RENATA LOPES RIBEIRO

Predição de acidemia ao nascimento em gestações com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo das artérias umbilicais

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

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Renata Lopes
Predição de acidemia ao nascimento em gestações com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo das artérias umbilicais / Renata Lopes Ribeiro. -- São Paulo, 2009.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.
Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieria Francisco.

Descritores: 1.Artérias umbilicais 2.Diástole 3.Sofrimento fetal/diagnóstico 4.Ultra-sonografia doppler 5.Cardiotocografia

USP/FM/SBD-297/09

Dedico esta dissertação à Lia e Flávio, meus anjos e duas grandes paixões da minha vida. Meu amor e gratidão são eternos.

A toda minha família, especialmente **Ione**, **Paulo**, **Márcia**, **Paulo Roberto**, **Sérgio**, **Lúcia** e **Juliana** por me apoiarem incondicionalmente e trazerem alegria a minha vida.

A minha irmã de coração e amiga **Ana Paula**, pela lealdade, cumplicidade, amizade verdadeira, e por fazer meus dias cheios de vida. Agradeço por estar comigo, dividindo sorrisos e lágrimas, hoje e sempre.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, líder admirável, pela confiança na minha carreira médica e acadêmica, pelas oportunidades que contribuem tanto para meu crescimento profissional.

À **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por ser pessoa extraordinária em todos os aspectos, pela criatividade, orientação e eficiência que deram vida a essa dissertação. Agradeço pelo apoio à minha carreira obstétrica e pela confiança em mim depositada. Minha admiração é imensurável, especialmente pela sua capacidade de enxergar a alma e a necessidade do outro, de acolher e cuidar.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, meu mestre na Vitalidade Fetal, pelos valiosos ensinamentos e incentivo constante.

À querida **Andréia David Sapienza**, pela amizade, carinho, e contribuição fundamental para o êxito desta dissertação. Agradeço também pela oportunidade de participar de um momento mágico: o nascimento do lindo Pedrinho.

À amiga **Thatianne Coutheux Trindade**, pelos momentos de alegria no trabalho e apoio diário, pelo cuidado comigo e por sempre mostrar seu jeito doce de lidar com vida.

Á **Kety**, pelo carinho e dedicação ao cuidar de mim, pelo coração que me acolheu, pelo apaixonamento pela vida e pelo ser humano, que me possibilita ver o mundo com outras cores.

Ao **Dr. Silvio Martinelli**, pelas contribuições ao longo da confecção desta dissertação, pelo coração generoso e amizade alegre.

Aos meus queridos amigos que dão felicidade ao meu dia-a-dia e contribuem para minha realização profissional e pessoal: **Carolina Hofmeister Mansur**, **Felipe Fittipaldi**, **Marcelo Graziano**, **Juliana Limeira**, **Alexandre Nozaki**, **Milena Ninno, Fábio Cabar, Wagner Hernandez, Daniel Rolnik, Raquel Ribeiro** e **André Malavasi.**

Ao **Prof. Dr. Victor Bunducki**, **Prof. Dr. Soubhi Kahhale, Dr. Pedro Paulo Pereira**, **Dra. Luciana Longo e Pereira**, **Dra. Maria Rita Bortolloto** e **Dra.**

Eliane Aparecida Alves pela motivação a minha carreira e convívio que tornam a vida e o trabalho divertidos.

Aos doutores **Mário Henrique Burlaquini**, **Maria de Lourdes Brizot** e **Joelma de Andrade** pela dedicação dispensada no momento de qualificação desta dissertação, pelas sugestões que engrandeceram o meu trabalho.

À **Dra. Maria Okumura**, pela inestimável contribuição para a minha formação em Medicina Fetal.

Ao **Dr. Adolfo Wenjaw Liao** pelos ensinamentos inesquecíveis.

Ao **Alan Garcia** e **Inez Jazra**, pelo auxílio valioso no aperfeiçoamento e organização desta dissertação, e também pela alegria proporcionada.

A todo **corpo clínico da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, pelo exemplo no cuidado tão zeloso das gestantes e pela participação na minha formação como obstetra.

Aos **médicos residentes**, pela contribuição na assistência às pacientes e pelo carinho diário.

A toda **equipe administrativa de enfermagem da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, cujo empenho é vital para o atendimento às gestantes, o que proporciona a eficiência exemplar da nossa instituição.

A **todas as gestantes e seus filhos**, que confiaram as suas vidas em nossas mãos, nunca esquecerei o vínculo formado e o aprendizado que a nossa convivência me trouxe.

Nosso propósito nesta vida é recuperar a saúde do olho do coração, através do qual se pode ver Deus.

Santo Agostinho

Esta dissertação está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva e Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

RESUMO/SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....01

2. PROPOSIÇÃO.....09

3. REVISÃO DE LITERATURA.....11

4. MÉTODO.....31

5. RESULTADOS.....64

6. DISCUSSÃO.....74

7. CONCLUSÕES.....88

8. ANEXOS.....90

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....98

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACM	artéria cerebral média
AU	artéria(s) umbilical(ais)
Bpm	batimentos por minuto
CIUR	crescimento intra-uterino restrito
CTG	cardiotocografia
DIP II	desacelerações tardias
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DR	diástole reversa nas artérias umbilicais
DV	ducto venoso
DZ	diástole zero nas artérias umbilicais
FCF	freqüência cardíaca fetal
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	idade gestacional
ILA	índice de líquido amniótico
IP	índice(s) de pulsatilidade
IPV	índice de pulsatilidade para veias
>	maior

≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
MR	movimento(s) respiratório(s)
PBF	perfil biofísico fetal
PBFM	perfil biofísico fetal modificado
PIG	pequeno(s) para a idade gestacional
pO2	pressão parcial de oxigênio
RCF	restrição de crescimento fetal
RN	recém-nascido(s)
SNAS	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SNC	Sistema Nervoso Central
VU	veia umbilical

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

Figura 1 - Sonograma de artéria umbilical com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo..... **42**

Figura 2 - Sonograma do ducto venoso **44**

Gráfico 1 - Distribuição das 46 gestantes segundo a faixa etária- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de2009..... **54**

Gráfico 2 - Distribuição dos 46 casos nos dois diferentes grupos, de acordo com a presença ou não de Síndrome Hipertensiva - HCFMUSP- fevereiro 2007 a março de 2009..... **56**

Gráfico 3 - Apresentação do resultado da amniocentese nos 15 casos em que houve indicação para pesquisa de maturidade fetal -HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **57**

Gráfico 4 - Distribuição dos 46 casos segundo a idade gestacional no momento do parto - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009..... **60**

Gráfico 5 - Distribuição dos 46 recém-nascidos segundo peso ao nascimento - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009..... **61**

Gráfico 6 - Distribuição das causas para utilização de corticóide nos 13 casos para maturação pulmonar - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **65**

Gráfico 7 - Distribuição dos casos segundo a utilização ou não de corticóide antenatal nos grupos 1 (pH < 7,20) e grupo 2 (pH ≥ 7,20) - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **66**

Gráfico 8 - Distribuição das gestantes segundo os resultados de cardiotocografia normal e anormal no dia do parto nos grupos 1 e 2 - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009..... **68**

Gráfico 9 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à presença ou não de movimentos respiratórios - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **70**

Gráfico10- Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à presença ou não de oligoâmnio - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **71**

Tabela 1 - Classificação da cardiotocografia..... **46**

Tabela 2 - Distribuição das 46 gestantes segundo a intercorrência médica associada à gestação estudada, que motivou o encaminhamento ao Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **55**

Tabela 3 - Distribuição dos diferentes tipos de indicação da interrupção da gestação e apresentação da ocorrência geral de cada uma nos 46 casos estudados- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **58**

Tabela 4 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas das idades gestacionais conforme o pH ao nascimento nos 46 casos estudados - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **60**

Tabela 5 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas dos pesos dos recém-nascidos conforme o pH ao nascimento nos 46 casos estudados - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **62**

Tabela 6 - Dados dos testes de vitalidade fetal no dia do corticóide e no dia do parto - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **67**

Tabela 7 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo a presença de DIP II e desaceleração- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009 ..... **69**

Tabela 8 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à classificação do perfil biofísico fetal modificado em normal e anormal - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **72**

Tabela 9 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas dos IP das AU, ACM e IPV do DV do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009..... **73**

RESUMO

RIBEIRO, R.L. **Predição de acidemia ao nascimento em gestações com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo das artérias umbilicais** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 108p.

No setor de Vitalidade Fetal na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi conduzido estudo caso-controle com seguimento prospectivo com quarenta e seis pacientes. O objetivo desse estudo foi identificar a associação dos testes de avaliação de vitalidade fetal e acidemia ao nascimento em gestações acometidas com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo das artérias umbilicais. Da mesma maneira, objetivou-se avaliar a relação entre os resultados antenatais, do parto, e neonatais com a ocorrência de pH fetal inferior a 7,20. A evolução para fluxo diastólico ausente ou reverso durante o seguimento foi critério de exclusão. Os casos foram classificados em dois grupos de acordo com a presença (grupo 1), ou ausência (grupo 2) de acidemia ao nascimento (pH inferior a 7,20), por meio da gasometria arterial de cordão imediatamente após o parto. As seguintes variáveis foram submetidas à análise univariada, comparando-se os grupos 1 e 2: idade materna, síndrome hipertensiva, uso de corticóde antenatal para maturação pulmonar, idade gestacional no momento do parto e testes de avaliação de vitalidade fetal do dia do parto. As modalidades dopplervelocimétricas analisadas foram: índice de pulsatilidade do território arterial (representado pela artéria umbilical e artéria cerebral média) e venoso (índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso). Os seguintes parâmetros das atividades biofísicas fetais foram estudados: cardiotocografia (normal e anormal), presença de desaceleração tardia, presença de desaceleração (desaceleração tardia, ou desaceleração variável de mau prognóstico, ou desaceleração prolongada), ausência ou não de movimentos respiratórios, presença ou não de oligoâmnio e classificação do escore do perfil biofísico fetal (normal quando maior que 6, e anormal quando menor ou igual a 6). As variáveis clinicamente relevantes e estatisticamente significativas foram analisadas pela regressão logística. A série compôs-se de 46 pacientes classificadas nos grupos 1 (24 casos) e 2 (22 casos) e as seguintes variáveis foram estatisticamente relacionadas à ocorrência de acidemia no nascimento ($p \leq 0,05$): idade materna, síndrome hipertensiva, cardiotocografia anormal, presença de desaceleração, e ausência de movimentos respiratórios. Na regressão logística, a presença de desaceleração foi preditora de acidemia ($p=0,024$; OR=8,2; IC95%=1,2-52). Os presentes achados sustentam que a presença de acidemia ao nascimento em fetos com dopplevelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo das AU está associada principalmente à anormalidade nos parâmetros agudos da avaliação da vitalidade fetal. A presença de desaceleração no traçado cardiotocográfico foi preditora de acidemia ao nascimento.

Descritores: artérias umbilicais, diástole, sofrimento fetal/diagnóstico, ultra-sonografia doppler, cardiotocografia

SUMMARY

RIBEIRO, R.L. **Predicting acidemia at birth in pregnancies with abnormal but present end-diastolic flow velocity in umbilical artery** [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 108p

A longitudinal prospective study was conducted on 46 pregnancies with umbilical artery abnormal pulsatility index and positive diastolic flow velocity. Patients were evaluated at the Fetal Surveillance Unit/ Obstetrics Clinics of the University of São Paulo Medical School General Hospital (HCFMUSP) between February 2007 and March 2009. The objective of this study was to identify a potential association between fetal antenatal surveillance tests and acidemia at birth, in pregnancies with umbilical artery abnormal Doppler velocimetry and positive diastolic flow. In the same context, this research aimed to establish the correlation of data of birth, and neonatal outcome with umbilical cord pH below 7,20. The development of reversed or absent end- diastolic flow velovity in the umbilical artery was an excluision criteria. The cases were divided in two groups, according to the presence (Group 1) or absence (Group 2) of acidemia at birth (pH below 7.20), based on umbilical cord blood gas measurement immediately after birth. The following variables were submitted to univariate analysis comparing Groups 1 and 2: maternal age, hypertensive syndrome, corticosteroid use (for lung maturation), gestational age at birth, and fetal vitality assessments on the day of delivery. The Doppler parameters analysed were: pulsatility index of the umbilical artery, middle cerebral artery and the pulsatility index for veins for the *ductus venosus*. The following variables of the fetal biophysical profile were obtained: cardiotocography or nonstress test (normal/ abnormal), presence of late deceleration, presence of deceleration (late or severe variable decelerations, or prolonged bradycardia), absence of fetal breathing movements, presence of oligohydramnios and biophysical profile score (considered normal when the score was higher than 6). Clinically relevant and statistically significant variables were analyzed by logistic regression. The series included 46 patients divided in Group 1 (n=24 with acidosis) and Group 2 (n=22 without acidosis), and the following variables were statistically correlated to acidemia at birth ($p \leq 0.05$): maternal age, hypertensive syndrome, abnormal cardiotocographic findings, deceleration (late deceleration, or variable deceleration with poor prognosis, or prolonged deceleration), and absence of respiratory movements. On logistic regression, the presence of deceleration was predictive of acidemia (p=0,024; OR=8,2; CI95%=1,2-52). In conclusion, we believe that the presence of acidemia at birth in fetuses with umbilical artery positive diastolic flow and abnormal Doppler velocimetry is mainly associated with abnormality of acute parameters of fetal well-being. The finding of deceleration on cardiotocographic assessments was predictive of acidemia at birth.

Key-words: umbilical arteries, diastole, fetal distress/diagnosis, ultrasonography doppler, cardiotocography

Introdução

1. Introdução

A assistência obstétrica e neonatal mudou substancialmente após o desenvolvimento de métodos de avaliação da vitalidade fetal permitindo que o *status* de oxigenação do feto possa ser inferido por meio dos resultados da cardiotocografia anteparto (CTG), perfil biofísico fetal (PBF) e dopplervelocimetria. Determinar a associação entre os resultados dos testes de avaliação da vitalidade fetal, a oxigenação fetal e finalmente a acidemia ao nascimento é a motivação de realização de diversos estudos, já que está estabelecido que acidemia ao nascimento associa-se a condições adversas perinatais[(1)].

A identificação de gestações que podem cursar com insuficiência placentária e sofrimento fetal é essencial para haver adequado acompanhamento obstétrico e prevenção da morbi-mortalidade neonatal. Para haver assistência pré-natal de excelência são necessários: o reconhecimento das doenças maternas que se associam às alterações no leito vascular placentário, monitorização clínica adequada, e vigilância do produto conceptual por meio dos testes de vitalidade fetal.

Diversas conquistas foram obtidas na abordagem clínica de pacientes com gestações de alto risco. A instituição de medidas clínicas terapêuticas promove, atualmente, controle mais eficiente de doenças que antes possuíam somente evolução para deterioração clínica materna e parto em idade gestacional (IG) precoce. Fez-se necessário um acompanhamento paralelo e eficaz do bem-estar fetal, com a finalidade de permitir que a gestação atinja fases mais avançadas de maneira segura, possibilitando taxas de mortalidade neonatal significativamente menor.

Para respaldar tal objetivo, a propedêutica de vitalidade fetal tornou-se uma área de crescente desenvolvimento na Obstetrícia moderna, tendo como principal finalidade a diminuição de complicações perinatais em gestações que cursam com insuficiência placentária e restrição do crescimento fetal (RCF). Em estudo restrospectivo amplo, Kunzel e Misselwitz[(2)] em 2003 mostraram que o óbito fetal pode ser substancialmente reduzido em gestações de 23 a 42 semanas, se métodos de avaliação da vitalidade fetal forem usados para detectar sinais de sofrimento anteparto.

O cenário da assistência obstétrica mudou substancialmente após o desenvolvimento de métodos de avaliação da vitalidade fetal, iniciado pela CTG, PBF com medição do índice de líquido amniótico (ILA), assim como o

estudo dopplervelocimétrico. Cada um dos testes avalia o bem-estar fetal sob diferentes aspectos; as atividades biofísicas são acessadas pelo PBF, incluindo a CTG; a circulação do leito placentário e a hemodinâmica fetal são estudadas pela dopplervelocimetria, e de forma indireta, pela aferição do ILA.

O *status* de oxigenação do produto conceptual passou a ser associado com os resultados dos exames de vitalidade fetal; quando normais fetos hígidos são adequadamente identificados[3]. Quando utilizados individualmente, esses métodos possuem limitações no manejo de gestações com RCF e identificação de sofrimento fetal. A integração de todos os exames propedêuticos promove estudo mais completo da resposta comportamental e cardiovascular fetal frente às situações adversas, providenciando melhor assistência pré-natal nas gestações com insuficiência placentária[4].

