MARINA DE OLIVEIRA GONZALES

Fatores que influenciam a cardiotocografia computadorizada em gestantes hipertensas

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gonzales, Marina de Oliveira
Fatores que influenciam a cardiotocografia computadorizada em gestantes hipertensas / Marina de Oliveira Gonzales. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Cardiotocografia 2.Monitorização fetal 3.Hipertensão 4.Gravidez 5.Gravidez de alto risco 6.Frequência cardiaca fetal

USP/FM/DBD-323/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

"Mestre não é quem sempre ensina, mas quem de repente aprende."

João Guimarães Rosa

Agradecimentos

Inicialmente agradeço a Deus por todas as oportunidades em minha vida, por ser minha serenidade e refúgio.

À minha mãe, Fádua Cristina Bueno de Oliveira, por ser meu exemplo desde quando eu não era capaz de mensurar o tamanho de suas conquistas; por ser minha maior entusiasta desde quando eu não sabia até onde eu conseguiria chegar e por ser meu amor desde quando eu aprendi a amar.

Ao meu pai, João Francisco Gonzales, por todo seu amor, humildade e bondade. Obrigada por me mostrar que a simplicidade é capaz de nos fazer felizes.

Aos meus avós, Jorge Flávio Sandrin e Ádua Ravagnani Sandrin, por serem meus anjos da guarda e por me ensinarem que a família é o bem mais preciso que se pode ter.

Ao meu irmão Dr. João Francisco de Oliveira Gonzales, por ser meu primeiro amigo, por estar sempre ao meu lado e me motivar a ser melhor.

Aos amados Antônio Valdecir Sotolani e Ana Helena Barci Leite, por completarem minha família e me darem irmãs que eu tanto amo: Adriana, Fabiana, Tatiana e Nazle.

Ao meu marido, Dr. Filippe Camarotto Mota. Obrigada por enxergar uma versão melhor de mim a cada dia e pelo constante exercício de me fazer vivê-la na plenitude. Obrigada por entender minhas eventuais ausências como parte do que amo fazer. Enfim, te agradeço por ser meu amado companheiro de todas as situações.

Aos meus sogros, Angela Camarotto Mota e José Tadeu Mota, por me acolherem em sua família como filha.

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, por liderar a Clínica Obstétrica de maneira admirável. Obrigada pelas oportunidades e pela confiança.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, por ser exemplo de dedicação e integridade. Obrigada por incentivar, desde a residência, minha trajetória dentro da Clínica Obstétrica e por me guiar em todos os momentos. Agradeço toda orientação que tornou esta dissertação possível. Minha admiração eterna pela sua capacidade de enxergar o lado humano daqueles com quem trabalha e por exercer sua liderança tendo como alicerce o cuidado com o outro.

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, meu mestre, por me orientar, desde o primeiro ano da residência, na elaboração desta dissertação. Obrigada por me acolher no grupo de Vitalidade Fetal e por me ensinar constantemente.

Ao Dr. Rodrigo Rocha Codarin, por ser inspiração e por ser o amigo que me acalma com os melhores conselhos e conversas.

À Dra. Renata Franco Pimentel Mendes, pela amizade e cumplicidade. O “binômio Marina-Renata” que nasceu da preceptoria foi um dos maiores presentes que a vida profissional me trouxe. Obrigada por estar ao meu lado e me apoiar em todos os momentos. Grande parte desta tese se deve ao seu incentivo.

À Dra. Maria Delizete Spallicci, pelo carinho e cuidado desde quando ainda era residente.

À Dra. Fernanda Spadotto Baptista, por todo aprendizado e pela confiança que sempre depositou em mim.

Ao Dr. Sílvio Martinelli, por sua generosidade e bondade. Obrigada pelos ensinamentos nas manhãs de vitalidade e por todos os conselhos.

Aos Dr. Carlos Eduardo Czeresnia e Dra. Lucila Pires Evangelista, por sempre incentivarem minha dedicação aos estudos e à minha formação acadêmica.

Aos Dr. Fernando Nóbrega, Dra. Fernanda Deutsch, Dra. Natália Zekhry e Dr. Marcelo Nisenbaum, pelo convívio diário e oportunidade de crescimento constante.

Às Dra. Juliane Pedrosa Requena e Dra. Priscila Gonçalves Serrano, minhas irmãs de coração desde a faculdade, por serem uma extensão da minha família. Agradeço por caminharem ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus amados companheiros de residência: Dra. Ana Luiza Tonisi, Dra. Ana Cláudia Souza, Dr. Daniel Igami, Dra. Daniela Zaros, Dra. Débora Oriá, Dra. Laura Muzzi e Dr. Rodolpho Truffa. Vocês trouxeram a leveza que permitiu que os anos de residência deixassem muitas memórias alegres. Agradeço a amizade sem limites.

A todos os assistentes da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Obrigada por tudo que me ensinam diariamente e por serem exemplo no cuidado com as pacientes.

Aos funcionários da Clínica Obstétrica. Agradeço pela ajuda sempre eficiente e pelo carinho.

À Agatha Rodrigues, por toda dedicação e paciência que me permitiram aprender, pelo menos um pouco, sobre estatística.

Aos residentes, por me permitirem aprender enquanto me esforço para um pouco ensinar.

A todas as gestantes que confiaram a nós suas vidas e a de seus filhos. Agradeço por permitirem que a assistência agregue o componente humano que motiva todo aprendizado.

Normalização

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO 1
2 HIPÓTESE 16
3 OBJETIVO 18
4 MÉTODOS 20
4.1 Tipo de estudo 21
4.2 Casuística 21
4.3 Critérios de inclusão 22
4.4 Avaliação fetal 22
4.4.1 Cardiotocografia computadorizada 23
4.4.2 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais 27
4.4.3 Restrição de crescimento fetal 28
4.5 Protocolo de coleta de dados 29
4.6 Cálculo do tamanho amostral 29
4.7 Descrição das variáveis 29
4.8 Análise estatística 31
4.9 Ética 33
5 RESULTADOS 34
5.1 Caracterização 35
5.2 Fatores associados aos parâmetros da cardiotocografia computadorizada 38
5.2.1 Tempo de exame 39
5.2.2 Idade gestacional no exame 41
5.2.3 Medicações com influência sobre a frequência cardíaca fetal 43

5.2.4 Tipo de hipertensão 45
5.2.5 Função placentária 46
5.2.6 Restrição de crescimento fetal 48
5.3 Modelos de regressão para a predição dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada 49
5.3.1 Frequência cardíaca fetal 50
5.3.2 Movimentação fetal 51
5.3.3 Episódios de alta variância e baixa variância 52
5.3.4 Variação de curto prazo 55
5.3.5 Aceleração de 10 bpm 56
5.3.6 Aceleração de 15 bpm 59
5.3.7 Desaceleração menor que 20 bpm e desaceleração maior que 20 bpm 61
5.3.8 Laudo do exame 63
5.4 Avaliação conjunta dos modelos de regressão 64
6 DISCUSSÃO 66
7 CONCLUSÃO 78
8 REFERÊNCIAS 80

Listas

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
AT	Aceleração transitória
AV	Alta variação
bpm	Batimentos por minuto
BV	Baixa variação
cCTG	Cardiotocografia Computadorizada
CTG	Cardiotocografia
FCF	Frequência Cardíaca Fetal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	Idade Gestacional
ILA	Índice de Líquido Amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
Min	Minutos
Ms	Milissegundos
PBF	Perfil Biofísico Fetal
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
SNA	Sistema Nervoso Autonômico
STV	*Short Term Variation*

Tabelas

Tabela 1 - Critérios de normalidade de Dawes et al.[18] para cardiotocografia computadorizada 25

Tabela 2 - Análise das variáveis de caracterização das pacientes hipertensas -HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 37

Tabela 3 - Correlação de Pearson entre o tempo de exame e os parâmetros quantitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 39

Tabela 4 - Relação da classificação dos parâmetros qualitativos da cardiotocografia computadorizada e o tempo de exame de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 40

Tabela 5 - Correlação de Pearson entre a idade gestacional e os parâmetros quantitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 41

Tabela 6 - Análise estatística da associação da idade gestacional (IG) de exame com os parâmetros qualitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 42

Tabela 7 - Análise estatística da influência do uso de betabloqueador e sedativos sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 44

Tabela 8 - Análise estatística da influência do tipo de hipertensão sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 45

Tabela 9 - Análise estatística da influência da função placentária sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 47

Tabela 10 - Análise estatística da influência da presença de restrição de crescimento fetal sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 48

Tabela 11 - Modelo de avaliação da frequência cardíaca fetal de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 50

Tabela 12 - Modelo de avaliação da movimentação fetal de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 51

Tabela 13 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de alta variância de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 53

Tabela 14 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de baixa variância de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 54

Tabela 15 - Modelo de avaliação da variação de curto prazo (STV) de pacientes hipertensas- HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 55

Tabela 16 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de aceleração de 10 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 57

Tabela 17 - Modelo final de avaliação qualitativa e qualitativa dos episódios de aceleração de 15 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 60

Tabela 18 - Modelo de avaliação da presença de desaceleração menor que 20 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 61

Tabela 19 - Modelo de avaliação da presença de desaceleração maior que 20 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 62

Tabela 20 - Modelo de avaliação do laudo do exame de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 63

Tabela 21 - Modelos de regressão para correlação entre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada e as características maternas e fetais de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 65

Tabela 22 - Síntese dos estudos que correlacionam a variação de curto prazo à acidemia fetal 74

Gráficos

Gráfico 1 - Fluxograma de avaliação dos exames de pacientes hipertensas – HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016 36

Gráfico 2 - Distribuição da frequência de aceleração de 10 bpm de acordo com a idade gestacional em pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016..... 58

Resumo

Gonzales MO. *Fatores que influenciam a cardiotocografia computadorizada em gestantes hipertensas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: Avaliar a influência de características clínicas maternas e fetais sobre os parâmetros da frequência cardíaca fetal (FCF) obtidos pela cardiotocografia computadorizada (cCTG) em gestantes hipertensas. **Métodos:** estudo observacional retrospectivo que incluiu 130 pacientes hipertensas com gestação única, maior de 25 semanas, sem malformações fetais e que realizaram exame de vitalidade fetal com a cCTG e dopplervelocimetria em um intervalo de até 7 dias do parto. As variáveis de possível influência avaliadas foram: idade gestacional, uso de medicações anti-hipertensivas, gravidade da hipertensão, diagnóstico de restrição de crescimento fetal (RCF – definido como peso ao nascer abaixo do percentil 10) e insuficiência placentária (definida como índice de pulsatilidade da artéria umbilical acima do percentil 95). **Resultados:** a análise linear inicial demonstrou que apenas a gravidade da hipertensão não se correlacionou com os parâmetros da cCTG. A consistência do efeito de cada variável clínica sobre os parâmetros da cCTG foi avaliada por meio de modelos de regressão. A progressão de uma semana na idade gestacional determinou aumento de 38% no número de acelerações transitórias (AT) de 10 bpm e de 0,193 ms no valor de STV (p=0,014 e p=0,032). O uso de betabloqueadores e a RCF isolada levaram à menor chance de apresentar AT de 15 bpm (OR: 0,223, p<0,001 e OR: 0,348, p=0,040). A insuficiência placentária isolada se associou à queda de 2,251 ms no valor de STV (p=0,030) e à maior chance de apresentar desacelerações menores de 20 bpm (OR: 4,722, p=0,046). O diagnóstico conjunto de RCF e insuficiência placentária levou à queda de 1,655 ms no valor de STV (p=0,033) e à menor chance de apresentar AT 15 bpm e episódios de alta variância (OR: 0,173, p=0,011 e OR: 0,182, p=0,011). **Conclusão:** a compreensão de como as características clínicas influenciam a FCF em gestantes com hipertensão pode auxiliar na melhora da acurácia da avaliação da vitalidade fetal. Foi demonstrado que a idade gestacional precoce, o uso materno de betabloqueadores e os diagnósticos de RCF e de insuficiência placentária determinaram parâmetros piores de cCTG. Esses fetos podem se beneficiar da avaliação pela cCTG para melhor acurácia no diagnóstico de sofrimento fetal agudo e redução no número de exames falsos-positivos.

Descritores: Cardiotocografia; Monitorização fetal; Hipertensão; Gravidez; Gravidez de alto risco; Frequência cardíaca fetal.

Abstract

Gonzales MO. *Maternal and fetal characteristics that influence computerized cardiotocography in pregnancies with hypertensive disorders* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Objective: to evaluate the influence of maternal and fetal characteristics on fetal heart rate (FRH) parameters analyzed by computerized cardiotocography (cCTG) in pregnancies complicated by hypertensive disorders. **Methods:** this retrospective study included 130 hypertensive patients with singleton pregnancies over 25 weeks gestational age who had antenatal evaluations within seven days before delivery that included cCTG and Doppler analysis. Variables with a possible influence on cCTG were gestational age at the time of the exam, the severity of the hypertensive disorder (severe hypertension was defined as severe preeclampsia or complicated chronic hypertension), maternal use of antihypertensive medications with possible effects on FHR, a diagnosis of fetal growth restriction (defined as a birthweight below the 10th percentile), and a diagnosis of placental insufficiency (defined as an umbilical artery Doppler pulsatility index above the 95th percentile). **Results:** after the initial marginal analysis, the severity of hypertension was the only variable that did not affect the cCTG results. A multivariable regression analysis evaluated the isolated impact of each clinical feature on cCTG parameters. The progression of one week gestational age determined an increase of 38% in the number of small accelerations and of 0.193 ms in the short-term variation (STV) value ($p=0.014$; $p=0.032$). The use of beta-blockers and the diagnosis of FGR led to a smaller chance of presenting large accelerations in cCTG (OR: 0.223, $p<0.001$; and OR: 0.348, $p=0.04$). Isolated placental insufficiency was associated with a decay of 2.251 ms in the STV value ($p=0.030$) and a higher chance of presenting large decelerations (OR: 4.722, $p=0.046$). The combination of placental insufficiency and FGR determined a drop of 1.655 ms in the STV value and a smaller chance of presenting large accelerations and high variation episodes (OR: 0.173, $p=0.011$; and OR: 0.182, $p=0.011$). **Conclusion:** an understanding of how clinical features influence FHR in hypertensive patients may help enhance the accuracy of antenatal evaluations. We showed that early gestational age, the use of beta-blockers and a diagnosis of FGR and placental insufficiency are associated with worse cCTG parameters. In these patients, cCTG may be useful to better determine fetal distress and reduce the number of false-positive exams.

