SÂMIA KIARA DE ALBUQUERQUE ALVES

**Relação da dopplervelocimetria do
ducto venoso com resultados pós-natais em
gestações com diástole zero ou reversa nas
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

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Sâmia Kiara de Albuquerque

Relação da dopplervelometria do ducto venoso com resultados pós-natais em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais / Sâmia Kiara de Albuquerque Alves. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia .

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Ultra-sonografia Doppler 2.Assistência perinatal 3.Insuficiência placentária 4.Arterias umbilicais

USP/FM/SBD-428/06

Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.

É hora de compreender mais, para temer menos.

Marie Curie

(1867-1934)

Dedicatória

Aos meus pais **Antônio e Joelma**,
exemplos de caráter, obstinação e entusiasmo,
por todo amor, dedicação e apoio.

Ao meu filho **Pedro**,
meu sol, fonte inesgotável de felicidade.

Ao meu esposo **José Anchieta**,
cúmplice, companheiro, grande amor...
ontem, hoje, sempre.

Agradecimento especial

À Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco,
orientadora e sábia professora seu entusiasmo,
determinação e dedicação são incomparáveis e
inspiradores. Muito obrigada pelos ensinamentos
tão valiosos, pelo incentivo, confiança e amizade.

Agradecimentos

Aos meus irmãos **Alessandro, Wagner, Charles e Katharinne**, obrigada por existirem de forma tão especial na minha vida, vocês traduzem tudo de bom que trago em mim.

À minha avó **Maria de Lourdes** e meu avô **José Aurélio** (*in memoriam*), por todo amor, alegria, carinho, generosidade e dedicação à família.

Ao meu tio **José Maria** e às minhas tias **Joselma, Maria, Josélia e Lourdinha**, pela presença constante e carinhosa, pelo apoio tão importante em todos os momentos de minha vida.

À **Daniela Lacerda Fernandes**, irmã querida que a vida me presenteou.

Aos lindos **Davi e Larissa**, pelos momentos especiais que vivo como tia.

Aos queridos **Érica, Sílvia, Emília, Élvia, Queninho, Émerson, Leandro e Highor**, por todos os momentos de alegria, companheirismo e afetuoso convívio.

À **Profa. Benedita Lima Cabral**, ao **Prof. João Silveira Cabral** e aos queridos **Ana e João** por todo afeto e amizade.

Aos amigos **Gilvan Nascimento, Mônica Oliveira, Rodrigo Reis, Yuri Lima, Alexandre César, Elionete Lima, Raquel Carneiro, Lázaro Souza e Eduardo Valle** pelo carinho e incentivo constante.

À **Vanessa Alves** pela preciosa ajuda, apoio e amizade.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa e pelo intenso aprendizado neste Serviço.

Às amigas **Luciana Longo Pereira, Cristiane Ortigosa, Rita Alam, Cláudia Oliveira e Verbênia Costa**, por toda generosidade, apoio, lealdade e carinho.

Ao **Dr. Pedro Paulo Pereira**, pela importante contribuição na minha formação como obstetra, pelo incentivo e amizade.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, Professor responsável pelo Setor de Vitalidade Fetal, pela atenção e estímulo.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar, Prof. Dr. Vitor Bunduki e Prof. Dr. Abês Mahmed**, pelas valiosas sugestões na fase de qualificação desta pesquisa.

Ao **Dr. Eduardo Borges Fonsêca e Dr. Sílvio Martinelli** pela atenção e amizade.

À **Profa. Dra. Vera Jornada Krebs**, pelo acesso aos dados do Berçário Anexo à Maternidade e pela solícita ajuda no entendimento da pediatria neonatal.

Aos colegas pós-graduandos, **Adriana Souza, Alexandre Nozaki, Karen Abrão, Andréa Sapienza e Márcio Requeijo** pela agradável convivência e motivação.

À Sra. **Inêz Muras Jazra**, pela dedicação e por toda solicitude e carinho.

Ao **Alam Garcia, Ricardo Tavares, William Torres e Amadeu Santos**, pela disponibilidade constante e simpatia.

Às Sras. **Fátima Magalhães, Soraia Silva, Márcia Batista e Marina Silva** pela colaboração e ajuda prestimosas.

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 Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia da A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
2 PROPOSIÇÃO	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais e resultados perinatais	13
3.2 Dopplervelocimetria do ducto venoso e resultados perinatais	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	34
4.1 Casuística	35
4.1.1 Critérios de inclusão	35
4.2 Métodos	36
4.2.1 Seguimento das gestações com diástole zero	37
4.2.1.1 Dopplervelocimetria	39
4.2.1.2 Descrição dos índices do estudo dopplervelocimétrico	40
4.2.1.3 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais	41
4.2.1.4 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média	41
4.2.1.5 Dopplervelocimetria do ducto venoso	41
4.2.2 Avaliação do pH das artérias umbilicais e <i>base excess</i>	44
4.2.3 Dados referentes ao período pós-natal	44
4.2.4 Análise Estatística	49

4.2.5 Caracterização das gestações	51
4.2.5.1 Dados relativos ao período pré-natal	51
4.2.5.2 Dados relativos à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso no dia do parto	51
4.2.5.3 Dados relativos ao parto	53
5 RESULTADOS	54
5.1 Dados relativos ao período neonatal	56
6 DISCUSSÃO	70
7 CONCLUSÕES	92
8 ANEXOS	95
9 REFERÊNCIAS	102

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	artéria cerebral média
AU	artéria(s) umbilical(ais)
BAM	Berçário Anexo à Maternidade
CTG	cardiotocografia
DIP II	desacelerações tardias
DMH	doença das membranas hialinas
DP	desvio(s)-padrão
DR	diástole reversa nas artérias umbilicais
DV	ducto venoso
DZ	diástole zero nas artérias umbilicais
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	hemorragia intracraniana
IG	idade gestacional
ILA	índice de líquido amniótico
IOT	Intubação orotraqueal
IP	índice de pulsatilidade
IPV	índice de pulsatilidade para veias
MBP	muito baixo peso
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
PBF	perfil biofísico fetal
PBFM	perfil biofísico fetal modificado

PCA	persistência do canal arterial
PIG	pequeno para idade gestacional
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
RCF	restrição de crescimento fetal
RNs	recém-nascido(s)
RNPT	recém-nascido(s) pré-termo
<i>ROC curve</i>	curva de características operacionais
ROP	retinopatia da prematuridade
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 -	Sonograma do ducto venoso com fluxo positivo na onda a	42
Figura 2 -	Sonograma do ducto venoso com fluxo ausente na onda a	43
Figura 3 -	Sonograma do ducto venoso com fluxo reverso na onda a	43
Gráfico 1 -	Distribuição dos casos no grupo A (20) e no grupo B (83), segundo a frequência de RNs pequenos para a idade gestacional (PIG)– HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	57
Gráfico 2 -	Distribuição dos casos segundo os índices de Apgar de primeiro minuto inferior a 3 e de quinto minuto inferior a 7 nos grupos A e B- HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004	58
Gráfico 3 -	Distribuição dos casos segundo os valores de pH < 7,20 e BE < -12 do sangue da artéria umbilical ao nascimento grupos A (16 casos) e B (61) - HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004	59
Gráfico 4 -	Distribuição dos casos nos grupos A e B, segundo a necessidade de incubadora, UTI neonatal e de intubação orotraqueal (IOT)- HCFMUSP- janeiro de 1997 a dezembro de 2004	60
Gráfico 5 -	Distribuição dos casos nos grupos A e B, de acordo com o diagnóstico de doença das membranas hialinas(DMH), hemorragia pulmonar, pneumotórax e displasia broncopulmonar - HCFMUSP- janeiro de 1997 a dezembro de 2004	61
Gráfico 6 -	Distribuição dos dois grupos, segundo as ocorrências de enterocolite necrosante e de septicemia - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	62

Gráfico 7 -	Distribuição dos casos nos grupos A e B, quanto às frequências de hipoglicemia, hiperglicemia e plaquetopenia - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	63
Gráfico 8 -	Distribuição do grupo A (19 casos) e do grupo B (72), quanto à ocorrência de hemorragia intracraniana - HCFMUSP - janeiro de 1997a dezembro de 2004	64
Gráfico 9 -	Distribuição dos casos no grupo A e no grupo B, segundo a ocorrência de óbito neonatal - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	65
Gráfico 10 -	Distribuição dos óbitos no grupo A (13 casos) e no grupo B (22), segundo o tempo (dias) decorrido entre o nascimento e o óbito - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Apresentação das médias, desvios-padrão e medianas da dopplervelocimetria das artérias umbilicais, ACM e DV no dia do parto nos grupos A (20 casos) e B (83) - HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004	52
Tabela 2 -	Médias e desvios-padrão (DP) de idade gestacional (IG) no parto e peso de nascimento nos grupos A e B – HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004 ..	56
Tabela 3 -	Distribuição dos grupos A e B quanto ao tempo de permanência no berçário - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004	67

Resumo

ALVES SKA. *Relação da dopplervelocimetria do ducto venoso com resultados pós-natais em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 125 p.

Objetivo: Avaliar a relação entre a classificação do fluxo na onda **a** do ducto venoso no dia do parto e os resultados pós-natais em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais. **Métodos:** Analisou-se retrospectivamente a evolução pós-natal de 103 recém-nascidos de gestações com diagnóstico de diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2004. Foram incluídas gestações únicas e fetos sem malformações. Nenhum caso recebeu corticoterapia antenatal. Os casos foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação do fluxo na onda **a** do ducto venoso no dia do parto. Grupo A: 20 casos com fluxo ausente ou reverso e Grupo B: 83 casos com fluxo positivo. Foram avaliados os seguintes resultados pós-natais: idade gestacional no dia do parto, peso de nascimento, Apgar de primeiro e quinto minutos, pH e BE do sangue da artéria umbilical ao nascimento, necessidade de intubação orotraqueal e encaminhamento à unidade de terapia intensiva neonatal, além de: ocorrência de restrição de crescimento fetal, doença das membranas hialinas, pneumotórax, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, sepse, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, plaquetopenia, hipoglicemia, hiperglicemia, convulsão, exame neurológico anormal em 24 horas de vida, hemorragia intracraniana, os recém-nascidos foram avaliados durante toda a internação no berçário, sendo registrado o tempo de internação, ocorrência de óbito e causas do óbito. Para análise estatística foram utilizados os testes de Qui-Quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney U, adotado nível de significância de 5%. **Resultados:** Todos os partos foram cesareanos. A idade gestacional foi semelhante nos dois grupos, 30 semanas no grupo A e 30,9 semanas no B ($P=0,23$). Observou-se no grupo com fluxo ausente ou reverso da onda **a** do ducto venoso maior frequência dos seguintes resultados pós-natais adversos: menor peso ao nascimento (831g vs 1.105g, $P<0,001$), menores índices de Apgar de primeiro minuto (85% vs 20%, $P=0,001$) e de quinto minuto (45% vs 10,7%, $P=0,001$), maior necessidade de intubação orotraqueal (100% vs 48,1%, $P=0,001$), maior ocorrência de acidose ao nascimento (93% vs 36%, $P<0,001$), hemorragia pulmonar (40% vs 16,8%, $P=0,03$), plaquetopenia (65% vs 37,3%, $P=0,02$), hipoglicemia (85% vs 56,6%, $P=0,01$), hemorragia intracraniana (52,6% vs 26,3%, $P=0,02$) e óbito pós natal (65% vs 26,5%, $P=0,007$). **Conclusão:** O estudo do fluxo no ducto venoso pode fornecer informações adicionais na programação do momento mais adequado para a interrupção de gestações que cursam com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais em gestações com prematuridade extrema.

Descritores: Ultra-sonografia Doppler, Assistência perinatal, Insuficiência placentária, Artérias umbilicais.

Summary

ALVES SKA. *The relationship of the ductus venosus Doppler and postnatal outcome in pregnancies with absent or reversed end-diastolic flow (ARED flow) in the umbilical artery* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 125 p.