A gasometria do sangue de vasos umbilicais no nascimento representa método valioso na avaliação do equilíbrio ácido-básico do feto, a qual tem associação com diferentes graus de sofrimento fetal e resultados perinatais adversos. Está amplamente comprovada a relação direta do decréscimo dos valores de pH com índices de Apgar inferiores a 7 no quinto minuto, maior admissão neonatal em Unidade de Terapia Intensiva e necessidade de suporte ventilatório[5].

O estabelecimento da associação entre a acidemia no nascimento e resultados dos testes de avaliação da vitalidade fetal motiva a realização de pesquisas para a conquista de métodos diagnósticos que contemplem a predição de acidemia. Desse modo, a assistência materno-fetal nas gestações de alto risco tem por objetivo a condução de maneira segura da gestação, culminando com a eleição precisa e correta do melhor momento para a sua interrupção. Além disso, há evidente benefício na determinação do prognóstico neonatal, fato que viabiliza melhor preparação da equipe de Neonatologia e cuidado terapêutico adequado ao recém-nascido (RN)[1].

Todos os parâmetros que constituem o PBF têm relação comprovada com pH fetal independente da doença materna associada[6]. O padrão das atividades biofísicas fetais está relacionado com a oxigenação do sistema nervoso central do feto. A ausência dos movimentos corpóreos e do tônus fetal associam-se tipicamente a valores baixos de pH, e são fatores preditores de acidemia no período pré-natal[7]. Nesse sentido, alguns estudos sugerem que, mesmo diante da deterioração do estado hemodinâmico fetal avaliado por meio da dopplevelocimetria anormal no território arterial e venoso, a resolução da gestação pode ser postergada se escore do PBF for normal [8-10].

A dopplervelocimetria obstétrica merece destaque como método propedêutico não-invasivo de acesso à função placentária e resposta fisiopatológica fetal à hipoxia nas gestações de alto risco. A presença de RCF conseqüente à insuficiência placentária inicia-se com alterações das vilosidades terciárias da placenta, evolui com fluxo anormal das artérias umbilicais (AU) e termina com o comprometimento da função cardiovascular fetal[11]. Esses eventos podem ser analisados com o estudo dopplervelocimétrico da circulação feto-placentária.

Os resultados de estudos publicados desde o início da aplicação da dopplervelocimetria demonstram a importância da anormalidade ou ausência de fluxo diastólico nas AU como fatores diagnósticos de insuficiência placentária e RCF, com maior acurácia quando comparado ao estudo das artérias uterinas[12].

A dopplervelocimetria anormal das AU, com variações de fluxo positivo até diástole zero e reversa (DZ e DR respectivamente), representam diferentes estágios com crescente e seqüencial grau de acometimento causado pela mesma entidade patológica, a insuficiência placentária. Está estabelecido que a ausência de fluxo diastólico, assim como fluxo reverso na diástole, são

alterações de acentuada gravidade associadas com resultados neonatais adversos, uma vez que ocorrem em estágio tardio dessa doença[13-15].

O papel do estudo hemodinâmico do território venoso fetal, representado principalmente pelo índice de pulsatilidade para veias (IPV) do ducto venoso (DV), está amplamente consolidado nos casos mais graves de insuficiência placentária (DZ e DR), quando a IG ao nascimento é inferior a 34 semanas. Francisco *et al.*[16] em 2006 demonstraram, em estudo prospectivo de gestações com DZ e DR que quanto maior o IPV do DV, menor o valor do pH ao nascimento, concluindo que o DV é preditor de acidemia ao nascimento nos casos de insuficiência placentária grave.

Entretanto, as pacientes com gestação de alto risco com dopplervelocimetria anormal das AU e fluxo diastólico positivo estão, em teoria, em condição menos grave referente à doença vascular no leito placentário, e correspondem a uma gama maior de casos.

Esse grupo possui ampla variação na obtenção de sonogramas à dopplervelocimetria obstétrica, com alterações oscilando desde iniciais e discretas até resultados próximos aos de DZ. Portanto, pode haver grande

heterogeneidade desses casos em termos de graus de insuficiência placentária, e, além disso, não está estabelecida a associação de dopplervelocimetria anormal com fluxo diastólico positivo com hipoxia fetal, e conseqüente acidemia ao nascimento[17, 18].

Por isso, tendo como motivação a incerteza de que fetos com insuficiência placentária em todos os seus graus de acometimento possuem o mesmo padrão de resposta frente ao sofrimento anteparto, é oportuna a execução de pesquisa que tenha como objetivo a verificação se a associação dos testes de avaliação de vitalidade fetal com acidemia ao nascimento também se reproduz em gestações com dopplervelocimetria anormal das AU com diástole presente. Nesse contexto, há aumento da perspectiva de melhoria da assistência perinatal relacionada à racionalidade da aplicação dos diferentes métodos de avaliação do produto conceptual.

Proposição

2. Proposição

O presente estudo, que incluiu gestações com dopplervelocimetria anormal das AU e fluxo diastólico positivo, objetivou:

1. Analisar a associação entre os resultados de testes de avaliação de vitalidade fetal e ocorrência de acidemia ao nascimento;

2. Verificar, dentre os testes de avaliação de vitalidade fetal estudados, quais apresentam maior poder de predição para acidemia.

Revisão de Literatura

3. Revisão de Literatura

3.1. Acidemia fetal

A presença de acidemia ao nascimento é considerada padrão-ouro no diagnóstico de sofrimento fetal e, está demonstrado em diversos estudos na literatura médica que a hipoxia e acidemia são mais freqüentes em fetos portadores de RCF[19-21]. A associação de acidemia com a ocorrência de morbidade neonatal e na vida adulta já está bem estabelecida, e está relacionada com o grau e tempo de exposição do feto a esta injúria.

Consequentemente, a possibilidade de confirmar valores baixos de pH pela gasometria umbilical foi aventada na investigação de sofrimento fetal. No período pré-natal, o pH pode ser determinado por cordocentese, que diante a suspeita clínica de sofrimento fetal, permitiria a obtenção de amostra de sangue umbilical, realizando o diagnóstico preciso e imediato de acidemia. Porém, esse procedimento é invasivo e associado a diversos riscos, incluindo óbito fetal.

Portanto, justifica-se o esforço no desenvolvimento de testes não invasivos de vitalidade fetal que sejam preditores de acidemia ao nascimento; e dessa maneira, possam auxiliar a difícil decisão obstétrica de determinar o momento mais oportuno do parto nas gestações de alto risco, o que comumente ocorre na prematuridade.

Não há consenso nos valores de pH no diagnóstico de acidemia ao nascimento. Atualmente, a literatura enfatiza valores de pH abaixo de 7,20[16, 22], o que foi adotado no presente estudo, porém alguns autores utilizam outros valores de referência, usualmente entre 7,11 e 7,20[23-25].

3.2. Dopplervelocimetria nas artérias umbilicais (AU); diagnóstico de insuficiência placentária e restrição de crecimento fetal (RCF)

Quando as ondas de invasão trofoblástica ocorrem de maneira adequada durante o primeiro e segundo trimestre de gestação, há a formação de um leito vascular com baixa impedância e alta capacidade de intercâmbio entre a circulação materna e fetal[26]. Porém, se houver placentação inadequada, até disfunções placentárias leves podem restringir a transferência de aporte

sanguíneo para o feto, ocasionando diferentes graus de insuficiência placentária e RCF[27].

Em 1977, Fitzgerald e Drumm[28], combinando a técnica da ultra-sonografia com a dopplervelocimetria, desenvolvem um novo método que possibilita o estudo do fluxo sanguíneo no território arterial e venoso, de forma não invasiva e segura. Inúmeros estudos subseqüentes surgiram demonstrando que a dopplervelocimetria das AU permite o diagnóstico de insuficiência placentária em seus diferentes graus[29, 30]. Então, à medida que as vilosidades placentárias ficam comprometidas, a resistência do fluxo de sangue na AU aumenta progressivamente, refletindo a alteração estrutural da placenta[31].

Maulik *et al*.[32] em 1990, realizam estudo prospectivo em gestação de alto risco, e demonstram a eficácia da constatação do aumento do IP das AU como diagnóstico de insuficiência placentária com sensibilidade de 79% e 93% de especificidade.

Os índices que implicam em aumento da resistência vascular, como o IP, aumentam quando há acometimento de 30% da árvore vilositária da placenta. A

progressão para DZ e DR acontece quando 60 a 70% das vilosidades estão comprometidas[33].

Enquanto o aumento da resistência do fluxo sanguíneo das AU à dopplervelocimetria permite o diagnóstico de disfunção da placenta, a combinação desse achado com a biometria fetal abaixo da normalidade promove o diagnóstico de RCF conseqüente à insuficiência placentária[34]. Aproximadamente 15% das gestações se inserem nesse cenário, tornando-se comum na prática obstétrica[22]. Vários relatos na literatura associam gestações com insuficiência placentária e RCF com elevadas taxas de morbidade e mortalidade no período perinatal e na vida adulta[26, 35], confirmando a necessidade de vigilância materno-fetal rigorosa nestes casos.

A associação das anormalidades na avaliação dopplervelocimétrica na circulação feto-placentária e resultados perinatais adversos está amplamente confirmada. A maioria dos estudos analisa casos que cursam com fluxo ausente e reverso nas AU, consideradas situações de insuficiência placentária grave. Nessas gestantes, a relação com o aumento da morbidade e mortalidade perinatais, representadas por baixos índices de Apgar, sofrimento fetal, prematuridade e suas complicações, está descrita em diversos estudos[36, 37]. Miyadahira *et al*.[38] em 1997, realizam pesquisa na Clínica Obstétrica do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em 143 gestantes com DZ ou DR e observam óbito perinatal em 49 (32,46%) casos e, óbito neonatal em 30(20,98%) casos.

Além disso, foi constatada significativa associação entre gestações com DZ e DR com a presença de hipoxemia. Nicolaides *et al*.[39] em 1988, realizando cordocentese em fetos de gestações com DZ, descrevem valores de pressão parcial de oxigênio (pO_2) abaixo dos limites da normalidade em 80% dos casos estudados, porém os resultados do pH revelam acidemia em apenas 40% do total. Muller *et al*.[40] em 2002 estudam 35 pacientes com DZ ou DR e não encontram associação significativa entre a circulação arterial anormal e acidemia; no entanto, concluem que valores anormais do DV predizem mortalidade perinatal. Já Salafia *et al.*[41] em 1997, num estudo com 20 pacientes com DZ e oito com DR, observam uma média de pH de 7,15 no primeiro grupo e de 6,94 no segundo grupo, e sugerem maior comprometimento fetal quando o fluxo diastólico está reverso.

Um padrão seqüencial de alterações seqüenciais dos parâmetros dopplervelocimétricos foi demonstrado frente à insuficiência placentária grave com comprometimento hipoxêmico fetal. Anormalidades no fluxo da AU e artéria cerebral média (ACM) ocorrem nos estágios iniciais, normalmente

acompanhados de hipoxemia. O comprometimento da função cardíaca do feto, detectada pela deterioração dos parâmetros dopplervelocimétricos do território venoso, ocorre em fases mais avançadas e está mais comumente associado à acidemia fetal[42-44].

Portanto, grande parte das conclusões e associações dos resultados adversos perinatais é originada do estudo de casos com insuficiência placentária grave. Pesquisas e dados que contemplem gestações com fluxo anormal da AU, porém com fluxo diastólico presente, estão normalmente inseridos em estudos de casos com DZ e DR.

Baschat *et al*.[22] em 2007, conduzem estudo prospectivo multicêntrico com 604 pacientes com IG menor que 33 semanas e insuficiência placentária com RCF, e encontram 242/604 (40%) casos com dopplervelocimetria anormal das AU, o restante com DZ ou DR. O pH do sangue da AU é menor do que 7,20 em 223/604 (36,9%) pacientes e alterações metabólicas graves definidas como pH menor que 7,0 são encontradas em 30/604 (5%) das pacientes. Os autores concluem que a acidemia ao nascimento (pH < 7,20) é considerada preditora de mortalidade neonatal, e que a idade gestacional, peso ao nascimento e o DV emergem como principais preditores de resultados neonatais.

3.3. Resposta fetal à hipoxemia e dopplervelocimetria da circulação fetal

A placenta insuficiente desencadeia respostas compensatórias no feto, pois não é capaz de atender às demandas fetais de oxigênio e nutrientes. O entendimento destes mecanismos e como se manifestam clinicamente é importante para o manejo e considerações de intervenções terapêuticas nas gestações que cursam com RCF[45].

O regime de hipoxia fetal, na vigência de insuficiência placentária, estimula a eritropoiese, e por isso em alguns casos ocorre aumento no hematócrito e na contagem de eritroblastos em fetos com crescimento restrito[46, 47]. Estes também apresentam plaquetopenia (cujos mecanismos fisiopatológicos propostos são: ativação de fator anti-plaquetário e aumento do seqüestro e consumo de plaquetas) e parâmetros dopplervelocimétricos anormais foram associados à trombocitopenia em vários relatos[48, 49].

Os fetos com RCF apresentam outras alterações metabólicas que incluem: aumento no gradiente materno-fetal de glicose, proporcionalmente à gravidade da RCF, sugerindo mecanismo adaptativo[50]; comprometimento do transporte de aminoácidos, mesmo na ausência de alterações na concentração

destes e perfusão placentária[51]. Sabe-se que também a avaliação dos fatores de crescimento placentários se correlacionada com a gravidade da insuficiência da placenta[52].

Muitos estudos experimentais têm sido realizados para descrever os mecanismos adaptativos no sistema circulatório fetal em resposta à hipoxemia, especialmente no terceiro trimestre[53]. Eventos hipoxêmicos ativam o reflexo vagal por estímulo de quimiorreceptores situados nos bulbos carotídeos e crossa da aorta, ocasionando resposta vagal, cujo resultado é a redução temporária da FCF e vasoconstrição periférica mediada pelo Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS)[54]. Esse evento é seguido de uma resposta endócrina mediada pelo sistema renina-angiotensina, que mantém a vasoconstrição, orquestrando um padrão circulatório de redistribuição do fluxo sanguíneo que prioriza as glândulas adrenais, o miocárdio e o cérebro (em detrimento de áreas menos nobres, como rins e membros), chamado de centralização fetal[55]. A centralização hemodinâmica fetal se traduz como aumento do fluxo diastólico verificado em sonogramas fruto da diminuição da resistência na circulação dos vasos cerebrais, como a ACM.

Essa seqüência de eventos precede as alterações cardíacas no feto, que ocorrem se houver manutenção da hipoxemia e evolução para acidemia. Em

fases iniciais da disfunção placentária, há um aumento do fluxo no DV, permitindo que uma proporção maior do sangue proveniente da veia umbilical (VU), que possui maior saturação de oxigênio, atinja as câmaras esquerdas cardíacas através do forame oval, e assim, a circulação do miocárdio e sistema nervoso central (SNC).

O comprometimento da função cardíaca fetal acontece com a progressão do quadro hipoxêmico, em que ocorre aumento da pressão nas câmaras direitas do coração e alteração do fluxo no DV, que pode ser aferido pelo aumento do índice de pulsatilidade para veias (IPV). Observa-se que a redução do fluxo sanguíneo ocorre principalmente durante a contração atrial (onda a), podendo-se inclusive notar fluxo ausente ou reverso neste momento do ciclo cardíaco[44]. A pulsação na VU pode ser observada em fases avançadas da deterioração do quadro, como reflexo definitivo do aumento da pressão venosa central no feto.

Portanto, o estudo hemodinâmico dos territórios arterial e venoso possibilita a determinação do estágio da resposta fetal à hipoxemia. Fetos hipoxêmicos mostram dopplervelocimetria anormal da circulação arterial (decréscimo do IP na ACM), o que precede anormalidades do IPV do DV, que espelha sinais de descompensação dos mecanismos adaptativos que o feto

dispõe. Poucas são as pesquisas que relacionam os resultados da dopplervelocimetria da AU, ACM e DV com acidemia ao nascimento em gestações com fluxo anormal das AU, porém com diástole presente.

3.3.1. Artéria cerebral Média (ACM)

O aumento do fluxo sanguíneo na ACM como mecanismo de centralização fetal reflete adaptação inicial frente à instalação da hipoxemia[56]. Portanto, os estudos demonstram que a ACM não é fator preditor de acidemia ao nascimento, e por isso não deve ser considerada para indicação do término da gravidez[57]. Rizzo *et al*.[58] em 1995, constatam em amostras colhidas por meio de cordocentese em fetos com RCF, que há associação entre o IP da ACM e hipoxemia, porém não houve relação entre este índice e a acidemia. Vyas *et al*.[59] em 1990 obtêm resultados semelhantes também por meio de cordocentese, e concluem que há associação de vasodilatação da ACM e hipoxemia.