Descriptors: Cardiotocography; Fetal Monitoring; Hypertension; Pregnancy; High-risk pregnancy; Fetal heart rate.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão é uma das complicações clínicas mais frequentes no contexto das gestações de alto risco [1]. Os distúrbios hipertensivos relacionados à gestação podem ser classificados da seguinte maneira: hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia e a associação dessas duas entidades, denominada hipertensão crônica superajuntada. A incidência das entidades clínicas relacionadas à ascensão dos níveis pressóricos no ciclo gravídico-puerperal é variável entre os grupos populacionais, variando entre 5 a 15% [2, 3, 4]. Em estudo brasileiro, a frequência dos distúrbios hipertensivos na gestação foi de 7,5% entre as gestantes maiores de 20 anos [5].

Atualmente, essas taxas de incidência têm se elevado, tendo como base as mudanças do perfil da população ao longo dos anos, caracterizadas pelo aumento da prevalência de doenças como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial crônica e a obesidade, além do maior número de gestações em idade materna mais avançada [1]. Essa elevação foi bastante acentuada, em especial, nos casos de pré-eclâmpsia. Nas últimas décadas, houve um incremento no número de casos de pré-eclâmpsia com início em idade gestacional precoce de cerca 140% [4], levando a aumento na probabilidade de ocorrência de eventos perinatais adversos [6].

Independente de sua forma clínica, a hipertensão é associada a um maior risco de alteração no processo de placentação, ocasionando a desregulação no controle do sistema autonômico e de liberação de

substâncias vasoativas que podem culminar em maior morbimortalidade materna e fetal [7]. A elevação dos níveis pressóricos maternos pode causar distúrbios relacionados à nutrição e à oxigenação do feto, tendo como principal causa etiopatológica o aumento de resistência ao fluxo sanguíneo no território uteroplacentário [8]. Dentre as principais complicações relacionadas ao desenvolvimento e ao bem-estar fetal na hipertensão, estão: a insuficiência placentária, a restrição de crescimento fetal (RCF), o oligoâmnio e os distúrbios hipóxicos ante e intraparto envolvidos, em seu extremo, no determinismo do óbito fetal [8].

A maior prioridade no seguimento de pacientes hipertensas no que tange à avaliação fetal é o diagnóstico precoce das possíveis complicações e seu acompanhamento visando a predição de situações de comprometimento do produto conceptual. Nas gestações complicadas pelo aumento dos níveis pressóricos, a vitalidade fetal é instrumento propedêutico fundamental para a avaliação do binômio feto-placenta. Mesmo nas formas mais leves de hipertensão crônica, a vigilância da vitalidade fetal justifica-se pela maior incidência de RCF e mortalidade perinatal nessas gestações quando comparadas à população geral [9, 10]. Nos casos de pré-eclâmpsia, é documentada a associação com o óbito fetal, RCF e prematuridade [1], razão pela qual se faz necessário o seguimento da vitalidade desses fetos.

Inicialmente, a avaliação do bem-estar fetal era possível apenas pela ausculta dos batimentos cardíacos fetais, da altura uterina e da movimentação fetal [8]. Posteriormente, com o advento de técnicas de

monitorização da frequência cardíaca fetal pela cardiotocografia e das condições biofísicas e hemodinâmicas fetais pelo uso do perfil biofísico fetal (PBF) e da dopplervelocimetria, foi possível seguir as gestações de alto risco com maior acurácia na avaliação fetal e de seu desenvolvimento.

Os métodos propedêuticos disponíveis se destinam a avaliações distintas, porém complementares do feto. O estudo da cardiotocografia e do PBF, com exceção da avaliação do índice de líquido amniótico (ILA), se baseia nas atividades biofísicas do feto, que são sensíveis a insultos agudos como a hipoxemia, acidemia e hipoglicemia fetais [11]. Assume-se que, uma vez presentes, as atividades biofísicas são marcadores periféricos da integridade dos centros regulatórios do sistema nervoso central do feto [11].

Em contrapartida, a dopplervelocimetria e, de maneira indireta, o ILA, avaliam a resposta fetal à injúria crônica secundária ao hipofluxo placentário gradual. A dopplervelocimetria das artérias umbilicais relaciona-se à função placentária e começa a se alterar quando cerca de 30% da rede vascular da placenta não está mais funcionante, situação frequente nas gestações complicadas pelas Síndromes Hipertensivas [4, 12]. As alterações sequenciais dos fluxos de artérias umbilicais e cerebral média refletem o grau de insuficiência placentária e os mecanismos adaptativos fetais à hipoxemia crônica, até um limite em que se instala a acidemia, relacionada com a alteração dos fluxos no território venoso fetal, representado pelo ducto venoso [12]. O tempo de evolução dessas alterações é variável e depende da idade gestacional e das doenças maternas e fetais [12]. Nas gestações de alto risco, o uso da dopplervelocimetria é associado à menor

mortalidade perinatal, além de menores taxas de indução de parto e de cesáreas [12, 13]. Entretanto, o manejo clínico dos casos em que há alteração de dopplervelocimetria é muito variável entre os diferentes serviços mundiais. Nesses casos, o uso combinado de outros métodos disponíveis para a monitorização fetal e as condições de cuidado neonatal são determinantes para a decisão da resolução da gestação [12].

A cardiotocografia foi um dos primeiros métodos de vigilância anteparto e é um dos mais difundidos e disponíveis [14]. Sua interpretação é baseada na análise do registro do padrão da frequência cardíaca fetal (FCF), incluindo sua variabilidade, presença de acelerações e de desacelerações [15]. Os padrões de frequência cardíaca fetal se relacionam com o desenvolvimento do sistema nervoso autonômico (SNA) fetal. Inicialmente, há predomínio do tônus simpático com progressiva ação parassimpática [16]. A presença de variabilidade da FCF, de acelerações e de desacelerações é reflexo da maturação do SNA fetal, e se relaciona com a oxigenação fetal [16]. A definição de traçado reativo (normal) é dada pela presença de duas acelerações maiores que 15 batimentos por minuto (bpm) em um traçado de 20 minutos. A presença de desacelerações e a redução da variabilidade da FCF são consideradas anormais [15].

Em revisão sistemática de estudos que avaliaram o uso isolado da cardiotocografia na predição de eventos perinatais adversos, não foi demonstrado efeito significativo [15]. Contudo, tal revisão incluiu apenas quatro trabalhos realizados no início da década de 80 e não teve poder suficiente para avaliar desfechos de baixa prevalência como mortalidade

perinatal e presença de sequelas neurológicas a longo prazo [15]. Outra ponderação a ser feita é que a intenção inicial dos estudos incluídos era analisar gestações de alto risco, no entanto, houve a inclusão de gestações de pós-datismo e trabalho de parto prematuro. Como comentário final dessa revisão sistemática, é destacada a necessidade de estudos em gestações de alto risco, com casuística robusta a fim de elucidar a contribuição da CTB na predição de mortalidade perinatal. Porém, tal estudo é improvável, nos dias atuais, tendo em vista que a CTB já foi integrada ao monitoramento fetal antenatal [15] .

No contexto de uma busca por exames capazes de melhorar a avaliação fetal, a criação de sistemas de computador para a avaliação da cardiotocografia trouxe a possibilidade de uma análise mais acurada e objetiva dos parâmetros da FCF. No início dos anos 80, Dawes et al. [17] desenvolveram um sistema computadorizado para a análise do padrão da FCF, no período anteparto, com o intuito de melhorar a qualidade dos exames, diminuir o índice de falsos positivos e a variação de análise inter e intra-observador [18]. Além de permitir uma análise de maior reprodutibilidade, a cardiotocografia computadorizada (cCTG) avalia, de modo objetivo, além dos parâmetros já estudados pela cardiotocografia convencional, outras variáveis que se relacionam com o sofrimento fetal, como os episódios de alta e baixa variação e a variação de curto prazo (*short term variation* – STV) [19].

A avaliação dos parâmetros não mensuráveis pela análise visual, em especial a variação de curto prazo, é uma das grandes vantagens da

cCTG [20]. Esse é um dos parâmetros de maior estudo na cCTG, tendo em vista sua correlação com acidose metabólica e óbito fetal [21, 22]. A STV, como preditora de resultado perinatal adverso, se mostrou superior à simples presença de desacelerações, e mais completa que a dopplervelocimetria de artérias umbilicais, uma vez que reflete o sofrimento fetal por causas diversas, não somente pela insuficiência placentária [23]. Foi demonstrado que, quando o valor da variação de curto prazo é inferior a 2,5 ms, 72% dos fetos apresentam acidemia ou óbito em pouco tempo [24]. Em estudo de cordocentese subsequente à realização da cCTG, a presença da STV inferior a 3 ms se correlacionou à hipoxemia e acidemia severas [23]. Kapaya et al. [25], em meta análise para avaliação correlação de acidemia fetal com a STV, concluíram que a STV é um preditor moderado da queda do pH, com sensibilidade de 57% e especificidade de 81%. Porém, os estudos avaliados variam em sua metodologia, incluindo a caracterização das pacientes, intervalo entre o exame e o parto, tipo de parto e definição de acidemia, o que dificulta a generalização dos achados. Em conclusão dessa meta-análise, ressalta-se a necessidade de estudos com boa qualidade metodológica para a determinação da capacidade de predição da STV [25].

Dentre os trabalhos que avaliaram a correlação da cCTG com resultados perinatais, Anceschi et al. [26] estudaram 195 gestantes de terceiro trimestre que realizaram a cardiotocografia quatro horas antes de um parto cesárea e observaram que, em grávidas com idade gestacional inferior a 34 semanas, um valor de variação de curto prazo inferior a 5,1 ms é estatisticamente significante como preditor de acidemia (pH < 7,0), com

sensibilidade de 100% e especificidade de 61%. Esse estudo incluiu gestantes com indicação de parto cesárea por patologias maternas e fetais, bem como cesáreas eletivas (por cicatriz uterina prévia ou macrossomia). Em outro estudo, os mesmos autores avaliaram 273 exames de gestações não complicadas de 37 a 41 semanas antes de cesáreas eletivas e apenas o número de acelerações e de movimentos fetais tiveram correlação com o acidemia fetal (pH<7,20) [27].

Galazios et al. [28] avaliaram a cCTG de 167 gestações normais entre 37 e 42 semanas, demonstrando correlação da acidemia fetal (pH <7,25) com STV abaixo de 5 ms com sensibilidade de 34% e especificidade de 96,6%, bem como com o número de episódios de alta variação inferior a três, com sensibilidade de 52% e especificidade de 94,9%. Nesse mesmo estudo, os fetos com suspeita de acidemia apresentaram aumento da FCF basal e dos episódios de baixa variação e queda no número de movimentos fetais e de acelerações. Apenas a presença de desacelerações não teve correlação com acidemia.

Na literatura pesquisada, encontramos apenas dois estudos que avaliaram os parâmetros da cCTG em pacientes com hipertensão. Garcia et al. [29] avaliaram 41 gestantes com diagnóstico de hipertensão (pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg), com idade gestacional acima de 27 semanas, submetidas à cesárea fora de trabalho de parto. Os registros de cCTG foram realizados em um intervalo de até 24 horas do parto e tiveram duração de até 20 minutos, independente dos critérios de normalidade serem atingidos. Nesse

estudo, valores de variação de curto prazo menores ou iguais a 5,25 ms foram associados à presença de acidemia fetal (pH <7,20) com sensibilidade de 57,1% e especificidade de 85,2%.

Aernout et al. [30] avaliaram 159 gestantes hospitalizadas com diagnóstico de pré-eclâmpsia moderada e severa que realizaram a cCTG 24 horas antes do nascimento, por cesárea fora de trabalho de parto. Nesse estudo, a acidemia (pH<7,20) foi mais frequente entre os recém-nascidos menores de 32 semanas, com diagnóstico de oligoâmnio e com fluxo diastólico ausente em artéria umbilical. Já a presença de STV <4ms (considerada como limite inferior para a avaliação da STV no estudo) foi mais frequente nos recém-nascidos menores de 32 semanas e com diagnóstico de restrição de crescimento fetal. Valores menores de pH ao nascer se correlacionaram com valores menores de STV. O valor de corte de STV, nesse trabalho, para a predição de acidemia (pH<7,20) foi de 4,7 ms, com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 72%.

Diante do observado por Aernout et al. [30], constata-se que as gestações complicadas pela hipertensão apresentam um cenário heterogêneo em que diversas condições clínicas materno-fetais podem ter influência sobre os parâmetros da cCTG. Assim, além de fatores como a idade gestacional e a RCF, outras condições podem se relacionar a mudanças nos padrões da cCTG, tais como o tempo de permanência da paciente no exame, o uso de medicações anti-hipertensivas e a presença de alteração do fluxo de artérias umbilicais (insuficiência placentária).

Em revisão do efeito da idade gestacional sobre os parâmetros da cCTG, foi evidenciado que, em gestações normais, com a progressão das semanas de gravidez, houve diminuição da frequência cardíaca fetal e dos episódios de baixa variação, bem como o aumento dos episódios de alta variação, da variação de curto prazo (STV) e da presença e do número de acelerações, em concordância com o desenvolvimento esperado do sistema autonômico fetal [16, 31, 32].