Objective: This study was undertaken to analyze the relation between absent or reverse flow during atrial contraction in the ductus venosus on the day of delivery in pregnancies complicated by absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery and postnatal outcome. **Methods:** Postnatal outcome of 103 pregnant women with absent or reversed end-diastolic flow (ARED flow) in the umbilical arteries was retrospectively analyzed from January 1997 to December 2004. In this study, only singleton pregnancies that did not take prenatal steroids and with no fetal anomalies were included. The outcome was analyzed in two groups: Group A (n=20), fetuses with absent or reversed ductus venosus flow during the A-wave and group B (n=83) fetuses with a positive flow. After delivery, the following immediate neonatal outcomes of interest were obtained: gestational age at the time of delivery, 1-and 5-minute Apgar scores, umbilical artery pH and base excess, birth weight, need of orotraqueal intubation, and referral to the neonatal intensive care unit. We have also analyzed the incidence of fetal growth restriction, hyaline membrane disease, pneumotorax, lung hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, persistence of the arterial channel, sepsis, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, fetal plateletopenia, hypoglycemia, hyperglycemia, abnormal neurological exam within 24 hours of life, intracranial hemorrhage, seizures, length of hospitalization, postnatal deaths and its causes. Data were compared by chi-square, Fisher's exact test and a Mann-Whitney U test, and the level of significance adopted was of 5%. **Results:** All newborns were delivered by cesarean section. The average gestational age at birth was 30 weeks in group A and 30,9 in group B ($P=0.23$). Fetuses of the group A presented lower birth weight (831g vs 1105g, $P<0.001$), lower Apgar score at first (85% vs 20%, $P=0.001$), and at fifth minutes (45% vs 10.7%, $P=0.001$), higher incidence of orotraqueal intubation (100% vs 48.1%, $P=0.001$) than fetuses of group B. Group A had also more cases of acidosis (93% vs 36%, $P<0.001$), lung hemorrhage (40% vs 16.8%, $P=0.03$), plateletopenia (65% vs 37.3%, $P=0.02$), hypoglycemia (85% vs 56.6%, $P=0.01$), intracranial hemorrhage (52.6% vs 26.3%, $P=0.02$) and postnatal death (65% vs 26.5%, $P=0.007$). **Conclusion:** Ductus venous Doppler can supply additional information regarding the better time to deliver pregnant women with earlier gestational age and with absent or reversed end-diastolic flow (ARED flow) in the umbilical artery.

Descriptors: Ultrasonography Doppler, Perinatal care, Placental insufficiency, Umbilical arteries.

Introdução

A utilização e o aperfeiçoamento da dopplervelocimetria revolucionaram a prática obstétrica, e propiciaram o estudo, *in vivo*, da circulação feto placentária, permitindo a avaliação do grau de resistência ao fluxo sanguíneo e, indiretamente, o grau de oxigenação fetal (Fitzgerald, Drumm, 1977).

A dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU) tornou claro o diagnóstico da insuficiência placentária grave, evidenciada pelo fluxo diastólico final ausente ou reverso (McCallum et al., 1978). Algumas doenças maternas podem interromper a segunda onda de migração do citotrofoblasto na porção miometrial e manter alta a resistência placentária com baixo fluxo no espaço intervilo, comprometendo a microcirculação nas vilosidades terciárias por lesões obliterativas ou pela diminuição da angiogênese. Thompson, Trudinger, (1990), utilizando modelo matemático para estudo da circulação placentária, concluem que os casos de diástole zero (DZ) correspondem à obstrução de 90% das arteríolas do sistema vilositário, com intenso prejuízo à oxigenação fetal.

As incidências de diástole zero e diástole reversa (DR) em gestações de alto risco variam de 1,3% a 45% (Todros et al., 1995; Baschat et al., 2003a; Vergani et al., 2003), sendo de 3,3% na Clínica Obstétrica do HCFMUSP (Yamamoto et al., 2000).

Gestações que cursam com DZ e DR relacionam-se à altas taxas de mortalidade perinatal, sendo referidas freqüências de 10% a 60% (Farine et al., 1993; Miyadahira et al., 1997; Yamamoto et al., 2000; Franzin et al., 2001; Müller et al., 2003), e observa-se maior morbidade em recém-nascidos com peso entre 500 e 750g (Fanaroff et al., 1995).

Yamamoto et al. (2000), analisando 204 gestações, 157 casos com DZ e 47 com DR, descrevem mortalidade perinatal de 27,4% e 63,8%, respectivamente, e observam a idade gestacional (IG) inferior a 31 semanas e o peso inferior a 1000 g como as variáveis de maior sensibilidade e especificidade para o óbito.

A vigilância contínua da vitalidade fetal nos casos DZ e DR tem permitido melhores resultados perinatais e redução das taxas de óbito intra-uterino, apesar de ainda serem altas, em todo o mundo, a mortalidade e morbidade neonatais decorrentes da necessidade de interrupção dessas gravidezes em idades gestacionais muito precoces.

São igualmente elevadas as freqüências de restrição do crescimento fetal (RCF), de baixos índices de Apgar, de acidose no nascimento, de óbito neonatal e de maior tempo de internação associadas a esses casos. (Arabin et al., 1988; Farine et al., 1993; Miyadahira et al., 1997; Francisco et al., 2006).

As altas taxas de prematuridade e mortalidade perinatais associadas aos casos de DZ e DR demonstram que são fundamentais estudos que possam auxiliar na decisão do momento mais oportuno para interrupção

dessas gestações, particularmente entre 26 e 32 semanas, quando os riscos das complicações decorrentes da prematuridade extrema devem ser pesados com os riscos da hipoxia intra-uterina (Müller et al., 2003; Figueiras et al., 2003; Baschat et al., 2004a; Bilardo et al., 2004).

A idade gestacional modifica muito o prognóstico, pois a prematuridade extrema é importante causa de mortalidade perinatal e morbidade de longa duração. Observam-se muitos estudos nos quais foi possível prolongar a gestação por vários dias entre o diagnóstico de DZ e o parto. Kurkinen-Räty et al. (1997) descrevem uma média de sete dias entre a DZ e o parto no estudo de 83 casos, Müller et al. (2002) mencionam média de 14 dias no seguimento de 35 casos, Francisco et al. (2005) acompanham 85 casos e encontram uma média de oito dias e Zugaib et al. (2000) referem acompanhamento de um caso de DZ durante 71 dias.

Às complicações pós-natais, decorrentes da prematuridade dos recém-nascidos (RNs) de gestações com DZ e DR, podem se associar as complicações da hipoxia se o momento do parto não for adequado. Sabe-se que a asfixia perinatal pode acometer muitos órgãos e sistemas, causando graves repercussões respiratórias, cardiocirculatórias, renais, gastrintestinais, hematológicas, endócrinas, metabólicas e neurológicas (Calil, Chia, 2002).

A avaliação precisa do bem-estar fetal e dos resultados perinatais de importância crítica possibilita a análise dos prós e contras do parto imediato ou de uma conduta expectante nos casos de insuficiência placentária grave. Embora existam evidências consideráveis da relação entre testes pré-natais

e resultados perinatais, as condutas ainda estão baseadas em padrões nacionais, regionais e até pessoais, que não são uniformes e, portanto, não fornecem uma abordagem reprodutiva e inequívoca (Baschat, 2004).

Vários estudos apontam que a ausência de fluxo diastólico na dopplervelocimetria das artérias umbilicais e a centralização do fluxo fetal não são bons indicadores das condições fetais, como também não são bons preditores dos resultados perinatais (Vintzileos et al. 1991; Miyadahira et al., 1993; Dubiel et al., 1997; Gudmundsson, 2001; Figueiras et al., 2005).

Desde a década de 90, os estudos do fluxo no território venoso trouxeram valiosas contribuições para o conhecimento da fisiologia fetal, permitindo melhor seguimento dessas gestações, especialmente antes de 32 semanas. Esses estudos possibilitaram identificar o momento em que se inicia a descompensação do mecanismo de centralização, permitindo a avaliação da intensidade da resistência vascular periférica fetal e a redução do fluxo sanguíneo nos órgãos e sistemas (Ozcan et al., 1998; Gudmundsson, 1999).

No início da hipoxemia ocorre aumento do fluxo no ducto venoso (DV), promovendo o transporte da maior parte do sangue oxigenado para o coração fetal. Com o aumento progressivo da hipoxia, ocorre aumento da vasoconstrição periférica e conseqüente aumento da resistência na aorta, com elevação na pressão diastólica final nas câmaras direitas e aumento do fluxo retrógrado na veia cava inferior. Todo esse processo é refletido no DV, ocorrendo redução progressiva do fluxo durante a contração atrial (onda **a**)

que, em casos mais graves, pode se tornar ausente e até reverso (Kiserud et al., 1994; Hecher et al., 1995; Gudmundsson et al., 1996).

Apesar da vasoconstrição periférica, em situações de hipoxia intensa, mesmo com o aumento do fluxo sangüíneo por meio do fenômeno de centralização, a oxigenação do miocárdio pode tornar-se insuficiente para proporcionar adequada contratilidade e ejeção sangüínea, ocorrendo aumento do volume diastólico final do ventrículo e conseqüente aumento da pressão diastólica final (Harrington et al., 1995). No coração, no momento da contração atrial, ocorre a redução do fluxo à medida que aumenta a resistência periférica, por agravamento do quadro fetal, com conseqüente aumento da relação sístole ventricular/sístole atrial (S/a), pela redução do componente a das ondas da dopplervelocimetria do ducto venoso (Rizzo et al., 1996).

A circulação venosa fetal é considerada o segmento que mais se relaciona com os resultados perinatais; apresenta a melhor relação com o estado ácido básico fetal, fornecendo informação do estado de oxigenação fetal e, até mesmo, predizendo a acidose metabólica no nascimento (Andrade et al., 2002; Ferrazzi et al., 2002; Figueiras et al., 2003; Francisco et al., 2006).

Muitos autores propõem atualmente a utilização da dopplervelocimetria venosa, especialmente do fluxo do DV para a decisão do momento mais adequado para interrupção de gestações com DZ, por refletir muito bem a resposta circulatória fetal à restrição de oxigênio e identificar, de forma eficaz, os fetos que são de alto risco para resultados adversos. (Yaman et

al., 1997; Hecher et al., 2001; Hofstaetter et al., 2002; Müller et al., 2002; Müller et al., 2003; Figueiras et al., 2003; Baschat et al., 2003b; Bilardo et al., 2004; Francisco et al., 2006).

Observa-se que a associação entre a dopplervelocimetria anormal do DV e o desequilíbrio ácido básico fetal já está bem embasada na literatura (Baschat et al., 2000b; Müller et al., 2002; Baschat et al., 2004; Francisco et al., 2006), porém os estudos que demonstrem a associação do fluxo do DV com as intercorrências pós-natais ainda são escassos, particularmente aqueles que avaliem apenas gestações com DZ e DR.

Some-se o fato de que ainda não existe definição sobre quais valores, na dopplervelocimetria do DV, seriam mais adequados para auxiliar na decisão do momento para interrupção dessas gestações. Alguns autores sugerem que os fluxos ausente ou reverso no DV seriam alterações tardias (Chiba et al., 2005; Kiserud, 2005; Ferrazzi et al., 2005), enquanto outros aconselham que em casos de DZ e restrição de crescimento fetal (RCF), com idade gestacional inferior a 34 semanas, deve-se aguardar o fluxo ausente ou reverso no DV para interrupção da gestação (Maulik, 2006).

O momento para o parto, na maioria dos estudos, tem sido definido utilizando-se parâmetros biofísicos; existem poucas experiências onde a intervenção tenha sido baseada na dopplervelocimetria venosa, que é uma área ainda obscura, onde a aquisição de dados de qualidade e em número apropriado de pacientes exige esforço de pesquisadores experientes, tanto obstetras como neonatologistas (Baschat, 2004).

O presente estudo objetiva fornecer mais uma ferramenta a ser utilizada na definição do melhor momento para interrupção de gestações com DZ ou DR. Pesquisas como esta podem ajudar a esclarecer quais resultados pós-natais estariam relacionados com as modificações do fluxo no DV nas gestações com insuficiência placentária grave e, assim, possibilitar uma melhor assistência nesses casos, evitando a prematuridade iatrogênica, sem incorrer nos danos da asfixia causados por interrupções tardias.

A possibilidade de previsão de complicações pós-natais, por meio do melhor entendimento da hemodinâmica fetal, proporcionará à equipe médica maior segurança no acompanhamento dessas gestações, permitindo futuramente correções antenatais bem como a mobilização do arsenal terapêutico necessário para imediata e adequada assistência aos recém-nascidos.

Proposição

O presente estudo teve como proposta investigar a relação entre a dopplervelocimetria do ducto venoso no dia do parto e os resultados pós-natais em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais.

Revisão da Literatura

Fitzgerald, Drumm (1977), empregando pela primeira vez a dopplervelocimetria em obstetrícia, descrevem a análise da onda de velocidade de fluxo das artérias e veia umbilicais de 20 fetos de gestações normais. McCallum et al. (1978), analisando o índice de pulsatilidade (IP) das artérias umbilicais em 43 gestações, observam que, nas gestações de baixo risco para insuficiência placentária, o índice de pulsatilidade (IP) apresenta-se inferior a 1,5; enquanto nas de alto risco nota-se IP consideravelmente mais alto, indicando aumento da resistência placentária. Shulman et al. (1984) relatam maiores valores da relação sístole/diástole (A/B) na dopplervelocimetria das artérias umbilicais nas gestações com RCF, quando comparadas a gestações normais.