Andrade *et al*.[60] em 1997 não encontram associação ente os resultados do IP da ACM e baixos valores de pH ao nascimento. Francisco *et al*.[16] em 2006, realizam estudo prospectivo com 91 pacientes com DZ ou DR, e admitem

que não há relação entre vasodilatação da ACM e acidemia, assim como Muller *et al*.[40], que em 2002 obtiveram conclusões similares em pesquisa realizada com o mesmo tipo de pacientes.

3.3.2. Ducto venoso (DV)

O DV é um vaso com função de *shunt* venoso que mede aproximadamente dois centímetros e comunica a VU intra-abdominal à veia cava inferior (VCI). O sangue proveniente da VU, com alto teor de saturação de oxigênio (80% a 85%), ao atingir as câmaras cardíacas destina o fluxo preferencialmente, através do forame oval, até o átrio esquerdo; dessa maneira, assegura prioridade na irrigação do miocárdio e do SNC com sangue ricamente oxigenado[61].

Com o uso da dopplervelocimetria obstétrica após a década de 80, demonstrou-se o fluxo nesse *shunt* venoso em condições fisiológicas e patológicas, e a anormalidade no IPV desse vaso está sendo consagrada na identificação de fetos com descompensação hipoxêmica cárdio-circulatória devido à insuficiência placentária, representando uma ferramenta diagnóstica importante na decisão da resolução da gestação em fetos prematuros e com

RCF[62]. Mesmo nos fetos submetidos à hipoxemia prolongada devido à insuficiência placentária grave, traduzida por diástole ausente ou reversa na AU, o risco de óbito fetal é supostamente mais provável nos casos com anormalidade da dopplervelocimetria no território venoso[63].

Francisco *et al*.[64] em 1997 estudam 27 pacientes de alto risco para insuficiência placentária observam média do pH ao nascimento significativamente menor no grupo com DV anormal, quando comparado com o grupo com sonograma normal deste vaso. Muller *et al*.[40] em 2002 analisam 35 pacientes com DZ ou DR, e concluem que o IPV do DV é o melhor preditor de acidemia ao nascimento.

Gramellini *et al*.[65], em 2001, monitorizam 53 gestantes com gestações que cursam com RCF, 25% delas com DZ, e reafirmam o DV como fator preditor de mortalidade perinatal, que aconteceu em 50% dos casos com IPV do DV anormal. Alves *et al*.[66] em 2008 desenvolvem um estudo restrospectivo com 103 RN oriundos de gestações de alto risco com DZ ou DR, e concluem que a presença de DV com fluxo ausente ou reverso está relacionada com resultados perinatais adversos e que não é aconselhável aguardar até que o fluxo no DV apresente essas características para se indicar parto em gestações com insuficiência placentária grave.

Diversas pesquisas constituintes da literatura nacional e internacional associam a elevação dos índices dopplervelocimétricos no território venoso e acidemia ao nascimento. Bilardo *et al*.[67] em 2000 e Ferrazzi *et al*.[43] em 2002 mostram que o DV com fluxo ausente ou reverso é fator preditor de natimortalidade com 65% de sensibilidade e 95% de especificidade. De modo semelhante, Baschat *et al*.[68] em 2004 descrevem que o aumento do IPV do DV prediz acidemia ao nascimento com sensibilidade de 70% e especificidade de 90%.

Baschat *et al*.[22] em 2007 realizam pesquisa com 604 pacientes com insuficiência placentária e RCF, dentre as quais 40% possuíam anormalidade do fluxo da AU, e demonstram que após 27 semanas de gestação o DV é um preditor de resultados perinatais e deve indicar a resolução da gestação quando possuir fluxo ausente ou reverso. Miller *et al*.[4], em 2008, defendem que as anormalidades nos índices dopplervelocimétricos no território venoso instalam-se somente nos casos em que a insuficiência placentária tem início em IG muito precoces com rápida deterioração do quadro, ou nos casos de insuficiência placentária grave, ou seja, gestantes com DZ ou DR.

3.4. Cardiotocografia (CTG)

A CTG representa um dos exames de avaliação da vitalidade fetal mais utilizado mundialmente e de importância única no seguimento de gestações de alto risco. Há duas modalidades de CTG desenvolvidas para acessar as modificações da FCF: a CTG tradicional e computadorizada[69].

A manutenção de padrões normais da CTG viabiliza condução segura do seguimento das gestações com insuficiência placentária. Assim como outros métodos que acessam o bem-estar do concepto, o principal objetivo do referido exame é identificar o sofrimento fetal em tempo hábil para intervir e prevenir óbito fetal e neonatal, e também evitar seqüelas neurológicas no RN devido à exposição prolongada à hipoxia e acidemia.

A análise dos parâmetros da CTG baseia-se no conceito fisiológico que a hipoxemia e seus efeitos deletérios afetam o SNC, o que acarreta alterações no comportamento da FCF. Porém, não é devidamente compreendida a evolução do padrão cardiotocográfico do feto adequadamente oxigenado para o observado na hipoxemia e acidemia, principalmente com magnitude para produzir seqüelas neurológicas[54, 65].

É importante reafirmar que gestações precoces com imaturidade do sistema nervoso autônomo, principalmente antes da 32ª semana, podem não apresentar os parâmetros cardiotocográficos que sustentam o padrão normal. Por isso, uma das principais críticas à CTG reside nos altos índices de falsos-positivos responsáveis por interrupção de gestações com IG precoces, e pelas conseqüências dessa iatrogenia.

Em 1981, Pearson[70] conduz uma das primeiras pesquisas com intenção de associar exame de vitalidade fetal com resultados perinatais, e sugere por meio da CTG anteparto, que fetos com crescimento restrito estão submetidos à hipoxemia crônica. Já Divon *et al*.[71] em 1996, com objetivo de estudar acidemia ao nascimento, avaliam 169 gestantes com RCF e não observam relação entre a CTG não-reativa ou a presença de desacelerações nesse exame com o pH de sangue de cordão umbilical.

Em diversos outros relatos, a associação de casos com insuficiência placentária e CTG anormal é descrita em índices elevados. É estabelecido que as anormalidades do fluxo arterial à dopplervelocimetria aparecem antes das alterações no padrão cardiotocográfico[72], já Hecker *et al*.[62] em 2001 defendem que o aumento dos índices dopplervelocimétricos do DV ocorrem paralelamente às alterações observadas na CTG.

Arduini *et al*.[73] em 1993, promovem um estudo com 37 pacientes com insuficiência placentária e relatam que, o intervalo de tempo entre a ocorrência de DZ e o aparecimento de anormalidades no padrão da CTG, caracterizadas pela presença de desaceleração tardia varia de um a 26 dias. No mesmo ano, Pardi *et al*.[74] submetem 56 pacientes com RCF à cordocentese para análise da gasometria arterial; no grupo com CTG normal e anormalidades na dopplervelocimetria arterial, 12% dos fetos têm hipoxia e 4% deles apresentam acidemia; no grupo com ambas CTG e dopplervelocimetria arterial anormais, 64% dos fetos possuem hipoxemia e acidemia, e concluem que a ocorrência de acidemia é maior no grupo com alterações cardiotocográficas.

Nomura *et al*.[75] em 2003, realizam estudo com 127 pacientes com DZ e DR, e encontram relação entre os parâmetros da CTG anteparto e a ocorrência de valores de pH no nascimento inferiores a 7,20. Revelam associação significativa entre a acidemia e as alterações no índice cardiotocométrico, ausência de acelerações transitórias, variabilidade da FCF, ocorrência de desacelerações, DIP II e DIP umbilical grave.

3.5. Perfil biofísico fetal (PBF)

O PBF é método de avaliação da vitalidade fetal composto por escore que inclui a CTG, os movimentos respiratórios (MR), movimentos corpóreos e tônus fetal, além da aferição do ILA. É reconhecida a eficácia desse exame em predizer resultados perinatais, com valor preditivo negativo de 99,9% e taxa de falso positivo de até 50%[76]. Valores anormais do PBF nos casos de insuficiência placentária estão associados à ocorrência de sofrimento fetal, principalmente se a classificação do escore for menor ou igual a quatro.

A regulação do líquido amniótico é complexa, mas a partir do segundo trimestre, o ILA está associado à produção de urina fetal e, portanto, depende da perfusão renal. A insuficiência placentária e hipoxemia fetal estão associadas à redistribuição do fluxo sanguíneo, que acarreta oligúria e consequentemente oligoâmnio (ILA < 5 cm segundo a técnica dos quatro quadrantes). Apesar de ser achado ultra-sonográfico freqüente nas gestações com RCF, o oligoâmio e a correlação com acidemia fetal não está estabelecida[77].

Manning *et al*.[6] em 1993 estudam 493 pacientes com RCF para relacionar a incidência de pH < 7,20 nas diferentes classificações do PBF e constatam a presença de relação inversa entre os índices desse método e acidemia ao nascimento. A porcentagem de acidemia atinge valores maiores à medida que se observam valores menores de PBF, podendo chegar a 40% se o resultado for menor ou igual a quatro.

Vintzileos *et al*.[7] em 1991 analisam 62 pacientes e notam que a média do pH é de 7,10 quando há perda de tônus fetal, conferindo a esse parâmetro uma capacidade significativa de predição de acidemia. Do mesmo modo, Baschat *et al*.[78] em 2004 concluem que a CTG anormal, associada à ausência de MR e redução da movimentação corpórea fetal, são alterações tipicamente observadas quando o pH fetal oscila entre 7,10 e 7,20; mas, se houver abolição dos movimentos fetais e perda do tônus, o pH aferido situa-se normalmente abaixo destes valores.

Os dados relatados na literatura sugerem que as alterações seqüenciais no território arterial e venoso à dopplervelocimetria precedem as anormalidades do PBF tornarem-se evidentes. Várias pesquisas relatam que quando o aumento do IPV do DV é observado, o prejuízo nas atividades biofísicas é iminente[8, 10, 67]. Em 2001, Baschat *et al*.[79] numa pesquisa com o objetivo de

identificar a seqüência de deterioração dos exames de vigilância da vitalidade, à medida que a gravidade da insuficiência placentária aumenta, demonstram que a piora nos índices dopplervelocimétricos da AU, ACM e DV ocorre 24 horas antes das anormalidades no PBF aparecerem, na maioria dos casos. Em uma pequena porcentagem (11,25%), o PBF ≤ 6 aconteceu simultaneamente às alterações hemodinâmicas fetais.

Analisando-se os dados encontrados na literatura médica, conclui-se que a assistência às gestantes com insuficiência placentária e RCF requer integração da avaliação do PBF e a dopplervelocimetria, principalmente em IG precoce, quando a manutenção segura da gestação é importante para otimização dos resultados perinatais. A identificação do aumento do IP nas AU e ocorrência de centralização fetal exigem a realização de exames de vitalidade em freqüência maior. A presença de PBF normal permite seguimento da gestação e possibilidade de administração de corticóide para maturação pulmonar se houver indicação; já a obtenção de resultados anormais exige medidas intervencionistas e resolutivas.

Método

4. Método

4.1. Casuística

No período de fevereiro de 2007 a março de 2009 foi realizado estudo com 46 gestantes que à avaliação da dopplervelocimetria apresentaram fluxo diastólico positivo, porém anormal das AU. As pacientes foram acompanhadas no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.2. Método

4.2.1. Desenho do estudo

- Estudo caso-controle com seguimento prospectivo.

4.2.2. Seleção das pacientes

4.2.2.1. Critérios de Inclusão

- Gestação única;
- Feto vivo;
- Ausência de anormalidades anatômicas do feto detectadas pela ultra-sonografia;
- Dopplervelocimetria de AU anormal (IP acima do percentil 95 na curva de normalidade de Arduini e Rizzo[80]), porém com fluxo diastólico final positivo;
- Realização dos testes de vitalidade fetal em intervalo inferior a 24 horas do momento do parto;
- Parto realizado no HCFMUSP;
- IG no momento do parto igual ou superior a 26 semanas;
- Concordância, por escrito, com Termo de Consentimento Pós-Informação do Protocolo de Pesquisa aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP.

A IG foi calculada a partir da data da última menstruação quando concordante com ultra-sonografia realizada até a 20ª semana; em caso de discordância entre esses parâmetros ou data da última menstruação indeterminada, a IG foi estimada por dois exames ecográficos executados até 20 semanas de gestação.

4.2.2.2. Critérios de Exclusão

- Anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas detectadas no recém-nascido (RN) durante a avaliação neonatal;

- Impossibilidade de análise do sangue de cordão coletado ou acesso ao resultado da gasometria de artéria umbilical no nascimento;

- Diagnóstico anteparto ou intraparto de corioamnionite;

- Presença de intercorrência materna grave e aguda motivando a resolução da gestação, sem que fosse possível reavaliação dos exames de vitalidade fetal após o evento.

- Desenvolvimento de fluxo diastólico ausente ou reverso durante o seguimento.

4.2.2.3. Coleta de dados e acompanhamento das gestantes

As pacientes com gestações de alto risco para insuficiência placentária são rotineiramente encaminhadas pelas unidades de atendimento do pré-natal para avaliação da vitalidade fetal sendo programado o acompanhamento no Setor de Vitalidade Fetal, que pode ser realizado ambulatorialmente ou com a

paciente internada, na dependência da condição clínica materna e fetal. O bem-estar fetal foi analisado utilizando-se de testes específicos de avaliação da vitalidade fetal, de acordo com a IG.

A avaliação da circulação feto-placentária foi realizada por meio do estudo da dopplervelocimetria arterial (AU e ACM) e venosa (DV), com intervalos de até no máximo 72 horas, em todos os fetos que apresentem dopplervelocimetria anormal das AU e IG igual ou superior a 26 semanas. A avaliação das atividades biofísicas fetais foi obtida utilizando-se do PBF e do estudo do ILA realizados no mesmo momento e com o mesmo intervalo de tempo que a dopplervelocimetria. Preconiza-se a realização de CTG a partir de 28 semanas de IG.

Cada paciente foi acompanhada até o aparecimento de indicação materna e/ou fetal para se interromper a gestação de forma imediata ou após utilização de corticóide para maturação pulmonar

Para a interrupção imediata da gravidez, considerou-se necessária a presença de ao menos uma das seguintes indicações:

- maturidade fetal intermediária ou completa[81], pesquisada com IG superior a 34 semanas e inferior a 36 semanas;
- doença(s) materna(s) grave(s) em que a manutenção da gravidez poderia ser ominosa à gestante;
- desacelerações tardias (DIP II) à CTG;
- PBF inferior a 6;
- PBF igual a 6 em duas avaliações consecutivas com intervalo de seis horas entre elas
- IPV do DV maior ou igual a 1,5;
- mecônio anteparto.

Para a indicação do uso de betametasona para a maturação pulmonar nos casos com IG inferior a 34 semanas, considerou-se:

- a presença do IPV do DV com valores de 1 a 1,5[16];
- ILA inferior a 5 cm.

Na inclusão do caso obtiveram-se, por meio de anamnese, dados relativos à idade, antecedentes obstétricos, doenças diagnosticadas previamente à gestação e intercorrências clínicas na gravidez vigente. Os

campos do instrumento de coleta de dados previamente elaborado foram preenchidos, em distintas fases do seguimento médico até o nascimento, abrangendo todas as informações referentes a cada paciente, inclusive os dados referentes ao período antenatal e parto. Os dados e os exames envolvidos foram obtidos pela pesquisadora, e pelos médicos assistentes do Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal do HCFMUSP.

Deve-se frisar que em até 24 horas do parto foram repetidos todos os exames, independentemente do tempo transcorrido desde a avaliação anterior.

No momento do parto, foram registrados dados referentes à apresentação fetal, tipo de anestesia para o parto e peso da placenta.

Após o parto, foram obtidos os resultados neonatais imediatos de interesse, ou seja, IG no momento do parto, sexo do RN, índices de Apgar de 1º, 5º e 10º minutos[82], pH de AU, peso de nascimento e identificação dos classificados como PIG.

Para classificação dos RN, segundo a adequação do peso de nascimento à IG, foi utilizada a curva de normalidade de Alexander[83](Anexo A). Foram considerados PIG os RN de peso inferior ao 10º percentil da curva utilizada, conforme a IG.

4.2.3. Corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal

O corticóide de escolha para maturação pulmonar fetal foi a betametasona. Utilizou-se ciclo único e dose de 12mg ao dia, pela via intramuscular, administrada no mesmo horário em dois dias consecutivos, com intervalo de 24 horas, totalizando duas doses[84]. O ciclo foi considerado completo quando as duas doses foram administradas. Nas pacientes que fizeram uso do corticóide, a avaliação por meio da dopplervelocimetria e PBF foi realizada em três momentos:

• D0: dia da indicação, anteriormente à primeira dose de corticóide;

• D1: 24 horas após a primeira dose do corticóide;

• D2: 48 horas após a primeira dose do corticóide.

Nesses casos, foram realizadas cesarianas no período de 24 a 36 horas após a segunda dose de betametasona.