Nos traçados normais de cardiotocografia, é possível haver presença de desacelerações e ausência de acelerações em 5 a 8% dos exames [31]. Em fetos com idade gestacional precoce, nos quais a incidência de acelerações transitórias é menor, a cCTG torna-se um instrumento de avaliação vantajoso [33]. Por esse método, é possível classificar o padrão de FCF desses fetos como normal, levando em consideração os episódios de alta variação, que já estão presentes desde 25 semanas [31], sem a estrita necessidade das acelerações para assegurar o bem-estar fetal [21].

Além da idade gestacional, o ciclo vigília-sono fetal também tem influência sobre o padrão da FCF. Após 28 semanas, o feto alterna entre períodos de sono ativo e profundo [23]. O sono ativo se associa aos episódios de alta variação, presença de acelerações e movimentos fetais. Já o sono profundo é marcado pela presença de episódios de baixa variação e redução dos movimentos fetais, confundindo-se com situações de deterioração do produto conceptual [23]. O estudo de fetos normais mostrou que o sono profundo pode durar até cerca de 50 minutos, apresentando padrão de cCTG semelhante ao do sofrimento fetal. Entretanto, quando se

permite que a avaliação tenha o tempo necessário, 99% dos fetos normais vão apresentar pelo menos um episódio de alta variação durante a cCTG, permitindo a distinção do padrão da FCF [23].

No que tange à influência do uso de medicações anti-hipertensivas sobre o feto, um estudo avaliando a cCTG antes e depois do uso de alfa-metildopa e isradipina não mostrou alteração no padrão dos parâmetros da avaliação da FCF [34]. O uso de betabloqueadores foi avaliado apenas por meio da cardiotocografia convencional, em estudo com uso de atenolol, que demonstrou queda na FCF basal, na variabilidade da FCF e na amplitude das acelerações [35]. Uma revisão sistemática sobre a influência do uso de medicações anti-hipertensivas sobre a cardiotocografia concluiu que não há evidência de alterações da FCF com o uso, por via oral, da alfa-metildopa, do labetalol, da nifedipina e da hidralazina [36]. Contudo, levou-se em consideração apenas a análise visual da cardiotocografia [36].

A restrição de crescimento fetal e a insuficiência placentária são parte de um espectro de alterações do fluxo sanguíneo na interface materno-fetal, frequentemente associado à hipertensão. Em modelos animais, foi demonstrado que os fetos submetidos à hipoxemia crônica têm um atraso padrão de desenvolvimento do SNA, traduzido por redução da variabilidade da FCF [37]. Em estudo comparando a cCTG de fetos normais com a de fetos com restrição de crescimento fetal ao longo da gestação, foi observada redução da variabilidade, bem como aumento na FCF basal [38]. Outro trabalho que avaliou a cCTG de fetos com restrição de crescimento fetal associada à insuficiência placentária demonstrou que há queda dos

valores da variação de curto prazo, da variação de longo prazo, bem como da presença de acelerações com a progressão da redução de fluxo em artérias umbilicais [39]. Fetos com comprometimento leve do fluxo nas artérias umbilicais mantiveram as alterações fisiológicas da FCF esperadas com o progredir da gestação, enquanto aqueles com alterações de fluxo mais graves tiveram esse desenvolvimento prejudicado. Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que as pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram alterações dos padrões de cCTG semelhantes aos de pacientes sem esse diagnóstico. Esse trabalho usou o Software HP2CTG com algoritmo de Mantel para análise da cCTG [39].

Dentre os estudos que avaliaram a cCTG de fetos restritos com o intuito de predição de acidemia e resultado perinatal adverso, Guzman et al. [40], em estudo de 38 fetos com RCF e alteração de Doppler de artérias umbilicais e/ou uterinas que realizaram a cCTG nas 4 horas prévias de uma cesárea fora de trabalho de parto, demonstraram correlação entre a STV menor que 3,5 ms e a acidemia fetal (pH<7,20). Nesse mesmo trabalho, apenas a FCF basal e a presença de desacelerações não se correlacionaram com o pH ao nascer, porém, a duração dos episódios de baixa variação e a STV foram os parâmetros de melhor predição de acidemia [40].

Serra et al. [41] avaliaram a cCTG de 257 fetos com restrição de crescimento e demonstraram que a STV menor tem correlação com parto prematuro, menor peso ao nascer, maior índice de acidemia ao nascer e pior resultado perinatal. Nesse estudo, houve associação entre o valor da STV e

o risco de acidemia metabólica (pH <7,12 com *base excess* ≥12 em partos vaginais e pH <7,20 com *base excess* ≥8 em partos cesárea), com valor de corte menor que 3 ms, com sensibilidade de 52,5% e especificidade de 91,4%. Anceschi et al. [42], em estudo de 24 fetos com restrição de crescimento fetal e alteração de dopplervelocimetria submetidos à cesárea fora de trabalho de parto, também demonstraram relação entre a STV e acidemia (pH<7,0) com valor de corte de 4,5 ms, tendo sensibilidade de 100% e especificidade de 70%.

Maeda et al. [43], avaliando uma população de gestantes com diagnóstico de RCF e insuficiência placentária antes de 34 semanas, observaram que os fetos com acidemia ao nascimento (pH <7,20) apresentaram menor número de movimentos fetais e FCF basal, além de valores maiores de índice de pulsatilidade do ducto venoso. Uma hipótese para a associação da queda da FCF à acidemia seria a lesão miocárdica fetal em casos de gravidade maior [43]. Em trabalho subsequente, Maeda et al. [44] demonstraram que tal lesão miocárdica fetal está presente nos fetos mais comprometidos e pode ser predita por STV ≤4,3 ms em casos com insuficiência placentária.

Nos casos de insuficiência placentária nos quais se ponderam as consequências do sofrimento fetal anteparto com as da prematuridade induzida por uma indicação de resolução precipitada, há a tendência de avaliação multimodal dos fetos, com especial atenção para o papel da cCTG [11]. Turan et al. [45], avaliando fetos com restrição de crescimento associada à insuficiência placentária, demonstraram que o uso da cCTB com

corte de STV de 3,5 ms reduziu pela metade o número de perfis biofísicos fetais considerados suspeitos (definidos para esse estudo como PBF 6 ou 8). Nesse trabalho, concluiu-se que, para os fetos com RCF e insuficiência placentária, o estudo do Doppler venoso tem melhor correlação com a acidemia e que a avaliação fetal multimodal, incluindo a cCTG, aumenta a capacidade de predição do pH ao nascimento [45].

O estudo TRUFFLE [46] foi um grande ensaio clínico randomizado que acompanhou pacientes com diagnóstico precoce de restrição de crescimento fetal (menor que 32 semanas) associado à insuficiência placentária, com o objetivo de melhor definir o critério de resolução dessas gestações, tendo em vista a sobrevida sem comprometimento neurológico após 2 anos de vida. Na população desse estudo, 72% das pacientes tiveram diagnóstico de algum tipo de alteração pressórica materna no momento do parto. As pacientes foram alocadas em três grupos, de acordo com o critério proposto para a resolução da gestação, antes de 32 semanas: resolução por alteração na cCTG (STV <3,5 ms em idade gestacional <29 semanas e STV <4 ms em idade gestacional ≥ 29 semanas), resolução por Índice de Pulsatilidade (IP) do ducto venoso maior que o percentil 95 ou resolução por ducto venoso com onda A ausente ou reversa. Nos grupos de resolução pelo ducto venoso, a cCTG foi realizada e indicou resolução na presença de desacelerações repetidas ou STV <2,6 ms antes de 29 semanas ou STV <3 ms a partir das 29 semanas. O resultado primário desse estudo não mostrou diferença entre os grupos. Porém, avaliando apenas os fetos que sobreviveram, o grupo com resolução guiada pela

alteração tardia do ducto venoso teve melhor taxa de crianças sem alteração neurológica aos 2 anos, quando comparado ao grupo guiado pela cCTG. Esse estudo, porém, deve ser analisado com algumas ressalvas, especialmente em relação aos grupos com proposta de seguimento pelo ducto venoso antes das 32 semanas. Nesses grupos, um terço dos casos teve resolução indicada pela alteração da cCTG (critérios de segurança) e um terço teve resolução guiada por alterações maternas ou fetais diferentes das indicativas de parto pelo protocolo do estudo [47]. Tal dado é importante para uma análise crítica desse ensaio clínico, uma vez que já foi demonstrado que a onda A ausente ou reversa no ducto venoso se relaciona a maiores índices de acidemia, morbidade e mortalidade neonatal [48].

A literatura é carente em demonstrar as alterações dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada nas gestações complicadas pelas Síndromes Hipertensivas, em especial, na presença de complicações clínicas associadas, como a restrição de crescimento fetal e a insuficiência placentária. O estudo dos padrões da frequência cardíaca fetal de gestações nas quais há o diagnóstico de hipertensão arterial pode representar uma ferramenta adicional na avaliação dos fetos de maior risco, nos quais a análise visual da cardiotocografia pode estar prejudicada pela idade gestacional precoce e pela imaturidade do SNA secundária à injúria crônica.

2 Hipótese

2 HIPÓTESE

Os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de gestantes hipertensas sofrem influência de condições como a idade gestacional, o uso de medicações anti-hipertensivas e a presença de complicações da gestação como a restrição de crescimento fetal e a insuficiência placentária.

3 Objetivo

3 OBJETIVO

Avaliar a influência de características clínicas maternas e fetais sobre os resultados dos parâmetros da cCTG em gestantes hipertensas.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo, observacional e comparativo.

4.2 Casuística

O presente trabalho foi desenvolvido no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Foram avaliados exames de cardiotocografia computadorizada de gestantes com hipertensão arterial (sejam elas diagnosticadas com Hipertensão Crônica, pré-eclâmpsia ou com a forma superajuntada da doença) que tiveram acompanhamento pré-natal no Setor de Hipertensão na Gestação, internadas nas enfermarias ou seguidas ambulatorialmente na Clínica Obstétrica. O levantamento inicial do rol de pacientes que realizaram o exame de cardiotocografia computadorizada foi feito a partir do banco de dados Microsoft Office Access, do Prontuário Eletrônico da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, entre junho de 2013 e maio de 2016.

4.3 Critérios de inclusão

Foi incluído o último exame realizado antes do parto de pacientes com os seguinte critérios:

- Gestação única, tópica e com feto vivo;
- Presença do diagnóstico de hipertensão, em uma de suas formas clínicas;
- Idade gestacional bem determinada por ultrassonografia de 1º trimestre ou pela data da última menstruação compatível com exame ultrassonográfico;
- Ausência de malformações fetais;
- Gestações acima de 25 semanas;
- Realização do exame de vitalidade fetal, incluindo a cardiotocografia computadorizada, com um intervalo inferior a 7 dias do parto;
- Realização do parto na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.4 Avaliação fetal

O principal parâmetro de avaliação da vitalidade fetal em estudo foi a Cardiotocografia Computadorizada.

O diagnóstico de insuficiência placentária foi feito pelo índice de pulsatilidade da Dopplervelocimetria de artérias umbilicais. Para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal foi usado o peso fetal ao

nascer devido à variação de periodicidade de realização de ultrassonografia dentre as pacientes estudadas.

4.4.1 Cardiotocografia computadorizada

A cardiotocografia computadorizada foi realizada no período anteparto, por meio da técnica externa, com equipamento da marca SONICAID, modelo “SYSTEM 8002 + TEAM”. O exame foi realizado com a paciente em posição sentada.

Os parâmetros avaliados pela cardiotocografia computadorizada e que são foco da análise do presente estudo estão descritos abaixo:

- FCF basal: calculada pela média da FCF sobre os períodos de baixa variação. Quando tais períodos estão ausentes, o cálculo frequência basal é obtido por meio de análise estatística. O valor considerado normal varia de 116 a 160 batimentos por minuto (bpm);
- Frequência de movimentos fetais: registrados pela percepção materna da movimentação;
- Número de acelerações da FCF: a aceleração é definida pelo aumento de 10 bpm em relação à linha de base do traçado, com duração mínima de 15 segundos. A aceleração transitória, por sua vez, é definida por elevações superiores a 15 bpm em relação à linha de base com mesma duração;

- Número de desacelerações: definido por quedas da FCF iguais ou superiores a 10 bpm, em relação à linha de base, por período superior a um minuto; ou ainda, quedas maiores que 20 bpm por período superior a 30 segundos. O cálculo das desacelerações é expresso pela área de queda da FCF definida no traçado e mensurada em "lost beats";
- Duração dos episódios de alta variação: episódios definidos pela presença de variação do pico máximo ao pico mínimo da FCF, por minuto, superior a 32 milissegundos por 5 de 6 minutos consecutivos durante o registro. A duração total desses episódios é expressa em minutos;
- Duração dos episódios de baixa variação: episódios definidos pela presença de períodos de variação do pico máximo ao pico mínimo da FCF, por minuto, inferiores a 30 milissegundos por 5 de 6 minutos consecutivos. A duração total desses episódios também é expressa em minutos; e
- Variação de curto prazo (ms): esse valor corresponde à média das diferenças dos valores de FCF média observados em períodos de 3,75 segundos adjacentes, expressa por intervalo de pulso em milissegundos.

Foi incluído no estudo o último registro de cCTG anteparto das gestantes avaliadas, estivessem elas em seguimento ambulatorial ou internadas. Foram avaliados os traçados com tempo mínimo de 10 minutos. Uma vez que o estudo foi observacional e que o tempo total de permanência

no exame foi variável, computou-se a duração de cada exame incluído. Para que o traçado de cCTG fosse considerado normal, foi necessário que atingisse os parâmetros de normalidade de Dawes et al. [18], descritos na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de normalidade de Dawes et al.[18] para cardiotocografia computadorizada

Parâmetro da cardiotocografia	Critério para normalidade
Episódios de alta variação	Mínimo de um episódio.
Desacelerações	Nenhuma superior a 20 “lost beats”.
FCF basal	Entre 116 e 160 bpm em traçados com duração inferior a 30 minutos.
Movimentação fetal ou aceleração da FCF	Um movimento fetal ou três acelerações da FCF.
Padrão sinusoidal	Ausência de evidência de padrão sinusoidal.
Variação de curto prazo	Deve ter duração ≥ três milissegundos.
Variabilidade em episódios de alta variação	Deve ocorrer uma aceleração OU a variabilidade deve ser superior ao percentil 10 com estimativa de contagem de movimentos fetais por hora superior a 20.
Erros	Não devem ocorrer erros ou desacelerações no final do traçado.

