minute (n=21)	Altered blood gas analysis AND APGAR score<5 in the fifth minute AND sentinel event(n=13)
Intensive Care Unit admission	2.4(1.7- 3.3)/p<0.05 ¹	p=0.64 ¹	p=0.48 ¹	3.0(2.4- 3.6)/p<0.05 ¹	3.2(2.8- 3.7)/p<0.05 ²
Neonatal death	p=0.25 ²	p=0.70 ²	p=0.48 ¹	65.4(14.0- 305.0)/p<0.05 ²	35.8(10.1- 127.8)/p<0.05 ²
Early onset sepsis	5.1(2.4- 10.7)/p<0.05 ¹	p=0.42 ¹	2.1(1.1- 4.1)/p<0.05 ²	5.1(3.3- 7.6)/p<0.05 ²	6.7(4.8-9.4)/ p<0.05 ²
Late onset sepsis	11.5(2.5- 52.2)/p<0.05 ¹	p=0.58 ²	p=0.58 ²	5.4(1.6- 17.0)/p<0.05 ²	p=0.05 ²
Seizures	p=0.47 ¹	8.2(1.7- 38.9)/p<0.05 ²	p=0.63 ¹	16.7(8.3- 33.7)p<0.05 ²	15.7(7.8- 31.4)/ p<0.05 ²
Hypoxic-ischemic encephalopathy	p=0.51 ²	p=0.76 ²	p=0.58 ²	16.6(4.0- 68.2)/p<0.05 ²	14.4(3.1- 65.6)/p<0.05 ²
Intraventricular hemorrhage	p=0.05 ²	p=0.64 ²	p=0.75 ²	p=0.22 ²	p=0.12 ²
Endotracheal intubation	17.3(6.3- 47.0)/p<0.05 ¹	p=0.47 ²	2.9(1.5- 5.5)/ p<0.05 ²	9.1(6.2- 13.5)/p<0.05 ²	9.1(6.3- 13.2)/p<0.05 ²

Table 2. Outcomes and association with delivery assessment tools					
Composite neonatal morbidity	p=0.54 ¹	3.3(1.4-7.7)/p<0.05 ₁	p=0.25 ¹	8.4(4.6-15.1)/p<0.05 ₂	8.6(4.6-15.9)/p<0.05 ₂
Child special need for education	p=0.18 ²	5.5(1.4-21.5)/p<0.05 ²	p=0.59 ²	p=0.18 ²	p=0.14 ²
Neurodevelopmental impairment diagnosis	p=0.13 ²	7.1(1.4-34.0)/p<0.05 ²	p=0.65 ²	p=0.81 ²	p=0.85 ²
Parenting worries	p=0.42 ²	3.2(1.6-6.1)/p<0.05 ₁	p=0.52 ¹	4.2(2.1-8.0)/p<0.05 ²	5.5(4.0-7.6)/p<0.05 ²

1: Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

Both pH and base excess were analyzed apart and also as single markers. When apart, measurements did not add relevant information.

Chorioamnionitis and thrombotic findings were associated with altered Apgar scores and cord blood gas acidosis. Placental analysis is shown in Table 3.

Table 3. Placental histology analysis				
Placental analysis	Isolated APGAR<5 % (n)	Isolated Altered cord blood % (n)	APGAR and cord blood gas analysis % (n)	Sentinel event
Corioamnionitis	42.9(6)	29.4(25)	57.1(8)	30.9(21)
Thrombotic findings	50.0(7)	48.2(41)	21.4(3)	41.2(28)
Normal	7.1(1)	22.4(19)	21.4(3)	27.9(19)

When used as screening tests to detect hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) and neonatal neurological comorbidities, Apgar and CBGA have distinct properties. Screening tests abilities are described in Table 4, considering disease prevalence of 0.9%.

Table 3. Tests abilities				
Outcome: Hypoxic-ischemic encephalopathy				
Test	Sensitivity	Specificity	Negative predictive value	Accuracy
Ph	57.1%	91.2%	99.6%	90.9%
Ph +EB	57.1%	90.9%	99.6%	90.6%
APGAR	85.7%	86.5%	99.8%	86.5%
Cord blood analysis + APGAR	42.9%	96.4%	99.5%	95.9%
Cord blood analysis + APGAR + sentinel event	28.57%	97.80%	99.34%	97.18%
Composite neurological morbidity (disease prevalence of 0.9%)				
Test	Sensitivity	Specificity	Negative predictive value	Accuracy
Ph	63.8%	73.8%	99.5%	73.7%
Ph +EB	61.1%	75.1%	99.5%	74.0%
APGAR	38.9%	89.6%	99.3%	89.2%
Cord blood analysis + APGAR	27.8%	97.5%	99.3%	96.9%
Cord blood analysis + APGAR + sentinel event	19.44%	98.65%	99.26%	97.93%

Therapeutic hypothermia reduced all adverse outcomes investigated, including early childhood markers. Results are indicated online in the Table 5 in Supporting Information.

