

Asfixia Perinatal

Célia Iglésias Neves, Conceição Faria , Ana Nunes , Eduarda Reis,
MA Bispo, Helder Ornelas, António Galrito

Introdução

A asfixia perinatal é um problema fundamental em Perinatologia , tendo em conta a importância das taxas de mortalidade e morbilidade que a ela se associam. A asfixia perinatal significativa que conduz a alterações do neurodesenvolvimento é sempre acompanhada de encefalopatia hipóxico-isquémica. Afecta aproximadamente 1-4/1000 Rn de termo e 60% do baixo peso⁽¹⁾. Parafrazeando as palavras de Malcolm Levene⁽²⁾ a asfixia perinatal ...e /ou.. a encefalopatia H-I com ela relacionada é inquestionavelmente a causa mais grave de todas as lesões neurológicas adquiridas por um Rn de termo. Para um feto até então normalmente desenvolvido, tal constitui uma tragédia porque ao sofrer uma agressão cerebral durante as últimas horas da sua vida perinatal, poderá sobreviver , com sequelas graves por muitos anos..."

Conceito e Etiologia

Não há acordo entre os diversos autores no que diz respeito à **definição de asfixia**, embora a tendência actual seja a de adoptar os recentes critérios do ACOG (Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia) e de AAP (Associação Americana de Pediatria) e que são :

- Acidose metabólica ou mista grave (ph < 7) no sangue arterial umbilical, quando for possível fazer esta determinação.
- Índice de Apgar < 3 para além dos 5 minutos de vida, apesar de ter sido feita uma reanimação correcta.
- Presença de manifestações neurológicas no período neonatal imediato (convulsões, hipotonia, coma, sinais de EH-I)
- Evidência de disfunção multiorgão (DMO)

A relação entre a asfixia e a EH-I é hoje em dia objecto de numerosos estudos no domínio da electrofisiologia, bioquímica , e clínica. A privação de oxigénio tecidual que caracteriza a asfixia é o factor desencadeante dos acontecimentos de natureza bioquímica e clínica que ocorrem na EH-I. Esta privação pode ocorrer pela hipoxémia ou isquémia, ou ambas. Segundo Volpe ⁽³⁾ e Levene ⁽²⁾ a isquémia é a mais importante das duas formas de privação de oxigénio.

A lesão HI tem um padrão bifásico, com morte celular

primária por necrose celular (2^{aria} à acidose e hipercápnia) e uma morte celular retardada, mais proeminente entre a 8^a e a 72^a h após a lesão inicial , devida à apoptose^(3,4,5). A sequência de alterações fisiopatológicas que conduzem à lesão neuronal, nas duas etapas relacionadas de isquémia e reperfusão, é cada vez mais sugestiva da existência de uma "janela terapêutica" cujos limites cronológicos são desconhecidos , mas onde a intervenção terapêutica possibilitaria a interrupção da cascata neurotóxica.

Clínica e Diagnóstico

Sabe-se hoje que a grande maioria dos casos de asfixia e de EH-I ocorrem no período pré-natal ^(3,7,8) e não na altura do parto como era correntemente aceite. O parto é o momento crucial para a ocorrência de lesão cerebral no feto embora não contribua com mais de 10 a 15% dos casos de asfixia ^(7,8,9). É fundamental a **avaliação atempada do bem estar fetal** cujos métodos de diagnóstico vão desde o mais simples e universal que é a percepção materna da diminuição dos movimentos fetais , às alterações do perfil biofísico (conjunto de parâmetros de avaliação não só da FC fetal mas também da respiração fetal, dos movimentos, do tonus e do volume de líquido amniótico) ,as desacelerações tardias, as alterações do fluxo placentar e cerebral fetal (Doppler) .

O grau de suspeita aumenta quando surgem anomalias do 1º e 2º estadios do trabalho de parto associando-se a diminuição dos movimento fetais, DIPS II , patologia placentar (hematoma, abruptio placenta)ou patologia do cordão (nó verdadeiro, rotura, circular muito apertada)

O diagnóstico da asfixia perinatal com EHI baseia-se essencialmente na história clínica e no exame neurológico. Quando o episódio asfíctico é pouco intenso ou ocorre numa fase precoce da gravidez pode ser clinicamente inaparente na altura do parto. Assim , o diagnóstico exacto de EH-I é sempre um diagnóstico à posteriori cuja certeza só se adquire ao longo ou no fim da 1ª semana de vida.