FCF: frequência cardíaca fetal, bpm: batimentos por minuto

A cardiotocografia computadorizada foi realizada por um aparelho da marca SONICAID, que é composto por um cardiotocógrafo e um computador no qual o programa “SYSTEM 8002”, que realiza a análise dos traçados, esta instalado. Segue a descrição desse equipamento:

- SYSTEM 8002: é um sistema de análise da FCF, desenvolvido por Dawes e Redman, em Oxford, Reino Unido. O sistema é baseado em análises computadorizadas de mais de 48000 registros de cardiotocografia coletados em centros do Reino Unido e da Itália [23]. As análises são armazenadas em um banco de dados que pode ser utilizado por qualquer programa relacionado com arquivos Dbase III. Os algoritmos de análise estão disponíveis em um sistema de computador, permitindo o armazenamento e disponibilidade dos dados para uso posterior. O software desse sistema (PROGRAM 8002) permite a análise dos seguintes parâmetros: variação de curto prazo, episódios de alta e baixa variação, variação total, FCF basal, acelerações e desacelerações da FCF, perda de sinal, contrações uterinas e movimentos fetais registrados pela gestante.
- TEAM: o monitor TEAM da SONICAID é um sistema de monitoragem fetal. Fornece informações precisas e confiáveis utilizando-se do transdutor de ultrassom (transdutor para detecção dos batimentos cardíacos fetais) não invasivo e do transdutor de contrações externo. O TEAM é um sistema modular, sendo o módulo “base” o que contem a fonte de alimentação, o circuito eletrônico, o display e a entrada para os transdutores. O transdutor de ultrassom realiza a detecção da FCF por um dispositivo Doppler direcional pulsátil com

multicristal de 1,5 ou 2,0 mHz. O segundo módulo é o registrador incorporando um microprocessador MOTOROLA 68000 para rodar o sistema de análise da cardiotocografia (SYSTEM 8002). O registrador é alimentado pela unidade base por um cabo de interconexão e também armazena os dados da CTG. Também durante a monitoragem, o visor de cristal líquido pode ser utilizado para mostrar a FCF como um traçado convencional.

Os laudos de cCTG das pacientes incluídas no estudo foram obtidos, de maneira retrospectiva dos aparelhos nos quais o exame foi realizado, por meio de backup periódico dos exames das pacientes incluídas no estudo.

4.4.2 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais

A dopplervelocimetria foi realizada por via transabdominal, utilizando-se dos seguintes equipamentos de ultrassonografia: Voluson Expert da GE, Toshiba Aplio, EnVisor da Philips, com Doppler colorido. Os exames foram realizados com a paciente em posição semi-sentada. Os sonogramas dos vasos são analisados com as imagens congeladas durante a inatividade fetal e em períodos de apneia.

Na dopplervelocimetria das artérias umbilicais, de acordo com a metodologia utilizada no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal, inicialmente, deve-se analisar o sonograma em alça livre de cordão. Quando

evidenciadas velocidades diastólicas reduzidas, procura-se insonar a artéria umbilical na porção próxima à inserção placentária [49]. É calculado o Índice de Pulsatilidade (IP) e os resultados são classificados como anormais quando estão acima do percentil 95 da curva de normalidade adotada [50]. Quando não houver fluxo diastólico (diástole zero) ou quando houver fluxo diastólico reverso (diástole reversa), é caracterizado o diagnóstico de insuficiência placentária grave.

Os resultados da Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais foram obtidos de maneira retrospectiva, por meio da análise dos laudos de exames de dopplervelocimetria realizados pelas gestantes incluídas no estudo, ao longo da gestação, e registrados no sistema de laudos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.4.3 Restrição de crescimento fetal

O diagnóstico de restrição de crescimento fetal foi obtido por meio do peso fetal ao nascer. Para a classificação dos recém-nascidos segundo a adequação do peso no nascimento, foi utilizada a curva de Fenton [51]. Foram considerados restritos os recém-nascidos com peso inferior ao 10º percentil da curva utilizada, conforme a idade gestacional.

4.5 Protocolo de coleta de dados

Os dados foram tabulados e analisados com auxílio do programa MS-Excell. Foram incluídos dados como idade, paridade, raça, escolaridade, antecedentes obstétricos, comorbidades, medicações anti-hipertensivas em uso e peso do recém-nascido. Esses dados foram obtidos no banco de dados Microsoft Office Access, do Prontuário Eletrônico da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

O estudo de cCTG foi obtido do arquivo do aparelho que realiza esse exame. Os dados de Dopplervelocimetria de artérias umbilicais foram obtidos do banco de dados Microsoft Office Access, do Sistema de Laudos da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

4.6 Cálculo do tamanho da amostra

Por se tratar de um estudo retrospectivo, o tamanho da amostra foi, por conveniência, o número de casos avaliados no período do estudo e que atenderam aos critérios de inclusão definidos.

4.7 Descrição das variáveis

Os dados clínicos da população configuraram variáveis de caracterização. Foram inclusas as seguintes variáveis para análise:

- Idade materna;
- Paridade;
- Raça.

As características clínicas maternas e fetais configuraram variáveis independentes. As seguintes variáveis foram avaliadas:

- Classificação do tipo de Hipertensão;
- Medicamentos anti-hipertensivos em uso;
- Idade gestacional no exame;
- Diagnóstico de restrição de crescimento fetal; e
- Diagnóstico de insuficiência placentária.

Para a definição do tipo de Hipertensão foi usada a classificação que divide a doença em forma leve e grave, conforme descrito a seguir:

- Hipertensão leve: pacientes com diagnóstico de HAC ou de pré-eclâmpsia na forma leve;
- Hipertensão grave: pacientes com diagnóstico pré-eclâmpsia na forma grave ou com HAC complicada (associada à insuficiência renal ou cardíaca; ou superajuntada pré-eclâmpsia).

Os parâmetros da cardiotocografia computadorizada configuraram variáveis dependentes. No estudo em questão, as variáveis incluídas estão listadas abaixo:

- FCF basal;
- Frequência de movimentos fetais;

- Número de acelerações transitórias da FCF (acelerações superiores a 15 bpm e com duração maior que 15 segundos);
- Número de acelerações da FCF (acelerações superiores a 10 bpm e com duração maior que 15 segundos);
- Número de desacelerações;
- Duração dos episódios de variação alta (contagem dos minutos em AV);
- Duração dos episódios de variação baixa (contagem dos minutos em BV);
- Variação de curto prazo (ms);
- Laudo do exame; e
- Tempo de exame.

4.8 Análise estatística

Para a caracterização da população do estudo e para a descrição dos resultados encontrados, as variáveis quantitativas foram expressas em valores médios com desvio-padrão, ou mediana com valores máximos e mínimos; e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Inicialmente, avaliou-se a influência isolada de cada um dos fatores sobre os parâmetros da cCTG. Com o intuito estudar as variáveis quantitativas, foi considerado o teste t de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney a depender da distribuição da variável. A análise de

associação entre duas variáveis qualitativas foi feita pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. Para mensurar a correlação linear entre variáveis quantitativas, foi considerado o coeficiente de correlação de Pearson.

Após essa avaliação marginal inicial, para cada um dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada foi ajustado um modelo de regressão para avaliar se houve consistência na associação de cada uma das variáveis clínicas com influência significativa na FCF pela análise marginal.

Uma vez que o tempo de permanência no exame não foi o mesmo para todas as cardiotocografias, e como isso têm influência no resultado final de cada parâmetro da CTG, ele foi usado como um *offset* na análise dos modelos, permitindo assim que o tempo fosse levado em consideração na análise dos diferentes parâmetros [52].

A escolha do modelo para cada parâmetro levou em consideração o tipo de variável e sua distribuição. Para as variáveis da CTG quantitativas contínuas, considerou-se o modelo de regressão linear e, para variáveis binárias (sim ou não), ajustou-se o modelo de regressão logística. Para as variáveis de contagem (número de eventos no exame), considerou-se o modelo de Poisson ou o modelo Binomial Negativa e a escolha foi de acordo com aquele com melhor ajuste aos dados. Para esses modelos, a interpretação dos parâmetros é dada pela função exponencial do coeficiente [53]. Quando a variável de contagem apresentou uma frequência elevada de contagem igual a zero (eventos ausentes), foi usado o modelo para

excessos de zeros de Hurdel com distribuição binomial e função de ligação logito para a parte binária do modelo [53, 54].

Em todos os ajustes de modelos, análises de resíduos e adequabilidade foram devidamente realizadas. Com o intuito de quantificar a associação das covariáveis na chance de ocorrer o evento (variáveis binárias), foram calculadas razões de chances e intervalos com 95% de confiança.

Os softwares utilizados foram SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) e o R versão 3.4.2 (R Core Team, 2017) por meio do pacote *pscl* [55].

Foi adotado como nível de significância o valor 0,05 (α=5%). Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes ($p<0,05$).

4.9 Ética

Por meio da PLATAFORMA BRASIL, foi solicitada a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um projeto retrospectivo com a coleta de dados efetuada mediante consulta aos prontuários das pacientes, sem contato direto com elas. Não haverá divulgação de nomes, garantindo assim o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos dos prontuários.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização

Foram avaliados, retrospectivamente, os exames de cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas acompanhadas pelo setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, de junho de 2013 a maio de 2016.

Foram revistos um total de 198 exames realizados por pacientes hipertensas, no período de estudo, porém 60 não foram incluídos por terem sido realizados com um intervalo maior que sete dias em relação ao parto. Um exame não foi incluído por ser de uma gestação gemelar e outros quatro por serem de pacientes com diagnóstico pré-natal de malformações fetais: três com diagnóstico de cardiopatia fetal e um com diagnóstico de malformação adenomatoide cística fetal. Três exames não foram incluídos por falta de dados de dopplervelocimetria na data da cardiotocografia computadorizada.

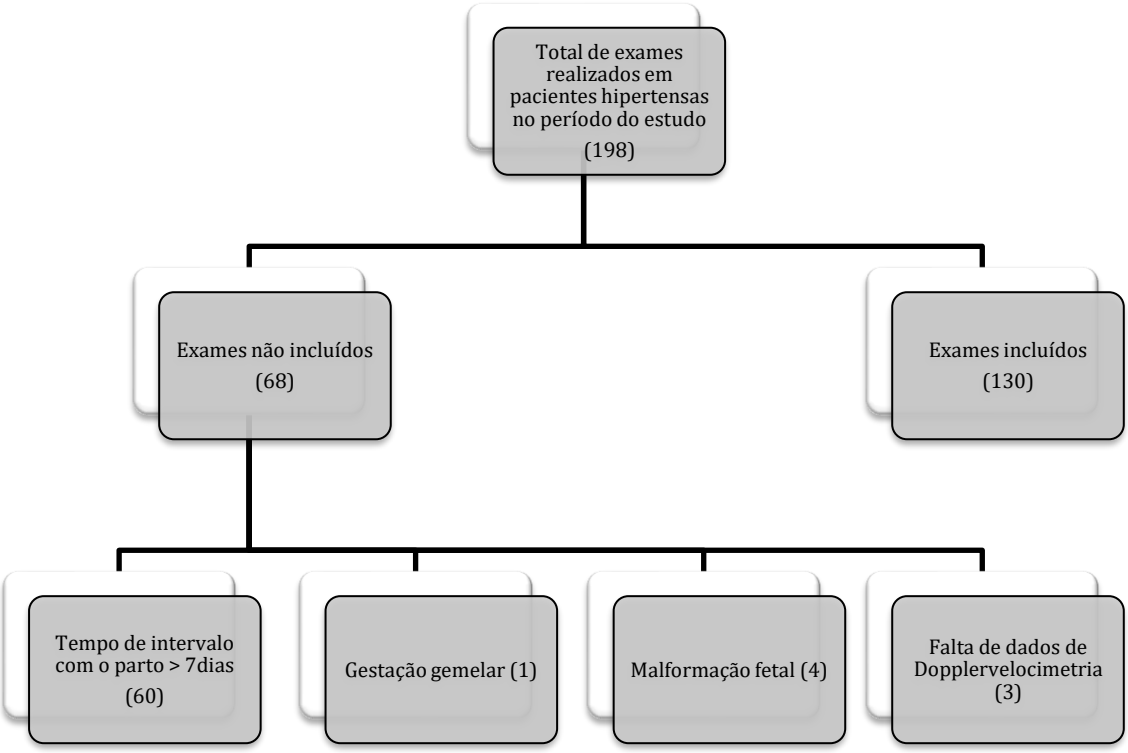


Gráfico 1 - Fluxograma de avaliação dos exames de pacientes hipertensas – HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

A avaliação das variáveis de clínicas das pacientes cujos exames foram incluídos no estudo está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise das variáveis de caracterização das pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

		Descritiva
Idade Materna		31,39 ± (6,431)[1]
Nº de Gestações		2,45 ± (1,590)[1]
Nº de Partos		1,04 ± (1,157)[1]
Nº de Abortos		0,41 ± (0,938)[1]
Raça*	**Branca**	89 (69%)[2]
	Negra	14 (10,9%)[2]
	Parda	26 (20,2%)[2]
Idade Gestacional		35 ± (4) [1]
Tipo de Hipertensão	**Hipertensão leve**	22 (16,9%)[2]
	Hipertensão grave	108 (83,1%)[2]
Medicações	**Uso de Betabloqueador**	75 (57,7%)[2]
	Uso de Sedativo	105 (80,8%)[2]
Restrição de crescimento fetal	**Ausente**	66 (50,8%)[2]
	Presente	64 (49,2%)[2]
Insuficiência placentária	**Ausente**	85 (65,4%)[2]
	Presente	45 (34,6%)[2]

* NOTA: Uma paciente não possuía dado referente à raça

[1] Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[2] Descritiva: Número de casos (Porcentagem)

5.2 Fatores associados aos parâmetros da cardiotocografia computadorizada

Com base em revisão de literatura, há características clínicas que podem influenciar, de diferentes maneiras, cada um dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada. Em análise inicial, avaliou-se a correlação entre os possíveis fatores de influência e as variáveis da cCTG nos exames das pacientes incluídas no estudo. Os fatores avaliados foram: a idade gestacional no exame, o tipo de hipertensão, o uso de medicações com influência sobre a frequência cardíaca fetal e a presença dos diagnósticos de restrição de crescimento fetal e de insuficiência placentária. Uma vez que o tempo de exame foi diferente entre as pacientes, sua correlação com os parâmetros da cardiotocografia computadorizada também foi analisada.