DISCUSSION

Main Findings

Clinical and laboratorial test analysis available at birth are adequate screening tests to predict postnatal outcomes. When used as combined markers, lower APGAR scores and cord blood gas acidosis are good predictors of adverse outcomes, as seen in other studies and proposed by Neonatal Encephalopathy Task Force(12). Furthermore, patients that meet all task force criteria for intra partum hypoxic event have worse NE outcomes(13).

Our results are consistent with previous findings: Meta-analysis showed that low arterial cord pH was significantly associated with neonatal mortality (odds ratio (OR) 16.9, 95%CI 9.7 to 29.5, I²=0%), hypoxic ischemic encephalopathy (OR 13.8, 95%CI 6.6 to 28.9, I²=0%), intraventricular hemorrhage or periventricular leukomalacia (OR 2.9, 95%CI 2.1 to 4.1, I²=0%)(14), and cerebral palsy(7). Regarding APGAR score, studies show associations with multiple adverse outcomes(15) and one study found that APGAR, but not pH, was associated with lower scores in Age and Stages questionnaire(16). However, the APGAR score is an expression of an infant's physiologic condition at a certain point in time, has a limited time frame and includes subjective components, which makes it highly susceptible to be influenced by other factors rather than hypoxic events. Our findings reinforce this concept, since an isolated score below 5 in the fifth minute was associated with others outcomes, such as late onset sepsis, rather than just neurological impairment indicators. Nevertheless, APGAR score it is an important screening tool of neonatal resuscitation and is associated with the need of ventilatory assistance and intensive care unit admission. It is also the most sensitive screening test to neonatal hypoxic ischemic diagnosis by imaging modalities.

Concerning outcomes in neonates with isolated altered cord blood gas and normal APGAR scores, results are conflicting. We found laboratorial acidosis with APGAR score over 5 to be associated with seizures, composite neurological morbidity, child special educational needs, neurodevelopmental impairment and parenting worrying in early childhood. Sabol and Caughey also analyzed this population and demonstrated an increased risk of neonatal intensive care unit admission and respiratory distress syndrome, with adjusted odds ratios of 9.6 and 6.0, respectively(17). Meanwhile, Gonen et al found that even if present, acidosis without clinical compromise in scheduled cesareans was not associated with adverse outcomes(18). Six hundred and forty term or near-term neonates born with isolated biochemical umbilical cord blood abnormalities with good adaptation do not appear to have a long-term impact on development

in 24 months follow-up(16). Conversely, in scheduled cesareans at 39 weeks gestation, isolated cord blood gas acidosis significantly increased risk for adverse neonatal outcome (adjusted relative risk, 2.95; 95%CI 2.03-4.12)(19). However, it is important to point out that longer follow up of neonates with altered clinical and laboratorial tests are scarce and, even in the presence of significant acidemia, most newborns will be neurologically normal(20). Universal cord blood sampling can improve screening and identification of neonates at risk.

Neonatal encephalopathy may reflect the effects of preceding in utero events that may not be able to be reversed by immediate resuscitation efforts(1). Placental histology analysis is a crucial exam to help identify underlying causes of adverse outcomes(6). Thirty four cases of acidemia in clinically unexpected newborns had their placenta analyzed and showed: diffuse villous edema, increased number of syncytial knots and villous branching abnormalities(21). Chorioamnionitis was more frequently found in stillbirth or neonatal death cases(22). Our results point out an association of altered placental histological analysis related to infection or thrombotic causes. However, we could not statistically observe a direct association after post-hoc tests, which can be related to small sample size and lost samples.

Presence of an acute intrapartum event was associated with acidosis and lower APGAR score, but alone was not a reliable predictor of adverse neurological outcomes. We found fetal non reassuring status the condition related to lower APGAR scores and cord blood gas acidosis. This is consistent with a case control study that also found fetal bradycardia was a predictor of perinatal risk of encephalopathy(23). However, there is no evidence demonstrating fetal heart monitoring reduces NE (24).