Na avaliação clínica é importante ter em conta a idade gestacional. O Rn de pré termo é alvo também de asfixia, embora o seu quadro clínico seja diferente do Rn de termo ou pós termo, devido à imaturidade do SNC e problemas específicos que podem mascarar e agravar o quadro de EH-I.

O quadro neurológico correlaciona-se com a

duração e a gravidade do insulto asfíctico e divide-se em três graus: **ligeiro, moderado e grave**. (Quadro I)

Quanto mais grave for a encefalopatia, maior a probabilidade de um RN ter algum grau de disfunção multiorgão (DMO) (Quadro II). Assim no grau I da EH-I a DMO ocorre em cerca de 46% dos casos, no grau II em 83% e no grau III em 100%. O SNC é o órgão mais frequentemente envolvido(82%), o rim em 42%, pulmão 26%, coração 29% e o aparelho gastrointestinal em 29% dos casos. A isquemia transitória do miocárdio e o SAM podem surgir associados a qualquer dos graus de EH-I. ^(1,10)

	Grau I (Ligeira)	Grau II (Moderada)	Grau III (Grave)
Nível consciência	Irritabilidade Hiperalerta	Letargia	Estupor ou coma
M o v i m e n t o s espontâneos	Normal ou diminuídos	Diminuídos	Ausentes
Tónus	Normal ou aumentado	Hipotonia (maior nos membros)	Hipotonia marcada
Reflexos primitivos	Exagerados (Moro)	Difícil elicitação	Ausentes
Sucção	Fraca	Diminuída	Ausente
Convulsões	Não	Tónicas ou tónico-clónicas	Mal convulsivo
Olhos (pupila)	Dilatada	Miose(predomínio parasimpático)	Resposta lenta ou fixa(sem resposta)
F r e q u ê n c i a cardíaca	Taquicardia	Variável	Bradycardia,hipotensão, apneia

Quadro I - Classificação da EH-I de Sarnat e Sarnat , modificada por Levene e Volpe

EH-I	Aparelho Cardio circulatório	Aparelho urinário	Fígado	Aparelho gastrointestinal	Pulmões	Sangue
Classificação de Sarnat e Sarnat -EH-I grau I -EH-I grau II -EH-I grau III	Insuficiência tricúspide Isquemia transitória miocárdio Insuficiência cardíaca Bradycardia	Necrose tubular aguda Necrose cortical aguda Insuficiência renal aguda	Lesão do hepatócito: ↓g-glutamil ↑amónia ↑Bil.ind. ↓fact. coagulação	Enterocolite necrotizante Distensão abdominal Intolerância alimentar	Hipertensão pulmonar SAM Disfunção do surfactante	Trombocitopenia CID Anemia

Quadro II - Manifestações clínicas da asfixia perinatal - DMO

O retorno às funções neurocomportamentais normais, isto é, respiração regular, boa sucção e deglutição, sono tranquilo, ausência de tremores ou de agitação à manipulação, tonus e choro normais, verifica-se em regra no grau I da EH-I por volta do 3º ou 4º dia, no grau II entre o 5º e o 7º dia. A ausência do retorno para além do 7º dia é sinal de mau prognóstico. É o que acontece no grau III e em 11-36% no grau II.⁽¹⁰⁾

Exames Complementares na Asfixia Perinatal

1 -Ecografia Transfontanelar (ET)

A Ecografia Transfontanelar tornou-se a modalidade imagiológica de escolha porque é o método mais inócuo, mais acessível e menos invasivo das técnicas usadas na avaliação da EHI.A imagem ecográfica nas situações de asfixia tem uma tradução muito variável que se correlaciona com a gravidade clínica. As suas limitações na 1ª semana de vida prendem-se à dificuldade na identificação de lesões periféricas e na diferenciação das lesões isquémicas das hemorrágicas no parênquima cerebral.