Na avaliação dos dados de desaceleração maior e menor que 20 bpm, houve uma pequena frequência de exames com mais de um evento desses parâmetros (6,1% e 1,5% dos exames, respectivamente). Devido a essa característica de distribuição, para a análise, foi usado o dado qualitativo (binário) da presença e ausência de tais parâmetros.

5.2.1 Tempo de exame

Sendo o presente estudo observacional, o tempo de exame não foi fixo. O tempo máximo de duração foi de 50 minutos e o tempo mínimo de 10 minutos. Para avaliar a associação do tempo de exame com os parâmetros quantitativos da cardiotocografia foi feita uma análise pela correlação de Pearson descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Correlação de Pearson entre o tempo de exame e os parâmetros quantitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Mov. Fetal (hora)	**FCF (bpm)**	**AT 10 bpm**	**AT 15 bpm**	**Duração dos episódios de AV (min)**	**Duração dos episódios de BV (min)**	**Variação de curto prazo (ms)**
Correlação de Pearson	(0,246)	0,158	(0,157)	(0,187)	(0,367)	0,592	(0,434)
Valor de p	0,005	0,073	0,075	0,033	<0,001	<0,001	<0,001

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

A correlação demonstrou que há indícios de existir uma relação linear negativa, porém desprezível (correlação entre -0,3 e 0) com o número de movimentações fetais e o número de aceleração de 15 bpm; uma correlação fraca (correlação entre -0,5 a -0,3) com o número de minutos em episódios de alta variação (AV) e com o valor de variação de curto prazo. Houve indício de correlação linear positiva moderada (correlação entre 0,5 e 0,7) com o número de minutos em episódios de baixa variação (BV).

A análise da correlação do tempo de exame com as variáveis qualitativas demonstrou uma associação entre um menor tempo de exame com o laudo normal e com a ausência de desacelerações maiores que 20 bpm (p<0,001 e p=0,001, respectivamente) (Tabela 4).

Tabela 4 - Relação da classificação dos parâmetros qualitativos da cardiotocografia computadorizada e o tempo de exame de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Sim	**Não**	**Valor de p**
	Tempo (min)	**Tempo (min)**	
Laudo normal	18,31 ± (6,980)	25,48 ± (8,078)	<0,001[1]
Desaceleração < 20 bpm (binário)	23,95 ± (8,466)	22,59 ± (8,409)	0,402[1]
Desaceleração > 20 bpm (binário)	30 (16 - 44)	20 (10 - 50)	0,001[2]

bpm: batimentos por minuto, min: minuto

[1]: Teste T - Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[2]: Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.2.2 Idade gestacional no exame

A idade gestacional de realização do exame de cardiotocografia variou entre 25 semanas e 3 dias e 39 semanas e 6 dias. Para a avaliação da possível influência desse fator no exame, foi realizada a Correlação de Pearson entre a idade gestacional e os parâmetros quantitativos da cCTG, expressa na Tabela 5.

Tabela 5 - Correlação de Pearson entre a idade gestacional e os parâmetros quantitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Mov. Fetal (hora)	FCF (bpm)	AT 10 bpm	AT 15 bpm	Duração dos episódios de AV (min)	Duração dos episódios de BV (min)	Variação de curto prazo (ms)
Correlação de Pearson	0,127	(0,066)	0,362	0,275	0,352	(0,218)	0,356
Valor de p	0,151	0,458	<0,001	0,002	<0,001	0,013	<0,001

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

Quando levada em consideração a idade gestacional, pela relação acima, pode-se inferir uma relação linear positiva, porém, desprezível (correlação entre 0 e 0,3) entre a idade gestacional e a presença de acelerações de 15 bpm; uma correlação fraca (correlação entre 0,3 a 0,5) com a presença de acelerações de 10 bpm, número de minutos em episódios de alta variação e com o valor da variação de curto prazo.

Houve indício de uma relação linear negativa, porém desprezível (correlação entre -0,3 e 0) entre a idade gestacional no exame e o número de minutos em episódios de baixa variação.

A análise da correlação da Idade Gestacional com as variáveis qualitativas demonstrou que a presença de desacelerações (menores ou maiores que 20 bpm) e de laudo anormal do exame teve associação com uma menor idade gestacional (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise estatística da associação da Idade Gestacional (IG) de exame com os parâmetros qualitativos da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Sim **IG (semanas)**	**Não** **IG (semanas)**	**Valor de p**
Laudo normal	35,07 ± (2,853)	32,68 ± (3,764)	<0,001[1]
Desaceleração <20bpm (binário)	32,48 ± (3,926)	33,94 ± (3,452)	0,036[1]
Desaceleração > 20bpm (binário)	31,42 (25 - 36)	35,14 (25 - 40)	0,023[2]

bpm: batimentos por minuto, min: minuto

[1]: Teste T - Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[2]: Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.2.3 Medicações com influência sobre a frequência cardíaca fetal

A análise da influência do uso de medicações com possível interferência na frequência cardíaca fetal sobre os parâmetros cCTG demonstrou um menor número de acelerações de 10 bpm (p=0,015) e de 15 bpm (p=0,001) nas pacientes em uso de betabloqueadores isoladamente. O uso de sedativo isoladamente teve associação com um menor número de acelerações de 10 bpm (p=0,012) e com menor número de laudos normais (p=0,046) (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise estatística da influência do uso de betabloqueador e sedativos sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Betabloqueador			Sedativo		
	Sim (N= 75)	**Não (N= 55)**	**Valor de p**	**Sim (N= 105)**	**Não (N= 25)**	**Valor de p**
Laudo normal	21 (28%)	24 (43,6%)	0,065[1]	32 (30,5%)	13 (52%)	0,046[1]
Mov. Fetal (hora)	37,72 ± 37,504	32,60 ± 24,461	0,349 [2]	33,40 ± 30,065	44,60 ± 41,173	0,123 [2]
FCF (bpm)	139,63 ± 10,741	141,25 ± 11,096	0,401 [2]	140,23 ± 10,958	140,68 ± 10,758	0,853 [2]
AT 10 bpm	0 (0 – 6)	1 (0 – 7)	0,015 [3]	0 (0 – 7)	1 (0 – 6)	0,012 [3]
AT 15 bpm	0 (0 – 6)	1 (0 – 8)	0,001 [3]	0 (0 – 6)	0 (0 – 8)	0,070 [3]
Desaceleração < 20 bpm (binário)	23 (30,7%)	16 (29,1%)	0,846 [1]	31 (29,5%)	8 (32%)	0,809 [1]
Desaceleração > 20 bpm (binário)	6 (8%)	9 (16,4%)	0,143 [1]	10 (9,5%)	5 (20%)	0,166 [1]
Duração dos episódios de AV (min)	0 (0 – 14)	0 (0 – 20)	0,200 [3]	0 (0 – 20)	6 (0 – 14)	0,110 [3]
Duração dos episódios de BV (min)	8 (0 – 34)	9 (0 – 32)	0,965 [3]	8 (0 – 34)	5 (0 – 28)	0,164 [3]
Variação de curto prazo (ms)	6,739 ± 2,970	6,771 ± 3,152	0,953 [2]	6,625 ± 2,930	7,288 ± 3,460	0,328 [2]

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

[1] Teste Qui-Quadrado - Descritiva: Número de casos (porcentagem)

[2] Teste T – Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[3] Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.2.4 Tipo de hipertensão

Para a análise da influência do tipo de Hipertensão sobre a cardiotocografia computadorizada, foi usada a classificação em Hipertensão leve e grave. O tipo de hipertensão não teve correlação com os parâmetros da cCTG, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Análise estatística da influência do tipo de hipertensão sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Hipertensão leve (N= 22)	**Hipertensão grave (N= 108)**	**Valor de p**
Laudo normal	9 (40,9%)	36 (33,3%)	0,500[1]
Mov. Fetal (hora)	38,22 ± 29,149	34,99 ± 33,374	0,664[2]
FCF (bpm)	141,55 ± 11,194	140,06 ± 10,851	0,563[2]
AT 10 bpm	1 (0 – 4)	0 (0 – 7)	0,718[3]
AT 15 bpm	1 (0 – 8)	0 (0 – 6)	0,055[3]
Desaceleração <20bpm (binário)	7 (31,8%)	32 (29,6%)	0,839[1]
Desaceleração > 20bpm (binário)	3 (13,6%)	12 (11,1%)	0,719[1]
Duração dos episódios de AV (min)	3 (0 – 10)	0 (0 – 20)	0,635[3]
Duração dos episódios de BV (min)	10 (0 – 30)	8 (0 – 34)	0,901[3]
Variação de curto prazo (ms)	6,745 ± 3,397	6,754 ± 2,975	0,992[2]

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

[1] Teste Qui-Quadrado - Descritiva: Número de casos (porcentagem)

[2] Teste T – Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[3] Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.2.5 Função placentária

A análise da influência do diagnóstico de insuficiência placentária sobre os parâmetros cCTG demonstrou que as pacientes com esse diagnóstico apresentaram maior número de laudos alterados ($p<0,001$), maior número de desacelerações ($p=0,001$ e $p=0,007$), bem como maior duração dos episódios de baixa variação ($p=0,004$). Essas pacientes também apresentaram menor número de acelerações ($p<0,001$ e $p=0,001$), menor duração dos episódios de alta variação ($p<0,001$) e menor valor de variação de curto prazo ($p<0,001$) (Tabela 9).

Apenas 14 pacientes tiveram diagnóstico de insuficiência placentária sem restrição de crescimento fetal associada. O percentil de peso ao nascer dessas pacientes variou entre 11 e 57, com média em 15,3.

Tabela 9 - Análise estatística da influência da função placentária sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Função Placentária Normal (N= 85)	**Insuficiência Placentária (N= 45)**	**Valor de p**
Laudo normal	40 (47,1%)	5 (11,1%)	< 0,001 [1]
Mov. Fetal (hora)	38,33 ± 34,049	30,31 ± 29,367	0,183 [2]
FCF (bpm)	139,91 ± 10,315	141,09 ± 11,958	0,557 [2]
AT 10 bpm	1 (0 – 7)	0 (0 – 2)	< 0,001 [3]
AT 15 bpm	0 (0 – 8)	0 (0 – 5)	0,001 [3]
Desaceleração <20bpm (binário)	19 (22,4%)	20 (44,4%)	0,010 [1]
Desaceleração > 20bpm (binário)	5 (5,9%)	10 (22,2%)	0,007 [1]
Duração dos episódios de AV (min)	5 (0 – 20)	0 (0 – 11)	< 0,001 [3]
Duração dos episódios de BV (min)	5 (0 – 34)	11 (0 – 32)	0,004 [3]
Variação de curto prazo (ms)	7,509 ± 3,096	5,322 ± 2,350	< 0,001 [2]

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

[1]: Teste Qui-Quadrado - Descritiva: Número de casos (porcentagem)

[2]: Teste T - Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[3]: Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.2.6 Restrição de crescimento fetal

A análise da influência do diagnóstico de restrição de crescimento fetal sobre os parâmetros cCTG demonstrou que as pacientes com esse diagnóstico apresentaram menor número de acelerações de 15bpm (p=0,009), menor duração dos episódios de alta variação (p=0,011) e menor valor de variação de curto prazo (p=0,048) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise estatística da influência da presença de restrição de crescimento fetal sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Percentil de peso ≥ 10 (N= 66)	**Percentil de peso < 10 (N= 64)**	**Valor de p**
Laudo normal	28 (42,4%)	17 (26,6%)	0,056[1]
Mov. Fetal (hora)	37,45 ± 34,341	33,59 ± 30,882	0,502[2]
FCF (bpm)	141,06 ± 8,908	139,55 ± 12,623	0,432[2]
AT 10 bpm	0 (0 – 6)	0 (0 – 7)	0,377[3]
AT 15 bpm	0 (0 – 8)	0 (0 – 6)	0,009[3]
Desaceleração <20bpm (binário)	21 (31,8%)	18 (28,1%)	0,646[1]
Desaceleração > 20bpm (binário)	6 (9,1%)	9 (14,1%)	0,374[1]
Duração dos episódios de AV (min)	5 (0 – 16)	0 (0 -20)	0,011[3]
Duração dos episódios de BV (min)	7 (0 - 34)	8 (0 – 32)	0,382[3]
Variação de curto prazo (ms)	7,27 ± 3,162	6,21 ± 2,827	0,048 [2]

Mov. Fetal: movimentação fetal, FCF: frequência cardíaca fetal; AT: aceleração transitória, AV: alta variância, BV: baixa variância, bpm: batimentos por minuto, min: minuto, ms: milissegundo

[1]: Teste Qui-Quadrado - Descritiva: Número de casos (porcentagem)

[2]: Teste T - Descritiva: Média ± (Desvio Padrão)

[3]: Teste de Mann-Whitney - Descritiva: Mediana (Mínimo – Máximo)

5.3 Modelos de regressão para predição dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada

Com a finalidade de avaliar a consistência dos fatores que tiveram influência sobre os parâmetros da cCTG na análise marginal inicial foram ajustados modelos de regressão. Os fatores considerados para essa análise foram: o tempo de exame, a idade gestacional, o uso de betabloqueador e de sedativo. Uma vez que a RCF e a insuficiência placentária podem corresponder a diferentes graus de comprometimento do fluxo uteroplacentário, seu diagnóstico foi considerado de maneira isolada e em conjunto para a composição dos modelos.