Trabalhos randômicos e revisões sistemáticas com metanálises comprovam que a utilização da dopplervelocimetria umbilical, em gestações de alto risco para insuficiência placentária, reduz resultados adversos, óbito perinatal e intervenções desnecessárias, sendo considerada nível 1 de evidência (Alfirevic, Neilson, 1995; Westergaard et al., 2001; Neilson, Alfirevic, 2002; Maulik, 2006).

3.1 Diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais e resultados perinatais

Os diagnósticos de diástole zero e de diástole reversa nas artérias umbilicais demonstram falência placentária grave e motivam muitos estudos sobre as conseqüências perinatais decorrentes da restrição de nutrientes e de oxigênio a que são submetidos esses fetos.

Rochelson et al. (1987), estudando 161 gestações de alto risco, entre 31 e 36 semanas, encontram 15 casos com DZ que apresentaram menor idade gestacional ao nascimento, menor peso, menores valores de Apgar e maior freqüência de RCF e necessidade de UTI. Descrevem graves complicações perinatais nesses casos, sendo: 75% de sofrimento fetal, 63% de Apgar de primeiro minuto inferior a 7, 60% de RCF e 53% de mortalidade perinatal.

Avaliando a mortalidade perinatal em gestações com DZ e DR, Woo et al. (1987) estudam nove casos e encontram mortalidade de 88%; sugerem que ao ser diagnosticada a DZ, as gestações devem ser interrompidas, independente da idade gestacional.

Montenegro (1987) avaliam 11 casos de DZ e descrevem mortalidade perinatal de 64% e BRAR et al. (1989), avaliando 31 casos com DZ ou DR, encontram 32% de mortalidade perinatal.

Brar e Platt. (1988) descrevem 12 casos de diástole reversa, que apresentam 33,3% de óbito intra-uterino e 17,6% de mortalidade neonatal.

Utilizando cordocentese, Nicolaides et al. (1988) estudam a gasometria da veia umbilical de 59 casos com DZ e RCF, observando hipoxemia em 80% e acidose em 46% dos casos. Tyrrel et al. (1989), em estudo semelhante, observam 88% de valor preditivo positivo (VPP) para hipoxemia e 53% para acidose.

Divon et al. (1989), em estudo prospectivo, comparam 41 casos de DZ, com um grupo controle pareado por idade gestacional, por peso dos RNs e com índice A/B anormal, porém com fluxo diastólico presente. Os autores não encontram diferença na frequência de pH inferior a 7,20, de baixos índices de Apgar e de RCF. Relatam que os casos com menor idade gestacional e menor peso necessitam muito mais de UTI, o que pode indicar que as complicações dos recém-nascidos com idades gestacionais muito precoces podem ser reduzidas com a conduta expectante. Concluem que a interrupção da gestação no momento do diagnóstico de DZ pode aumentar as taxas de prematuridade e, conseqüentemente, de graves complicações neonatais.

Em estudo longitudinal de 29 gestações com RCF, Bekedam et al. (1990) não encontram diferenças significativas quando comparam os índices de Apgar e pH de 17 casos com DZ e dez com dopplervelocimetria anormal. Concluem que gestações que cursam com DZ apresentam risco elevado de sofrimento fetal, porém o momento da interrupção não deve ser imediato, mas rigorosamente avaliado, possibilitando redução das altas taxas de prematuridade.

Bornia et al. (1990) acompanham 139 gestações de alto risco com idade gestacional entre 26 e 42 semanas e estudam a relação da dopplervelocimetria das artérias umbilicais (índice A/B) com os valores de Apgar, com a presença de RCF, com o tempo de hospitalização e com a mortalidade perinatal. Dividem os casos em três grupos: 21 com dopplervelocimetria normal, 96 com dopplervelocimetria anormal e 22 com DZ. Observam piores resultados perinatais no grupo com DZ, sendo: 67% de mortalidade perinatal ($p < 0,001$), 72% de valores de Apgar inferiores a 7 no quinto minuto ($p < 0,001$), 66,7% de RCF ($p < 0,001$) e maior tempo de hospitalização ($p < 0,05$). Ressalte-se que a média de idade gestacional nesse grupo foi significativamente menor, 31 semanas ($p < 0,001$).

No estudo de 25 gestações com DZ e DR, com média de idade gestacional de 30,5 semanas, pareadas com 25 gestações com a mesma idade e peso ao nascimento e dopplervelocimetria normal, Malcolm et al. (1991) encontram incidência de 53% para enterocolite necrosante no grupo de estudo e apenas 6% no grupo controle. Os autores verificam também maior frequência de asfixia, necessidade de intubação orotraqueal, neutropenia e plaquetopenia no grupo com DZ e DR.

Fairlie et al. (1992) avaliam 35 gestações com RCF e encontram maior mortalidade perinatal nos 15 casos com DZ ou DR; achado este semelhante ao de Battaglia et al. (1993), que acompanham 46 gestações com RCF e observam maior mortalidade perinatal no grupo composto por 26 pacientes com DZ ou DR.

Pattinson et al. (1993) estudam 348 gestações de alto risco, com idade gestacional superior a 24 semanas e com peso de nascimento acima de 500g. Encontram 57 (43,3%) casos de óbito perinatal nos 120 casos com DZ, frequência significativamente maior do que no grupo com dopplervelocimetria anormal, porém com fluxo diastólico presente.

Eronen et al. (1993) analisam os resultados perinatais de 42 gestações com doença hipertensiva específica da gestação, com idade gestacional entre 24 e 34 semanas. Comparando os 23 casos com DZ ou DR aos 19 casos com dopplervelocimetria normal, descrevem que a mortalidade e a incidência de complicações gastrintestinais, de displasia broncopulmonar e hemorragia intraventricular são significativamente maiores nos casos com DZ ou DR.

Em estudo prospectivo em nove centros europeus, Karsdorp et al. (1994) avaliam 459 gestações, sendo o grupo A: 214 casos de dopplervelocimetria normal de artérias umbilicais; grupo B: 178 casos com DZ e grupo C: 67 gestações com DR. Os autores encontram diferenças significativas entre os três grupos. Nos casos com DZ a mortalidade neonatal é quatro vezes maior do que no grupo normal (A), a necessidade de UTI é de 96% e a hipoglicemia ocorre em 57%. Nos casos com DR, encontram risco 10,6 vezes maior para mortalidade, comparados aos grupos A e B, e incidência de 35% de hemorragia intracraniana grave e 32% de anemia. Referem que a menor idade gestacional e o menor peso ao nascimento, observados no grupo com DR, também contribuíram para a maior morbimortalidade deste grupo.

Merchant et al. (1994) avaliam, em estudo prospectivo, a dopplervelocimetria umbilical (relação A/B) de 75 fetos de gestações de alto risco para insuficiência placentária. Encontram maior mortalidade entre os 25 casos com DZ ou DR e entre os 17 casos com dopplervelocimetria umbilical anormal sem DZ, quando comparados aos 33 casos com relação A/B normal.

Em estudo retrospectivo de 56 gestações com DZ e DR, Zelop et al. (1996) encontram cinco óbitos intra-uterinos e seis óbitos neonatais; a mortalidade perinatal é de 94/1000 para os casos com DZ, e 333/1000 para os casos com DR. Os óbitos são mais freqüentes entre os casos que apresentam DR, oligoâmnio, menores valores de Apgar e idade ao nascimento inferior a 28 semanas.

Todros et al. (1996) avaliam prospectivamente 265 gestações; encontram nos 17 casos com DZ ou DR valor preditivo positivo de 94% para óbito perinatal e 81% para hipoxia, para ocorrência Apgar de 5º minuto inferior a 7 e para necessidade de UTI.

Estudando os resultados perinatais de 30 casos de DZ ou DR e restrição de crescimento fetal, com média de idade gestacional de 31,8 semanas, WANG et al. (1998) observam 100% de necessidade de UTI; 66,7% de pH de artéria umbilical inferior a 7,20 e 50% de mortalidade perinatal.

Yamamoto et al. (2000), analisam retrospectivamente 204 gestações, 157 casos com DZ e 47 com DR, descrevem mortalidade perinatal de

35,7%, sendo 27,4% entre os casos com DZ e 63,8% entre os com DR. Observam 28 (13,7%) óbitos fetais e 45 (22,1%) óbitos neonatais. Na regressão logística, o peso do RN inferior a 1000g foi a melhor variável para predição do óbito perinatal ($p<0,001$)

Analisando o valor de predição da dopplervelocimetria umbilical para a ocorrência de enterocolite necrosante e mortalidade neonatal precoce em 77 gestações, Bhatt et al. (2002) obtêm valor preditivo positivo de 52,6% para enterocolite, e 50% para mortalidade nos casos com DZ ou DR nas artérias umbilicais.

Soregaroli et al. (2002) estudam retrospectivamente 578 gestações com RCF, sendo 334 com dopplervelocimetria de artérias umbilicais normal, 137 com dopplervelocimetria de artérias umbilicais alterada, mas com fluxo diastólico presente; 37 com DZ e 70 com DR. Referem a ocorrência de 28 óbitos intra-uterinos e 26 óbitos neonatais. Os casos com dopplervelocimetria umbilical anormal, DZ ou DR apresentam maior incidência de baixos valores de Apgar de 5º minuto, maior tempo de internação em UTI e maiores morbidade e mortalidade.

Vergani et al. (2003) avaliam a dopplervelocimetria umbilical duas semanas antes do parto, em 447 gestações, com idade gestacional igual ou superior a 34 semanas e com diagnóstico de RCF, sendo seis casos com DZ. Observam que, na análise por regressão logística, o IP das artérias umbilicais é o melhor preditor para a necessidade de UTI, o que ocorre em 13% (58) dos casos.

Gerber et al. (2005) relacionam os resultados perinatais de 69 gestações com RCF e DZ ou DR com o tempo entre o diagnóstico e o parto. Constituem três grupos: grupo A - sete casos com RCF grave, todos evoluíram para óbito fetal em seis dias em média; grupo B - 35 casos com parto imediato com 31,6 semanas em média, devido ao perfil biofísico alterado. Neste grupo ocorrem dois óbitos neonatais (6%); grupo C - 27 casos com parto em oito dias com 31,7 semanas em média; há dois óbitos intra-uterinos e quatro neonatais. Após cinco anos de seguimento dos 54 casos que sobreviveram, 18% apresentavam seqüelas do desenvolvimento neuropsicomotor. Os autores concluem que não há benefícios na conduta expectante para casos com DZ ou DR associados à restrição de crescimento fetal; defendem a intervenção com resolução imediata da gestação.

3.2 Dopplervelocimetria do ducto venoso e resultados perinatais

Estudos experimentais e posteriormente a utilização da dopplervelocimetria avaliando a circulação fetal, possibilitaram o melhor entendimento das alterações hemodinâmicas que ocorrem na insuficiência placentária.

Sabendo-se que ocorre uma redistribuição do fluxo priorizando os órgãos nobres, passou-se a considerar uma conduta mais conservadora,

baseada também na resposta individual do feto à restrição de oxigênio e não apenas no grau de insuficiência placentária. A resposta fetal à hipoxia foi inicialmente estudada avaliando-se as modificações no fluxo arterial fetal e posteriormente as alterações no fluxo venoso.

O sistema cardiovascular fetal é responsável pela oferta de oxigênio, promove a oxigenação dos órgãos e supre as necessidades do crescimento fetal (Zugaib, Kanas, 1986). A oxigenação do sangue ocorre no leito placentário e o sangue bem oxigenado retorna da placenta, através da veia umbilical que entra na região anterior do abdome fetal, atinge a superfície do fígado e, após curto trajeto, curva-se à direita e divide-se em dois ramos: o seio portal, maior e mais anterior, e o ducto venoso, que é súpero-posterior, e segue obliquamente e à esquerda, até a veia cava inferior.

O sangue do DV que chega à veia cava inferior deriva da veia umbilical e apresenta saturação de O_2 em torno de 85%; dirige-se preferencialmente para o átrio esquerdo e deste para o sistema nervoso central (Eldestone et al., 1978; Rudolph., 1985).

Kiserud et al. (1991) estudam 29 gestações normais e descrevem que a velocidade de pico sistólico no DV aumenta de 65cm/segundo na 18ª semana para 75cm/segundo no termo. Observam que a redução do fluxo ou o fluxo reverso no DV, durante a sístole atrial, pode indicar alteração no gradiente de pressão entre a veia umbilical e o átrio direito, implicando em redução da quantidade de sangue oxigenado que passa do átrio direito para o esquerdo, através do forame oval.

Segundo Hecher et al. (1994), a velocidade de pico sistólico e a velocidade média do DV e da veia cava inferior aumentam com o evoluir da gestação. Estes autores descrevem dois índices para análise da velocidade do fluxo do DV: o primeiro é $S - a / D$ onde S é a velocidade sistólica, a a velocidade mínima e D a velocidade diastólica, e o segundo corresponde ao índice de pulsatilidade para veias IPV = $S - a / M$, sendo M a velocidade média.