4.2.4. Avaliação da vitalidade fetal

Nesse estudo, foram considerados os resultados dos exames no dia da indicação do parto, que coincidiu com o dia do nascimento nos casos em que não foi realizada corticoterapia para maturação pulmonar. Nos casos em que houve o uso de corticóide, foram registrados os exames no dia da indicação (D0), no primeiro dia após a primeira dose de betametasoma (D1), e no dia seguinte à segunda dose de betametasona ou dia do parto (D2).

Todos os exames para avaliar a vitalidade fetal foram executados no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. As pacientes foram sempre acomodadas em posição semi-Fowler, objetivando evitar a hipotensão postural.

4.2.4.1. Dopplervelocimetria

Para estudo da circulação feto-placentária e do perfil hemodinâmico fetal (circulação arterial e venosa fetal) foi utilizado aparelho de ultra-sonografia que dispunha de dispositivo Doppler (com mapeamento colorido do fluxo sangüíneo) e de transdutor convexo de 3,5 MHz. O filtro de janela foi fixado no valor de 50 Hz, que proporciona adequada redução de ruídos causados por movimentos teciduais, sem ocasionar perda da informação do sonograma analisado.

Para assegurar a obtenção de sonogramas adequados, o acionamento do mapeamento a cores do fluxo sanguíneo foi realizado na ausência de movimentação corpórea e respiratória fetal em tempo real. Houve a identificação, dessa maneira, dos vasos a serem avaliados com o dispositivo Doppler e ajuste do volume de amostra para cada vaso.

O sonograma foi considerado adequado quando exibiu pelo menos três ondas de velocidade de fluxo consecutivas semelhantes, com índices similares em três diferentes medidas, tendo sido computado o seu valor médio.

Foram avaliados os seguintes sonogramas:

- artérias umbilicais (AU)
- artéria cerebral média (ACM)
- ducto venoso (DV)

A interpretação dos sonogramas das AU e ACM foi efetuada pelo IP, descrito por Gosling; King[85] em 1975, que é a relação do resultado da diferença entre a velocidade sistólica máxima (S) e a diastólica mínima (D), pela velocidade média (M). Para a classificação dos resultados obtidos do IP de ambas AU e ACM foi utilizada a curva de Normalidade de Arduini e Rizzo[80], publicada em 1990.

Para avaliação do sonograma do DV foi escolhido o IPV, descrito por Hecher *et al*.[86], em 1994. Esse índice expressa a relação da diferença entre a velocidade de pico sistólico (S) e a velocidade mínima na contração atrial (a), com a velocidade média (M).

• Dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU)

Para padronizar a metodologia de avaliação e execução das medidas efetuadas nos diversos casos, o estudo de ambas as AU foi realizado no segmento do cordão umbilical distando aproximadamente três centímetros da borda placentária[86-88]. Para a confirmação do diagnóstico de dopplervelocimetria de AU anormal, com fluxo diastólico presente, foi necessária a obtenção de pelo menos três sonogramas distintos. Na seqüência, foram realizadas as medidas do IP nestas artérias (Figura 1). Para a classificação como dopplervelocimetria anormal, o valor do IP foi confrontado à curva de normalidade da AU em gestantes normais (Arduini e Rizzo[80]-1990-Anexo B), e considerado anormal quando seu valor situa-se acima do 95º percentil da IG correspondente.

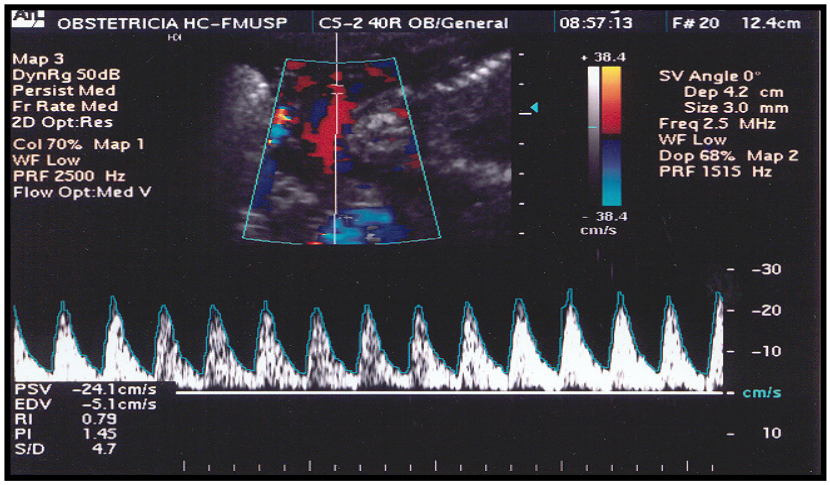


Figura 1. Sonograma de artéria umbilical com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo

• Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM)

À ultra-sonografia em tempo real do pólo cefálico, foi realizado um corte transverso em nível dos tálamos e acionado o mapeamento colorido do dispositivo Doppler. Para obter a visibilização da ACM em todo seu trajeto, o transdutor foi inclinado no sentido caudal (occipício), permitindo a visualização desta artéria do polígono de Willis até a fissura de Silvius. A insonação do vaso foi realizada preferencialmente no terço inicial e porção média da ACM. Para a avaliação do sonograma utilizou-se o IP, cujo resultado foi classificado como anormal quando seu valor situou-se abaixo do 5º percentil para a IG correspondente da curva de normalidade da ACM em gestantes normais (Arduini e Rizzo[80], 1990-Anexo C).

• Dopplervelocimetria do ducto venoso (DV)

Para obtenção do sonograma do DV, optou-se pelo corte transversal do abdome fetal, identificando-se a inserção abdominal do cordão umbilical e a visibilização da VU e seu trajeto com a aplicação do mapeamento colorido. Localizou-se, então, a bifurcação desta em seio portal e DV. Esse *shunt* venoso é identificado pelo turbilhonamento do sangue característico, no qual se

observa um mosaico de cores. O sonograma obtido na origem do DV, foi analisado pelo cálculo do IPV, cujos resultados são classificados à luz da curva de normalidade descrita por Hecher *et al*.[86] em 1994 (Figura 2).

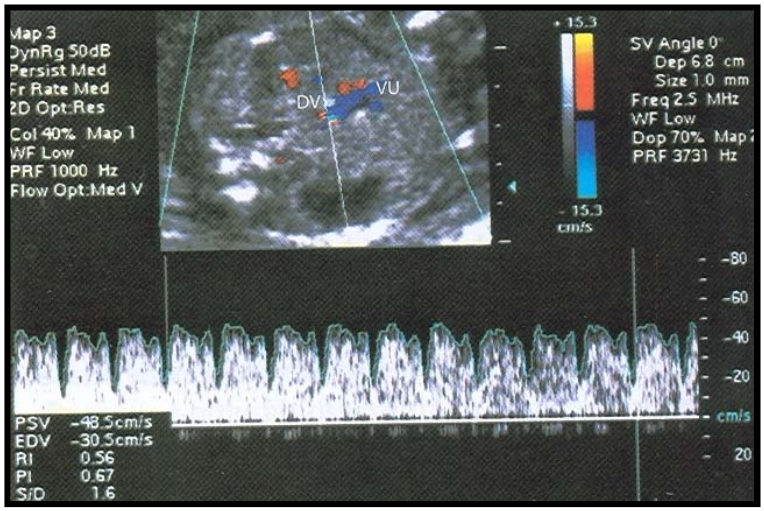


Figura 2. Sonograma do ducto venoso

4.2.4.2. Cardiotocografia (CTG)

Para a execução da CTG foram utilizados aparelhos da marca HEWLETT PACKARD, série 50 A. A velocidade de registro gráfico foi mantida em um centímetro por minuto e o traçado, realizado por período mínimo de dez minutos. São utilizados dois transdutores externos, um para captar a FCF, e o outro para identificar as variações de pressão do fundo do útero, assim registrando as contrações uterinas. Para a interpretação da CTG de repouso

utilizou-se os seguintes parâmetros da FCF: a linha de base, variabilidade, presença de acelerações transitórias e desacelerações.

Nesse estudo, a classificação dos traçados cardiotocográficos baseou-se no índice cardiotocográfico de Zugaib e Behle[89] modificado pelo consenso do *National Institute Of Child Health and Human Development*[90] em 1997. O índice cardiotocométrico citado é o somatório dos pontos atribuídos a cada parâmetro, que classifica o feto em ativo (soma 4 ou 5), hipoativo (soma 2 ou 3) ou inativo (soma 0 ou 1). O exame foi considerado normal se a classificação for feto ativo.

Em caso de feto hipoativo ou inativo foi realizada a estimulação sônica, conforme a descrição de Zugaib[91] em 1982. Usamos o estimulador sonoro fetal (Kobo), que possui freqüência de 500 a 1000 Hz e pressão sonora de 110 a120 dB, aplicado sobre a região do abdome materno na região correspondente ao pólo cefálico, durante 3 a 5 segundos.

Após o estímulo, o feto foi classificado de acordo com a resposta cardíaca em feto reativo (aumento da FCF em pelo menos 20 bpm, e duração da resposta por, no mínimo, três minutos); hiporreativo (quando há resposta da

FCF com amplitude menor que 20 bpm e/ou duração for menor do que três minutos); ou ainda, não reativo (quando não há resposta cardioaceleratória fetal)[89]. Após o término da resposta ao estímulo sônico (quando há o retorno da linha de base por pelo menos 30 segundos), classificou-se o traçado quanto ao aparecimento ou não de acelerações transitórias em: resposta monofásica quando não há acelerações transitórias e resposta bifásica se há a presença de acelerações transitórias[38, 89].

Considerou-se o exame normal quando classificado em feto reativo ou hiporreativo bifásico. Os fetos não-reativos ou com resposta monofásica tiveram a CTG considerada anormal (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da cardiotocografia

CLASSIFICAÇÃO DA CARDIOTOCOGRAFIA	INTERPRETAÇÃO
Feto ativo	Normal
Feto reativo	Normal
Feto hipoativo hiporreativo bifásico	Normal
Feto inativo	Anormal
Feto hipoativo não reativo	Anormal
Feto hipoativo hiporreativo monofásico	Anormal

4.2.4.3. Índice de Líquido Amniótico (ILA)

Avaliou-se o volume de líquido amniótico, segundo técnica desenvolvida por Phelan *et al*.[92] em 1987, determinando-se o ILA. Definiram-se oligoâmnio em caso de valor de ILA abaixo de 5 cm[93].

4.2.4.4. Perfil biofísico fetal modificado (PBFM)

Descrito por Manning *et al*.[94] em 1980 e reformulado pelos mesmos autores em 1990, o PBF foi modificado, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com relação à análise da CTG, constituindo, assim, o perfil biofísico fetal modificado (PBFM)[38]. Para a interpretação da CTG utilizou-se o índice cardiotocométrico, que considera normal o feto ativo no exame basal ou, no teste da estimulação sônica, reativo ou de resposta bifásica[38, 89]. Também para a avaliação de líquido amniótico, foi utilizado o ILA, considerando-se anormal quando inferior a 5[93].

4.2.5. Resultados neonatais

No momento do parto, além dos resultados neonatais descritos anteriormente, foi obtida amostra de sangue da AU para avaliação do pH.

4.2.5.1. Análise da amostra de sangue da artéria umbilical (AU)

Imediatamente após a extração fetal, foi obtido um segmento de cordão umbilical de pelo menos 15 cm de comprimento por duplo clampeamento. A amostra de sangue da AU (mínimo de 1mL de sangue) foi coletada em seringa previamente heparinizada e posteriormente arrolhada para impedir o contato com o meio ambiente. O material foi encaminhado para leitura em aparelho de gasometria no laboratório do HCFMUSP.

4.3. Análise estatística

As seguintes variáveis foram analisadas durante o seguimento dos casos:

⇒ quanto às características maternas:

- idade (anos);
- presença de síndrome hipertensiva na atual gestação;

⇒ quanto às características relativas ao período antenatal:

- uso de corticoterapia para maturação pulmonar: sim ou não
- amniocentese para pesquisa de maturidade pulmonar: sim (resultado: maduro, intermediário, imaturo, presença de mecônio) ou não;

⇒ quanto aos dados referentes ao parto:

- indicação para a interrupção da gestação;
- apresentação fetal (cefálica ou pélvica);
- anestesia (raquidiana ou geral);

⇒ quanto aos dados referentes aos testes de avaliação da vitalidade fetal:

- classificação da CTG (normal e anormal);
- DIP II presente ou ausente;
- presença de desaceleração (DIP II, DIP umbilical, desaceleração prolongada): presente ou ausente;
- classificação do PBFM (≤6: anormal; > 6: normal);
- MR: presentes ou ausentes;
- oligoâmnio: presente ou ausente;
- valor absoluto do ILA;
- IP da AU;
- IP da ACM;
- IPV do DV;

⇒ quanto aos dados referentes ao período neonatal:

- IG no dia do parto (semanas);
- peso do RN (gramas);
- classificação do RN segundo a adequação do peso à IG (PIG; não PIG);
- índice de Apgar de 5º minuto (< 7; ≥ 7);
- sexo do RN (feminino; masculino);
- peso da placenta.

Os casos foram classificados em dois grupos, de acordo com a presença (1) ou ausência (2) de acidemia ao nascimento (pH inferior a 7,20), por meio do resultado da gasometria das AU no dia do parto.

• **Grupo 1**: pH < 7,20;
• **Grupo 2**: pH ≥ 7,20.

As seguintes variáveis foram submetidas à análise univariada, comparando-se os grupos 1 e 2:

- idade materna (anos);
- presença de síndrome hipertensiva na atual gestação;
- classificação da CTG (normal e anormal);
- DIP II presente ou ausente;
- presença de desaceleração (DIP II, DIP umbilical, desaceleração prolongada): presente ou ausente
- MR: presentes ou ausentes;
- oligoâmnio: presente ou ausente
- valor absoluto do ILA
- classificação do PBFM (≤ 6: anormal; > 6: normal);
- IP da AU;

- IP da ACM;
- IPV do DV;
- indicação do uso do corticoterapia para maturação pulmonar: sim ou não;

As variáveis acima citadas foram submetidas a estudos comparativos. Os Testes de Qui-Quadrado e Exato Fisher foram utilizados para as variáveis classificatórias[95], comparando-se a associação das mesmas com a acidemia no nascimento. A probabilidade de significância adotada a foi de 0,05. O t- Test foi utilizado para a comparação das variáveis contínuas, já que estas possuem distribuição normal segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov[95]. As variáveis de relevância clínica e significativas na análise univariada foram submetidas à regressão logística.

4.4. Tamanho amostral

Considerando-se:

a) A freqüência de acidemia nos casos de gestações com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo nas AU, observada em banco de dados do setor de 50%;

b) A possibilidade de inclusão de até duas variáveis no modelo de regressão logística;

c) A necessidade de pelo menos 10 eventos por variável[95];

d) A possibilidade de perda de 15%;

Estimou-se o tamanho amostral de ao menos 46 pacientes.

4.5. Caracterização da população estudada

A série inicial compôs-se de 48 pacientes; duas das quais foram excluídas; uma por apresentar iminência de eclâmpsia e impossibilidade em se reavaliar a vitalidade fetal após o evento clínico; e outra devido a suspeita clínica de corioamnionite, confirmada após o parto. Portanto, a amostra foi constituída por 46 pacientes que foram analisadas no período de fevereiro de 2007 a março de 2009, quanto aos parâmetros propostos.

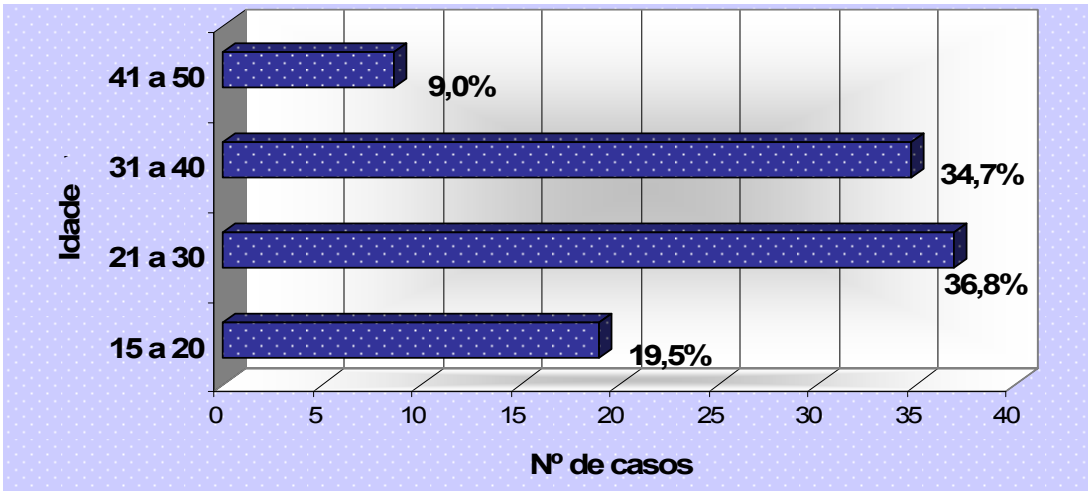
As pacientes foram classificadas, segundo a presença ou ausência de acidemia ao nascimento. De acordo com o resultado do pH do sangue da artéria umbilical e foram distribuídas em dois grupos:

• **Grupo 1**: pH < 7,20: 24 pacientes;

• **Grupo 2**: pH ≥ 7,20: 22 pacientes.