5.3.1 Frequência cardíaca fetal

A frequência cardíaca fetal é uma variável quantitativa contínua com indício de ser normalmente distribuída e por isso um modelo de regressão linear foi ajustado. Nenhuma das variáveis teve associação significativa com esse parâmetro (Tabela 11).

Tabela 11 - Modelo de avaliação da frequência cardíaca fetal de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	(0,216)	O,328	0,510
Uso de Betabloqueador	(1,659)	1,980	0,402
Uso de Sedativo	(0,600)	2,423	0,804
RCF isolada	(3,348)	2,374	0,159
Insuficiência placentária isolada	(1,427)	3,771	0,705
RCF associada à Insuficiência placentária	(1,038)	2,817	0,713

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.2 Movimentação fetal

O número de movimentos fetais é uma variável de contagem e, por isso, o modelo de regressão binomial negativa foi usado. Nenhuma das variáveis teve associação significativa com esse parâmetro. (Tabela 12).

Tabela 12 - Modelo de avaliação da movimentação fetal de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	0,016	0,035	0,632
Uso de Betabloqueador	0,163	0,211	0,441
Uso de Sedativo	(0,180)	0,258	0,486
RCF isolada	(0,057)	0,253	0,821
Insuficiência placentária isolada	(0,438)	0,402	0,276
RCF associada à Insuficiência placentária	(0,359)	0,300	0,232

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.3 Episódios de alta variância e baixa variância

A duração em minutos dos episódios de AV e BV são variáveis de contagem. Devido ao excesso de exames em que estes parâmetros estavam ausentes, foi usado o modelo de Hurdle com distribuição binomial negativa para sua análise.

Para os episódios de alta variância na análise da presença ou ausência de episódios (variável binária), apenas o diagnóstico de RCF associado à insuficiência placentária foi significativo. Pacientes com ambos os diagnósticos tiveram uma menor chance de apresentar pelo menos um episódio de AV quando comparadas com as pacientes sem essas doenças (OR 0,182 / IC: 0,048 – 0,686; p=0,011). Na análise da variável de contagem, nenhum fator foi significativo (Tabela 13).

Tabela 13 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de alta variância de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

		Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Presença ou ausência de episódios de AV	**Idade Gestacional**	0,139	0,074	0,061
	Uso de Betabloqueador	(0,421)	0,420	0,315
	Uso de Sedativo	(0,559)	0,512	0,275
	RCF isolada	(0,457)	0,465	0,325
	Insuficiência placentária isolada	(0,238)	0,786	0,761
	RCF associada à Insuficiência placentária	(1,699)	0,674	0,011
		Coeficiente	**Erro Padrão**	**Valor de p**
Número de minutos em AV	**Idade Gestacional**	0,022	0,037	0,551
	Uso de Betabloqueador	(0,040)	0,142	0,779
	Uso de Sedativo	0,065	0,162	0,689
	RCF isolada	0,148	0,158	0,350
	Insuficiência placentária isolada	(0,518)	0,380	0,173
	RCF associada à Insuficiência placentária	(0,352)	0,330	0,286

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

AV: alta variância, RCF: restrição de crescimento fetal

Para a análise dos episódios de baixa variância, tanto na avaliação qualitativa da presença ou ausência dos episódios BV, como na quantitativa do número de minutos em episódios de BV por exame, nenhuma variável foi significativa (Tabela 14).

Tabela 14 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de baixa variância de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

		Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Presença ou ausência de episódios de BV	**Idade Gestacional**	(0,025)	0,069	0,716
	Uso de Betabloqueador	(0,096)	0,400	0,809
	Uso de Sedativo	0,316	0,479	0,508
	RCF isolada	0,153	0,452	0,734
	Insuficiência placentária isolada	1,491	0,906	0,099
	RCF associada à Insuficiência placentária	1,145	0,612	0,061
		Coeficiente	**Erro Padrão**	**Valor de p**
Número de minutos em BV	**Idade Gestacional**	(0,023)	0,016	0,158
	Uso de Betabloqueador	(0,021)	0,101	0,833
	Uso de Sedativo	0,244	0,134	0,068
	RCF isolada	0,030	0,130	0,814
	Insuficiência placentária isolada	(0,094)	0,176	0,593
	RCF associada à Insuficiência placentária	(0,000)	0,137	0,996

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

BV: baixa variância, RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.4 Variação de curto prazo

A STV é uma variável quantitativa contínua com indício de ser normalmente distribuída e por isso um modelo de regressão linear foi ajustado.

A análise demonstrou que a idade gestacional e a presença de insuficiência placentária associada ou não à RCF tiveram correlação com a STV (p=0,032, p=0,033 e p=0,030, respectivamente). Uma vez fixadas as outras variáveis, o aumento de uma semana na idade gestacional tem correlação com o acréscimo de 0,193 ms na STV. O diagnóstico de insuficiência placentária isolado se associa a um decréscimo de 2,251 ms na STV. Quando se associa o diagnóstico de RCF, o decréscimo esperado na STV é de 1,655 ms.

Tabela 15 - Modelo de avaliação da variação de curto prazo (STV) de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	0,193	0,090	0,032
Uso de Betabloqueador	0,335	0,544	0,538
Uso de Sedativo	(0,444)	0,666	0,506
RCF isolada	(0,927)	0,653	0,156
Insuficiência placentária isolada	(2,251)	1,037	0,030
RCF associada à Insuficiência placentária	(1,655)	0,775	0,033

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.5 Aceleração de 10 bpm

A aceleração de 10bpm é uma variável de contagem. Devido à alta quantidade de exames com ausência desse parâmetro, em sua análise, foi usado o modelo de Hurdle com distribuição binomial negativa.

Na avaliação qualitativa das variáveis que influenciam na presença ou ausência do parâmetro AT de 10 bpm, nenhuma variável foi significativa.

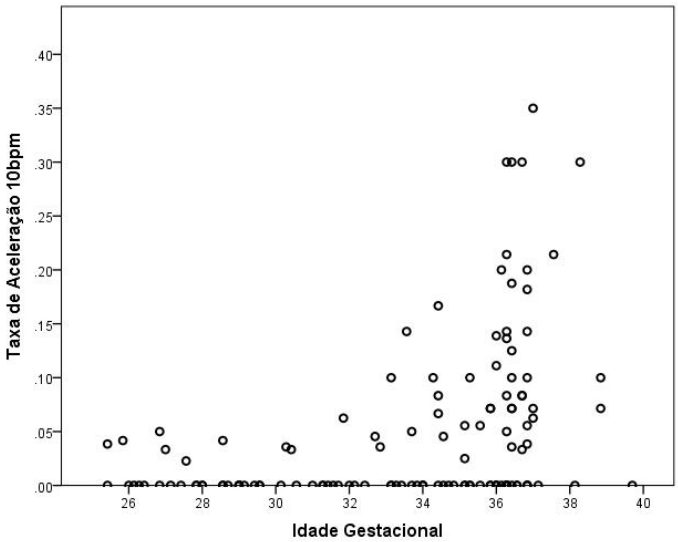
Na análise da variável quantitativa, apenas a Idade Gestacional no exame teve correlação significativa com a quantidade de episódios de AT de 10 bpm. O aumento de uma semana na idade gestacional correspondeu a um incremento esperado de 33% no número de AT de 10 bpm (p=0,014). O Gráfico 2 mostra a distribuição do número de AT de 10 bpm em correlação com a idade gestacional.

Tabela 16 - Modelo final de avaliação qualitativa e quantitativa dos episódios de aceleração de 10 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

		Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Presença ou ausência de episódios de AT de 10bpm	**Idade Gestacional**	0,100	0,069	0,146
	Uso de Betabloqueador	(0,680)	0,405	0,093
	Uso de Sedativo	(0,721)	0,502	0,150
	RCF isolada	(0,089)	0,467	0,848
	Insuficiência placentária isolada	(1,245)	0,906	0,169
	RCF associada à Insuficiência placentária	(1,016)	0,588	0,084
		Coeficiente	**Erro Padrão**	**Valor de p**
Número de episódios de AT de 10bpm	**Idade Gestacional**	0,328	0,134	0,014
	Uso de Betabloqueador	0,010	0,350	0,975
	Uso de Sedativo	(0,116)	0,357	0,744
	RCF isolada	0,298	0,341	0,381
	Insuficiência placentária isolada	(7,726)	146,697	0,958
	RCF associada à Insuficiência placentária	(0,463)	0,853	0,587

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

AT: aceleração transitória, bpm: batimentos por minuto, RCF: restrição de crescimento fetal



bpm: batimentos por minuto

Gráfico 2 - Distribuição da frequência de acelerações de 10bpm de acordo com a idade gestacional em pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

5.3.6 Aceleração de 15 bpm

A aceleração de 15 bpm é uma variável de contagem, que estava ausente em muitos exames, sendo usado o modelo de Hurdle com distribuição binomial negativa para a sua avaliação.

Na análise das variáveis de influência na presença ou ausência de acelerações de 15 bpm (variável binária), o uso de betabloqueadores e o diagnóstico de RCF associado ou não à insuficiência placentária tiveram associação significativa com esse parâmetro. As pacientes com diagnóstico de RCF isolada e aquelas com a associação de RCF e insuficiência placentária tiveram uma chance menor de apresentar algum episódio de AT de 15 bpm quando comparadas com aquelas sem esses diagnóstico (OR 0,348/ IC 0,127 – 0,954; p=0,040; e OR 0,173/ IC 0,044 – 0,675; p=0,011, respectivamente).

A paciente que fez uso de betabloqueador também teve chance menor de apresentar pelo menos um episódio de AT de 15 bpm quando comparadas com aquelas que não usaram essa classe de medicação (OR 0,223 / IC 0,092 – 0,536; p<0,001). A análise do número de episódios de AT de 15 bpm (variável quantitativa) não demonstrou correlação significativa com nenhum dos fatores.

Tabela 17 - Modelo final de avaliação qualitativa e qualitativa dos episódios de aceleração de 15bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

		Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Presença ou ausência de episódios de AT de 15 bpm	**Idade Gestacional**	0,078	0,076	0,304
	Uso de Betabloqueador	(1,500)	0,448	<0,001
	Uso de Sedativo	(0,372)	0,524	0,477
	RCF isolada	(1,052)	0,513	0,040
	Insuficiência placentária isolada	(0,958)	0,936	0,305
	RCF associada à Insuficiência placentária	(1,754)	0,695	0,011
		Coeficiente	**Erro Padrão**	**Valor de p**
Número de episódios de AT de 15 bpm	**Idade Gestacional**	0,163	0,104	0,118
	Uso de Betabloqueador	0,803	0,457	0,079
	Uso de Sedativo	(0,370)	0,457	0,415
	RCF isolada	0,005	0,501	0,991
	Insuficiência placentária isolada	(9,779)	71,630	0,891
	RCF associada à Insuficiência placentária	0,443	0,939	0,636

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

AT: aceleração transitória, bpm: batimentos por minuto, RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.7 Desaceleração menor que 20 bpm e desaceleração maior que 20 bpm

Para as variáveis de desaceleração menor que 20bpm e maior que 20bpm, foi mantida a análise com as variáveis qualitativas da presença ou ausência dos eventos. As variáveis qualitativas têm característica binária e por isso foram ajustados modelos de regressão logística.

As pacientes com diagnóstico de insuficiência placentária isolada tiveram maior chance de apresentar alguma desaceleração menor que 20bmn quando comparada às pacientes sem esse diagnóstico (OR 4,722/ IC 1,026 – 21,726, p=0,046). Nenhuma das variáveis teve associação com a presença de desacelerações maiores de 20 bpm (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - Modelo de avaliação da presença de desaceleração menor que 20bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	(0,024)	0,070	0,738
Uso de Betabloqueador	(0,178)	0,434	0,681
Uso de Sedativo	(0,426)	0,514	0,408
RCF isolada	(0,104)	0,547	0,849
Insuficiência placentária isolada	1,552	0,778	0,046
RCF associada à Insuficiência placentária	0,388	0,595	0,515

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

Tabela 19 - Modelo de avaliação da presença de desaceleração maior que 20 bpm de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	(0,078)	0,100	0,437
Uso de Betabloqueador	(0,956)	0,670	0,154
Uso de Sedativo	(1,167)	0,686	0,089
RCF isolada	0,048	0,963	0,961
Insuficiência placentária isolada	1,149	1,159	0,197
RCF associada à Insuficiência placentária	1,121	0,939	0,228

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

5.3.8 Laudo do exame

O parâmetro de laudo normal e anormal é uma variável binária, e por isso foi ajustado um modelo de regressão logística. O diagnóstico de RCF associado a insuficiência placentária foi a única variável com associação significativa com este parâmetro. Os exames de pacientes com esses diagnósticos, tiveram maior chance de ter o laudo do exame anormal (OR 6,241/ IC: 1,410 – 27,620; p=0,016).