A utilização do estudo do fluxo das artérias cerebrais por Doppler põe em evidência as alterações do fluxo sanguíneo cerebral.

2 - Tomografia Axial Computadorizada (TAC)

A TAC é um contributo importante para o diagnóstico das lesões cerebrais Têm a vantagem em relação à

ecografia de permitir distinguir as lesões isquémicas das hemorrágicas visualizando melhor o córtex periférico, mas não possível à cabeceira do doente necessitando , além disso ,de sedação.

3 - Ressonância Magnética (RM)

A definição anatómica proporcionada pela RM é muito superior à de todas as outras técnicas de imagiologia. A RM convencional que hoje em dia inclui a difusão balanceada , mostra restrição à difusão dos prótons nas áreas isquémicas podendo este ser o único sinal alterado nas 1ªs horas. À semelhança do que acontece com a TAC, tem a desvantagem de não poder ser feita à cabeceira do doente, obrigar a sedação e exigir tempo de exposição prolongado, problema a ter em conta no Rn com PN< 1800g, devido à sua vulnerabilidade à hipotermia.

A RM supera o valor da TAC , na lesões dos gânglios basais e do tálamo, na identificação de trombozes venosas e de lesões cerebrais parasagittais permitindo ainda identificar atrasos da mielinização.

Outras técnicas em desenvolvimento ainda não são rotina tais como : a tomografia computadorizada por emissão de fotões - SPECT (single photon emission computed tomography) e o scanner cerebral com utilização de tecnésio , a ressonância magnética espectroscópica.

4 - Marcadores Bioquímicos

De entre todos os marcadores, o **aumento dos valores do ácido láctico** durante as duas primeiras

Asfixia Perinatal

horas de vida é à luz dos conhecimentos actuais, o melhor dos marcadores de asfixia. O aumento é proporcional ao grau de EH-I com um valor de ácido láctico em grupo testemunha sem asfixia de $1,87 \pm 0,37$ mEq/L contra $7,51 \pm 3,12$ mEq/L na encefalopatia de grau II e de $14,4 \pm 3,74$ mEq/L na encefalopatia de grau III), quando doseado pelo método fluorimétrico. ^(10,11,20,21)

O ratio lactato /creatinina urinário, parece ser também um marcador que permite a identificação precoce dos Rn com maior risco de EH-I. Valores superiores a 0,64 nas 1^{as} 6 h após o parto têm 94% de sensibilidade e 100% de especificidade na predição do risco de EH-I. ⁽¹⁴⁾

Outros marcadores, expressão do stress oxidativo, que ocorre em todas as situações de asfixia têm sido estudados na tentativa de correlacionar os seus valores com o prognóstico neurológico, por forma a diagnosticar os Rn de maior risco para intervenção terapêutica atempada. Incluem o doseamento no liquor dos neuroaminoácidos (IL1,IL6,FNT), as proteínas cérebro específicas (CK BB, enolase, proteína S100,GFAP e outros). No sangue periférico o doseamento a hipoxantina, enolase, malonildialdeído, e alguns antioxidantes (GP e SOD) para os quais já há "Kits" de doseamento. ^(11,12,13,14)

Em Maio de 2003, Buonocore e col. ⁽¹⁵⁾ publicaram os resultados de um estudo em que o ferro livre seria um marcador predictivo em termos de prognóstico neurológico, com 100% de especificidade e sensibilidade, com valores de 0 a 1,16 mmol/l para um bom prognóstico e valores acima de 15,2 mmol/l para um mau prognóstico.

No entanto, a maioria destas técnicas não estão de um modo rotineiro ao alcance da grande maioria dos serviços de patologia clínica hospitalares.

Os exames complementares restantes, tradução da DMO incluem: hipoglicémia, hipocalcémia e hiponatrémia (por secreção inapropriada da hormona antidiurética); o estudo da função hepática (aumento da transaminase glutâmico-oxaloacética e hiperamoniémia); o estudo da função renal (creatinina e B2 microglobulina elevadas, hematúria, proteinúria); hemograma com contagem diferencial, contagem de plaquetas; estudo da coagulação; a radiografia do tórax (SAM); do abdómen em caso de suspeita de enterocolite; ECG para o diagnóstico de isquémia do miocárdio.