Strengths and limitations

When used as screening tests for NE and composite neurological morbidity, studies only focus on the role of cord blood acidosis. Vesoulis et al found that the threshold of $\text{pH} \leq 7.10$ was associated with a sensitivity of 37.6% and a specificity of 99.8%.for detection of moderate/severe encephalopathy(5). Our study shed light on the use of combined clinical and laboratorial markers as a more accurate screening tool to detect neonates at risk of neurological outcomes at birth. The importance to identify the earliest instigating factors in NE is justified because in order to primary preventive strategies to be successful, intervention must occur as

early as possible to minimize pathological damage(25). Prompt initiation of neonatal resuscitation improves short-term and long-term outcomes in low-resource settings(26). Therapeutic hypothermia, maintained for 72 hours at 33 to 35°C (91.4 to 95.0°F) and started within the first six hours after delivery, is the only proven neuroprotective therapy for treatment of NE (27). Previous study from our tertiary hospital also showed improved neurological outcomes in patients treated with therapeutic hypothermia(28), similarly as observed in our results. Universal cord blood sampling add diagnosis capacity and identified neonates at risk, even in patients apparently well adapted at birth.

We recognize some limitations: loss to follow up, small sample size for some outcomes, heterogeneity and retrospective design. Because the incidence of NE and CP is exceedingly low (2–9/1,000) and the list of risk factors for these morbidities is extensive, screening measures designed to detect and prevent impending injury must be applied to a large proportion of pregnancies, most of which will not experience these untoward outcomes(3). Furthermore, the use of therapeutic hypothermia reduced adverse outcomes, but its use in our setting is somehow restricted and was prescribed to twenty-three neonates. Criteria for initiation included evidence of two of the following criteria in the first 6 hours of life: cord blood blood gas analysis with pH <7 or base excess <15 mmol/L, history of acute perinatal events, Apgar score of 5 or less at 10minutes of life, need for ventilation for at least 10 minutes after birth and evidence of moderate or severe encephalopathy diagnosed by Sarnat and Sarnat clinical stages(29). Additionally, Covid-19 pandemic affected our ability to reach patients and retrieve information.

Interpretation

Our results are consistent with previous literature and reveal value of using clinical and laboratorial findings at birth to better identify neonates at risk for adverse outcomes and stablish effective neuroprotective measures.

Conclusions

Low Apgar score is associated with neonatal adverse outcomes in general, while cord blood gas acidosis is associated with neurological neonatal impairment. Neonates that have

both altered prognostic markers are at higher risk of neonatal mortality and morbidity, including medium to long term outcomes. Using a combination of Apgar score and cord blood acidosis as a screening test to neurological poor outcomes is more accurate than using markers alone. Universal cord blood gas analysis appears to be important for correct screening and diagnosis. Furthermore, they can help identify and properly care for susceptible patients at birth. Establishing therapeutic hypothermia consistently reduces all adverse outcomes studied.

ACKNOWLEDGEMENTS

Helena von Eye Corleta and Edison Capp for discussing and supporting the research idea.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

LRM, BMM, MTP, SHMC, JGLR: conceptions and design, analysis of data, interpretation of data, drafting the article, final approval of the version to be published. LRM: principal investigator, histology reviewer, chart reviewer.

ETHICS APPROVAL

This study was approved by the local ethics committee.

FUNDING

There is no funding.

DATA AVAILABILITY

Data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, (LRM). The data are not publicly available due to the privacy of research participants.

REFERENCES

1. Ebbing C, Rasmussen S, Kessler J, Moster D. Association of placental and umbilical cord characteristics with cerebral palsy: a national cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;(July 2022):224–30.
2. di Pasquo E, Commare A, Masturzo B, Paolucci S, Cromi A, Montersino B, et al. Short-term morbidity and types of intrapartum hypoxia in the newborn with metabolic acidaemia: a retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(11):1916–25.
3. Gynecologists AC of O and. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. Vol. 34, *Postgraduate Obstetrics & Gynecology.* 2019. 6 p.
4. Lee JH, Jung J, Park H, Kim SY, Kwon DY, Choi SJ, et al. Umbilical cord arterial blood gas analysis in term singleton pregnancies: A retrospective analysis over 11 years. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):293–304.
5. Vesoulis ZA, Liao SM, Rao R, Trivedi SB, Cahill AG, Mathur AM. Re-examining the arterial cord blood gas pH screening criteria in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(4):F377–82.
6. Nikkels PGJ, Evers ACC, Schuit E, Brouwers HAA, Bruinse HW, Bont L, et al. Placenta Pathology From Term Born Neonates With Normal or Adverse Outcome. *Pediatr Dev Pathol.* 2021;24(2):121–30.
7. Zhang S, Li B, Zhang X, Zhu C, Wang X. Birth Asphyxia Is Associated With Increased Risk of Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11(July):1–8.
8. Joyce NM, Tully E, Kirkham C, Dicker P, Breathnach FM. Perinatal mortality or severe neonatal encephalopathy among normally formed singleton pregnancies according to obstetric risk status:” is low risk the new high risk?” A population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2018;228:71–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.010>
9. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):1–8.

10. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clin Biomed Res.* 2021;247–53.
11. MedCalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator. [Internet]. Available from: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php
12. Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Application of criteria developed by the task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):824–30.
13. Ravichandran L, Allen VM, Allen AC, Vincer M, Baskett TF, Woolcott CG. Incidence, Intrapartum Risk Factors, and Prognosis of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Among Infants Born at 35 Weeks Gestation or More. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC.* 2020 Dec;42(12):1489–97.
14. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340(7756):1121.
15. Tsuchida T, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami C, Kawakami K, Ito S. A prospective cohort study of the association between the Apgar score and developmental status at 3 years of age: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Eur J Pediatr.* 2022 Feb;181(2):661–9.
16. Dain C, Roze J-C, Olivier M, Bossard M, Praud M, Flamant C. Neurodevelopmental outcome at 24 months of healthy infants at birth with an umbilical artery blood pH ≤ 7 and/or hyperlactacidemia ≥ 7 mmol/L. *Birth.* 2021 Jun;48(2):178–85.
17. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):486.e1-486.e6.
18. Gonen N, Gluck O, Zussman NM, Bar J, Kovo M, Weiner E. The role of umbilical cord gas studies in the prediction of adverse neonatal outcomes in scheduled nonlaboring term singleton cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2019 May;1(2):119–27.
19. Bligard KH, Cameo T, McCallum KN, Rubin A, Rimsza RR, Cahill AG, et al. The association of fetal acidemia with adverse neonatal outcomes at time of scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):265.e1-265.e8.

20. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: Causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(6):779–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.034>
21. Avagliano L, Locatelli A, Danti L, Felis S, Mecacci F, Bulfamante G Pietro. Placental histology in clinically unexpected severe fetal acidemia at term. *Early Hum Dev.* 2015;91(5):339–43.
22. Wong L, MacLennan AH. Gathering the evidence: Cord gases and placental histology for births with low Apgar scores. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2011;51(1):17–21.
23. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin-Nun A, Grisaru-Granovsky S. Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Feb;303(2):409–17.
24. Brock POLNASZEK, MD1, Julia D. LÓPEZ, PhD, MPH, LCSW1, Mr. Reece CLARK, BS1, Nandini RAGHURAMAN, MD, MS1, George A. MACONES, MD, MSCE2, Alison G. CAHILL, MD M. Marked variability in intrapartum electronic fetal heart rate patterns: Association with neonatal morbidity and abnormal arterial cord gas Brock. *J Perinatol.* 2020;176(1):139–48.
25. Locci E, Bazzano G, Demontis R, Chighine A, Fanos V, Alojja E. Exploring Perinatal Asphyxia by Metabolomics. 2020;1–19.
26. Lee ACC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013;74(SUPPL. 1):50–72.
27. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi D V., Bose CL, Clark RH, et al. Hypothermia and Other Treatment Options for Neonatal Encephalopathy: An Executive Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *Nih* [Internet]. 2012;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
28. Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, De Oliveira GPF, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):955–61.
29. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct;33(10):696–705.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo foi desenvolvido durante o período da pandemia por COVID-19. A avaliação presencial do desenvolvimento neuropsicomotor na infância dos pacientes incluídos não pode ser realizada. O contato telefônico foi a alternativa utilizada para minimizar o risco de exposição ao vírus. Contudo a perda de seguimento e a dificuldade de avaliação pelo instrumento de pesquisa utilizado deve ser considerada. A coleta universal de gasometria de cordão umbilical ao nascimento possibilitou detectar neonatos de risco para desfechos adversos.

PERSPECTIVAS

Desfechos adversos em recém-nascidos com mais de 35 semanas de idade gestacional e peso adequado ao nascimento são raros. Necessidade de número maior de casos para diminuir heterogeneidade dos resultados é importante.

É recomendável avaliar de forma presencial e com escore padronizado o desenvolvimento neuropsicomotor na infância dos recém-nascidos incluídos.