Tabela 20 - Modelo de avaliação do laudo do exame de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Idade Gestacional	(0,074)	0,077	0,336
Uso de Betabloqueador	0,600	0,432	0,165
Uso de Sedativo	0,593	0,515	0,250
RCF isolada	0,319	0,474	0,501
Insuficiência placentária isolada	0,824	0,934	0,378
RCF associada à Insuficiência placentária	1,831	0,758	0,016

* NOTA: Valores entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal

5.4 Avaliação conjunta dos modelos de regressão

Os resultados dos modelos de regressão usados para a análise dos parâmetros da frequência cardíaca fetal está exposta de maneira conjunta na Tabela 21:

Tabela 21 - Modelos de regressão para correlação entre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada e as características maternas e fetais de pacientes hipertensas - HCFMUSP – jun. 2013 a maio 2016

	Idade gestacional		Uso de Betabloqueador		Uso de Sedativo		RCF isolada		Insuficiência placentária isolada		RCF associada a Insuficiência placentária	
	B(± EP)	p	B(± EP)	p	B(± EP)	p	B(± EP)	p	B(± EP)	p	B(± EP)	p
Frequência cardíaca fetal [1]	(0.22) (0.33)	0.510	(1.66) (1.98)	0.402	(0.60) (2.42)	0.804	(3.35) (2.37)	0.159	(1.43) (3.77)	0.705	(1.04) (2.82)	0.713
Movimentação fetal[2]	0.02 (0.04)	0.632	0.16 (0.21)	0.441	(0.18) (0.26)	0.486	(0.06) (0.26)	0.821	(0.44) (0.40)	0.276	(0.36) (0.30)	0.232
Presença de episódios de AV[3]	0.14 (0.07)	0.061	(0.42) (0.42)	0.315	(0.56) (0.51)	0.275	(0.46) (0.47)	0.325	(0.24) (0.79)	0.761	(1.70) (0.67)	0.011
Número de minutos em AV[3]	0.02 (0.04)	0.551	(0.04) (0.14)	0.779	0.07 (0.16)	0.689	0.15 (0.16)	0.350	(0.52) (0.38)	0.173	(0.35) (0.33)	0.286
Presença de episódios de BV[3]	(0.03) (0.07)	0.716	(0.10) (0.40)	0.809	0.32 (0.48)	0.508	0.15 (0.46)	0.734	1.49 (0.91)	0.099	1.15 (0.61)	0.061
Número de minutos em BV[3]	(0.02) (0.02)	0.158	(0.02) (0.10)	0.833	0.24 (0.13)	0.068	0.03 (0.13)	0.814	(0.09) (0.18)	0.593	(0.00) (0.14)	0.996
Variação de curto prazo[1]	0.19 (0.09)	0.032	0.34 (0.54)	0.538	(0.44) (0.67)	0.506	(0.93) (0.65)	0.156	(2.25) (1.04)	0.030	(1.66) (0.78)	0.033
Presença de episódios de aceleração de 10 bpm [3]	0.10 (0.07)	0.146	(0.68) (0.40)	0.093	(0.72) (0.50)	0.150	(0.09) (0.47)	0.848	(1.25) (0.91)	0.169	(1.02) (0.59)	0.084
Número de aceleração de 10 bpm[3]	0.33 (0.13)	0.014	0.01 (0.35)	0.975	(0.12) (0.36)	0.744	0.30 (0.34)	0.381	(7.73) (146.70)	0.958	(0.46) (0.85)	0.587
Presença de episódios de aceleração de 15 bpm [3]	0.08 (0.08)	0.304	(1.50) (0.45)	<0.001	(0.37) (0.52)	0.477	(1.05) (0.51)	0.040	(0.96) (0.94)	0.305	(1.75) (0.70)	0.011
Número de aceleração de 15 bpm[3]	0.16 (0.10)	0.118	0.80 (0.46)	0.079	(0.37) (0.46)	0.415	0.01 (0.50)	0.991	(9.78) (71.63)	0.891	0.44 (0.94)	0.636
Presença de desacelerações menores[4]	(0.02) (0.07)	0.738	(0.18) (0.43)	0.681	(0.43) (0.51)	0.408	(0.10) (0.55)	0.849	1.55 (0.78)	0.046	0.39 (0.60)	0.515
Presença de desacelerações maiores[4]	(0.08) (0.10)	0.437	(0.96) (0.67)	0.154	(1.17) (0.69)	0.089	0.05 (0.96)	0.961	1.50 (1.16)	0.197	1.12 (0.94)	0.228
Laudo do exame	(0,07) (0,08)	0,336	0,60 (0,43)	0,165	0,60 (0,52)	0,250	0,32 (0,47)	0,501	0,82 (0,93)	0,378	1,83 (0,76)	0,016

* NOTA: Valores de coeficiente B entre parênteses: dados de valor negativo

RCF: restrição de crescimento fetal; AV: alta variância; BV: baixa variância; bpm: batimentos por minuto.

[1] Modelo de regressão linear; [2] Modelo de regressão binomial negativo; [3] Modelo de Hurdel com distribuição binomial negativa; [4] Modelo de regressão logística

Discussão

6 DISCUSSÃO

A Hipertensão arterial é uma das complicações mais frequentes do ciclo gravídico-puerperal [1]. Ela abrange um espectro heterogêneo de alterações clínicas que são capazes de repercutir no desenvolvimento placentário e fetal levando a diferentes graus de comprometimento [7]. Nesse contexto, a avaliação da vitalidade é fundamental para a identificação do momento da deterioração fetal e necessidade de intervenção [45].

A cardiotocografia computadorizada é um instrumento capaz de agregar ao arsenal de exames para avaliação fetal, trazendo dados adicionais à cardiotogografia tradicional [18]. Frente à heterogeneidade das pacientes hipertensas submetidas à avaliação fetal, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência de diferentes características clínicas maternas e fetais sobre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada.

Em revisão de literatura, foi demonstrado que fatores como idade gestacional, tempo de permanência no exame, uso de medicações anti-hipertensivas e a presença de restrição de crescimento fetal e de insuficiência placentária podem alterar os parâmetros de FCF. Neste estudo, foram analisados 130 exames de cCTG e a correlação de cada um dos parâmetros da FCF com as características clínicas das pacientes e de seus fetos.

Na análise inicial, a idade gestacional, o tempo de exame, o uso de betabloqueadores e de sedativos e o diagnóstico de RCF e Insuficiência

placentária tiveram correlação com parâmetros da cCTG. Baseado nessa análise inicial, foi criado um modelo de avaliação de cada parâmetro para determinar a real influência de cada variável. O diagnóstico de RCF foi dado pelo peso ao nascer devido à grande variação de disponibilidade de dados de peso estimado fetal ao ultrassom na população avaliada. Uma vez que a RCF e a insuficiência placentária podem corresponder a diferentes graus de comprometimento do fluxo uteroplacentário, seu diagnóstico foi avaliado de maneira isolada e em conjunto para a composição dos modelos.

O presente estudo incluiu pacientes hipertensas de 25 a 39 semanas, com idade gestacional média de 35 semanas na realização do exame de cCTG. A idade gestacional teve influência no número de acelerações de 10bpm e no valor de STV. O aumento de uma semana na idade gestacional correspondeu a um aumento de 33% na chance de apresentar um episódio de AT 10bpm e a um incremento de 0,193 ms no valor da STV.

Na literatura, diversos estudos avaliaram a influência da progressão das semanas de gestação sobre a frequência cardíaca fetal, baseando-se no maturação fisiológica do sistema autonômico fetal e da alternância entre o ciclo vigília-sono [31]. O estudo de fetos normais pela cCTG demonstrou que, com o aumento da idade gestacional, há queda da FCF basal, aumento no número de acelerações de 10 e 15 bpm, aumento da duração dos episódios de alta variação e da STV e queda na duração dos episódios de baixa variação [17, 31, 32].

Uma hipótese para a ausência de achados tão expressivos em relação à idade gestacional nesta casuística é o fato de termos analisado uma população com hipertensão em que houve associação às complicações como a RCF (49,2%) e a insuficiência placentária (34,6%). A progressão na alteração do fluxo placentário determina, nos fetos mais comprometidos, menor expressão do aumento fisiológico secundário à idade gestacional da variação de curto e longo prazo, bem como das acelerações [39]. Outro fato a se ponderar é que, de acordo com o demonstrado por Serra et al. [31], as variações nos parâmetros da cCTG com o tempo de gestação são menos evidentes nos menores percentis de cada parâmetro. No presente estudo, 59,2% dos exames não apresentaram episódios de alta variação e 65,4% não apresentaram acelerações de 15 bpm.

O uso de medicações para o tratamento da hipertensão também foi estudado. Na literatura, apenas o uso de betabloqueadores teve efeito sobre a FCF na análise visual da cardiotocografia [35, 36]. O efeito do uso de sedativos não foi descrito nos trabalhos pesquisados. Foi avaliado o efeito dos betabloqueadores orais e do sedativo sobre a FCF nas pacientes do presente estudo. O betabloqueador mais frequente foi o pindolol (apenas 5 pacientes usaram outro betabloqueador, sendo esses o carvedilol e o propranolol) e o sedativo foi a levomepromazina.

Na população estudada, apenas o uso de betabloqueador teve influência sobre a cCTG, em especial, sobre a incidência de acelerações de 15 bpm nos traçados. A paciente que fez uso de betabloqueador apresentou uma chance menor de apresentar acelerações de 15 bpm na ordem de 0,22

vezes. Esse dado é importante para a avaliação de vitalidade das pacientes hipertensas em específico, dado que a presença de acelerações é um dos critérios necessários para determinar a reatividade de um traçado de cardiotocografia convencional [15]. Uma vez que os parâmetros de variabilidade não sofreram influência do uso de medicações, a cCTG pode figurar como alternativa para pacientes com exames suspeitos à cardiotocografia convencional, visando diminuir o número de falsos-positivos do método.

A restrição de crescimento fetal e a insuficiência placentária são as doenças mais estudadas pela cCTG, tendo em vista a necessidade de melhorar a acurácia do diagnóstico de sofrimento fetal agudo, em especial, em idades gestacionais menores. A hipóxia crônica determina uma alteração da maturação do sistema nervoso autonômico fetal que, por sua vez, reflete nos parâmetros da cCTG. Fetos restritos têm maior FCF basal, menor variabilidade da frequência cardíaca e menor STV [38, 41, 45]. A progressão da alteração da dopplervelometria de artérias umbilicais se associa à queda da STV e do número de acelerações, bem como ao aumento de desacelerações [39]. Nota-se, contudo, que a maioria dos trabalhos que avaliam essas doenças não distingue seu diagnóstico isolado e sua associação, dificultando a generalização e a aplicabilidade clínica dos resultados.

Neste estudo, a RCF isolada se relacionou à queda na chance de apresentar acelerações de 15 bpm. Esse achado pode ser reflexo da alteração de maturação do SNC autonômico, que determina o surgimento

das acelerações. Os fetos restritos tiveram menor chance de apresentar alguma aceleração de 15 bpm quando comparados aos normais, na ordem de 0,348 vezes. A cCTG, nesses casos, pode permitir um seguimento da gestação de maneira mais acurada por assegurar o bem-estar fetal por meio da avaliação da variabilidade. Pelo demonstrado neste estudo, nas pacientes com diagnóstico de RCF e em uso de betabloqueadores, combinação não infrequente, o uso da cCTG pode ser mais vantajoso para diminuir o índice de exames suspeitos.

A RCF isolada não influenciou o valor de STV nessa população. Esse dado vai em consonância com um trabalho que estudou a STV em fetos com RCF tardia, nos quais a alteração de doppler é menos frequente. Nesse estudo, não houve diferença de STV em fetos normais quando comparados aos restritos tardios [56].

A Insuficiência placentária isolada teve influência sobre a STV e a presença de desacelerações menores. O percentil de peso ao nascer dessas pacientes variou entre 11 e 57, com média em 15,3. Uma hipótese para que esses casos apresentem piores resultados de STV, parâmetro mais correlacionado à acidemia fetal, é uma possível perda abrupta na função placentária, sem que isso permitisse tempo para repercussão no peso fetal. A queda esperada da STV foi maior nesses casos quando comparada à queda esperada nos que a insuficiência placentária se associou à RCF (2,25 ms *versus* 1,65 ms). Fetos restritos tem menor peso e, em consequência, menor necessidade de oxigênio. Isso pode levar a uma melhor capacidade adaptativa com mais tempo até a descompensação fetal.

As desacelerações menores, que também foram mais frequentes nas pacientes com insuficiência placentária isolada, podem refletir fetos com maior risco de acidemia [15]. Quando se avalia a literatura sobre desacelerações na cCTG, sua recorrência se associa a piores valores de doppler de artéria umbilical [39].

A associação entre RCF e insuficiência placentária neste trabalho, se relacionou à influência negativa sobre a chance de apresentar algum episódio de alta variação e alguma aceleração de 15 bpm. O laudo normal do exame, pelos critérios de Dawes et al. [18], depende da presença desses parâmetros. Por consequência, essas pacientes tiveram uma chance 6,23 vezes maior de ter um laudo alterado do exame. Stroux et al. [57], na tentativa de predizer o diagnóstico de RCF pela cCTG, demonstraram que o impacto da RCF precoce, frequentemente acompanhada de insuficiência placentária, sobre o sistema cardiovascular fetal, é diferente da RCF tardia. Nesse trabalho, a redução dos episódios de alta variação antes de 34 semanas foi vista como preditor do diagnóstico de RCF. Esse achado vai de encontro ao demonstrado em nossa análise.

O valor de STV nos casos de RCF associada à insuficiência placentária também foi menor em comparação ao de pacientes sem esses diagnósticos. Nos casos de RCF precoce, o interesse por esse parâmetro da cCTG vem crescendo na tentativa de agregar informações à avaliação da vitalidade fetal evitando a prematuridade iatrogênica [58]. Contudo, uma revisão sistemática que avaliou a correlação entre a STV e os desfechos neonatais não mostrou valor preditivo desse parâmetro [58]. Nos trabalhos que

estudaram a correlação entre a cCTG e a acidemia fetal nessa população, a STV foi o parâmetro de maior capacidade preditiva [40-42]. Por serem fetos expostos à hipoxemia crônica, pode-se esperar valores menores de STV devido a uma alteração de maturação do SNC fetal, contudo, deve-se atentar a um maior risco de acidemia associado a esses valores.