Electroencefalograma (EEG)

O traçado electroencefalográfico pode dar informações valiosas e precoces sobre a gravidade da lesão cerebral mas, todas as interpretações deverão ser muito cautelosas, sobretudo nas primeiras horas de vida ou quando se pretende um contributo para o diagnóstico de morte cerebral.

A evolução electroencefalográfico habitual na EHI grave mostra:

- Diminuição da amplitude (supressão) e da frequência das ondas delta e teta.
- Aparecimento de padrão periódico e/ou multifocal ou com actividade pontiaguda focal.
- Geralmente ao fim de 24 horas surge padrão

periódico com menos "bursts" (surto) e mais supressão da voltagem.

- Linha isoelectrica nos casos mais graves

Pode ser difícil distinguir estas alterações da periodicidade normal do pré-termo ou do sono calmo do recém-nascido de termo. Descargas epileptiformes focais são características dos infartos cerebrais. O padrão de "burst-suppression", um padrão periódico com supressão cada vez mais grave da voltagem e com cada vez menos paroxismos, agora caracterizados por pontas e ondas lentas, é de muito mau prognóstico.

A normalização do EEG no prazo de uma semana, melhora significativamente o prognóstico.

Tratamento

A prevenção da asfixia perinatal, deve ser o objectivo primordial, obrigando à detecção e prevenção dos factores de risco pré-natais, maternos e fetais. Actualmente a nossa actuação é orientada para uma intervenção atempada na sala de partos e posteriormente por medidas visando o suporte hemodinamico e ventilatório, a monitorização da disfunção multiorgânica e a neuroprotecção.

A : Medicação durante a Reanimação

("guidelines" internacionais 2000 para a Reanimação Neonatal) ⁽²⁸⁾

Epinefrina - usar se :

- FC < 60 /mn, após pelo menos 30" de ventilação e massagem cardíaca adequadas.
- assistolia
- dose : 0,1-0,3ml/kg a 1:10.000 (0,01-0,03ml/kg). Repetir cada 3-5'
- via : iv ou ET (se via ET, administrar a seguir 0.5-1ml soro fisiológico)

Bicarbonato de Sódio:

- Usar apenas após paragem cardíaca prolongada, que não responde a outras terapêuticas, e só após adequada ventilação e perfusão.
- dose : 1-2 meq/k de 0.5 meq/ml ; iv em 2'

Naloxona:

- dose: 0,1mg/k de hidróclorido de naloxona (0,4mg/ml ou 1mg/ml), repetidos cada 2-3'.
- via : iv, ET ou sc
- Não é recomendada nos filhos de mãe heroína dependentes.

FiO₂ 100% / Ar Ambiente:

- O₂ a 100% parece induzir o aumento do stress oxidativo, que por sua vez induz a apoptose, com repercussões negativas no SNC. E apesar de diversos estudos referirem que a utilização de ar ambiente na reanimação do Rn ser eficaz e seguro, as "guidelines" da ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) e da AHA/AAP (American Heart Association /American Academy of Pediatrics) nas suas "guidelines" de 2000, recomendam o uso de O₂

a 100% na reanimação do RN.

B: Medidas Pós-reanimação

Medidas Gerais:

- Ambiente calmo, mínimo ruído, neutralidade térmica e redução da manipulação ao estritamente necessário.

Suporte Cardio – Respiratório :

- Inclui a monitorização da FC, FR, e gasimetria.
- Ventilar electivamente se hipercapnia e ou hipoxémia
- Objectivos: manter PaO₂ 60-90 mmHg e PaCO₂ 35-45 mmHg

Adequada Perfusão :

- Inclui a monitorização da TA, recorrendo ao suporte inotrópico nos casos de **hipotensão**, com Dopamina (5-15 ug/k/mn) e ou Dobutamina (2,5-5 ug/k/mn), ou expansores plasmáticos (soro fisiológico ou lactato de Ringer na dose de 10 ml/ k, iv em 5-10'. Repetir se necessário.
- Aportes hídricos na ordem dos 55-60 ml/k/dia , pelo risco de SIADH (hiponatremia, aumento de peso e da concentração urinária) ou IRA, com controlo rigoroso do balanço hídrico , densidade urinária (± 1010), osmolalidade plasmática (± 290) e PVC.