A idade das pacientes variou de 17 a 46 anos, tendo sido observada diferença estatística significativa entre os dois grupos avaliados (p= 0,001). No grupo 1, a média e o desvio-padrão foram 32 anos e 6,7 anos, e no grupo 2, 25 anos e 6,8 anos. Portanto, o grupo que apresentou acidemia ao nascimento foi composto de gestantes com idade mais avançada. A distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária está demonstrada no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição das 46 gestantes segundo a faixa etária- HCFMUSP- Fevereiro de 2007 A março de2009



Todas as diferentes intercorrências médicas que se associaram às gestações e que motivaram o encaminhamento das gestantes ao Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal estão demonstradas na Tabela 2. Houve pacientes que apresentaram mais do que um diagnóstico. A síndrome hipertensiva foi considerada como presente quando a paciente apresentou

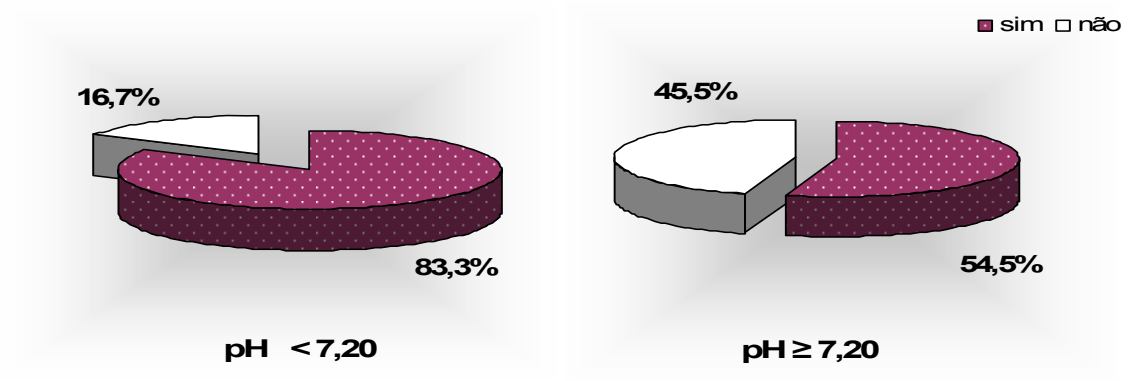
hipertensão arterial sistêmica (HAS), ou doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) ou DHEG superajuntada; sendo a intercorrência mais freqüente, observada em 31 (67,3%) casos, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos avaliados (p=0,03). No grupo 1, 20 (83,3%) pacientes apresentaram síndrome hipertensiva, e no grupo 2, 12 (54,5%) eram hipertensas (Gráfico 2) .

Tabela 2 - Distribuição das 46 gestantes segundo a intercorrência médica associada à gestação estudada, que motivou o encaminhamento ao Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal – HCFMUSP - fevereiro de 2007 a março de 2009

INTERCORRÊNCIAS MÉDICAS	Nº DE CASOS	OCORRÊNCIA GERAL
Síndrome Hipertensiva	29	**63,1%**
RCF	5	**10,8%**
Asma	3	**6,5%**
SAF	2	**4,3%**
Hipertireoidismo	1	**2,1%**
Diabetes Gestacional	3	**6,5%**
Neurofibromatose	1	**2,5%**
Cardiopatia (estenose mitral)	1	**2,5%**
Lúpus eritematoso sistêmico	2	**4,3%**

RCF: restrição do crescimento fetal; SAF: síndrome anti-fosfolípide.

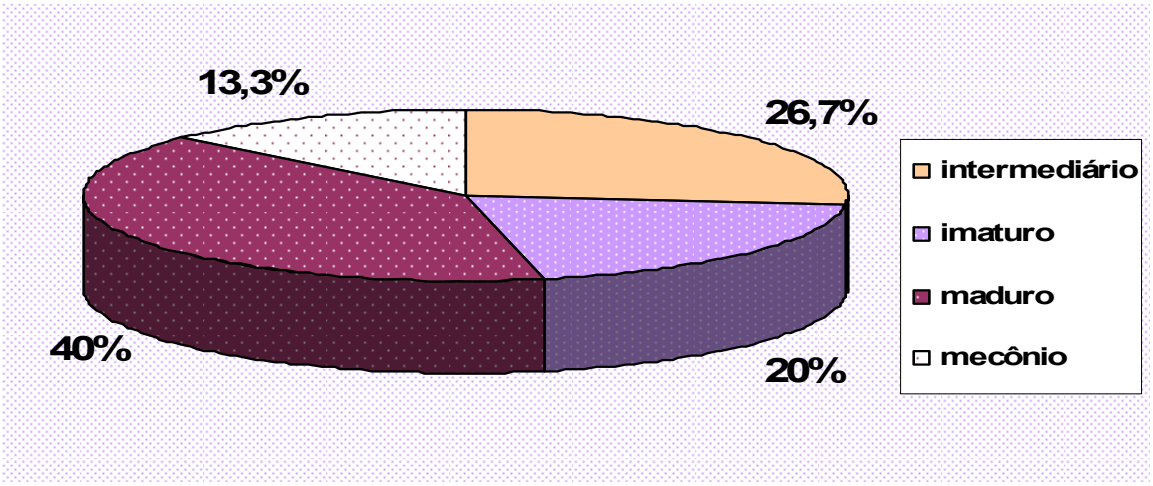
Gráfico 2 - Distribuição dos 46 casos nos dois diferentes grupos, de acordo com a presença ou não de síndrome hipertensiva - HCFMUSP - fevereiro 2007 a março de 2009



p=0,03 - Teste do Qui-Quadrado

Foi realizada amniocentese para pesquisa de maturidade fetal em 15 (32,6%) pacientes, com IG entre 34 e 35 semanas. Verificou-se feto imaturo em três (20%) casos, maturidade intermediária em quatro (26,7%) casos, e feto maduro em seis (40%) casos; nestes últimos foi indicada a resolução obstétrica. Em dois (13,3%) casos, a amniocentese revelou presença de líquido meconial, e o parto também foi indicado (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Apresentação do resultado da amniocentese nos 15 casos em que houve indicação para pesquisa de maturidade fetal -HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009



A indicação de resolução da gestação algumas vezes ocorreu por motivos isolados e outras devido a dois ou mais motivos. Os dados relativos à freqüência das diferentes indicações de interrupção da gravidez, bem como a ocorrência geral de cada indicação encontram-se na Tabela 3. Para cada tipo de indicação, denominou-se ocorrência geral o número de vezes em que se observou tal indicação (isolada ou associada) em relação ao total de 46 gestantes estudadas. A presença de oligoâmnio ocorreu em onze (23,9%) dos casos e a alteração de DV motivou o mesmo número de interrupções da gravidez (onze casos- 23,9%).

Em 31 (67,3%) dos 46 casos estudados, a interrupção da gestação deveu-se a apenas uma indicação e, em 15 (32,7%) casos, há mais de um motivo. A gravidade de doença materna motivou a resolução obstétrica de dois (4,3%) casos, os quais não apresentaram mudanças no padrão nos exames de CTG, PBFM e DV; e a presença de mecônio anteparto também ocorreu em dois (4,3%) casos, e não esteve associada à outra alteração de vitalidade fetal.

Tabela 3 - Distribuição dos diferentes tipos de indicação da interrupção da gestação e apresentação da ocorrência geral de cada uma nos 46 casos estudados - HCFMUSP- fevereiro de 2007 março de 2009

TIPO DE INDICAÇÃO DO PARTO	Nº DE INDICAÇÕES	OCORRÊNCIA GERAL
Oligoâmnio	11	**23,9%**
DV ≥ 1	11	**23,9%**
PBFM anormal	10	**21,7%**
Maturidade fetal (Idade gestacional ou amniocentese)	12	**26,1%**
DIP II	5	**10,8%**
Gravidade de doença materna	2	**4,3%**
Desaceleração	2	**4,3%**
Mecônio anteparto	2	**4,3%**

Quanto à apresentação fetal no momento do parto, não houve relação estatisticamente significativa com a ocorrência de acidemia no nascimento (p=0,41). Observa-se que, nos dois grupos estudados, houve predomínio da apresentação cefálica, presente em 19(79,1%) casos no grupo 1 e, em 20 (90,9%) casos no grupo 2. Nas demais gestantes a apresentação foi pélvica.

Em todos os casos realizou-se o parto cesárea. A anestesia geral foi realizada somente em dois casos, um para cada grupo; a anestesia raquidiana, foi a mais freqüente, tendo sido realizada em todas as outras pacientes, em 23 (95,8%) casos no grupo 1 e em 21 (95,5%) casos no grupo 2. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos avaliados quanto ao tipo de anestesia utilizada no parto(p=1,00).

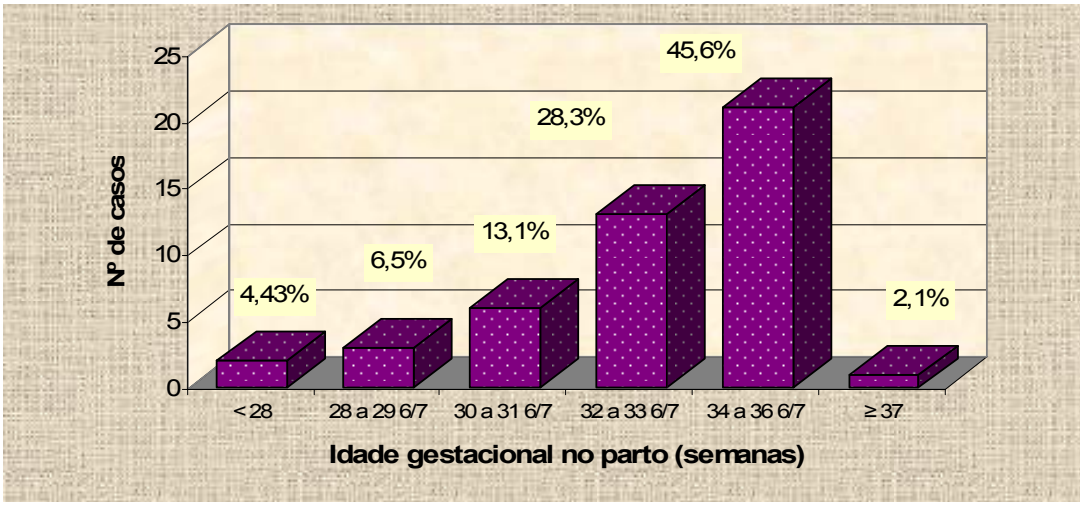
A IG no momento do parto não diferiu estatisticamente nos dois grupos (p=0,63). No grupo 1, a IG apresentou valor mínimo de 26 semanas e, no máximo, 36 semanas; no grupo 2, estes valores foram 27 e 37 semanas, respectivamente. Estes dados, incluindo a média, mediana e desvio-padrão estão dispostos na Tabela 4. É importante ressaltar que apenas um (2,1%) caso atingiu o termo da gestação (37 semanas ou mais). No Gráfico 4, observa-se a distribuição geral dos 46 casos segundo a IG no momento do parto.

Tabela 4 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas das idades gestacionais conforme o pH ao nascimento nos 46 casos estudados- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

Grupo Estudado	Idade Gestacional				
	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO-PADRÃO
pH < 7,20	26,5	36,7	33,5	34,0	2,4
pH ≥ 7,20	27,4	37,0	32,9	33,8	2,6

p= 0,63 - t-Teste

Gráfico 4 - Distribuição dos 46 casos segundo a idade gestacional no momento do parto - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009



Quanto ao peso dos 46 RN analisados, pode-se observar, no Gráfico 5, o valor de até 750 g em 5 (10,8%) casos, tendo sido 380 g o peso mínimo e o máximo, 2630 g (Gráfico 5). A distribuição do peso do RN ao nascimento não se revelou estatisticamente distinta nos dois grupos estudados (p=0,22),e os valores de peso mínimo e máximo, média, mediana e desvio-padrão estão expostos na Tabela 5. A análise da distribuição dos RN, de acordo com adequação do peso no nascimento à IG, classificou 39/46 (84,8%) casos dos 46 como PIG; e não se evidenciou relação deste resultado com acidemia ao nascimento (p=1,00).

Gráfico 5 - Distribuição dos 46 recém-nascidos segundo peso ao nascimento - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009

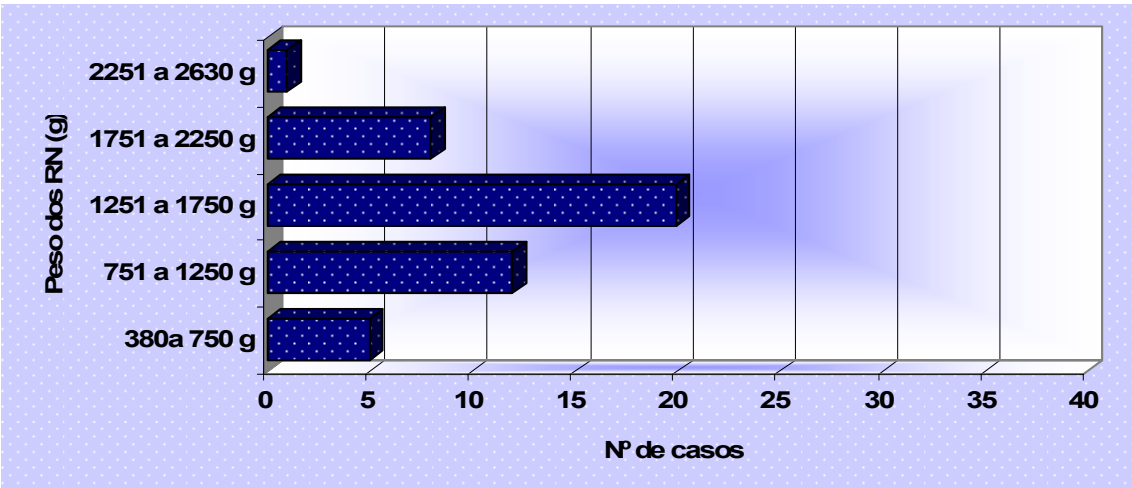


Tabela 5 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas dos pesos dos recém-nascidos conforme o pH ao nascimento nos 46 casos estudados - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

Grupo Estudado	PESO AO NASCIMENTO				
	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO-PADRÃO
pH < 7,20	640 g	1870 g	1337 g	1470 g	360 g
pH ≥ 7,20	380 g	2630 g	1413 g	1440 g	524 g

p=0,22- t-teste

Ao 5º minuto de vida, somente dois (4,3%) RN apresentaram índices de Apgar menores do que 7, e pertencem ao grupo 2 (sem acidemia). Comparando-se os grupos 1 e 2, não houve diferenças estatisticamente significantes na classificação dos RN segundo o índice de Apgar inferior a 7 no 5º minuto (p=0,22) de vida.

Quanto ao sexo dos RN, doze (50%) casos foram do sexo masculino no grupo 1 (com acidemia), resultado estatisticamente semelhante ao observado no grupo 2 (dez casos- 45,4%), tendo sido p=0,84.

Avaliando-se o peso das placentas, constatou-se que este não diferiu, do ponto de vista estatístico, nos dois grupos analisados (p=0,22), apresentando média e desvio- padrão de 269 g e 89 g no grupo 1 e; 271 g e 64 g, no grupo 2.