A dopplervelocimetria do segmento venoso possui importante papel nas decisões perinatais em gestações que cursam com grave restrição de oxigênio, pois, nesses casos, devem ser avaliados os riscos da morbimortalidade devidos à prematuridade extrema, com os riscos de lesões de múltiplos órgãos e de morte intra-uterina, que podem ocorrer devido à inadequada perfusão tecidual decorrente da hipoxia fetal (Kiserud, 2001; Baschat, 2003).

Kiserud et al. (1994) estudam 38 gestações com RCF grave e observam, redução da velocidade do fluxo sangüíneo no ducto venoso durante a sístole atrial em 34% dos casos, e fluxo reverso em 16%. No restante dos casos observam que, não obstante a redução do fluxo umbilical, a velocidade do fluxo do ducto venoso é mantida, o que sugere um fluxo preferencial para este vaso.

Rizzo et al. (1994) avaliam os valores da velocidade sistólica sobre a velocidade mínima (S/a) do DV de 164 gestações normais e comparam com os valores de 97 gestações com RCF. Observam que nas gestações normais os valores do índice S/a do DV diminuem com o progredir da

gestação, porém encontram valores significativamente maiores de S/a do DV nos 41 casos com restrição de crescimento fetal e centralização do fluxo e nos 23 casos com RCF, centralização e diástole zero nas artérias umbilicais. Estes casos apresentam os piores resultados perinatais. Os autores sugerem que o valor do índice S/a do DV, em gestações com RCF e centralização de fluxo, pode ser muito útil na avaliação da vitalidade fetal.

Estudando gestações de alto risco, Hofstaetter et al. (1996) avaliam 87 gestações com dopplervelocimetria de artérias umbilicais anormal e média de idade gestacional de 35 semanas. Encontram maior incidência de Apgar de primeiro minuto inferior a 7 nos 26 casos que apresentam dopplervelocimetria do DV anormal, considerando a curva de valores de índice de pulsatilidade para veias (IPV) do DV de Hecher et al.(1994).

Yaman et al. (1997) comparam 12 fetos que apresentam fluxo anormal do ducto venoso e de artérias umbilicais, com 57 fetos com fluxo normal. Observam que o grupo com fluxo anormal apresenta maior mortalidade perinatal, menores valores de pH das artérias umbilicais ao nascimento e menores valores de Apgar. Sugerem que se deve considerar o valor da dopplervelocimetria do DV para resolução de gestações de alto risco.

Em estudo prospectivo, Ozcan et al. (1998) avaliam a associação entre as dopplervelocimetrias arterial e venosa e os resultados perinatais em 19 gestações, com idade gestacional entre 26 e 32 semanas e RCF inferior ao 5º percentil. No estudo Doppler observam seis casos com DZ e seis casos com DR; dois casos com fluxo ausente no DV e três casos com fluxo reverso no DV. Relatam que 18 casos apresentavam centralização de fluxo. O

intervalo médio entre o último exame e o parto é de dois dias. Os autores verificam 26,3% de mortalidade perinatal com um óbito fetal e quatro óbitos neonatais; 21,1% de Apgar de quinto minuto inferior a 7; 57,9% de necessidade de intubação; média de 36 dias de permanência em UTI; 31,6% de retinopatia da prematuridade; 63,2% de síndrome do desconforto respiratório; 31,6% de displasia broncopulmonar, e 36,8% de enterocolite necrosante. Nesse estudo o fluxo ausente ou reverso no ducto venoso está relacionado à mortalidade perinatal e aos índices de Apgar de 5º minuto inferiores a 7, apresentando valores preditivos positivos de 80% e 60%, respectivamente. As demais variáveis relacionam-se com a idade gestacional. Os autores concluem, portanto, que as gestações que cursam com grave restrição de crescimento fetal, DZ ou DR, e centralização de fluxo devem ser interrompidas antes que o fluxo do DV se torne ausente ou reverso.

Francisco (1998) analisa 30 gestações, sendo 22 com DZ e oito com DR, a fim de determinar a relação entre os testes de avaliação da vitalidade fetal com a acidose ao nascimento, e encontra, utilizando o modelo de regressão logística, o IPV do DV (curva de Hecher et al., 1994) como a variável capaz de prever a probabilidade de acidose ao nascimento, considerando o pH de sangue das artérias umbilicais inferior a 7,20. Conclui que o estudo do DV em gestações com DZ e DR, pode auxiliar na escolha do melhor momento para o parto.

Em estudo prospectivo, Baschat et al. (2000b) analisam 121 gestações com RCF, sendo 17 com DZ, 38 com DR. Observam que 68 fetos

apresentam centralização de fluxo. Os autores descrevem que a centralização do fluxo associa-se à hipoxemia, enquanto o fluxo anormal do DV associa-se à acidemia ($\text{pH} < 7,20$); ao óbito fetal ($p < 0,05$); à menor idade gestacional, ao menor peso ao nascimento e à maior incidência de RCF grave com pesos abaixo do percentil 3 da curva de Alexander et al. (1996). Descrevem, também, 14,8% de mortalidade perinatal e 6,6% de mortalidade neonatal.

Sá et al. (2001) estudam 48 fetos com centralização de fluxo, com idade gestacional entre 25 e 33 semanas, e relacionam o valor da relação S/a do DV com o pH do sangue das artérias umbilicais ao nascimento. Consideram anormal a relação S/a do DV, quando superior a 3,6, e pH anormal, quando inferior a 7,26 e BE inferior a - 6mMol/L. Os valores encontrados para predição de acidemia foram: sensibilidade de 71%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 83%, probabilidade pós-teste anormal de 84% e probabilidade pós-teste normal 10%. (Fischer $p < 0,001$). Concluem que a análise da relação S/a do DV em fetos prematuros e centralizados é adequada para predição de acidose ao nascimento.

Andrade et al. (2002), em estudo prospectivo, avaliam o perfil hemodinâmico fetal em 108 gestações de alto risco e encontram valores de IP de artérias umbilicais anormais em 25,9% dos casos, e IPV do DV anormal em 18,2% (curva de Hecher et al., 1994). O IPV do DV do dia do parto é o índice que melhor se relaciona com os resultados perinatais, apresentando associação significativa com o Apgar de 1º minuto e Apgar de 5º minuto inferiores a 7, acidemia ao nascimento, necessidade de UTI

neonatal e óbito neonatal. Os autores concluem que o estudo do DV é muito importante para a avaliação das alterações hemodinâmicas decorrentes da hipoxia fetal, relacionando-se muito bem com os resultados perinatais.

Estudando retrospectivamente 1.387 gestações de alto risco para insuficiência placentária, sendo 71 casos de DZ, Miyadahira (2002) avalia a relação entre os exames de avaliação da vitalidade fetal, realizados até uma semana antes do parto, com os resultados pós-natais e não encontra boa predição de acidemia, utilizando o IPV do DV, observa sensibilidade de 36,2%, especificidade de 65,1%, valor preditivo positivo 15,5% e valor preditivo negativo 85,2%.

Müller et al. (2002), em estudo prospectivo longitudinal, acompanham 35 gestações com 31 semanas de média de idade gestacional, sendo 14 com DZ e 21 com DR. A RCF é observada em 45,7% (15/35) casos. Os autores avaliam o fluxo do DV durante uma média de 14 dias, e no dia do parto descrevem fluxo positivo na onda **a** em 23 casos, fluxo ausente em três casos e fluxo reverso em nove casos. Os casos com fluxo ausente ou reverso do DV apresentam, significativamente, menor idade gestacional ao nascimento, menor peso, menores índices de Apgar do 10º minuto, menores índices de pH e BE do sangue das artérias umbilicais, maior incidência de hemorragia intracraniana e doença das membranas hialinas. A análise de regressão logística, nesse estudo, mostra que a DZ e o fluxo ausente ou reverso do DV são os melhores preditores para pH < 7,20 ($p = 0,02$); para BE < -12 ($p = 0,04$); para hemorragia intracraniana ($p = 0,03$) e para mortalidade neonatal ($p = 0,02$). Os autores concluem que a análise do fluxo

do DV constitui parâmetro importante para a determinação do momento mais adequado para o parto e para predição de resultados neonatais em gestações com DZ ou DR.

Hofstaetter et al. (2002) estudam, de forma prospectiva, 154 gestações com RCF, sendo 49 com DZ ou DR, com média de idade gestacional de 30 semanas. Os autores avaliam a dopplervelocimetria do DV e concluem, por meio de análise de regressão logística, que o IPV DV apresenta 82% de sensibilidade e 79% de especificidade para predição da mortalidade perinatal que é 15,5%. Descrevem que quando a velocidade da onda *a* está abaixo do 5º percentil, seguindo a curva de Hecher et al. (1994), observa-se sensibilidade de 79% para o óbito fetal.

Ferrazzi et al. (2002) estudam prospectivamente a seqüência de alteração dos fluxos arterial e venoso em 46 fetos com RCF e relacionam as mudanças na dopplervelocimetria com os resultados perinatais. A média de idade gestacional no parto é de 29 semanas e a média de peso ao nascimento é 818 g. Os autores observam que 14 dias antes do parto, 50% dos fetos apresentam DZ e centralização de fluxo, enquanto a DR e o fluxo anormal no DV ocorrem mais tardiamente, sendo observados em 50% dos casos apenas quatro dias antes do parto. Esse intervalo entre o início das alterações nos fluxos arterial e venoso fetais é significativamente diferente ($p < 0,001$). Concluem que, nesse estudo, a mortalidade perinatal está relacionada com o peso do nascimento ($p = 0,004$), com a idade gestacional ($p < 0,02$) e com as alterações do fluxo venoso ($p < 0,01$).

Müller et al. (2003), em estudo prospectivo e longitudinal, acompanham durante uma média de 16,5 dias, 37 gestações, sendo 14 com DZ e 23 com DR. A RCF, com peso inferior ao 5º percentil, é observada em 91,8% (34/37) casos. O intervalo médio entre o diagnóstico de DZ e o parto é de 11 dias e a última dopplervelocimetria é realizada um dia antes do parto. Os autores encontram 24 casos com fluxo positivo na onda **a** do DV, três com fluxo ausente e dez com fluxo reverso. Verificam 10,8% de mortalidade perinatal, dois óbitos intra-uterinos e dois óbitos neonatais entre os casos com fluxo ausente ou reverso. Na análise de regressão logística o IPV DV associou-se à acidose, sendo significativamente mais alto nos sete casos que apresentaram $\text{pH} \leq 7,21$ e nos 12 casos com $\text{BE} < -6$ do sangue de artérias umbilicais ao nascimento. Os autores observam 5,4% (2/37) de mortalidade neonatal, sendo 15,3% (2/13) entre os casos com fluxo ausente ou reverso do DV. Concluem que o IPV DV deve ser utilizado na avaliação da vitalidade de fetos centralizados e com RCF e pode ser muito importante na decisão do melhor momento para o parto.

Figueiras et al. (2003), em um período de 18 meses, estudam 68 gestações com RCF, com idade gestacional superior a 26 semanas, sendo cinco casos com DZ e três com DR. Encontram alto valor preditivo positivo do fluxo anormal do DV para o índice de $\text{pH} < 7,10$; mortalidade perinatal, necessidade de UTI e intubação orotraqueal dos RNs e para morbidade neonatal caracterizada pela presença de hemorragia intracraniana, encefalopatia, convulsão, enterocolite, sepse precoce e retinopatia da prematuridade. Os autores descrevem que, na análise de regressão

logística, a dopplervelocimetria anormal do DV, considerando a curva de Hecher et al. (1994), e a idade gestacional inferior a 32 semanas são os melhores preditores para os resultados adversos.

Estudando 48 fetos com média de idade gestacional de 29,7 semanas e centralização de fluxo, diagnosticados pelo índice (IP ACM/IP AU > 1), Sá et al. (2003) procuram estabelecer o valor da relação S/a do DV, a partir do qual seja possível predizer a acidose ao nascimento (pH < 7,20). A prevalência de acidose nesse estudo é de 23,3% e observa-se associação significativa entre os valores anormais de DV, S/a > 3,6, e gasometria anormal (p < 0,001). Os autores relatam sensibilidade de 71% e especificidade de 94% da dopplervelocimetria do DV para predição de acidemia fetal e concluem que a análise da relação S/a do ducto venoso se mostra adequada para o diagnóstico de gasometria anormal em fetos prematuros e centralizados.