Um desenho prospectivo é interessante para minimizar o viés de coleta de dados e registro inadequado em prontuário.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO PERINATAL DESFAVORÁVEL EM

PARTURIENTES E NEONATOS: PAPEL DA GASOMETRIA DE CORDÃO

UMBILICAL **Pesquisador:** Sérgio Martins-Costa

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):

(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 36546920.7.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.329.751

Apresentação do Projeto:

Os fatores associados a desfechos neonatais desfavoráveis é essencial para compreender o papel do obstetra durante o atendimento ao parto nesses resultados e, principalmente, identificar aqueles passíveis de modificação. A suspeita de asfixia perinatal pode ser levantada na avaliação clínica pediátrica através do escore de APGAR ou por parâmetros laboratoriais na gasometria do sangue de cordão umbilical. Atualmente, ambos parâmetros são utilizados para a hipótese inicial de dano hipóxico-isquêmico neonatal, mas pouco se sabe sobre a evolução e os graus de acometimento desses neonatos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal

Investigar fatores de risco modificáveis e prognósticos ao nascimento associados a desfecho neonatal adverso (necessidade de intubação oro traqueal, hipotermia terapêutica, sepse, parada cardio respiratória, convulsões, hemorragia intraventricular, encefalopatia hipóxico isquêmica,

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229 **Bairro:** Santa Cecília

UF: RS **Município:** **Telefone:** (51)3359-7640

CEP: 90.035-903

Fax: (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

PORTO ALEGRE

Página 01 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS



Continuação do Parecer: 4.329.751

internação em UTI, óbito, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor).

Objetivos Secundários

- 1 Comparar APGAR e gasometria de cordão umbilical como fatores prognósticos neonatais.
- 2 Descrever desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos com baixo APGAR ou acidemia em gasometria arterial de cordão umbilical em 1 e 2 anos de seguimento.
- 3 Avaliar histologia placentária de recém-nascidos com baixo APGAR ou acidemia em gasometria arterial de cordão umbilical

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco de quebra de confidencialidade, risco de desconforto por eventual contato telefônico.

Benefícios: É imprescindível compreender os fatores da assistência ao parto associados a casos de mau desfecho neonatal, especialmente os modificáveis. Parâmetros objetivos podem ajudar a elucidar causas e estabelecer fatores prognósticos. A redução das internações em UTI neonatal e do acometimento neurológico de recém-nascidos têm potencial de grande impacto na saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os casos serão obtidos a partir de query e da revisão de prontuários de RNs com escore de APGAR menor que sete no quinto minuto e/ou pH menor que 7 e/ou excesso de bases menor que menos doze em gasometria de cordão umbilical.

Como controles serão incluídos RNs nascidos entre 2011 e 2019, pareados por idade gestacional e ano de nascimento aos casos e com APGAR no 5o minuto 7 e gasometria de cordão umbilical com pH 7 e excesso de bases -12 (parâmetros de referência).

Serão coletados, a partir da revisão de prontuários, dados obstétricos e neonatais, bem como os resultados da gasometria do sangue obtido da artéria umbilical no nascimento, resultado de exame anatomopatológico placentário, ecografias cerebrais, ressonâncias magnéticas cerebrais e necropsias. O seguimento ambulatorial dos RNs do grupo de casos será feito por

consulta ao registro eletrônico de atendimentos pediátricos e por telefonema no caso de perda de seguimento.

Os casos serão os RNs com escore de APGAR < 7 no quinto minuto e/ou pH < 7 e/ou excesso de bases < - 12 em gasometria de cordão umbilical.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229 **Bairro:** Santa Cecília

UF: RS **Município:** **Telefone:** (51)3359-7640

CEP: 90.035-903

Fax: (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

PORTO ALEGRE

Página 02 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS



Continuação do Parecer: 4.329.751

Os critérios de exclusão serão: morte fetal anteparto, ausência de coleta de sangue do cordão umbilical ao nascer, gestações múltiplas.

A avaliação de desenvolvimento neuropsicomotor em 1 e 2 anos de idade será realizada por revisão de prontuário em que se buscará dados de escala de Bayley ou Denver ou diagnóstico de paralisia cerebral. Para os pacientes ainda em acompanhamento na instituição será apresentado termo de consentimento para uso de dados (Anexos).

Procedimentos

O desenvolvimento do trabalho consistirá em revisão dos prontuários dos grupos de estudo e controle.

Será solicitada query no período de 2011 a 2019 com as variáveis de prontuário, gasometria ao nascimento com pH e excesso de bases, APGAR no primeiro e quinto minuto. Filtros a serem aplicados: Prontuário, Nome da paciente, Idade da paciente, Raça, Gestações, Partos Normais, Cesarianas, Abortamentos prévios, Idade Gestacional na internação, IG_ATUAL_dias, Gemelaridade ou não, via de parto, indicação de cesariana, dia e hora do nascimento, Sexo do RN, Peso de RN, APGAR no primeiro minuto, APGAR no quinto minuto, Internação em UTI neonatal, pH na gasometria do cordão umbilical, excesso de base na gasometria do cordão umbilical.

A revisão do trabalho de parto será realizada por dois avaliadores participantes do estudo para montagem de partograma a partir de registros em prontuário e comparação com o partograma final que já consta em registro hospitalar. Revisão de laudos anatomopatológicos de histologia placentária será acessada por dados de prontuário.