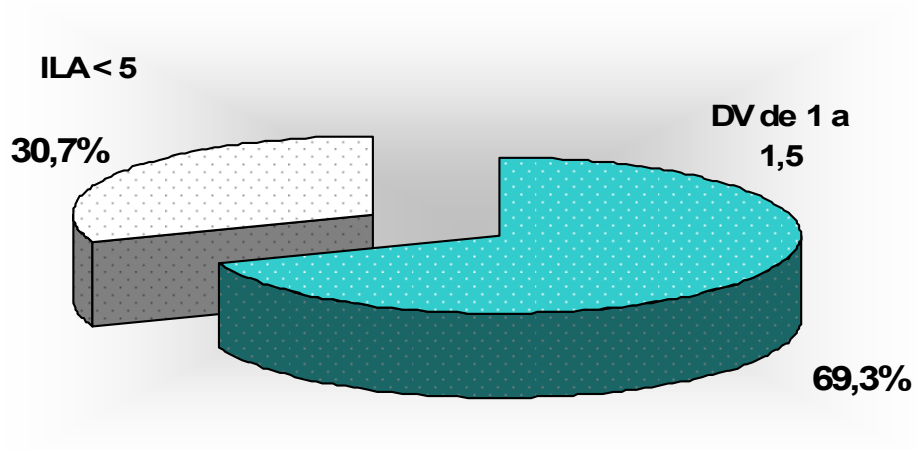
Resultados

5. Resultados

5.1. Análise do uso de corticóide para maturação pulmonar

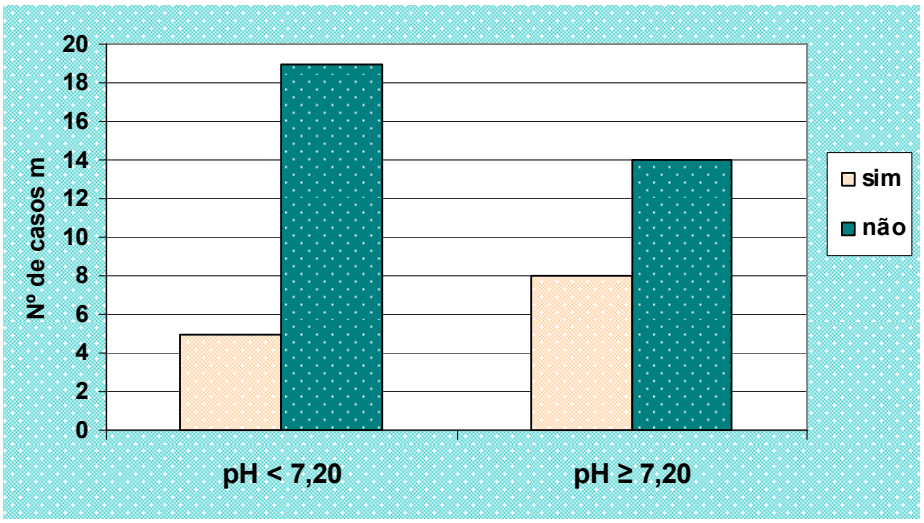
Das 46 pacientes, 13 (28,3%) fizeram uso de corticóide antenatal. As indicações para o emprego de betametasona para maturação pulmonar fetal, com posterior interrupção da gestação programada para 24 horas após o término do ciclo completo foram: dopplervelocimetria do DV com IP entre 1 e 1,5 em nove (69,3%) casos e oligoâmnio em quatro (30,7%) casos (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição das causas para utilização de corticóide nos 13 casos para maturação pulmonar - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009



A comparação estatística entre o grupo 1 e 2 quanto ao uso de corticóide para maturação pulmonar não revela diferença significativa (p=0,24), como demonstra o Gráfico 7.

Gráfico 7 - Distribuição dos casos segundo a utilização ou não de corticóide antenatal nos grupos 1 (pH < 7,20) e grupo 2 (pH ≥ 7,20) - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009



p=0,24 - Teste do Qui-Quadrado

Saliente-se que à avaliação dos nove casos em que houve indicação de uso de cortocóide por DV anormal, observou-se normalização dos valores desse vaso em 7 (77,8%) casos. A Tabela 6 demonstra esses e outros dados analisados dos testes de vitalidade fetal no dia do corticóide e no dia do parto.

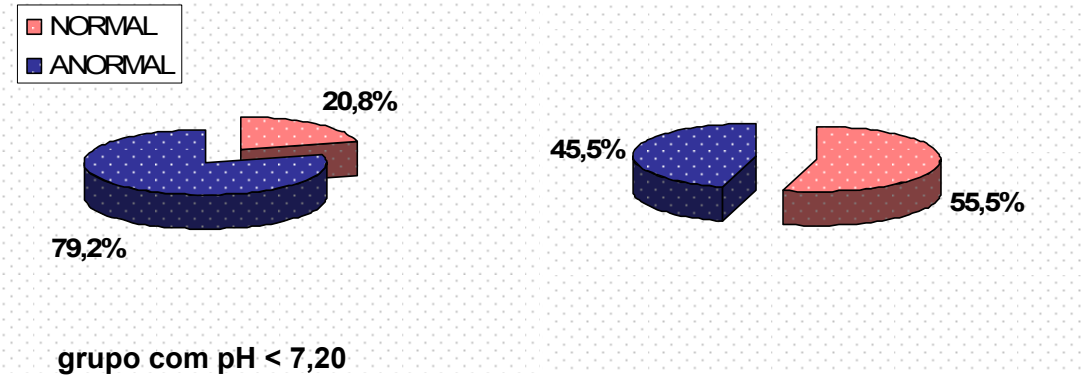
Tabela 6 - Dados dos testes de vitalidade fetal no dia do corticóide e no dia do parto -HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

CASO	DIA DA INDICAÇÃO DO CORTICÓIDE						DIA DO PARTO						pH
	PI UMB	PI ACM	PI DV	CTG	DESAC	PBF	PI UMB	PI ACM	PI DV	CTG	DESAC	PBF	
1*	2,52	0,83	1,12	ANL	NÃO	6/10	1,64	0,92	0,67	ANL	SIM	6/10	7,21
2	1,82	1,05	1,20	ANL	NÃO	8/10	1,94	1,32	0,60	ANL	NÃO	8/10	7,26
3	2,28	0,81	1,07	ANL	NÃO	8/10	3,65	1,35	0,86	ANL	NÃO	6/10	7,24
4	2,01	1,67	1,18	ANL	NÃO	8/10	3,50	1,35	0,79	NL	NÃO	10/10	7,22
5	2,13	1,15	1,08	ANL	NÃO	8/10	1,74	0,83	2,87	ANL	NÃO	8/10	7,13
6	1,62	1,72	1,18	NR	NR	8/8	1,61	1,41	0,77	NL	NÃO	10/10	7,31
7	1,85	1,14	1,03	ANL	NÃO	8/10	1,70	0,88	0,60	NL	NÃO	10/10	7,21
8	1,67	1,34	1,13	ANL	NÃO	8/10	1,48	1,20	0,53	ANL	NÃO	8/10	7,23
9	2,12	1,36	1,20	ANL	SIM	8/10	1,79	1,39	1,61	ANL	SIM	8/10	7,16
10	1,90	1,29	0,63	ANL	NÃO	6/10	1,83	1,10	0,69	ANL	SIM	4/10	7,18
11	2,02	0,83	0,68	NR	NR	6/8	1,91	1,13	0,71	ANL	NÃO	6/10	6,98
12	1,95	1,19	0,68	NL	NÃ0	8/10	1,36	1,17	0,76	NL	NÃO	8/10	7,20
13	1,90	1,50	0,56	NL	NÃO	8/10	1,85	1,44	0,37	ANL	NÃO	4/10	7,19

5.2. Análise de vitalidade fetal

A dopplervelocimetria e o PBFM no dia do parto foram aferidos em todas as 46 pacientes. Com relação à CTG no dia do parto, o traçado foi classificado em normal, quando feto ativo, hipoativo reativo ou hipoativo hiporreativo bifásico; e anormal quando feto inativo, hipoativo não reativo ou hipoativo hiporreativo monofásico. Os dois grupos estudados apresentaram diferença estatística (p=0,01), evidenciando que a CTG com resultado anormal ocorre com maior freqüência (19 casos – 79,2%) no grupo com acidemia ao nascimento (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Distribuição das gestantes segundo os resultados de cardiotocografia normal e anormal no dia do parto nos grupos 1 e 2 - HCFMUSP – fevereiro de 2007 a março de 2009



p=0,01 - Teste do Qui-Quadrado

Ainda em relação à CTG, o estudo do traçado no dia do parto foi classificado quanto à presença ou não de DIP II; e também quanto à presença de desaceleração, seja ela DIP II, DIP umbilical ou desaceleração prolongada. A presença de DIP II não foi estatisticamente significativa, apesar de demonstrar tendência a ser mais freqüente no grupo 1 (p=0,05). Já a presença de desaceleração foi estatisticamente relacionada à ocorrência de acidemia no nascimento (p=0,001). O DIP II ocorreu em 5 (20,8%) casos do grupo 1, e em nenhuma paciente do grupo 2; as desacelerações ocorreram em 13 (54,2%) casos do grupo 1 e em 2 (9,1%) casos do grupo 2 (Tabela 7).

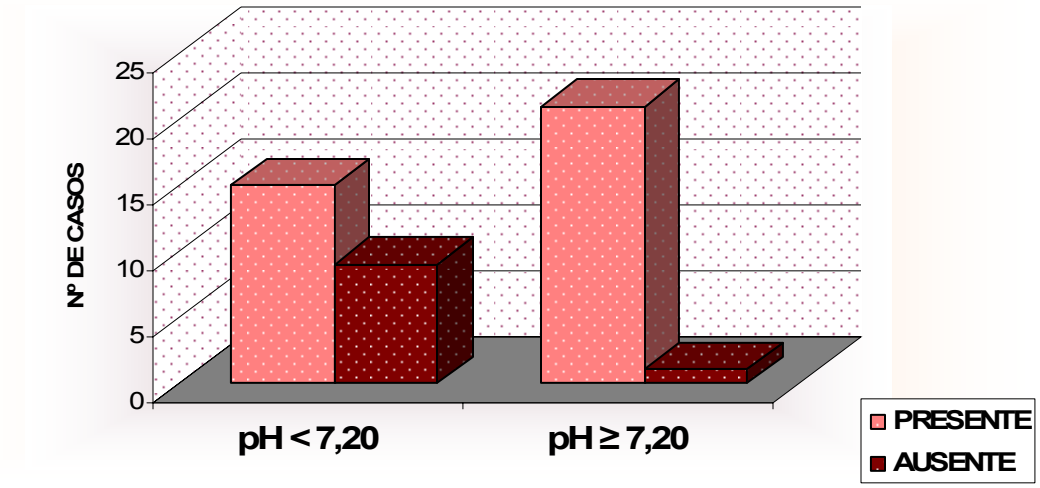
Tabela 7 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo a presença de DIP II e desaceleração- HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

	pH < 7,20 n=24		**pH ≥ 7,20 n=22**		
Variável	**N**	**%**	**N**	**%**	**p***
DIP II	5	20,8	0	0	0,05
DESACELERAÇÃO	13	54,2	2	9,1	0,001

p*- Teste do Qui-Quadrado

A presença de movimentos respiratórios (MR) foi avaliada individualmente no dia do nascimento e apresentou diferença estatística entre o grupo 1 e 2 (p=0,01). Nove (37,5%) casos do grupo com pH < 7,20 apresentaram ausência de MR, e um caso do grupo sem acidemia teve MR presentes (Gráfico 9).

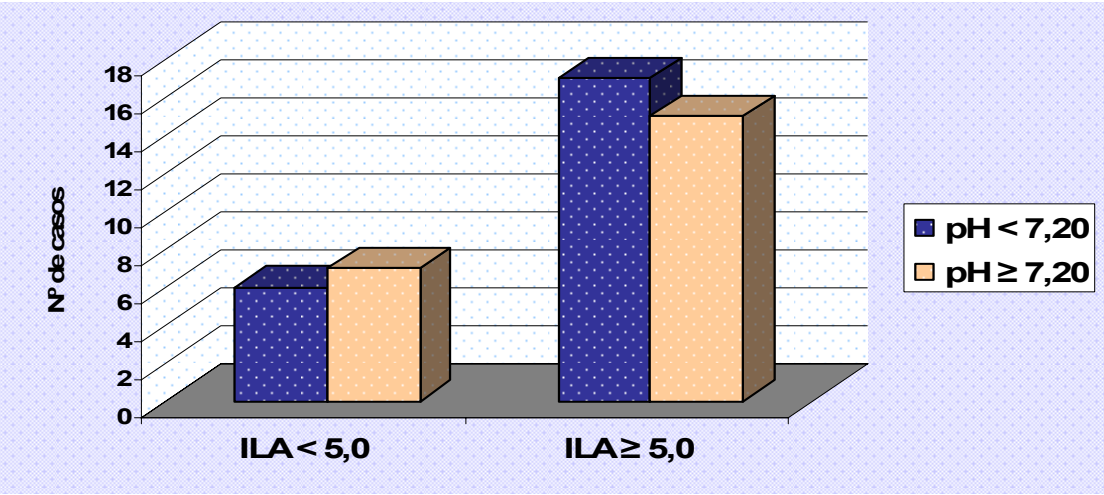
Gráfico 9 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à presença ou não de movimentos respiratórios - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009



p=0,01- Teste do Qui - Quadrado

Os grupos foram ainda classificados pela presença de oligoâmnio, definido como ILA < 5 cm. Não houve diferença estatística entre os grupos (p=0,57), sendo que seis (25%) casos do grupo com acidemia apresentaram oligoâmio, assim como sete (31,8%) casos do outro grupo (Gráfico 10). A análise do valor absoluto do ILA também não foi diferente nos dois grupos (p=0,37), sendo as médias do dia do nascimento 6,7 e 8,2, respectivamente nos grupos 1 e 2.

Gráfico 10 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à presença ou não de oligoâmnio - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009



p*=0,57- Teste do Qui-Quadrado

Dos 46 casos avaliados, todos foram submetidos à realização de PBFM, o qual foi avaliado quanto à classificação como normal quando maior do que 6/10

e anormal se menor ou igual a 6/10. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise do PBFM como variável categórica (p=0,17). Os valores das avaliações do PBFM estão demonstrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição das gestantes do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) segundo à classificação do perfil biofísico fetal modificado em normal e anormal - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

	pH < 7,20 n=24		**pH ≥ 7,20 n=22**		
Variável	**N**	**%**	**N**	**%**	**p***
PBF NORMAL (>6/10)	14	58,3%	17	77,3%	0,17
PBF ANORMAL (≤6 /10)	10	41,7%	6	22,7%	

p*- Teste do Qui-Quadrado

No dia do parto, foi avaliada a dopplervelocimetria das AU, ACM e DV em relação aos valores de IP nestes três vasos. O estudo estatístico não revela diferença entre os grupos 1 e 2, como mostra a Tabela 9. Em ambos os grupos, os valores do IP das AU apresentaram somente valores anormais (acima do percentil 95, segundo Arduini e Rizzo[80], 1990). Dos 46 casos, 41 (89,1%) apresentaram centralização da circulação fetal. Para a comparação

entre os grupos 1 e 2, foi avaliado o IP da ACM (Tabela 9). Em relação ao DV, 4 casos (8,6%) apresentaram classificação anormal ao nascimento, sem diferença estatística entre os dois grupos (p=0,08).

Tabela 9 - Apresentação das médias, desvios-padrões e medianas dos IP das AU, ACM e IPV do DV do Grupo 1 (24 casos) e 2 (22 casos) - HCFMUSP- fevereiro de 2007 a março de 2009

VASO SANGÜÍNEO ESTUDADO	GRUPO 1 (pH < 7,20) IP ou IPV			GRUPO 2 (pH ≥ 7,20) IP ou IPV			p
	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	MEDIANA	
AU	1, 8	0,5	1,7	1,7	0,5	1,6	0,86
ACM	1,0	0,1	1,0	1,1	0,2	1,1	0,48
DV	0,7	0,5	0,6	0,6	0,1	0,6	0,21

p* - t-Teste

As seguintes variáveis com significância clínica e $p < 0.05$ foram analisadas pela regressão logística: CTG anormal, a presença de desaceleração e a ausência de movimentos respiratórios. Essa análise revelou que a presença de desaceleração no traçado cardiotocográfico é preditora de acidemia ao nascimento (p=0,024; OR=8,2; IC95%=1,2-52).

Discussão

6. Discussão

A insuficiência placentária é comprovadamente associada à RCF e resultados neonatais adversos, assim como comprometimento da função e desenvolvimento de diversos órgãos na vida adulta[26]. O presente estudo avaliou gestações com insuficiência placentária com diástole anormal, porém ainda presente nas AU e objetivou estabelecer a relação entre os testes de avaliação de vitalidade fetal e acidemia ao nascimento nestas pacientes. Os 46 casos estudados foram divididos em dois grupos: um com pH < 7,20 (G1) e outro com pH ≥ 7,20 (G2), os quais eram homogêneos em relação à idade gestacional e grau de acometimento placentário, permitindo a análise dos resultados sem a interferência destes parâmetros.

A presença de acidemia foi associada com os parâmetros agudos encontrados no PBF, especialmente a ocorrência de desaceleração no traçado cardiotocográfico. O IP do DV não foi estatisticamente significativo como um preditor cardiovascular fetal de complicações neonatais, como afirmado em diversas outras investigações relacionadas à disfunção placentária. Então, emerge o questionamento: se o grupo de fetos com fluxo diastólico presente fosse avaliado individualmente, e não em conjunto com os casos com diástole

zero ou reversa, os mesmos resultados preditores de acidemia fetal seriam obtidos? .