Bilardo et al. (2004), em estudo multicêntrico, prospectivo, longitudinal, estudam 70 gestações, com diagnóstico de RCF; pesquisam mortalidade perinatal, ocorrência de hemorragia intracraniana acima do grau II, segundo o critério de Papile et al. (1978), e displasia broncopulmonar. Avaliam a incidência dessas intercorrências nas primeiras 24 horas de vida, entre dois e sete dias e entre oito e 14 dias após o parto. Analisam os resultados, separando dois grupos por idade gestacional: um grupo entre 26 e 29 semanas e outro entre 30 e 33 semanas. A regressão logística demonstra que o fluxo anormal do DV e a idade gestacional são os melhores preditores para os resultados adversos pesquisados. Nos casos com IPV DV acima de

dois desvios-padrão (DP), observa-se aumento de três vezes no risco para resultados adversos e, nos casos com IPV DV acima de três DP, um aumento de 11 vezes. O IPV DV apresenta sensibilidade de 83% e especificidade de 68% na curva ROC para resultados adversos, com área sob a curva 0,748 ($p = 0.008$). Os autores ressaltam que são necessários mais estudos para melhor avaliação dos valores do IPV DV que possam indicar o momento mais apropriado para a resolução das gestações, principalmente naquelas com idade gestacional inferior a 30 semanas.

Baschat et al. (2004), em estudo prospectivo de 122 gestações com RCF, encontram 96% de especificidade para pH das artérias umbilicais inferior a 7,20 ao nascimento, quando o fluxo da onda *a* do DV está ausente ou reverso. Concluem que a avaliação conjunta do fluxo no DV, da veia cava inferior e da veia umbilical fornece melhor predição de acidemia ao nascimento.

Carvalho et al. (2004) acompanham 46 gestações, com média de idade gestacional de 32,4 semanas, com insuficiência placentária, diagnosticada pela presença do IP das artérias umbilicais acima do percentil 95 da curva de Arduini, Rizzo (1990). Investigam se os valores dos índices IPV DV/ IP artérias umbilicais e PIV DV/ IP ACM, analisados 24 horas antes do parto, são capazes de predizer acidose ao nascimento. Os autores encontram o índice ($\text{IPV DV/ IP ACM} = 0,58$) como melhor valor para predizer acidose ao nascimento, com sensibilidade de 66,7% e especificidade de 77,1%, mostrando uma área sob a curva ROC de 0,785 ($p = 0,004$). Aconselham, no

entanto, cautela e estudos com casuísticas maiores para definição de valores que possam delinear protocolos para resolução dessas gestações.

Em estudo posterior, Carvalho et al. (2005), tentam definir qual o melhor índice na dopplervelocimetria do DV para predizer acidose, diagnosticada pelo $\text{pH} < 7,20$ no sangue das artérias umbilicais ao nascimento. Estudam 47 gestações com insuficiência placentária, diagnosticada pelo IP das artérias umbilicais acima do percentil 95 (Arduini, Rizzo, 1990). Encontram o IPV do DV como bom preditor de acidemia (área sob a curva ROC 0,79, $p = 0,003$) e observam que as relações S/a e $(S - a)/S$ também se mostram boas preditoras para acidemia (área sob a curva ROC 0,818, $p = 0,001$). Os pontos de corte calculados são: IPV DV = 0,76, $S/a = 2,67$ e $(S - a)/S = 0,63$. Esses três índices utilizados na avaliação do fluxo do DV mostram, segundo os autores, excelente relação com a acidose ao nascimento, não havendo diferença entre eles para predição de acidose.

Hartung et al. (2005) avaliam gestações de alto risco e encontram que o IPV do DV anormal, segundo a curva de Hecher et al. (1994), representa alto risco para acidemia no nascimento (*odds ratio* 8,1) e para óbito neonatal, além de alto risco para hemorragia intracraniana (*odds ratio* 10,4) e enterocolite necrosante (*odds ratio* 10).

Cosmi et al. (2005) estudam 145 fetos com RCF, incluindo casos com DZ, DR e com fluxo diastólico positivo porém anormal nas artérias umbilicais, encontram 37,2% de mortalidade perinatal, sendo quatro óbitos intra-uterinos e 50 neonatais. Os óbitos são mais freqüentes entre os casos com DR (*odds ratio* 2.34) e com fluxo reverso da onda *a* do DV (*odds ratio*

4.18). Os autores concluem que o fluxo reverso nas artérias umbilicais e no DV em fetos com RCF está associado à alta morbimortalidade perinatal.

Flgueiras et al. (2005) avaliam a relação entre o IP das artérias umbilicais e o pH arterial ao nascimento em 117 gestações com RCF, sendo 17 com DZ e cinco com DR. Observam que 63 casos apresentam centralização do fluxo sangüíneo e 14 com IPV DV acima do percentil 95 (curva de Hecher et al., 1994). Nesse estudo a acidose e a morbimortalidade estão mais relacionadas à prematuridade, independente dos valores da dopplervelocimetria .

Wegrzyn et al. (2005) comparam os valores da dopplervelocimetria do DV e das artérias umbilicais em 208 gestações entre 22 e 42 semanas de idade gestacional, sendo o grupo controle composto por 119 casos com crescimento fetal normal, e o grupo de estudo por 89 fetos com RCF. Encontram, no grupo controle, decréscimo fisiológico dos valores do IPV DV e IP artérias umbilicais com o progredir da gestação, porém no grupo com RCF observam um aumento progressivo desses valores, demonstrando claramente a falência placentária nos casos de restrição do crescimento fetal.

Investigando a associação da relação S/a do DV, 24 horas antes do parto, com os resultados perinatais, avaliados até o 28º dia do nascimento, Carvalho et al. (2006) estudam 38 fetos com idade gestacional entre 25 e 33 semanas, com IP artérias umbilicais acima do percentil 95 (Arduini, Rizzo, 1990), com centralização de fluxo, diagnosticada pelo (IP artérias umbilicais > IP ACM). Descrevem que 23(63%) fetos apresentam S/a DV normal

(< 3,6), e 15 (36,6%) anormal (> 3,6), utilizando a curva de predição de acidemia de Sá et al. (2001) para essa classificação. Avaliam, nos dois grupos, a frequência de índices de Apgar inferiores a 7 no 1º e 5º minutos, a necessidade de intubação orotraqueal (IOT), o tempo de internação em UTI, a mortalidade perinatal e também as ocorrências de convulsão, hemorragia intraventricular, disfunção miocárdica e enterocolite necrosante. Nesse estudo, a mortalidade neonatal é de 12,1%, e significativamente mais alta no grupo com DV anormal ($p= 0,04$), porém não há diferença entre os grupos para as demais variáveis investigadas. Os autores concluem que o estudo do DV deve ser considerado fator importante na decisão do momento para interrupção de gestações com fetos prematuros e centralizados.

Maulik (2006) realiza metanálise que inclui 1.126 estudos de gestações com RCF e DZ e avalia que, baseando-se nas evidências atuais, as gestações que cursam com RCF, DZ e idade gestacional inferior a 34 semanas, devem ser interrompidas apenas na ocorrência de um dos seguintes fatores: diástole reversa nas artérias umbilicais, fluxo ausente ou reverso na onda **a** do DV, oligoâmnio ou PBF igual ou inferior a 4.

Existem vários estudos que relacionam os resultados perinatais às avaliações quantitativas e qualitativas do fluxo do DV, porém ainda são escassos trabalhos que utilizem apenas gestações com insuficiência placentária grave, caracterizada pela presença de diástole zero e reversa.

Frente aos dados apresentados e às dúvidas ainda existentes, observa-se que há grande motivação entre os pesquisadores de todo o

mundo para encontrar métodos eficazes de predizer resultados pós-natais de gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais.

Casuística e Métodos

4.1 Casuística

Foi avaliada, de forma retrospectiva, a evolução pós-natal de 103 recém-nascidos de gestações com diagnóstico de diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais, acompanhadas pelo Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2004.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Recém-nascidos provenientes de:

- Gestação única;
- Idade gestacional no nascimento superior a 25 semanas, confirmada por um exame de ultra-sonografia no primeiro trimestre ou dois exames no segundo trimestre;
- DZ ou DR à dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
- Ausência de amniorrexe prematura;

- Ausência de corticoterapia antenatal;
- Ausência de infecções congênitas, anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas, detectadas pela ultra-sonografia ou por avaliação neonatal;
- Ausência de artéria umbilical única ou dopplervelocimetria de artérias umbilicais discordantes;
- Realização de dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média (ACM) e ducto venoso no dia do parto e com registro em fotos;
- Internação do RN no Berçário Anexo à Maternidade (BAM-HC).

A análise dos prontuários seguiu os critérios e princípios éticos para pesquisa médica que envolve seres humanos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexos A1 e A2).

4.2 Métodos

Os campos do instrumento de coleta de dados (Anexo B), previamente elaborado, abrangendo todas as informações referentes às gestantes, à idade gestacional e aos testes de avaliação da vitalidade fetal, foram

preenchidos utilizando-se as informações existentes nas fichas de acompanhamento das gestantes pelo Setor de Vitalidade Fetal .

Foram constituídos dois grupos de acordo com o fluxo da onda **a** na dopplervelocimetria do ducto venoso no dia do parto, avaliado por meio das fotos dos sonogramas:

Grupo A: composto por casos com fluxo da onda **a** ausente ou reverso

Grupo B: composto por casos com fluxo da onda **a** positivo

Os dados referentes ao período pós-natal foram obtidos pela análise dos prontuários dos recém-nascidos.

4.2.1 Seguimento das gestações com diástole zero

Seguindo a rotina da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, durante o período do estudo, as gestantes de alto risco para insuficiência placentária foram encaminhadas pelas Unidades de Atendimento Pré-Natal para avaliação da vitalidade fetal.

Em caso de observação de DZ na dopplervelocimetria das artérias umbilicais, procedeu-se à internação hospitalar da gestante, seguindo rotina deste Serviço relativa à conduta nesses casos, programando-se manter a paciente internada até o parto.

No dia da internação, entrevistou-se a paciente para caracterizá-la quanto à idade, cor, doenças diagnosticadas previamente à gestação e intercorrências médicas na gravidez vigente. Iniciou-se a avaliação do bem-estar fetal por meio dos testes específicos, de acordo com a idade gestacional.

As avaliações placentária e fetal foram realizadas pela dopplervelocimetria arterial (artérias umbilicais e ACM) e venosa (DV), a intervalos de 24 horas. A partir de 26 semanas, passou-se a realizar diariamente a cardiotocografia (CTG) e o perfil biofísico fetal modificado (PBFM). Cada paciente foi assim examinada até que se configurasse motivo para a interrupção da gestação.

No dia do parto, foram repetidos todos os exames, sempre com avaliação de um médico assistente do Setor de Vitalidade Fetal, independentemente do tempo transcorrido desde a avaliação anterior.

A interrupção das gestações estudadas não se baseou no resultado da dopplervelocimetria do ducto venoso, sendo necessária para resolução a presença de ao menos uma das seguintes indicações:

- diástole reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
- maturidade fetal intermediária ou completa, pesquisada em amostra de líquido amniótico de pacientes com idade gestacional entre 28 e 33 semanas e seis dias;
- idade gestacional igual ou superior a 34 semanas de gestação;

- doença(s) materna(s) grave(s) em que a manutenção da gravidez pudesse ser ominosa à gestante;
- desacelerações tardias (DIP II) à cardiotocografia (Zugaib, Bhele, 1981);
- ILA inferior a 3,0 (Phelan et al., 1987);
- PBFM de valor igual ou inferior a 6.

4.2.1.1 Dopplervelocimetria

Para estudo da circulação feto-placentária e do perfil hemodinâmico fetal (circulações arterial e venosa fetais), foi utilizado aparelho de ultrasonografia que dispõe de dispositivo Doppler (com mapeamento colorido do fluxo sanguíneo) e de transdutor convexo de 3,75 MHz (*ATL Ultramark 9 HDI, Advanced Technology Laboratories, e Ecocee, Toshiba*). O denominado 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.

Verificada a ausência de movimentações corpórea e respiratória fetais, pelas imagens em tempo real, para assegurar a obtenção de sonograma adequado, acionou-se o mapeamento em cores do fluxo sanguíneo. Obtendo-se, assim, identificação precisa dos vasos a serem estudados, estes foram avaliados utilizando-se o dispositivo Doppler, com o necessário 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 mensurações.

Foram avaliados os sonogramas de: artérias umbilicais; artéria cerebral média e ducto venoso e registrados em fotos.

4.2.1.2 Descrição dos índices do estudo dopplervelocimétrico

Relação Sístole/Diástole (A / B)

Descrita por Stuart et al. (1980), é a relação entre o pico de velocidade sistólica (A) e a velocidade diastólica final (B).

Índice de pulsatilidade (IP): $A - B / \text{Velocidade Média}$

Descrito por Gosling, King (1975), é a relação da subtração entre a velocidade de pico sistólico e a velocidade de pico diastólico, com a velocidade média (M).