Ligações telefônicas para as mães de RNs identificados com perda de seguimento pediátrico, com base nos dados cadastrados no prontuário. Será realizado convite para participação em pesquisa com roteiro de Ligação telefônica e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para adultos - Enviado após Ligação, conforme modelos. A obtenção de dados ocorrerá de acordo com ficha de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta Roteiro de Ligação e TCLE.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229 **Bairro:** Santa Cecília

UF: RS **Município:** **Telefone:** (51)3359-7640

CEP: 90.035-903

Fax: (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

PORTO ALEGRE

Página 03 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS



Continuação do Parecer: 4.329.751

Recomendações:

Lembramos que em razão da recente pandemia de COVID-19 as atividades de pesquisa possuem algumas restrições. Em caso de dúvidas, consultar o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) para mais informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 4.263.719 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 21/09/2020. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 21/09/2020 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 600 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20200404) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.

e) Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular no 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229 **Bairro:** Santa Cecília

UF: RS **Município:** **Telefone:** (51)3359-7640

CEP: 90.035-903

Fax: (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

PORTO ALEGRE

Página 04 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS



Continuação do Parecer: 4.329.751

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento

Informações Básicas do Projeto

Outros

Projeto Detalhado / Brochura Investigador

Folha de Rosto

Declaração de concordância

Situação do Parecer:

Aprovado

Arquivo

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 1595539.pdf

RESPOSTA_AO_PARECER_4.docx

PROJETO_LINA_PPGGO_20_09_20.docx

folhaderosto.pdf Declaracao_de_Concordancia.pdf

Postagem

21/09/2020 22:42:07

21/09/2020 22:39:17 21/09/2020 22:36:11

12/08/2020 15:30:41 22/07/2020 08:37:56

Autor

Sérgio Martins-Costa Sérgio Martins-Costa

Sérgio Martins-Costa

Eva Mônica Dias Gonçalves

Situação

Aceito

Aceito Aceito

Aceito Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	– TCLE_adultos.doc	21/09/2020 22:41:09	Sérgio Martins-Costa	Aceito
--	-----------------------	------------------------	-------------------------	--------

Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	solicitacao.pdf	21/07/2020 18:11:04	LINA RIGODANZO MARINS	Aceito
--	-----------------	------------------------	--------------------------	--------

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Outubro de 2020

Assinado por:

Têmis Maria Félix (Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229 **Bairro:** Santa Cecília

UF: RS **Município:** **Telefone:** (51)3359-7640

CEP: 90.035-903

Fax: (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

PORTO ALEGRE

Anexo 2. carta de aceite ou comprovante de submissão do artigo à revista.

2/22/23, 12:21 PM

Gmail - Manuscript submitted to BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology



Lina marins <linarigodanzo@gmail.com>

Manuscript submitted to BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

1 message

BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology <no-reply@atyponrex.com>
To: Lina Marins <linarigodanzo@gmail.com>

Wed, Feb 22, 2023 at 12:18 PM

Dear Lina Marins,

Your manuscript entitled "Prognostic factors at birth for neonatal and early childhood neurodevelopment: a retrospective cohort study" has been successfully submitted online and is being delivered to the Editorial Office of *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* for consideration.

You will receive a follow-up email with further instructions from our electronic editorial office platform, ScholarOne Manuscripts, typically within one business day. That message will confirm that the Editorial Office has received your submission and will provide your Manuscript ID.

Thank you for submitting your manuscript to *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*

Sincerely,
The Editorial Staff at BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more by reading our [data protection policy](#). In case you don't want to be contacted by this publication again, please send an email to bjog@wiley.com.

APÊNDICE

Supplementary material

Table 5

Table 5. Therapeutic hypothermia and adverse postnatal outcomes		
Outcome	Risk ratio(95%CI)	p value
Neonatal death	0.01(0.01-0.056)	p<0.05 ²
Cardiorespiratory arrest	0.02(0.01-0.05)	p<0.05 ²
Seizures	0.02(0.013-0.057)	p<0.05 ²
Hypoxic-ischemic encephalopathy	0.09(0.01-0.07)	p<0.05 ²
Intraventricular hemorrhage	0.03(0.01-0.2)	p<0.05 ²
Endotracheal intubation	0.10(0.06-0.14)	p<0.05 ²
Composite neonatal morbidity	0.06(0.04-0.11)	p<0.05 ²
Child special education needs	0.12(0.04-0.38)	p<0.05 ²
Neurodevelopmental impairment diagnosis	0.09(0.03-0.3)	p<0.05 ²
Parenting worries	0.20(0.13-0.37)	p<0.05 ²

1:Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

Group division

Characteristics	Presence %(n)	Absence%(n)
Intrapartum event	47.4%(227)	52.6%(252)
pH<7	29.2%(140)	70.8%(339)
Base excess<-12	80%(383)	20%(96)
pH<7 AND BE<-12	27.6%(132)	72.4%(417)
APGAR<5	28.1% (135)	71.8%(344)
pH<7 OR EB<-12 AND APGAR <5	4.4%(21)	95.6%(458)
pH<7 AND APGAR>5	29.9%(124)	87.1%(291)
APGAR<5 AND pH>=7	12.9%(43)	87.1%(291)

Outcomes

Outcome	Presence	Absence
Intensive Care Unit admission	32.8%(157)	67.2%(322)
Neonatal death	1.7%(8)	98.3%(471)
Therapeutic hypothermia	4.8%(23)	95.2%(456)
Cardiorespiratory arrest	4.2%(20)	95.8%(459)
Early onset sepsis	14.4%(69)	85.6%(410)
Late onset sepsis	3.1%(15)	96.9%(464)
Seizures	4.8%(23)	95.2%(456)

Intraventricular hemorrhage	1%(5)	99%(474)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	1.9%(7)	98.1%(364)
Endotracheal intubation	11.3%(54)	88.7%(425)
Composite neonatal morbidity	7.5%(36)	92.5%(443)
Child special need for education	6.2%(11)	93.8%(166)
Neurodevelopmental impairment diagnosis	5.1%(9)	94.9%(167)
Parenting worries	19.3%(34)	80.7%(142)

Acute intrapartum hypoxic event		
Outcome	Prevalence ratio(95%CI)	p value
Mode of delivery	2.4 (1.8 -3.1) for cesarean	P<0.05 ¹
Altered cord blood gas analysis and APGA<5	4.6(1.5-13.4)	P<0.05 ¹
Intensive Care Unit admission	1.7(1.3-2.2)	P<0.05 ¹
Neonatal death	-	p=0.48 ²
Therapeutic hypothermia	2.6(1.1-3.6)	P<0.05 ¹

Acute intrapartum hypoxic event		
Cardiorespiratory arrest	-	p=0.28 ¹
Early onset sepsis	2.9(1.8-4.8)	P<0.05 ¹
Late onset sepsis	-	p=0.15 ¹
Seizures	-	p=0.12 ¹
Hypoxic-ischemic encephalopathy	-	p=0.58 ²
Intraventricular hemorrhage	-	p=0.57 ²
Endotracheal intubation	2.8(1.6-5.0)	
Composite neonatal morbidity	-	p=0.05 ¹
Child special need for education	-	p=0.79 ¹
Neurodevelopmental impairment diagnosis	-	p=0.30 ²
Parenting worries	-	p=0.58 ¹
Placental histology	-	p=0.58 ³
Cord clamping	1.7(1.4-2.0) for immediate cord clamping	P<0.05 ¹

1: Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

pH +EB		
Outcome	Prevalence ratio(95%CI)	p value
Mode of delivery	-	p=0.08 ¹
Intensive Care Unit admission	-	p=0.11 ¹
Neonatal death	7.8(1.6-38.5)	p<0.05 ²
Therapeutic hypothermia	9.4(3.5-24.9)	p<0.05 ¹
Cardiorespiratory arrest	2.6(1.1-6.1)	p<0.05 ¹
Early onset sepsis	-	p=0.66 ¹
Late onset sepsis	-	p=0.78 ¹
Seizures	6.0(2.5-14.2)	p<0.05 ¹
Hypoxic-ischemic encephalopathy	12.0(2.8-51.7)	p<0.05 ²
Intraventricular hemorrhage	-	p=0.67 ²
Endotracheal intubation	-	p=0.51 ¹
Composite neonatal morbidity	4.1(2.1-7.8)	p<0.05 ²
Child special need for education	3.4(1.1-10.6)	p<0.05 ²
Neurodevelopmental impairment diagnosis	3.6(1.1-12.9)	p<0.05 ²

pH +EB		
Parenting worries	3.2(1.8-5.8)	p<0.05 ¹
Placental histology	-	p=0.05 ³
Cord clamping	1.6(1.4-1.9) for immediate cord clamping	p<0.05 ¹