A literatura médica é repleta de estudos que procuram demonstrar a associação da dopplervelocimetria obstétrica e parâmetros do PBF com sofrimento fetal e acidemia ao nascimento, investigando os fetos com insuficiência placentária em todos os níveis de prejuízo dessa entidade. Baschat *et al*.[68] conduziram estudo prospectivo em fetos com dopplervelocimetria anormal, dos quais 55 (44.1%) possuíam fluxo diastólico, 23 (18,9%) apresentavam DZ e 44 (36,1%) fetos com DR, e concluíram que a investigação dos índices de Doppler do território venoso, incluindo a veia cava inferior e o DV são preditores dos parâmetros acido-básicos fetais. Turan *et al*.[11] em 2008 descrevem uma pesquisa longitudinal prospectiva com 177 gestantes, dentre as quais 135 (76%) tinham fluxo anormal das AU com presença de fluxo positivo na diástole. A acidemia ao nascimento ocorreu em 27,8% de todos os casos, e o estudo defende que a progressão para deterioração dos parâmetros dopplervelocimétricos, incluindo a AU, é significativamente associada à IG de instalação da insuficiência placentária. Propõem ainda que em IG precoces, a gravidade da doença placentária é maior e os parâmetros do Doppler alteram-se mais rapidamente, sugerindo que o intervalo de monitorização nestas gestantes deve ser menor.

Analisando criticamente estas pesquisas, como todos os casos de alteração de Doppler são avaliados em conjunto, não fica esclarecido se os testes de avaliação da vitalidade fetal têm o mesmo poder de predição de acidemia ao nascimento nos fetos com insuficiência placentária em todos os seus diferentes graus de acometimento. Portanto, justifica-se o presente estudo, que reside em avaliar individualmente os casos com fluxo diastólico presente.

Está bem estabelecido que a presença de acidemia ao nascimento seja padrão-ouro para o diagnóstico de sofrimento fetal, entretanto a literatura médica apresenta controvérsias sobre qual valor anormal está associado a resultados perinatais adversos[96-98]. O pH abaixo de 7,20 ao nascimento foi o parâmetro de corte escolhido nesta dissertação para a correlação entre acidemia e testes de avaliação da vitalidade fetal. A progressão para valores baixos de pH ao nascimento é um antecedente proeminente de morbidade e mortalidade perinatal, havendo extensão para prejuízo do desenvolvimento neurológico durante a vida adulta[26].

Portanto, a integração dos testes de avaliação do bem-estar fetal objetiva a detecção da seqüência da deterioração que acompanha a alteração do *status* metabólico e de oxigenação ao nascimento. A dopplervelocimetria e o PBF são os principais instrumentos no manejo das gestações que cursam com

insuficiência placentária, e a presente investigação questiona qual modalidade de teste de vitalidade é a melhor escolha, isolada ou em combinação, no grupo com Doppler alterado e fluxo diastólico presente.

Os resultados da dopplervelocimetria evoluem com uma série de anormalidades progressivas que precedem as complicações perinatais. O estudo combinado do território arterial e venoso promove valioso entendimento destes aspectos, já que a AU e ACM demonstram o grau de comprometimento placentário e adaptação hemodinâmica fetal, e o Doppler venoso mostra a resposta cardíaca do feto à disfunção placentária[99]. Hecher *et al*.[62] e Ferrazzi *et al*.[43] reafirmam a sequência proposta das anormalidades dopplervelocimétricas que resultam inexoravelmente ao parto terapêutico.

Em contraste, outros autores relataram que alguns casos de fetos com insuficiência da placenta e restrição de crescimento não seguem este padrão. Cosmi *et al*.[8] e Turan *et al*.[11] ilustraram um comportamento fetal diferente em suas investigações, e defendem que em muitos casos, a deterioração hemodinâmica fetal progride lentamente ou até não avança mesmo frente à disfunção placentária já instalada. Da mesma forma, dados fornecidos pela presente pesquisa revelam que os 46 fetos avaliados não evoluíram para diástole ausente ou reversa durante todo o seguimento. Assim como, a IG

média em ambos os grupos estudados está acima de 32 semanas, o que está em concordância com a literatura médica que propõe que a disfunção placentária com início mais tardio normalmente não vem acompanhada da rápida progressão seqüencial de alteração dos parâmetros dopplervelocimétricos [17].

A presença de vasodilatação dos órgãos nobres, ilustrado pelo aumento do fluxo diastólico na ACM, revela mecanismo compensatório do feto de redistribuição de fluxo sanguíneo e está associado à hipoxemia fetal como já demonstrado em pesquisas prévias. A avaliação da ACM mostrou que não houve relação com centralização fetal e acidemia ao nascimento, assim como relatado em diversos outros estudos[59, 100].

O sonograma do DV foi primeiramente descrito por Kiserud *et*.[53] e desde então, inúmeras investigações demonstraram que anormalidade no Doppler deste *shunt* venoso emerge como principal preditor de acidemia fetal e resultados perinatais adversos[86]. Muller *et al*.[40] avaliaram 35 fetos com DZ e DR e encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre anormalidade no DV e complicações neonatais. Baschat *et al*.[68] em 2004 demonstram em pesquisa com 122 pacientes (44% delas com dopplervelocimetria anormal das AU, porém com diástole presente), que o IPV

anormal no DV, VU e veia cava inferior identificam 89% dos RN com pH < 7,20, com valor preditivo negativo de 92%, e 10 dos 11 RN com grave comprometimento metabólico (definido como pH abaixo de 7,0 e/ou excesso de base superior a 13). Porém, uma crítica plausível a este estudo encontra-se no fato que a avaliação dos testes de vitalidade pode ter sido feita em até 48 horas antes do parto, e neste período mudanças nos índices dopplervelocimétricos podem ter ocorrido.

No entanto, outros autores como Ghidini[96] questionam o papel do DV como preditor de resultados perinatais já que, de acordo com suas investigações, é um teste de avaliação antenatal que demonstra anormalidade em uma minoria de casos, e com somente 24 horas de antecedência de sério comprometimento fetal. Picconi *et al*.[97] sugerem que o DV com onda "a" reversa pode representar somente uma fase transicional, e não uma condição obrigatoriamente relacionada com acidemia fetal. Inclusive o mesmo autor propõe um novo índice de avaliação do DV chamado SIA (onda-S/ relaxamento isovolumétrico + onda-a), e postula que o valor deste parâmetro é um preditor muito mais preciso do que o fluxo reverso do DV de mortalidade perinatal[98].

Hecher *et al*.[86] foram os primeiros a relatar que as anormalidades do DV resultavam de um aumento pressórico nas câmaras direitas cardíacas fetais

causado pela vasoconstrição periférica excessiva compensatória frente a um regime de hipoxemia crônica. A análise do sonograma venoso alterado pode ser qualitativa ou quantitativa. A primeira é ilustrada pela onda de contração atrial (onda “a”), que quando ausente ou reversa no DV sempre condiz com um resultado anormal; a segunda é representada pelo índice dopplervelocimétrico de pulsatilidade, já que o aumento do IPV também indica anormalidade no sistema cardio-circulatório fetal.

O presente estudo utilizou a análise quantitativa já estabelecida no serviço onde se realizou a pesquisa, a qual é baseada na curva de probabilidade de acidemia de acordo com o IPV do DV descrita por Francisco *et al*.[16], que descreveram uma probabilidade maior do que 50% de pH $\leq$ 7,20 ao nascimento quando o IPV é maior do que 1,0. Esta curva, no entanto, foi construída analisando casos de DZ e DR, porém não há curvas de probabilidade de acidemia construídas somente para o grupo com fluxo diastólico presente na literatura médica mundial. Portanto, um valor do IPV do DV acima de 1,0 foi indicativo de realização de corticóide antenatal para maturação pulmonar. Os achados não revelaram diferença significativamente relevante entre o IPV do DV e acidemia ao nascimento.

Nesse contexto, observou-se que nove casos (19,5%) evoluíram com aumento do IPV, apesar de não pertencerem ao grupo rotulado com insuficiência placentária grave, representada pelo fluxo diastólico reverso ou ausente na AU. Destes, 7 (77,8%) apresentaram normalização do IPV após 48 horas de administrada a betametasona, e todos estes casos tiveram pH normal ao nascimento. Esse efeito do corticóide de diminuição do IPV do DV já foi relatado previamente em outros estudos, como Kahler *et*.[101] e Nozaki *et al*.[102]. Em contraponto, os dois casos (22,2%) em que houve aumento do IPV (um com IPV=2,87 e o outro IPV=1,61) o pH ao nascimento apresentou-se com valores abaixo de 7,20.

Conseqüentemente assumimos que, no momento em que anormalidades do Doppler do DV estão relacionadas à acidemia ao nascimento, a redução do IPV poderia estar acompanhada de uma melhora no balanço ácido-básico fetal. É inevitável, então, realizar a suposição que o corticóide antenatal pode representar efeito benéfico para o RN não somente no que concerne às seqüelas da prematuridade, mas também na preservação de seu estado ácido-básico na vida intra-uterina. Porém, futuras pesquisas são necessárias para avaliar esta possível relação de causa e efeito no pH fetal frente à administração de betametasona.

A literatura médica sugere que as anormalidades dopplervelocimétricas no território venoso refletem a deterioração cardiovascular fetal que precede as manifestações das atividades biofísicas fetais por meio da piora no escore do PBF, e que ambas as modalidades estão relacionadas ao sofrimento fetal[79]. Baschat *et al*.[103] em estudo com 328 fetos com restrição de crescimento concluem que a avaliação dopplervelocimétrica arterial e venosa e resultados do PBF não são sempre consistentes, já que o sofrimento fetal parece estar refletido de maneira independente nesses dois testes de avaliação da vitalidade fetal.

Está demonstrado que os parâmetros agudos do PBF possuem associação com acidemia, principalmente na ausência de movimentação corpórea e tônus fetal [7, 78]. Sabe-se que a partir do segundo trimestre, o ILA está correlacionado à perfusão renal e diurese fetal. Sugere-se que o ILA abaixo de 5 cm é associado ao sofrimento fetal e baixos índices de Apgar[104]. Porém, a literatura médica sustenta que o oligoâmnio não é um fator preditor de acidemia[77], o que condiz com os resultados dessa pesquisa.

O papel desempenhado pelo PBF na assistência aos casos de insuficiência placentária é um assunto ainda controverso. Odibo *et al*.[105] em 2004 comparam o DV e o PBF, e concluem que em fetos prematuros com RCF,

o PBF ≤ 6 é o melhor teste de vitalidade para guiar o obstetra na difícil decisão de resolução da gestação com menos de 34 semanas[29, 106]. Cosmi *et al*.[8] e Baschat *et al*.[107] defendem que em IG precoces, o parto pode ser postergado e um tempo significativo no manejo de fetos com RCF pode ser adquirido, até que os parâmetros do PBF mostrem resultados anormais. Porém, outros dados recentes postulam que o PBF isoladamente não é um teste confiável na predição do bem-estar fetal com segurança de 24 horas em fetos com restrição de crescimento grave[108]. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* reconhece a falta de *trials* randomizados na determinação do melhor teste de vitalidade fetal, e recomenda o PBF como uma das opções disponíveis; já o *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* desencoraja a utilização do PBF ou CTG na avaliação de fetos com insuficiência placentária[109].

Os resultados dessa pesquisa demonstraram que nos fetos com dopplervelocimetria anormal e fluxo diastólico positivo nas AU, os parâmetros agudos do PBF se relacionaram à acidemia ao nascimento. A CTG anormal esteve presente em 79,2%(19/20) no G1 e em 45,5% (10/22) no G2; a presença de desaceleração esteve em 54,2% (13/24) do G1 e em 9,1%(2/22) do G2; e a ausência de MR ocorreu em 37,5%(9/24) do grupo com acidemia e em um caso (2,5%) do grupo com pH acima de 7,20. Podemos questionar que esse cenário exista possivelmente devido à instalação da disfunção placentária mais tardia, o

que também condiz com o aspecto de não deterioração dos resultados de Doppler tanto no território arterial (não progressão para DZ/DR) quanto no venoso.

A CTG foi o teste pioneiro de avaliação de vitalidade fetal introduzido para analisar a resposta fetal frente à hipoxia, no entanto carrega a desvantagem de variação intra e interobservador na interpretação dos parâmetros chaves da FCF[110]. É bem estabelecido que um feto com CTG ativa assegure o bem-estar fetal e a continuidade do seguimento da vigilância antenatal. Porém, um traçado cardiotocográfico sem AT é achado não específico em fetos prematuros, especialmente naqueles com restrição de crescimento[111]. Muitas investigações defendem o conceito que as anormalidades na FCF ocorrem após a deterioração dos parâmetros dopplervelocimétricos tanto arteriais quanto venosos[103].

Observou-se no presente estudo, em gestações sem progressão para DZ ou DR, que a CTG considerada anormal correlacionou-se com valores baixos de pH ao nascimento (p=0,018). Pode-se supor que os fetos com fluxo diastólico presente estão em condição menos grave, já que no grupo sem acidemia, mais do que 50% das CTG no dia do nascimento apresentaram padrão normal (presença de AT). Talvez por isso, um padrão anormal na CTG nos fetos com insuficiência placentária com fluxo diastólico presente tenha um

significado mais relevante. Quando a CTG foi analisada na regressão logística em conjunto com a presença de desaceleração e ausência de MR, conclui-se que somente a presença de desaceleração é preditora de acidemia ao nascimento. Portanto, um resultado anormal de CTG necessita de uma interpretação cautelosa para se evitar partos prematuros iatrogênicos. Ao passo que, se houver desaceleração (tardia, ou variável de mau prognóstico, ou prolongada) no traçado cardiotocográfico, valores baixos de pH são esperados ao nascimento.

Os resultados obtidos demonstram que o comprometimento das atividades biofísicas do feto promove correlação confiável com o *status* ácido-básico fetal ao nascimento, representado por anormalidades da FCF e ausência de MR e que a desaceleração é preditora de valores baixos de pH. Esses achados sugerem que fetos com dopplervelocimetria anormal, porém com fluxo diastólico presente, possuem progressão mais lenta da deterioração dos parâmetros dopplervelocimétricos, possivelmente devido à disfunção placentária menos grave. Portanto, essas gestações atingem IG mais avançadas (média de 33 semanas), e nossas observações permitem inferir que as variáveis agudas do PBF possuem uma importância particular neste grupo.

Então, é aceitável questionar os dados disponíveis na literatura médica que incluem fetos com fluxo diastólico reverso, ausente ou presente nos mesmos protocolos assistenciais, uma vez que se supõe o que não está provado: que fetos com insuficiência placentária em todos os seus graus de acometimento possuem o mesmo comportamento. Mais pesquisas são necessárias para determinar o melhor teste de vitalidade no manejo dessas gestações de alto risco, porém com o entendimento que fetos com prejuízo placentário não representam um grupo homogêneo.

A partir dos resultados do presente estudo, podemos afirmar que fetos com dopplervelocimetria anormal das AU e fluxo diastólico positivo podem ser efetivamente acompanhados com dopplervelocimetria obstétrica em conjunto com o PBF, entretanto evidencia-se que as variáveis agudas do PBF são os testes de vitalidade que se associam com o *status* ácido-básico do feto e que a presença de desaceleração no traçado cardiotocográfico é preditora de acidemia ao nascimento.

Nesse contexto, é válido sugerir que os casos que possuem um menor grau de acometimento placentário comprovado pela existência da presença de fluxo diastólico na AU, necessitam fundamentalmente da avaliação dos parâmetros agudos do bem-estar fetal.