Índice de pulsatilidade para veias (IPV): $S - a / \text{Velocidade Média}$

Descrito por Hecher et al (1994), é a relação da subtração entre a velocidade de pico sistólico (S) e a velocidade mínima durante a sístole atrial (a), com a velocidade média (M)

4.2.1.3 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais

Foi realizado o estudo de ambas as artérias umbilicais em região que distasse 3 a 5 cm da inserção do cordão umbilical na placenta. O diagnóstico de fluxo ausente ou reverso foi confirmado em pelo menos três sonogramas e então registraram-se as medidas do IP destas artérias.

4.2.1.4 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média

Observou-se o corte transverso do pólo cefálico, no nível dos tálamos e, inclinando-se caudalmente o transdutor, foi possível a visualização da ACM, desde o polígono de Willis até a fissura de Silvius. O cursor foi disposto na porção média da ACM, foi obtido o IP e classificado como anormal quando seu valor situou-se abaixo do 5º percentil para a idade gestacional da curva de normalidade da ACM (Arduini, Rizzo, 1990).

4.2.1.5 Dopplervelocimetria do ducto venoso

Na ultra-sonografia em tempo real, observou-se o corte transverso do abdome fetal e identificou-se a inserção abdominal do cordão umbilical. Visualizou-se a veia umbilical e localizou-se sua bifurcação em seio portal e ducto venoso. Na porção inicial deste, observou-se o turbilhonamento do

sangue que foi notado como uma mistura de cores. Para avaliação do sonograma do DV foi calculado o índice de pulsatilidade para veias (IPV), descrito por Hecher et al. (1994).

Por meio de fotos dos sonogramas do ducto venoso foi realizada, neste estudo, a análise do fluxo na onda **a** e classificado como positivo, ausente ou reverso (Figuras 1, 2 e 3).

Figura 1- Sonograma do ducto venoso com fluxo positivo na onda **a**

Figura 2- Sonograma do ducto venoso com fluxo ausente na onda **a**

Figura 3 - Sonograma do ducto venoso com fluxo reverso na onda **a**

4.2.2 Avaliação do pH das artérias umbilicais e *base excess*

Foram registrados os valores de pH e *base excess* (BE) que, segundo as normas do setor, foram obtidos da seguinte forma: após a extração fetal, foi selecionado um segmento do cordão umbilical de cerca de 15 cm de comprimento pelo seu clampeamento entre duas pinças. A amostra de sangue das artérias umbilicais (mínimo de 1mL de sangue) foi coletada em seringa previamente heparinizada e posteriormente arrolhada para impedir contato com o meio ambiente. O material foi encaminhado de imediato para leitura em aparelho de gasometria da marca Corning, modelo 178pH/Blood Gás Analyzer. A acidose foi considerada quando o valor do pH das artérias umbilicais apresentou-se inferior a 7,20 e a acidose metabólica quando o valor do BE foi inferior a -12,0 (Low, 1997).

4.2.3 Dados referentes ao período pós-natal

Por meio da análise dos prontuários dos RNs foram obtidos os resultados neonatais de interesse do estudo, ou seja, índices de Apgar de 1º e 5º minutos (Apgar, 1953), pH e *base excess* (BE) de artérias umbilicais, necessidade de intubação orotraqueal (IOT) e de unidade de terapia intensiva neonatal (UTI), peso do RN e os dados referentes às intercorrências médicas.

Todos os diagnósticos referidos nos prontuários seguiram, para sua definição e determinação, as referências, normas e condutas utilizadas pelo Serviço de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria – FMUSP e pelo Berçário Anexo à Maternidade.

Foram analisadas as intercorrências médicas abaixo apresentadas pelos RNs durante a permanência no berçário: doença das membranas hialinas, pneumotórax, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial (PCA), septicemia, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade (ROP), plaquetopenia, hipoglicemia, hiperglicemia, convulsão, avaliação neurológica anormal em 24 horas de vida, hemorragia intracraniana (HIC), tempo de internação dos RNs, ocorrência de óbito, número de dias decorridos até a alta hospitalar ou óbito e causa do óbito.

A época da eventual ocorrência de óbito do RN definiu os termos: óbito neonatal precoce, acontecido até o 7º dia de vida, e óbito neonatal, sucedido até o 28º dia de vida (Organização Mundial da Saúde, 1996). Considerou-se óbito hospitalar o total de óbitos verificados durante todo o período de permanência no berçário.

Para a classificação do RN, segundo a adequação do peso ao nascimento, foi utilizada a curva de Alexander et al. (1996), sendo considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) os recém-nascidos com peso inferior ao 10º percentil dessa curva.

A doença das membranas hialinas caracterizou-se por insuficiência respiratória de instalação precoce, imediatamente após o nascimento ou nas primeiras horas de vida, com intensificação progressiva. Os sinais mais freqüentes para esse diagnóstico foram: taquipnéia, retrações intercostais e diafragmáticas, gemido, batimentos de asas de nariz e cianose. Os achados radiológicos considerados típicos consistiam em padrão retículo-granular difuso, bilateral, com broncogramas aéreos superpostos (Leone, Sardeck, 1991; Leone, Cardoso, 2002).

Hemorragia pulmonar foi diagnosticada por sangramento vivo ou saída de líquido róseo por cânula traqueal associado ou não à deterioração do quadro clínico, podendo ocorrer palidez, choque, cianose, bradicardia e apnéia (Corradini, 1991; Galvani, 2002). Considerou-se também esse achado quando referido em necropsia.

A displasia broncopulmonar foi definida como insuficiência respiratória crônica em RN submetido à ventilação mecânica durante a primeira semana de vida, permanecendo dependente de oxigênio por mais de 28 dias. (Bancalari, Gerhardt, 1986; Diniz, 1991).

O pneumotórax ocorre por ruptura dos alvéolos e da pleura visceral devida ao aumento brusco da pressão intra-alveolar; o diagnóstico foi suspeitado quando o RN apresentou súbita taquicardia ou taquidispnéia com retração costal e piora do estado geral com ou sem cianose, e foi confirmado por radiografia simples de tórax (Goshi, 1991; Maksoud, 2002).

O diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA) foi considerado quando se encontrou, registrada no prontuário, a avaliação cardíaca realizada pelo setor de cardiologia por meio de ecocardiografia.

Para o diagnóstico da retinopatia da prematuridade considerou-se o registro da realização do exame de fundo de olho pelo setor de oftalmologia neonatal.

A plaquetopenia foi considerada o número de plaquetas inferior a 100 mil/mm³ (Segel, 1995).

Hipoglicemia neonatal foi considerada a ocorrência de glicemia plasmática inferior a 40 mg/dL nas primeiras horas de vida (Ramos, Rodrigues, 1991; Haro, Lyra, 2002).

Hiperglicemia neonatal foi diagnosticada como glicose no sangue total superior a 125 mg/dl (Falcão, 2002).

Para diagnóstico de enterocolite necrosante foram considerados os estágios de Bell (1978) modificados por Walsh, Kliegman (1986) caracterizados como: estágio I - suspeita de enterocolite com quadro de distensão abdominal moderada, vômitos, sangramento intestinal e exame radiológico apresentando dilatação intestinal; estágio II A - doença leve com dilatação e pneumatose intestinal; estágio II B - doença moderada com sinais sistêmicos de acidose metabólica e trombocitopenia com presença de gás em veia porta ou ascite; estágio III A - doença grave com peritonite generalizada e sinais de choque séptico e, estágio III B – presença de perfuração intestinal e pneumoperitônio.

O diagnóstico de sepse neonatal foi caracterizado pela hemocultura positiva ou presença de foco infeccioso com dois ou mais dos seguintes achados: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnéia, anormalidades na contagem de leucócitos, leucopenia ($< 5\text{mil leu/mm}^3$) ou leucocitose ($> 20\text{mil leu/mm}^3$) e anormalidade da coagulação. (Ferrebaun, Vaz, 1991; Krebs et al., 2002).

Para o diagnóstico de hemorragia intracraniana (HIC) consideraram-se os casos que tinham este diagnóstico no exame de ultra-sonografia transfontanelar ou menção a esta ocorrência nos dados de necropsia, interessando apenas a presença ou ausência desta hemorragia, não sendo considerada, para análise dos resultados, sua classificação quanto ao grau. Cerca de 90% das hemorragias cranianas peri e intraventriculares ocorrem nas primeiras 72 horas de vida, e até o sétimo dia de vida, aproximadamente 97% dos casos são diagnosticados pela ultra-sonografia (Plese, Olivi, 1991; Plese et al., 2002).

A avaliação neurológica do recém-nascido foi realizada nas primeiras 24 horas de vida e classificada como normal ou anormal. Consta da observação detalhada do tono, postura, simetria dos movimentos e resposta a estímulos. Foi realizada pesquisa dos reflexos básicos: plantar, palmar, Moro, sucção, sucção persecutória, tônico do pescoço (Magnus - De Klejn), extensão cruzada, tendíneos profundos, marcha reflexa. Nível de consciência, alerta ou deprimido (Sucupira, Zuccolotto, 2002).

O relatório do Serviço de Verificação de Óbito foi analisado em todos os casos em que houve óbito dos recém-nascidos.

4.2.4 Análise Estatística

Os casos foram classificados em dois grupos, de acordo com o fluxo da onda **a** na dopplervelocimetria do ducto venoso no dia do parto:

Grupo A: Fluxo ausente ou reverso

Grupo B: Fluxo positivo

Submeteram-se à análise univariada, comparando-se os grupos A e B, as seguintes variáveis:

- idade gestacional no dia do parto (semanas);
- peso do recém-nascido (gramas);
- classificação do recém-nascido segundo a adequação do peso à idade gestacional (PIG; não PIG);
- índice de Apgar de 1º minuto (< 3 ; ≥ 3);
- índice de Apgar de 5º minuto (< 7 ; ≥ 7);
- valor do pH $< 7,20$ (sim; não);
- valor do BE $< - 12$ (sim; não);
- necessidade de intubação orotraqueal durante a internação (sim; não);
- encaminhamento à UTI (sim; não);
- doença das membranas hialinas (sim; não);

- hemorragia pulmonar (sim; não);
- displasia broncopulmonar (sim; não);
- pneumotórax (sim;não);
- persistência do canal arterial (sim; não);
- hemorragia intracraniana (sim; não);
- convulsão (sim; não);
- avaliação neurológica anormal em 24 horas de vida (sim; não);
- sepse (sim; não);
- enterocolite necrosante (sim; não);
- retinopatia da prematuridade (sim; não);
- plaquetopenia (sim; não);
- hipoglicemia (sim; não);
- hiperglicemia (sim; não);
- tempo de internação dos RNs (dias);
- ocorrência de óbito (sim; não);
- intervalo de tempo entre o nascimento e o óbito (dias)
- causas do óbito

Todas as variáveis citadas foram submetidas a estudos comparativos. Foram utilizados os Testes de Qui-Quadrado e Exato Fisher para as

variáveis classificatórias (Box et al., 1978), e o teste de Mann-Whitney U foi utilizado para a comparação das variáveis contínuas ou discretas. A probabilidade de significância adotada foi a de 0,05.

4.2.5 Caracterização das gestações

4.2.5.1 Dados relativos ao período pré-natal

A média de idade das 103 gestantes foi 30 anos (desvio-padrão de 6,7 anos); a maioria 55 (53,4%) das gestantes era de cor branca e 39 (37,9%) gestantes eram primigestas.

Com relação às intercorrências na gestação que indicaram a avaliação da vitalidade fetal, observaram-se 68 (66%) casos de síndromes hipertensivas, 12 (11,6%) de restrição de crescimento fetal, 5 (4,8%) de síndrome de anticorpos antifosfolípidos e 18 (17,5%) de outras doenças, tais como: lúpus, cardiopatias, nefropatias e diabetes.

4.2.5.2 Dados relativos à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso no dia do parto

Quanto à análise da dopplervelocimetria das artérias umbilicais e do ducto venoso observou-se diferença significativa entre os grupos, não sendo observada diferença para os valores de índice de pulsatilidade da artéria cerebral média pois todos os casos apresentavam centralização de fluxo sanguíneo (Tabela 1).

Tabela 1– Apresentação das médias, desvios-padrão e medianas da dopplervelocimetria das artérias umbilicais, ACM e DV no dia do parto nos grupos A (20 casos) e B (83) - HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Variáveis	GRUPO A		GRUPO B		
	Média	DP	Média	DP	
IP AU	4,81	1,98	3,12	1,26	0,001
IP ACM	1,08	0,18	1,18	0,24	0,07
IPV DV	2,44	0,55	0,86	0,31	<0,001

*Teste t de Student, AU (artérias umbilicais)

A avaliação do fluxo sanguíneo nas artérias umbilicais no dia do parto demonstrou que o grupo A apresentou maior número de casos de diástole reversa 15/20 (75%) que o grupo B, 27/83 (32,5%). A porcentagem de DZ foi 25% (5/20) no grupo A e 67,5% (56/83) no grupo B com $p = 0,001$.