Outra Medidas :

- Monitorizar o Ca ,Mg , glicose (frequentemente diminuídos)
- Se CID – plasma ou transfusão de plaquetas
- Adequado aporte nutricional, com infusão contínua de glicose (4-6 mg/k/mn) no 1º dia e alimentação parentérica total se necessário, até ao início da alimentação entérica.

C : Neuroproteção :

Anti-Convulsivantes:

Tratar as convulsões com repercussão clínica ou electroencefalográfica.

- **Fenobarbital:** 10 mg/Kg iv administrado lentamente. Pode-se repetir até atingir a dose de 40 mg/Kg.
- **Fenitoína :** associar nas convulsões refractárias, na dose de 15 a 20 mg/Kg.

Edema Cerebral:

Nenhuma estratégia é hoje em dia recomendada para a redução do edema cerebral na EH-I, nomeadamente a hiperventilação, o uso de manitol, furosemido ou glucocorticoides ⁽³⁰⁾

Prevenção da 2ª fase da lesão cerebral:

Têm vindo a ser estudadas e referidas na literatura, estratégias terapêuticas, nomeadamente “scavengers” dos radicais livres de O₂ (allopurinol), antagonistas dos aminoácidos excitatórios (SO₄Mgn) bloqueadores

dos canais de cálcio, inibidores da NOS sintetase .Só a hipotermia , utilizada de forma sistémica ou selectiva, parece promissora na redução da extensão da lesão tecidular cerebral.

Prognóstico

Todos os exames auxiliares de diagnóstico de que temos vindo a falar, contribuem para o estabelecimento de uma mais correcta correlação entre a EH-I e o prognóstico neurológico. No entanto os melhores indicadores de sequelas são a gravidade clínica, isto é, EH-I moderada a grave , associada a alterações electroencefalográficas, nas 1^{as} 6 horas de vida.

Diferentes estudos demonstram que, salvo raras excepções ,os Rn com EH-I de grau III têm uma taxa de mortalidade de cerca de 80% e nos sobreviventes as sequelas, incluem a paralisia cerebral espástica, atraso mental profundo, cegueira ou convulsões. ^(11,16,17)

Em regra a EH-I de grau I não deixa sequelas e a de grau II deixa sequelas em cerca de 11 a 36% dos casos. ^(10,11)

Valores elevados de ácido láctico e ratio lactato/ creatinina urinário elevados e índices de resistência alterados dos fluxos cerebrais , pelas 24h, , são marcadores adicionais de mau prognóstico. ^(10,11,14, 30)

O retorno às funções neurocomportamentais normais em 1-2 semanas e a normalização do EEG pelo 7º dia são factores de bom prognóstico a ter em conta .

Para finalizar , não podemos deixar de referir que volvidos 50 anos após a aplicação do índice de Apgar, ele continua a ser indispensável para classificar o RN e orientar o reanimador nas manobras a executar, mas nada se pode pedir em relação à previsão relativa a sequelas, excepção feita para uma quantificação do índice com valores entre 1-3 aos 15 ou 20' após o parto . ^(10,)