Neste trabalho, a STV foi influenciada pela idade gestacional e pela presença de insuficiência placentária associada ou não à RCF. Os trabalhos que avaliaram a capacidade de predição de acidemia pela STV estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 22 - Síntese dos estudos que correlacionam a variação de curto prazo à acidemia fetal

Estudo	População avaliada	Idade gestacional média	Tipo de parto	Definição de acidemia	Resultado
Anceschi et al. (2003)[26]	195 pacientes no terceiro trimestre com e sem patologias	38 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,00	STV <5,1 ms foi preditor de acidemia antes de 34 semanas
Galazios et al. (2010) [28]	167 pacientes de 37 a 42 semanas sem patologias	38,55 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,25	STV < 5 ms foi preditor de acidemia
Garcia et al. (2008) [29]	41 pacientes hipertensas	37,7 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,20	STV <5,25 ms foi preditor de acidemia em gestantes hipertensas
Aernout et al. (2005) [30]	159 pacientes com pré-eclâmpsia	30,9 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,20	STV <4,7 foi preditor de acidemia em gestantes com pré-eclâmpsia
Guzman et al. (1996) [40]	38 pacientes com RCF com alteração de Doppler de aas. uterinas ou umbilicais	31,4 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,20	STV< 3,5 ms foi preditor de acidemia
Serra et al. (2008) [41]	257 pacientes com RCF precoce (sem especificar Doppler)	33 semanas	Parto cesarea e parto vaginal	pH<7,20 (parto cesárea) ou pH<7,12 (parto vaginal)	STV <3 ms foi preditor de acidemia metabólica fetal (pH alterado associado a base excess ≥12 em partos vaginais e ≥8 em cesáreas).
Anceschi et al. (2004) [42]	24 pacientes com RCF com alteração de Doppler de aas. umbilicais e cerebral média	32,1 semanas	Cesárea fora de trabalho de parto	pH<7,00	STV <4,5 ms foi preditor de acidemia.

STV: “short term variation”, ms: milissegundos, RCF: restriçãoo de crescimento fetal

A observação da tabela acima mostra que maiores valores de corte de STV foram encontrados nos grupos com maior idade gestacional média de nascimento e em pacientes sem descrição de diagnóstico de RCF, consoante com o que observamos em nossa análise.

Apenas dois trabalhos que estudaram fetos restritos avaliaram o uso de valor de corte da STV por percentil de acordo com a idade gestacional em comparação ao uso de um valor fixo [41, 45]. Ambos concluíram que um valor fixo de STV foi melhor na predição de acidemia. Os valores de corte usados nesses trabalhos foram 3 e 3,5 ms. Contudo, esses estudos incluíram fetos restritos precoces, nos quais é esperado um valor menor de STV, incompatível com os valores de normalidade de fetos sadios [45]. Frente aos nossos resultados, para fetos sem RCF e sem insuficiência placentária, valores menores de STV em idades gestacionais avançadas podem refletir maior risco de acidemia. Já em idades gestacionais menores, valores menores de STV devem ser avaliados com cautela, em correlação com outros métodos de avaliação da vitalidade fetal, uma vez que podem ser fisiológicos.

Já nos fetos com RCF e insuficiência placentária, nossos achados reforçam a tendência atual de vigilância integrada da vitalidade com o uso da cCTG. Esses fetos, em geral, possuem idade gestacional menor, o que determina uma STV menor. Entretanto, observamos que, independente da idade gestacional, essas patologias se associaram à queda na STV. Nesse cenário, é difícil determinar o quanto da queda da STV se deve ao sofrimento crônico imposto pela alteração placentária e o quanto decorre de um sofrimento agudo que necessita de intervenção imediata. Wolf et al. [59], em análise do padrão de STV ao longo do tempo nas pacientes do estudo TRUFFLE que tiveram resolução antes de 32 semanas, observaram que a STV teve queda progressiva. O risco diário de apresentar cCTG com os

critérios de segurança indicativos de resolução (presença de desacelerações repetidas ou STV < 2,6 ms antes de 29 semanas ou STV < 3 ms a partir das 29 semanas) foi de 5%. Em conclusão, pondera-se que o seguimento pelo ducto venoso deve ser associado à cCTG nesses fetos [59].

Por se tratar de um estudo retrospectivo, nosso trabalho teve a limitação de ter diferente duração dos exames da cCTG. Porém, as pacientes com piores parâmetros de cCTG foram as que ficaram mais tempo no exame. Uma provável explicação para essa observação é a manutenção dessas pacientes por mais tempo no exame para se diferenciar um episódio de sono profundo do sofrimento fetal. Para correção dessa diferença no tempo de exame, o modelo de avaliação dos parâmetros usou o tempo como *offset* em todas as análises.

Outra limitação encontrada foi o intervalo tempo entre a realização da cCTG e o parto. Por se tratar de uma população heterogênea de pacientes hipertensas, optou-se por incluir o último exame até 7 dias antes do parto, uma vez que as formas leves da doença realizam a vitalidade fetal semanalmente nas últimas semanas da gestação.

No contexto da avaliação da vitalidade de pacientes hipertensas em que há diversos fatores determinando modificações nos padrões da frequência cardíaca fetal, a cCTG é um exame capaz de trazer informações adicionais à cardiotocografia convencional. Pelos resultados deste trabalho, a cCTG pode ser uma ferramenta importante na redução dos falsos-positivos do exame, em especial, em pacientes que fazem uso de betabloqueadores e naquelas com diagnóstico de RCF.

Observamos, também, que fetos com menor idade gestacional e com os diagnósticos de RCF e insuficiência placentária possuem parâmetros piores de cCTG. Esses fetos podem se beneficiar da avaliação pela cardiotocografia computadorizada visando melhorar a acurácia no diagnóstico de sofrimento fetal agudo.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

A avaliação da influência de características clínicas maternas e fetais sobre os resultados dos parâmetros da cCTG em gestantes hipertensas demonstrou:

- A menor idade gestacional se associou a menor número de acelerações de 10bpm e menor valor de STV.
- O uso de betabloqueadores se associou a menor chance de apresentar algum episódio de aceleração de 15 bpm.
- A restrição de crescimento fetal isolada se associou a menor chance de apresentar algum episódio de aceleração de 15 bpm.
- A insuficiência placentária isolada se associou a menores valores de STV e maior chance de apresentar algum episódio de desaceleração menor que 20 bpm.
- A associação entre RCF e insuficiência placentária se associou a menor chance de apresentar algum episódio de alta variação e aceleração de 15 bpm, menor valor de STV e maior chance de laudo do exame anormal.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. Cardiol Clin. 2012;30:407-23.

2. Report of the National High Blood Pressure Educational Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):S1-22.

3. Sibai B, Gabbe SG, Niebyl J, Simpson JL. Hypertension in obstetrics normal & problem pregnancies. New York: Churchill Livingstone Editors; 1996.

4. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive disorders in pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2018;45:333-47.

5. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. Hypertens Pregnancy. 2001;20(3):269-81.

6. Langenveld J, Ravelli ACJ, van Kaam AH, van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, Mol BW, Ganzevoort W. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(6):540.e1-7.

7. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med. 2009;122(10):890-5.

8. Freeman RK. Antepartum testing in patients with hypertensive disorders in pregnancy. Semin Perinatol. 2008;32(04):271-3.

9. Rey E, Coutturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(2):410-6.

10. Jain L. Effect of pregnancy-induced and chronic hypertension on pregnancy outcome. J Perinatol. 1997;17(6):425-7.

11. Manning FA. Antepartum fetal testing: a critical appraisal. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009;21(4):348-52.

12. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017;Jun 13;6:CD007529.

13. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, Shaw D, Kent N. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: A randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5):1366-71.

14. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2000;68(2):175-85.

15. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001068.

16. Nomura RM, Campos CF, Bessa JF, Miyadahira S, Zugaib M. [Comparison of fetal heart rate patterns in the second and thrid trimesters of pregnancy]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(9):420-5.

17. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. J Perinat Med. 1996;24(1):25-36.

18. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Criteria for the design of fetal heart rate analysis systems. Int J Biomed Comput. 1990;25(4):287-94.

19. Dawes GS. Computerised analysis of the fetal heart rate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;24(Suppl):S5-8.

20. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Limitations of antenatal fetal heart rate monitors. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(1):170-3.

21. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(3):515-23.

22. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. Obstet Gynecol. 1992;80(4):673-8.

23. Pardey J, Moulden M, Redman CW. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5):1095-103.

24. Dawes GS, Redman CW. Sonicaid System 8002: Objective CTG analysis system user guide. Oxford: Oxford Instruments Medical System Division; 1995.

25. Kapaya H, Jacques R, Rahaim N, Anumba D. “Does Short-term variation in fetal heart rate predict fetal acidaemia?” A systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):4070-7.

26. Anceschi MM, Piazze JJ, Ruozi-Berretta A, Cosmi E, Cerekja A, Maranghi L, Cosmi EV. Validity of short-term variation (SVT) in detection of fetal acidemia. J Perinat Med. 2003;31(3):231-6.

27. Anceschi MM, Piazze JJ, Vozzi G, Ruozi Berretta A, Figliolini C, Vigna R, Cosmi EV. Antepartum computerized CTG and neonatal acid-base status at birth. Int J Gynaecol Obstet 1999;65(3):267-72.

28. Galazios G, Tripsianis G, Tsikouras P, Koutlaki N, Liberis V. Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(2): 229-33.

29. Garcia GS, Mariani Neto C, Araújo Júnior E, Garcia RL, Nardozza LMM, Moron AF. Fetal acidemia prediction through short-term variation assessed by antepartum computerized cardiotocography in pregnant women with hypertension syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2008;278(2):125-8.

30. Aernout EM, Devos P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Subtil D. Short-term variation of the fetal heart rate for predicting neonatal acidosis in preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2015;38(3):179-85.

31. Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CW. Computerised analisys of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(1):74-9.

32. Lauletta ALF, Nomura RMY, Miyadahira S, Francisco RPV, Zugaib M. Transient accelerations of fetal heart rate analyzed by computerized cardiotocography in the third trimester of pregnancy. Rev Assoc Med Bras. 2014;60(3):270-5.

33. Nomura RMY, Francisco RPV, Steinman DS, Miyadahira S, Zugaib M. [Computerized antepartum cardiotocography analysis in high risk pregnancies]. RBGO 2002;24(1):29-36.

34. Wide-Swensson D, Montan S, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effect of methyldopa and isradipine on fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(6):1581-5.

35. Montan S, Solum T, Sjöberg NO. Influence of the beta 1-adrenoceptor blocker atenolol on antenatal cardiotocography. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1984;118:99-102.

36. Waterman EJ, Magee LA, Lim KI, Skoll A, Rurak D, von Dadelszen P. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. Hypertens Pregnancy. 2004;23(2):155-69.

37. Murotsuki J, Bocking AD, Gagnon R. Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sheep induced by chronic fetal placental embolization. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(2):282-90.

38. Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Visser GH. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000;89(1):27-33.

39. Soncini E, Ronzoni E, Macovei D, Grignaffini A. Integrated monitoring of fetal growth restriction by computerized cardiotocography and Doppler flow velocimetry. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1-2):222-30.

40. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 1996;87(6):969-74.

41. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman C. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. BJOG. 2008;115(9):1101-7.

42. Anceschi MM, Ruozi-Berretta A, Piazze JJ, Cosmi E, Cerekja A, Meloni P, Cosmi EV. Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. Int J Gynaecol Obstet. 2004;86(3):365-70.

43. Maeda MF, Nomura RM, Nigaki JI, Francisco RP, Zugaib M. Influence of fetal acidemia on fetal heart rate analyzed by computerized cardiotocography in pregnancies with placental insufficiency. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(18):1820-4.

44. Maeda Mde F, Nomura RM, Niigaki JI, Francisco RP, Zugaib M. Computerized fetal heart rate analysis in the prediction of myocardial damage in pregnancies with placental insufficiency. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;190:7-10.

45. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):750-6.

46. Lees CC, Marlow N, Van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Study Group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet. 2015;385(9983):2162-72.

47. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM; TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venous Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S783-S789.

48. Alves SK, Francisco RP, Miyadahira S, Krebs VL, Vaz FA, Zugaib M. Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;141(2):100-3.

49. Abramowicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. J Ultrassound Med. 1989;8(4):219-21.

50. Amim Júnior J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Netto H, Montenegro CAB. [Umbilical artery dopplerfluxometry: normal values for A/B ratio, resistance index and pulsaty index]. J Bras Ginecol. 1990;100(10):337-49.

51. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.

52. McCullagh P. Nelder JA. Generalized Linear Models. London: Chapman and Hall; 1989.

53. Mullahy J. Specification and testing of some modified count data models. J Econom. 1986;33:341-65.

54. Paula GA. Modelos de regressão com apoio computacional. São Paulo: IME-USP; 2013.

55. Zeileis A, Kleiber C, Jackman S. Regression models for count data in R. Journal of Statistical Software. 2008;27(8):1-25.

56. Graupner O, Ortiz JU, Haller B, Wacker-Gussmann A, Oberhoffer R, Kuschel B, Weyric J, Less C, Lobmaier SM. Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(2):353-60.

57. Stroux L, Redman CW, Georgieva A, Payne SJ, Clifford GD. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(11):1322-9.

58. Pels A, Mensing van Charante NA, Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, Limpens J, Wolf H, de Boer MA, Ganzevoort W. The prognostic accuracy of short term variation of fetal heart rate in early-onset fetal growth restriction: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:179-84.

59. Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, Todros T, Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Scheepers HCJ, Schlembach D, Schneider KTM, Valcamonico A, van Wassenaer-Leemhuis A, Ganzevoort W; TRUFFLE Group. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(1):71-8.