4.2.5.3 Dados relativos ao parto

Todos os partos deste estudo foram cesareanos.

Em 91 (88,4%) casos a indicação da interrupção da gestação foi devida à alteração da vitalidade fetal, em 8 (7,8%) devida à doença materna grave, e em 4 (3,9%) à presença de maturidade fetal.

Resultados

A amostra inicial foi composta por 106 RNs, sendo excluídos três cujos prontuários não foram encontrados pelo setor de arquivo médico. A amostra final de 103 RNs foi dividida em dois grupos classificados de acordo com o fluxo da onda **a** na dopplervelocimetria do DV no dia do parto (Anexo C), sendo:

Grupo A: 20 casos (quatro com fluxo ausente e 16 com fluxo reverso);

Grupo B: 83 casos com fluxo positivo.

5.1 Dados relativos ao período neonatal

Não se observou diferença estatisticamente significativa na comparação da idade dos recém-nascidos dos dois grupos. Quanto ao peso de nascimento, a média foi 1.052g (407 – 2.320 g) e houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Médias e desvios-padrão (DP) de idade gestacional (IG) no parto e peso de nascimento nos grupos A e B – HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Variáveis	GRUPO A		GRUPO B		p*
	Média	DP	Média	DP	
IG (sem)	30,0	3,01	30,9	2,77	0,234
PESO(g)	831,2	233,4	1105	432,3	<0,001

*Teste t de Student

Quanto à adequação do peso dos RNs à idade gestacional no nascimento, foram observados 77/103(74,8%) RNs pequenos para a idade gestacional (PIG), sendo encontrados 17/20(85,0%) no grupo A e 60/83(72,2%) no grupo B; não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,14$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Distribuição dos casos no grupo A (20) e no grupo B (83), segundo a frequência de RNs pequenos para a idade gestacional (PIG)– HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

A avaliação dos índices de Apgar de primeiro minuto de vida evidenciou maior frequência de Apgar inferior a 3 no grupo A, 17/20(85,0%). Valores de Apgar de quinto minuto inferiores a 7 ocorreram em 9/20(45,0%) dos RNs do grupo A e em 9/83(10,8%) do grupo B. Comparando-se os grupos, observou-se diferença estatisticamente significativa para os índices de Apgar de primeiro e quinto minutos (Gráfico 2)

Gráfico 2 – Distribuição dos casos segundo os índices de Apgar de primeiro minuto inferior a 3 e de quinto minuto inferior a 7 nos grupos A e B-HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Os valores de pH e BE do sangue das artérias umbilicais foram avaliados em 16/20 (80,0%) casos do grupo A e em 61/83 (73,5%) do grupo B, em um total de 77 casos. As médias dos valores de pH entre os grupos foram estatisticamente diferentes, observando-se para o grupo A média de 7,08 e para o grupo B, 7,19 ($p < 0,001$). As médias dos valores de BE também foram significativamente distintas, com -13,8 para o grupo A e - 9,22 para o grupo B ($p < 0,001$).

A comparação estatística entre os dois grupos quanto aos valores de $\text{pH} < 7,20$ e $\text{BE} < -12$, demonstrou diferenças significantes entre os dois grupos. A frequência de acidose ($\text{pH} < 7,20$) foi superior no grupo A, apresentando 15/16(93,8%) casos ($p < 0,001$), assim como os valores de $\text{BE} < -12$ 10/16 (62,5%) casos, $p = 0,004$ (Gráfico 3)

Gráfico 3 - Distribuição dos casos segundo os valores de $\text{pH} < 7,20$ e $\text{BE} < -12$ do sangue da artéria umbilical ao nascimento grupos A (16 casos) e B (61) - HCFMUSP – janeiro de 1997 a dezembro de 2004

A utilização de incubadora para os RNs foi necessária em 93,2% (96/103), sendo 100% no grupo A e 91,6% (76/83) no grupo B; não houve diferença entre os grupos ($p = 0,34$). Quanto à necessidade de UTI neonatal observou-se uma frequência de 81,5% (84/103), e na avaliação entre os dois grupos não houve diferença significativa ($p = 0,11$). Para a necessidade de intubação orotraqueal (IOT), constatou-se que a frequência geral foi de 58,2% (60/103) dos casos. O grupo A apresentou 100% (20) RNs com necessidade de IOT, demonstrando diferença significativa quando comparado ao grupo B ($p = 0,001$) (Gráfico 4)

Gráfico 4 - Distribuição dos casos nos grupos A e B, segundo a necessidade de incubadora, UTI neonatal e de intubação orotraqueal (IOT)- HCFMUSP- janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Na análise das complicações pulmonares observou-se uma frequência de 12/103 (11,7%) casos de hemorragia pulmonar, com 40% no grupo A, notando-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,03$). As demais complicações apresentaram distribuição semelhante na comparação entre os dois grupos. A frequência geral de doença da membrana hialina foi 51/103 (49,5%) casos, de displasia broncopulmonar 12/78 (15,4%) e de pneumotórax 9/103 (8,7%). Comparando-se os grupos não foi observada diferença significativa, com $p = 0,12$; $p = 0,29$ e $p = 1,00$ respectivamente (Gráfico 5)

Gráfico 5 - Distribuição dos casos nos grupos A e B, de acordo com o diagnóstico de doença das membranas hialinas(DMH), hemorragia pulmonar, pneumotórax e displasia broncopulmonar - HCFMUSP-janeiro de 1997 a dezembro de 2004

A frequência de enterocolite necrosante foi de 9/103 (8,7%) casos, e a frequência de sepse foi de 39/103 (37,9%), não havendo diferença estatisticamente significativa na comparação entre os dois grupos, com $p = 1,00$ e $p = 0,82$ respectivamente (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Distribuição dos dois grupos, segundo as ocorrências de enterocolite necrosante e de sepse - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

A avaliação de alterações metabólicas constituiu-se da análise das ocorrências de hipoglicemia, hiperglicemia e hipocalcemia. Com relação às alterações da coagulação, analisou-se a ocorrência de plaquetopenia. As frequências gerais foram: para hipoglicemia 64/103 (62,1%) casos, para hiperglicemia 13/103 (12,6%) e para plaquetopenia 44/103 (42,7%) casos. Comparando-se os dois grupos observou-se frequência estatisticamente superior de plaquetopenia ($p = 0,02$) e de hipoglicemia ($p = 0,01$) no grupo A. Não houve diferença entre os grupos quando avaliadas as frequências de hiperglicemia ($p = 0,12$) (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição dos casos nos grupos A e B, quanto às frequências de hipoglicemia, hiperglicemia e plaquetopenia - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

A frequência geral de convulsão foi de 11/103(10,7%) casos, sendo 4/20 (20%) no grupo A. Não se observou diferença estatística quando comparada ao grupo B, 7/83 (8,43%) casos, $p = 0,21$.

Após 24 horas de vida foi realizada avaliação neurológica em 93/103 (90%) RNs, 16 pertencentes ao grupo A, e 77 ao grupo B. Observou-se que o grupo A apresentou maior frequência de exame neurológico anormal 3/16 (18,7%), comparado ao grupo B onde se observaram 10/77(12,9%) casos, porém sem diferença estatística entre os grupos, ($p = 0,69$).

O estudo da ocorrência de hemorragia intracraniana foi realizado através da ultra-sonografia transfontanelar e/ou laudo de necropsia em 91/103 (88%) dos casos, sendo 19 do grupo A e 72 do grupo B. Observaram-se 29/91 (31,9%) como frequência geral para essa doença, e o grupo A apresentou a maior frequência, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,02$) (Gráfico 8). Verificaram-se 20 (68,9%) casos de hemorragia intracraniana leve, graus I e II, e nove casos (31%) de hemorragia intracraniana grave, graus III e IV.

Gráfico 8 – Distribuição do grupo A (19 casos) e do grupo B (72), quanto à ocorrência de hemorragia intracraniana - HCFMUSP - janeiro de 1997a dezembro de 2004

A avaliação da presença de retinopatia da prematuridade foi realizada em 57 dos 77 RNs que permaneceram vivos após quatro semanas do nascimento, sete casos do grupo A e 50 do grupo B. Encontrou-se uma frequência geral de 23/57(40,3%) casos, sendo 3/7(42,8%) no grupo A, e 20/50 (40,0%) no grupo B; na análise dos grupos não se observou diferença significativa ($p = 0,59$).

A persistência do canal arterial foi avaliada em 68/103(66%) casos, 15 do grupo A e 53 do grupo B. Observou-se frequência geral de 39/68 (57,4%), sendo 9/15(60,0%) casos no grupo A e 30/53(56,6%) no grupo B. O estudo estatístico não encontrou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,81$).

Em relação ao óbito pós-natal observou-se uma frequência de 34%(35/103), sendo significativamente maior no grupo A, 65%(13/20), do que no grupo B, $p = 0,001$. (Gráfico 9).

Gráfico 9 – Distribuição dos casos no grupo A e no grupo B, segundo a ocorrência de óbito neonatal - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Avaliando-se os 35 casos de óbito, observou-se que no grupo A houve maior frequência de óbitos até o sétimo dia de vida, 12/13 (92,3%) casos, não ocorrendo nenhum óbito depois de 28 dias. No grupo B os óbitos foram mais frequentes após 28 dias de vida 10/22 (45,4%). Essas diferenças entre os grupos foram estatisticamente significantes, $p = 0,007$. (Gráfico 10).

Gráfico 10 – Distribuição dos óbitos no grupo A (13 casos) e no grupo B (22), segundo o tempo (dias) decorrido entre o nascimento e o óbito - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

O período médio de permanência dos 103 RNs no berçário foi de 43 dias. Na comparação entre os grupos, os RNs do grupo B (83) permaneceram internados no berçário por período superior aos RNs do grupo A (20) com $p = 0,003$.

Excluindo-se da análise os 35 RNs que foram a óbito, não se observou diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação ($p = 0,29$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos grupos A e B quanto ao tempo de permanência no berçário - HCFMUSP - janeiro de 1997 a dezembro de 2004

Permanência(d)	GRUPO A			GRUPO B			p
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
Com óbitos	23,8	28,5	5,8	47,6	36,9	42,0	0,003
Sem óbitos	59,8	15,4	55,0	54,6	35,1	52,0	0,29

Teste de Mann-Whitney U, DP (desvios-padrão)

Os laudos de necropsia demonstraram maior frequência de insuficiência respiratória 85,7% (30/35) dos casos, conseqüente a complicações pulmonares, como: doença das membranas hialinas, condensação pulmonar, pulmão de choque, hemorragia pulmonar, broncopneumonia, atelectasia, enfisema e bronquiolite necrosante. Em 14,2% (5/35) dos casos houve choque séptico. Verificou-se em 20% (7/35) dos casos associação com edema cerebral e hemorragia intracraniana.

Discussão

A insuficiência placentária grave tem sido associada a muitos resultados neonatais adversos que são, em sua maioria, consequência da restrição de crescimento fetal, da baixa oferta de oxigênio e da prematuridade relacionadas a esses casos. Muitos pesquisadores avaliam que a decisão do parto prematuro, quando existem fetos com restrição de crescimento e insuficiência placentária grave, é um assunto ainda complexo, sendo necessários estudos de observação e de intervenção que completem lacunas no conhecimento atual e direcionem abordagens unificadas no acompanhamento dessas gestações (Müller et al., 2002; Baschat, 2004; Maulik, 2006).

As gestações que cursam com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais apresentam alterações na circulação fetal, com fluxo preferencial para o ducto venoso, visando a proteção dos órgãos nobres. Existem poucas informações sobre complicações neonatais que podem ser específicas nesses casos, porém evidências preliminares sugerem que o estudo do território venoso melhoraria muito a previsão dos resultados neonatais.

É importante verificar se a intervenção baseada na anormalidade do fluxo venoso apresentaria melhores resultados neonatais. Há uma década, o estudo da dopplervelocimetria do ducto venoso tem demonstrado grande relevância na predição da mortalidade perinatal e de complicações graves. A alteração do fluxo venoso está muito associada à acidose ao nascimento,

visto que este vaso é o último a se alterar na sequência da resposta hemodinâmica fetal à hipoxia.

O presente estudo avaliou a relação entre o fluxo no ducto venoso no dia do parto e os resultados neonatais a fim de contribuir com as pesquisas que buscam informações adicionais para auxiliar na decisão do melhor momento para interrupção das gestações com DZ e RCF, especialmente antes de 32 semanas.

Considerando que a amostra inicial foi composta de 106 casos que preencheram os critérios de seleção, a perda de três (2,8%) casos, que não foram localizados pelo Arquivo Médico, pode ser considerada muito pequena, permitindo assim suficiente análise dos resultados.

A possibilidade de se investigar o fluxo no ducto venoso em 103 gestações com insuficiência placentária grave, constituindo casuística considerável em relação às descritas na literatura, deve ser ressaltada neste estudo.