1: Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

APGAR<5		
Outcome	Prevalence ratio(95%CI)	p value
Mode of delivery	-	p=0.09 ²
Intensive Care Unit admission	3.0(2.4-3.6)	p<0.05 ¹
Neonatal death	48.8(6.1-390.4)	p<0.05 ²
Therapeutic hypothermia	33.1(11.68-94.1)	p<0.05 ²
Cardiorespiratory arrest	66.8(15.9-279.8)	p<0.05 ²
Early onset sepsis	4.8(3.2-7.1)	p<0.05 ¹
Late onset sepsis	19.2(6.3-58.3)	p<0.05 ²
Seizures	10.8(4.9-23.9)	p<0.05 ²
Hypoxic-ischemic encephalopathy	34.4(4.2-280.8)	p<0.05 ²

APGAR<5		
Intraventricular hemorrhage	27.9(3.2-245.7)	p<0.05 ²
Endotracheal intubation	16.5(9.8-27.8)	p<0.05 ¹
Composite neonatal morbidity	4.4(2.4-8.2)	p<0.05 ²
Child special need for education	5.3(1.5-19.3)	p<0.05 ²
Neurodevelopmental impairment diagnosis	-	p=0.18 ²
Parenting worries	2.3(1.1-4.6)	p<0.05 ²
Placental histology		p=0.54 ³
Cord clamping	1.6(1.4-1.8)	p<0.05 ²

1:Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

Outcome	Isolated APGAR<5* (n=43)	p value	Isolated acidosis in cord blood gas analysis** (n=124)	p value	Isolated APGAR with normal

Intensive Care Unit admission	2.4(1.7-3.3)	p<0.05 ¹	-	p=0.64 ¹	1.7(1.1-2.6)
Neonatal death	-	p=0.25 ²	-	p=0.70 ²	p=0.47 ²
Early onset sepsis	5.1(2.4-10.7)	p<0.05 ¹	-	p=0.42 ¹	0.88(0.7-0.9)Hipotermia spesep= 0.11
Late onset sepsis	11.5(2.5-52.2)	p<0.05 ¹	-	p=0.58 ²	PCR0.81(0.7-0.9) 8.5(1.1-65.6)
Seizures	-	p=0.47 ¹	8.2(1.7-38.9)	p<0.05 ²	p=0.05
Hypoxic-ischemic encephalopathy	-	p=0.51 ²	-	p=0.76 ²	p=0.10
Intraventricular hemorrhage	-	p=0.05 ²	-	p=0.64 ²	p=0.10
Endotracheal intubation	17.3(6.3-47.0)	p<0.05 ¹	-	p=0.47 ²	2.8(1.4-5.4)
Composite neonatal morbidity	-	p=0.54 ¹	3.3(1.4-7.7)	p<0.05 ¹	p=0.05

Child special need for education	-	p=0.18 ²	5.5(1.4-21.5)	p<0.05 ²	p=0.11
Neurodevelopmental impairment diagnosis	-	p=0.13 ²	7.1(1.4-34.0)	p<0.05 ²	p=0.11
Parenting worries	-	p=0.42 ²	3.2(1.6-6.1)	p<0.05 ¹	p=0.39

1: Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

*compared with isolated altered cord blood gas analysis group

**compared with APGAR₅ ≥ 5 in the fifth minute and normal cord blood gas analysis group

Blood gas analysis + APGAR score		
Outcome	Prevalence ratio(95%CI)	p value
Mode of delivery	-	p=0.44p ¹
Acute hypoxic event	fetal non reassuring status: 1.7 CI:1.3-2.1	p<0.05 ³
Intensive Care Unit admission	3.0(2.4-3.6)	p<0.05 ¹
Neonatal death	65.4(14.0-305.0)	p<0.05 ²
Therapeutic hypothermia	33.9(16.6-69.2)	p<0.05 ²
Cardiorespiratory arrest	21.8(10.2-46.6)	p<0.05 ²

Blood gas analysis + APGAR score		
Early onset sepsis	5.1(3.3-7.6)	p<0.05 ²
Late onset sepsis	5.4(1.6-17.0)	p<0.05 ²
Seizures	16.7(8.3-33.7)	p<0.05 ²
Hypoxic-ischemic encephalopathy	16.6(4.0-68.2)	p<0.05 ²
Intraventricular hemorrhage	-	p=0.22 ²
Endotracheal intubation	9.1(6.2-13.5)	p<0.05 ²
Composite neonatal morbidity	8.4(4.6-15.1)	p<0.05 ²
Child special need for education	-	p=0.18 ²
Neurodevelopmental impairment diagnosis	-	p=0.81 ²
Parenting worries	4.2(2.1-8.0)	p<0.05 ²
Placental histology	chorioamnionitis, thrombosis	p<0.05 ³
Cord clamping	1.8(1.5-2.0) immediate cord clamping	p<0.05 ¹

1: Yates's correction for continuity

2: Fisher's exact test

3. Pearson's chi-squared test