Bibliografia

- 1 – **Martin-Ancel A e al:** Multiple organ involvement in perinatal asfixia. *J.Pediatr* 1995;127:786
- 2–**Levene MI.** The asphyxiated newborn infant, *in Fetal and neonatal Neurology and Neurosurgery.* Levene MI, Bennet MJ, Punt J, Rds. Churchill Livingstone. London, 1988.
- 3 –**Volpe J.:** *Neurology of the newborn: ch 7,8 and 9 ; ed 4, Philadelphia, 2001, W.B.Saunders.*
- 4 - **Kirono T.** Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischaemia. *Brain Res* 1997; 239: 57-69
- 5– **Grow J, Barks JD:** Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002 Dec; 29(4): 585-602
- 6 - **Yagel S, Anteby E, Lavy Y, et al:** Fetal middle cerebral artery blood flow during normal active labour and in labour with variable decelerations, *br J Obstet Gynaecol* 99:483-485, 1992.
- 7 – **National Institutes of health report:** Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders. *Pediatrics* vol. 76 No. 3 September 1985, 457-58
- 8 - **Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, Meiners LC, Dubowitz LM, de Vries LS.** Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet.* 2003 Mar 1;361(9359):736-42.
- 9- **Freeman J M, Nelson K B** 1988 Intrapartum asphyxia and cerebral palsy, *Pediatrics* 82: 240-249
- 10 – **Martins Palminha J, Bispo MA,** in Orientação Diagnóstica

Asfixia Perinatal

em Pediatria. Asfixia perinatal do recém-nascido de termo ou pós termo. *Eds Lidel*;977-982, 2003

11 – Martins Palminha J. Contribuição para o estudo de alguns marcadores bioquímicos na asfixia perinatal do recém nascido de termo. *Tese de Doutorado. Fac Ciências Médicas /UNL. Lisboa, 1996.*

12 - Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res. 2001 Apr;49(4):502-6.*

13 - Hope PL, Moorcraft J: Cerebral palsy in infants born during trial of intrapartum monitoring. *Lancet* 335:238, 1990.

14 - Huang CC, Wang ST, Chong YC, et al: Measurement of the urinary lactate: creatinina ratio for the early identification of newborn infants for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 341: 328-335, 1999.

15 – Buonocore G, Perrone S, Longini M, Paffetti P, Vezzasi P, Gatti MG, Bracci R. Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. *Brain* 2003, May; 126(PT5):1224-30.

16 – Amiel-Tison. Avenir cerebral a long terme des complications perinatales, in *Medicine Neonatale. Vert P, Stern L.*

17 – Textbook of neonatology edited by Robertson N.R.C. 2th edition Churchill Livingstone pg 1215 1992

18 - Use and Abuse of the Apgar Score (RE9621) American Academy of Paediatrics Pediatrics Volume 98, Number 1 July, 1996, pp.141-142

19- Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EOR. Magnetic resonance and near infra red spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Arch Dis Child* 1989; 64: 953-63.

20 - Zarifi MK, Astrakas LG, Poussaint TY, Plessis Ad A, Zurkowski D, Tzika AA. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia. *Radiology. 2002 Dec;225(3):859-70.*

21 - Xanthou M, Fotopoulos S, Mouchtouri A, Lipsou N, Zika I, Sarafidou J. Inflammatory mediators in perinatal asphyxia and infection. *Acta Paediatr Suppl. 2002;91(438):92-7. Eds Masson Pub.Paris, 1985.*

22– Vanucci RC: Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res, 1990;317*

23 - Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol. 2001 Apr;6(2):109-20.*

24 - Van Bel F, Shadid M, Moison RMW, et al. Effect of Allopurinol on Postasphyxial free radical formation, Cerebral Hemodynamics, and Electrical Brain Activity. *Pediatrics* 1998; 101: 185 – 93

25 - Levene M, Blennow M, Whitelaw A, et al. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arc Dis Child* 1995; 73: F 174 - 7

26 - Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective Head Cooling in Newborn Infants After Perinatal Asphyxia: A Safety Study. *Pediatrics* 1998; 102: 885 - 92

27 - Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, et al. Neurodevelopmental Outcome of Infants Treated with Head Cooling and Mild Hypothermia after Perinatal Asphyxia. *Pediatrics* 2001; 107: 480 - 4.

28 – Wylkoff MH, Periman, Niermeyer S. Medications during resuscitation-What is the evidence? *Semin. Neonatol* 2001;6:251-259.

29– Saugstad OD. Resuscitation of Newborn infant with room air or oxygen. *Semin. Neonatol* 2001;6:233-239.

30 – Cornette L, Levene M. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. *Semin. Neonatol* 2001;6:271-282.

31– Gluckman PD, Pinal CS, Gunn A. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin. Neonatol* 2001;6:109-120.