Conclusões

O presente estudo, que avaliou gestações com dopplervelocimetria anormal das AU e fluxo diastólico positivo, divididas em dois grupos de acordo com a presença ou não de acidemia ao nascimento, apresentou as seguintes conclusões:

1. Os seguintes testes de avaliação da avaliação fetal associaram-se com acidemia ao nascimento:

- cardiotocografia anormal
- presença de desaceleração (DIP II, DIP III de mau prognóstico, desaceleração prolongada)
- ausência de movimentos respiratórios

2. A presença de desaceleração foi preditora de acidemia ao nascimento.

Anexos

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.11.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa **nº 1072/06**, intitulado: **"Predição de acidemia ao nascimento em gestações de alto risco com dopplervelocimetria anormal das artérias umbilicais, porém com fluxo diástolico positivo"** apresentado pelo **Departamento de Obstetrícia e Ginecologia"**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável : Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Pesquisador(s) Executante(s) : Renata Lopes Ribeiro, Marcelo Zugaib, Seizo Miyadahira

CAPPesq, 23 de novembro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 – São Paulo – SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 – e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretaria.cappesq2@hcnet.usp.br
sol

Coleta de dados para protocolo de pesquisa do setor de Vitalidade Fetal do Serviço do Prof. Marcelo Zugaib HCFMUSP

Caso nº____

Nome:_____

Idade:____ Profissão:_____

Raça: ( ) branca ( ) não branca

AO: ____G____P____A Partos____VAG____CES

Pré Natal: ( ) HC ( )PN fora ( ) Sem PN

DUM:____/____/____ DEP:____/____/____

1º USG dia ____/____/____ IG no 1ºUSG:____sem Comp: ( ) Sim ( ) Não

Diag. Clínico Patológico:_____

Diag. Obstétrico Patológico:_____

Medicações:_____

Dados referentes ao período antenatal e parto:

IG no momento da detecção de diástole anormal das AU à dopplervelocimetria:_____semanas

Intervalo de tempo entre a detecção de diástole anormal das AU à dopplervelocimetria e o parto:_____ dias

Nº de avaliações de vitalidade fetal:_____

Apresentação fetal no parto: ( ) cefálica ( ) pélvica ( ) transversa

Indicação para interrupção da gestação:_____

Anestesia no parto: ( ) raquidiana ( ) peridural ( ) geral

Peso da placenta:_____gramas

Dados referentes ao período neonatal:

IG no dia do parto:____semanas

Peso do RN:_____gramas

Classificação do RN quanto ao peso: ( ) PIG ( ) não PIG

Apgar 1º min____5º min_____ 10º____

Sexo do RN : ( ) feminino ( ) masculino

Tempo de internação do RN no berçário:_____dias

Óbito neonatal precoce: ( ) sim ( ) não

Óbito neonatal: ( ) sim ( ) não

Dados referentes aos testes de avaliação da vitalidade fetal:

AU : IP____ A/B____

ACM : IP____ A/B____

DV: IP____ A/B____

CTG: _____ ( ) DIP II presente ( ) DIP II ausente

PBFM: ( ) <6 ( ) > ou igual a 6

ILA: ( ) < ou igual a 5 ( ) > 5

ANEXO A

PERCENTIS DE PESO FETAL POR IDADE GESTACIONAL DE FETOS NASCIDOS VIVOS					
Idade Gestacional (Semanas)	**Peso Fetal (g)**				
	P5	**P10**	**P50**	**P90**	**P95**
20	249	**275**	412	**772**	912
21	280	**314**	433	**790**	957
22	330	**376**	496	**826**	1023
23	385	**440**	582	**882**	1107
24	435	**498**	674	**977**	1223
25	480	**558**	779	**1138**	1397
26	529	**625**	899	**1362**	1640
27	591	**702**	1035	**1635**	1927
28	670	**798**	1196	**1977**	2237
29	772	**925**	1394	**2361**	2553
30	910	**1085**	1637	**2710**	2847
31	1088	**1278**	1918	**2986**	3108
32	1294	**1495**	2203	**3200**	3338
33	1513	**1725**	2458	**3370**	3536
34	1735	**1950**	2667	**3502**	3697
35	1950	**2159**	2831	**3596**	3812
36	2156	**2354**	2974	**3668**	3888
37	2357	**2541**	3117	**3755**	3956
38	2543	**2714**	3263	**3867**	4027
39	2685	**2852**	3400	**3980**	4107
40	2761	**2929**	3495	**4060**	4185
41	2777	**2948**	3527	**4094**	4217
42	2764	**2935**	3522	**4098**	4213

Alexander etal. U.S. National Reference for Fetal Growth. Obstet. Gynecol. 1996, 87: 163-68

ANEXO B

VALORES NORMAIS PARA ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP) ARTÉRIAS UMBILICAIS			
Idade Gestacional	Percentil do IP		
	P5	P50	P95
20	1.04	1.54	2.03
21	0.98	1.47	1.96
22	0.92	1.41	1.90
23	0.86	1.35	1.85
24	0.81	1.30	1.79
25	0.76	1.25	1.74
26	0.67	1.20	1.69
27	0.63	1.16	1.65
28	0.59	1.12	1.61
29	0.56	1.08	1.57
30	0.53	1.05	1.54
31	0.50	1.02	1.51
32	0.48	0.99	1.48
33	0.46	0.97	1.46
34	0.44	0.95	1.44
35	0.43	0.94	1.43
36	0.42	0.92	1.42
37	0.42	0.92	1.41
38	0.42	0.91	1.40
39	0.42	0.91	1.40
40	0.42	0.91	1.40
41	0.42	0.92	1.41
42	0.43	0.93	1.42

Adaptado de Arduini & Rizzo, J Perinat Med, 18:165, 1990

ANEXO C

VALORES NORMAIS PARA ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP) ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA			
Idade Gestacional	Percentil do IP		
	P5	P50	P95
20	1.36	1.83	2.31
21	1.40	1.87	2.34
22	1.44	1.91	2.37
23	1.47	1.93	2.40
24	1.49	1.96	2.42
25	1.51	1.97	2.44
26	1.52	1.98	2.45
27	1.53	1.99	2.45
28	1.53	1.99	2.46
29	1.53	1.99	2.45
30	1.52	1.98	2.44
31	1.51	1.97	2.43
32	1.49	1.95	2.41
33	1.46	1.93	2.39
34	1.43	1.90	2.36
35	1.10	1.86	2.32
36	1.36	1.82	2.28
37	1.32	1.78	2.24
38	1.27	1.73	2.19
39	1.21	1.67	2.14
40	1.12	1.61	2.08
41	1.08	1.55	2.01
42	1.01	1.48	1.94

Adaptado de Arduini & Rizzo, J Perinat Med, 18:165, 1990

Referências

1. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. Am J Obstet Gynecol. 1997 Nov;177(5):1030-4.

2. Kunzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy--a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Sep 22;110 Suppl 1:S86-92.

3. Devoe LD, Gardner P, Dear C, Castillo RA. The diagnostic values of concurrent nonstress testing, amniotic fluid measurement, and Doppler velocimetry in screening a general high-risk population. Am J Obstet Gynecol. 1990 Sep;163(3):1040-7; discussion 7-8.

4. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. Semin Perinatol. 2008 Aug;32(4):274-80.

5. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. Am J Obstet Gynecol. 2004 Dec;191(6):2021-8.

6. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):755-63.

7. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, et al. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. Am J Obstet Gynecol. 1991 Sep;165(3):707-13.

8. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 2005 Dec;106(6):1240-5.

9. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Jan;21(1):1-8.

10. Divon MY, Girz BA, Lieblich R, Langer O. Clinical management of the fetus with markedly diminished umbilical artery end-diastolic flow. Am J Obstet Gynecol. 1989 Dec;161(6 Pt 1):1523-7.

11. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Aug;32(2):160-7.

12. Miyadahira SY, Yamamoto RM , Komagata H, Kahhale S, Zugaib M. Dopplervelocimetria umbilical e uterina nas gestações complicadas pelas síndromes hipertensivas. Rev Ginec Obstet. 1993;4:128-36.

13. Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1988 Sep;159(3):559-61.

14. Farine D, Ryan G, Kelly EN, Morrow RJ, Laskin C, Ritchie JW. Absent end-diastolic flow velocity waveforms in the umbilical artery--the subsequent pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1993 Feb;168(2):637-40.

15. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, et al. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. Am J Obstet Gynecol. 1987 May;156(5):1213-8.

16. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. Obstet Gynecol. 2006 May;107(5):1042-8.

17. Arbeille P. Fetal arterial Doppler-IUGR and hypoxia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Dec;75(1):51-3.

18. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomised controlled trial. Lancet. 1987 Jan 24;1(8526):188-90.

19. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. Br Med J (Clin Res Ed). 1987 Apr 25;294(6579):1051-3.

20. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):996-1001.

21. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. Am J Obstet Gynecol. 1990 Jan;162(1):115-20.

22. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.

23. Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. Clin Obstet Gynecol. 1993 Mar;36(1):3-12.

24. Dijxhoorn MJ, Visser GH, Huisjes HJ, Fidler V, Touwen BC. The relation between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full term appropriate-for-dates infants. Early Hum Dev. 1985 May;11(1):33-42.

25. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. Bmj. 1988 Jul 2;297(6640):24-7.

26. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. Bjog. 2004 Oct;111(10):1031-41.

27. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. Am J Obstet Gynecol. 2001 Oct;185(4):834-8.

28. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J. 1977 Dec 3;2(6100):1450-1.

29. Pillai M, James D. Continuation of normal neurobehavioural development in fetuses with absent umbilical arterial end diastolic velocities. Br J Obstet Gynaecol. 1991 Mar;98(3):277-81.

30. Blanco CE, Dawes GS, Hanson MA, McCooke HB. Carotid baroreceptors in fetal and newborn sheep. Pediatr Res. 1988 Sep;24(3):342-6.

31. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol. 1985 Jan;92(1):31-8.

32. Maulik D, Yarlagadda P, Youngblood JP, Ciston P. The diagnostic efficacy of the umbilical arterial systolic/diastolic ratio as a screening tool: a prospective blinded study. Am J Obstet Gynecol. 1990 Jun;162(6):1518-23; discussion 23-5.

33. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):1055-60.

34. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jan;182(1 Pt 1):154-8.

35. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jan;182(1 Pt 1):198-206.

36. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet. 1994 Dec 17;344(8938):1664-8.

37. Arabin B, Siebert M, Jimenez E, Saling E. Obstetrical characteristics of a loss of end-diastolic velocities in the fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. Gynecol Obstet Invest. 1988;25(3):173-80.

38. Miyadahira SY, Yamamoto RM , Francisco RPV, Steinman DS, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em 143 casos com diástole zero ou diástole reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical. Rev Bras Ginec Obstet. 1997;19:51(suplemento).

39. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. Bmj. 1988 Oct 22;297(6655):1026-7.

40. Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Sep;81(9):860-6.

41. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 1997 Nov;90(5):830-6.

42. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C. Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Apr;5(4):247-55.

43. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Feb;19(2):140-6.

44. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. Circulation. 1995 Jan 1;91(1):129-38.

45. Neerhof MG, Thaete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. Semin Perinatol. 2008 Jun;32(3):201-5.

46. Bernstein PS, Minior VK, Divon MY. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. Am J Obstet Gynecol. 1997 Nov;177(5):1079-84.

47. Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):286 e1-8.

48. Sciscione AC, Bessos H, Callan N, Blakemore K, Kickler T. Indicators of platelet turnover in thrombocytopenic infants. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Jun;104(6):743-5.

49. Van den Hof MC, Nicolaides KH. Platelet count in normal, small, and anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1990 Mar;162(3):735-9.

50. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Dec;77(6):1554-62.

51. Cetin I, Ronzoni S, Marconi AM, Perugino G, Corbetta C, Battaglia FC, et al. Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1575-83.

52. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. Pediatr Res. 1991 Mar;29(3):219-25.

53. Kiserud T, Jauniaux E, West D, Ozturk O, Hanson MA. Circulatory responses to maternal hyperoxaemia and hypoxaemia assessed non-invasively in fetal sheep at 0.3-0.5 gestation in acute experiments. Bjog. 2001 Apr;108(4):359-64.

54. Hanson MA. Do we now understand the control of the fetal circulation? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Dec;75(1):55-61.

55. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. Semin Fetal Neonatal Med. 2005 Dec;10(6):493-503.

56. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1992 Apr;166(4):1262-70.

57. Miyadahira S. Avaliação da função placentária por meio da dopplervelocimetria das artérias umbilicais: relação com os resultados dos exames de avaliação da vitalidade fetal e com os pós-natais (Tese de Livre Docência) 2002.

58. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. Br J Obstet Gynaecol. 1995 Dec;102(12):963-9.

59. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. Br J Obstet Gynaecol. 1990 Sep;97(9):797-803.

60. Andrade JQ MS, Yamamoto RM, Francisco RPV, Zugaib M. Estudo da hemodinâmica feto-placentária em gestações de alto risco e o resultado do pH do cordão umbilical ao nascimento. Rev Bras Ginec Obstet. 1997;19:51(suplemento).

61. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. Am J Physiol. 1979 Dec;237(6):H724-9.

62. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):564-70.

63. Baschat AA, Harman CR. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Apr;18(2):156-63.

64. Francisco RPV, Miyadahira S, Yamamoto RM, Steinman D, Zugaib M. Resultados neonatais de gestações de alto risco segundo a dopplervelocimetria do ducto venoso. Rev Bras Ginec Obstet. 1997;19:57(suplemento).

65. Gramellini D PG, Verrotti C, Fieni S, Delle Chiaie L, Kaihura C Doppler velocimetry and non stress test in severe fetal growth restriction. Clin Exp Obstet Gynecol. 2001;28:33-9.

66. 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 Dec;141(2):100-3.

67. Bilardo CM, Wolf, H, Stigter RH. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;23:119.

68. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):277-84.

69. 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 Jun;87(6):969-74.

70. Pearson JF. The value of antenatal fetal monitoring. Progr Obstet Gynaecol. 1981;1:105-24.

71. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1996 Jan;174(1 Pt 1):10-4.

72. Bekedam DJ, Visser GH, van der Zee AG, Snijders RJ, Poelmann-Weesjes G. Abnormal velocity waveforms of the umbilical artery in growth retarded fetuses: relationship to antepartum late heart rate decelerations and outcome. Early Hum Dev. 1990 Oct;24(1):79-89.

73. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. Am J Obstet Gynecol. 1993 Jan;168(1 Pt 1):43-50.

74. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. N Engl J Med. 1993 Mar 11;328(10):692-6.

75. Nomura RMY, Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiotocografia em gestações com diástole zero ou reversa nas artéria umbilicais:análise dos resultados perinatais. Rev Assoc Med Bras. 2003;49(1):79-85.

76. Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR, Menticoglou S. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19,221 referred high-risk pregnancies. II. An analysis of false-negative fetal deaths. Am J Obstet Gynecol. 1987 Oct;157(4 Pt 1):880-4.

77. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A, Zlatnik F, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):867-71.

78. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinatol. 2004 Feb;28(1):67-80.

79. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):571-7.

80. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. J Perinat Med. 1990;18(3):165-72.

81. Miyadahira S. Avaliação da maturidade fetal. Obstetetrícia Básica 2a ed, Savier. 2005:1087-91.

82. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7.

83. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996 Feb;87(2):163-8.

84. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972 Oct;50(4):515-25.

85. Gosling R.G. KDH. Ultrassonic Angiology. Arteries and Veins. 1975:61-98.

86. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994 Sep 1;4(5):381-90.

87. 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 Ultrasound Med. 1989 Apr;8(4):219-21.

88. Mehalek KE, Rosenberg J., Berkowitz G.S., Chitkara U., Berkowitz R.L. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms. J Ultrasound Med. 1989;8:171-6.

89. Zugaib M, Behle, I. Cardiotocografia anteparto de repouso.I-Considerações sobre conceito, metodologia e interpretação. Proposição de índice cardiotocométrico. Rev Bras Ginec Obstet. 1981:72-85.

90. Workshop NIoCHaHDRP. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:1385-90.

91. Zugaib M. Contribuição do teste de estimulação sônica como método de avaliação da vitalidade fetal. Tese (Livre Docência)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1982.

92. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. J Reprod Med. 1987 Jul;32(7):540-2.

93. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. Obstet Gynecol. 1987 Sep;70(3 Pt 1):353-6.

94. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. Am J Obstet Gynecol. 1980 Mar 15;136(6):787-95.

95. Hosmer DWL, S. . Applied Logistic Regression. New York Johns Wiley & Sons, 1989.

96. Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction: a test in search of a purpose? Obstet Gynecol. 2007 Feb;109(2 Pt 1):250-2.

97. Picconi JL, Hanif F, Drennan K, Mari G. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses. Am J Perinatol. 2008 Apr;25(4):199-203.

98. Picconi JL, Kruger M, Mari G. Ductus venosus S-wave/isovolumetric A-wave (SIA) index and A-wave reversed flow in severely premature growth-restricted fetuses. J Ultrasound Med. 2008 Sep;27(9):1283-9.

99. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jan;92(1):F62-7.

100. Mari G, Hanif F, Drennan K, Kruger M. Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. J Ultrasound Med. 2007 Nov;26(11):1469-77; quiz 79.

101. Kahler C, Schleussner E, Moller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. Fetal Diagn Ther. 2004 Jan-Feb;19(1):52-7.

102. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(3):350-4.

103. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jan;27(1):41-7.

104. Chauhan SP, Roberts WE, Martin JN, Jr., Magann EF, Morrison JC. Amniotic fluid index in normal pregnancy: a longitudinal study. J Miss State Med Assoc. 1999 Feb;40(2):43-6.

105. Odibo AO, Quinones JN, Lawrence-Cleary K, Stamilio DM, Macones GA. What antepartum fetal test should guide the timing of delivery of the preterm growth-restricted fetus? A decision-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1477-82.

106. Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Mar;9(3):152-61.

107. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):44-50.

108. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):264 e1-4.

109. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):409 e1-6.

110. Blix E, Oian P. Interobserver agreements in assessing 549 labor admission tests after a standardized training program. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Nov;84(11):1087-92.

111. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 1993 Feb;168(2):547-55.