A análise retrospectiva dos casos deve-se ao fato de que, neste Serviço, desde a comprovação da associação entre valores de pH no nascimento e valores do IPV do DV em gestações com DZ, passou-se a propor conduta resolutive, nos casos em que o IPV do DV apresenta valores de 1,0 a 1,5, com a utilização prévia de corticoterapia antenatal. Valores superiores a 1,5 ou apresentando fluxo ausente ou reverso no DV não são mais verificados deste então, exceto nos casos já admitidos com esse diagnóstico, que são raros.

Buscou-se uniformizar o máximo possível os grupos quanto ao grau de insuficiência placentária, incluindo apenas os casos de DZ e DR, como o fizeram Müller et al. (2002); Müller et al. (2003).

A maioria dos estudos, talvez pela pequena incidência de DZ e DR, inclui gestações com diagnóstico de RCF, envolvendo casos com os mais variados graus de insuficiência placentária, o que dificulta a adequada avaliação dos resultados.

São poucas as pesquisas que investigam a relação de resultados perinatais com a avaliação qualitativa do fluxo no DV. Na maioria dos estudos são descritas análises quantitativas, valores de IPV do DV ou S/a, avaliados de acordo com as curvas estabelecidas pelos serviços ou com a curva de Hecher et al.(1994).

É importante ressaltar que neste estudo e na literatura revisada foram considerados apenas os trabalhos que excluíram os casos de doenças fetais, cromossomopatias e gemelaridade, pois entende-se que a avaliação desses casos deve ser realizada de forma distinta, visto que outros fatores poderiam estar envolvidos nos resultados neonatais.

Neste estudo, a média de idade gestacional no momento do parto foi 30 semanas no grupo A e 30,9 no grupo B, não sendo observada diferença significativa entre os grupos. Valores de idade gestacional semelhantes são descritos nos estudos de Ozcan et al. (1998), Hofstaetter et al. (2002), Ferrazzi et al. (2002) e Müller et al.(2002). Ressalte-se que todos os estudos do fluxo venoso relatam altos índices de prematuridade, sendo a média de

idade gestacional inferior a 34 semanas, certamente porque a interrupção da gestação a partir desta idade, nos casos de DZ e DR, seja conduta preconizada em vários serviços, pois a alta sobrevida desta faixa de idade gestacional não justificaria os riscos de hipoxia e óbito fetal (Jensen et al., 1999; Hartung et al., 2005).

A média de idade gestacional semelhante, observada nos dois grupos deste estudo, permitiu que a análise da associação entre os resultados neonatais e a dopplervelocimetria do ducto venoso fosse realizada sem interferência deste parâmetro.

A média de peso dos RNs foi 1.052g, achado semelhante aos da literatura, que descrevem peso variando entre 908g e 1.581g para casos de DZ ou DR (Pattinson et al., 1993; Battaglia et al., 1993; Francisco, 1998; Müller et al., 2002, Carvalho et al., 2004). Houve diferença significativa entre os grupos A e B em relação à média de peso. O grupo A apresentou peso inferior, possivelmente devido ao maior comprometimento do quadro clínico fetal que pode sugerir maior tempo de exposição ou mesmo maior gravidade da insuficiência placentária e, conseqüentemente, maior deficiência na nutrição fetal. Baschat et al. (2000b), Müller et al. (2002) e Shuwarze et al. (2005), de forma semelhante, descrevem menor peso ao nascimento nos casos com fluxo anormal do ducto venoso.

A freqüência de RNs pequenos para a idade gestacional foi semelhante nos dois grupos. A freqüência geral foi alta (74,8%), o que não surpreende, pois a literatura relata ocorrência de restrição de crescimento fetal variando

de 60% a 100% nos casos de DZ e DR (Rochelson et al 1987; Yamamoto et al., 2000; Ferrazzi et al., 2002; Gerber et al., 2005; Hartung et al., 2005)

Neste estudo, o diagnóstico clínico de asfixia, por meio dos valores de Apgar e de acidose ao nascimento, foram condições mais frequentes no grupo com fluxo ausente ou reverso no ducto venoso.

Embora, isoladamente, o índice de Apgar não seja mais aceito para definir asfixia, é considerado ainda um de seus indicadores por sua fácil aplicação. A proporção de casos com valores de Apgar de primeiro minuto inferior a 3 e de quinto minuto inferior a 7 foi significativamente maior no grupo A, o que coincide com a maioria dos estudos, onde o fluxo anormal no DV relaciona-se com os menores índices de Apgar (Hofstaetter et al., 1996; Yaman et al., 1997; Ozcan et al., 1998; Baschat et al., 2000b; Andrade et al., 2002; Müller et al., 2002; Soregaroli et al., 2002). Baixos valores de Apgar no primeiro minuto ocorrem devido à frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto, frequência respiratória irregular ou ausente e cianose e relacionam-se com o grau de redução do pH no sangue do cordão umbilical (Araújo, Diniz, 2002; Calil, Chia, 2002).

Foi possível a obtenção do pH do sangue do cordão umbilical em 77 casos e o grupo A apresentou valores significativamente inferiores de pH e BE quando avaliadas as médias dos dois grupos. Quando considerados os valores de pH inferiores a 7,20 e de BE inferiores a -12, os grupos também se mostraram diferentes: 93,8% casos com pH inferior a 7,20 no grupo A e 36,1% no grupo B. Vários estudos demonstram que existe relação entre as anormalidades do fluxo do DV, seja em avaliações quantitativas (IPV ou S/a)

ou qualitativas (avaliação da onda **a**), e maior frequência de acidose ao nascimento (Yaman et al., 1997, Francisco, 1998; Baschat et al., 2000b; Andrade et al., 2002; Müller et al., 2002; Sá et al., 2003; Müller et al., 2003; Baschat et al., 2004; Carvalho et al., 2004, Francisco et al., 2006).

A necessidade de intubação orotraqueal foi de 100% no grupo A e 48,1% no grupo B; fato bem compreendido porque no grupo A ocorreram também menores índices de Apgar e pH, demonstrando asfixia mais grave. Da mesma forma, Soregaroli et al. (2002) e Figueiras et al. (2003) descrevem maior necessidade de intubação nos casos com fluxo anormal do ducto venoso. Müller et al. (2002) também relatam 70% de necessidade de intubação no grupo com fluxo ausente ou reverso no ducto venoso.

A utilização de incubadora e de UTI neonatal pelos RNs deste estudo foi alta, 93,2% e 81,5%, respectivamente. Estes achados são comuns em estudos de gestações com DZ e DR que, na maioria dos casos, cursam com prematuridade, baixo peso e comprometimento da oxigenação fetal. Na literatura encontram-se descrições de utilização de UTI neonatal que variam de 45,5% a 100% (Kardorp et al., 1994; Todros et al., 1996, Wang et al., 1998; Figueiras et al., 2003).

Neste estudo a frequência de displasia broncopulmonar foi (15,7%), valor pouco superior aos 11,7% encontrados em pesquisa realizada no Berçário Anexo à Maternidade e descrito por Leone et al. (2002). Baschat et al. (2000b) observam frequência de 16,5%, estudando 121 casos com RCF, DZ ou DR e Horbar et al. (2001) descrevem frequência de 31,5%, na análise de RNs com idade inferior a 34 semanas. Sabe-se que a incidência dessa

doença tem aumentado paralelamente à taxa de sobrevivência dos neonatos em cuidados intensivos, é estimada em 4 a 40%, podendo atingir 70% em RNs com peso inferior a 1000g (Davidson et al., 1990; Amador, Codino-Neto, 2004).

Em um total de 62 casos com fluxo ausente ou reverso no ducto venoso, avaliados nos estudos de Ozcan et al. (1998) e de Baschat et al. (2000b), observa-se frequência de 27,4% para esta complicação, significativamente superior aos casos com fluxo positivo. Bilardo et al. (2004) também descrevem maior ocorrência dessa doença nos casos com fluxo anormal do ducto venoso.

Müller et al. (2002) descrevem frequência de 18,1% de displasia broncopulmonar no estudo de 33 casos com DZ e DR, sendo 30% no grupo com fluxo ausente ou reverso do DV, e 13% no grupo com fluxo positivo, sem diferença significativa. No presente estudo, também não se observou diferença entre os grupos e não houve nenhum caso de displasia broncopulmonar no grupo com fluxo ausente ou reverso no DV, provavelmente por este grupo ter apresentado alta porcentagem de óbitos (65%), todos ocorridos antes de 28 dias de vida; e sabe-se que esta doença é caracterizada pela dependência de oxigênio por período superior a 28 dias (Bancalari, Gerhardt, 1986; Diniz, 1991).

A proporção de casos com DMH foi semelhante nos dois grupos, diferindo do estudo de Müller et al. (2002), que descrevem frequência de 48,4%, sendo 80% dos casos no grupo com fluxo ausente ou reverso do DV. A frequência geral de DMH neste estudo foi 49,5%, considerada alta quando

comparada à literatura que refere freqüência em torno de 20% a 30% para RNs com 30 semanas de idade gestacional no nascimento (Leone, Cardoso, 2002).

A alta freqüência de doença das membranas hialinas pode ter ocorrido pela não utilização de corticoterapia antenatal nos casos avaliados neste estudo, por ser esta a conduta deste Serviço durante o intervalo de acompanhamento desses casos. E, pode-se supor que as crianças nascidas antes do ano 2000 não tenham recebido surfactante pulmonar na mesma proporção das que nasceram a partir deste ano, semelhante ao que é observado por Horbar et al. (2004), em estudo multicêntrico com 47.608 RNs internados em 341 UTIs neonatais da América do Norte, entre 1998 e 2000.

A freqüência de hemorragia pulmonar foi de 11,7%, sendo 40% no grupo com fluxo ausente ou reverso no DV e 16,9% no grupo com fluxo positivo. Compreende-se bem esta diferença significativa entre os grupos, pois a fisiopatologia dessa doença está relacionada à falência do ventrículo esquerdo, geralmente causada pela acidose, que se mostrou bem superior no grupo A. Sabe-se que a falência do ventrículo esquerdo provoca aumento da pressão capilar pulmonar, causando ruptura de vasos e transudação, e está associada à prematuridade, restrição de crescimento fetal, asfixia perinatal, persistência do canal arterial, hemorragia intracraniana, bem como a distúrbios de coagulação (Corradini, 1991; Galvani, 2002).

Não foram localizados estudos que relacionem especificamente a hemorragia pulmonar com o tipo de fluxo no ducto venoso .

O pneumotórax ocorreu em 8,7% dos casos, pouco superior aos 7,3% encontrados por Horbar et al. (2002), quando avaliam 3.767 RNs pré-termo, com média de 29 semanas.

O pneumotórax é causado pelo aumento brusco da pressão intra-alveolar, provocado por manobras de ressuscitação e intubação orotraqueal, sendo freqüente causa de óbito em prematuros (Horbar, 2001). Duarte, Mendonça (2005) descrevem o pneumotórax como responsável pelos óbitos em 4,0% de 126 RNs prematuros e com muito baixo peso.

Essa enfermidade é considerada importante fator associado ao aumento da incidência de HIC em RNs prematuros, que não possuem mecanismo de auto-regulação da circulação cerebral e ficam à mercê da pressão sistêmica (Goshi, 1991, Maksoud, 2002).

A ocorrência dessa doença, neste estudo, não se relacionou ao tipo de fluxo no DV, foi semelhante nos dois grupos, permitindo avaliação da relação entre o fluxo no DV e a hemorragia intracraniana, sem interferência desta variável.

A enterocolite necrosante ocorreu em 8,7% dos RNs deste estudo. Avaliando a freqüência de enterocolite nos RNs provenientes de gestações com DZ ou DR, Malcom et al. (1991) observam 53% desta complicação em estudo de 25 casos, Cabral et al. (1993) descrevem freqüência de 36%, Baschat et al. (2000b) verificam 6,6% e Müller et al. (2002) descrevem 6,0%. Bhatt et al. (2002) estudam dez casos com DZ e nove casos com DR e

verificam valor preditivo positivo de 52,6% (RR 30,2; OR 264) para enterocolite.

A frequência desta doença pode variar de 5% a 15% em RNs prematuros, sendo uma importante causa de morbimortalidade, especialmente entre os RNs PIG (Kirsten et al., 1999; Bernstein et al., 2000; Bhatt et al., 2002). No estudo de Fong et al. (1999), a incidência é de 6,5%, em grupo de 76 RNs com restrição de crescimento fetal. Carvalho et al. (2006) observam 9,7%, estudando 41 gestações com diagnóstico de centralização de fluxo fetal. Em estudo multicêntrico na América do Norte, Horbar et al. (2002) avaliam 26.007 RNs prematuros, com média de idade de 29 semanas e encontram frequência de 6,7%.

Neste estudo não houve diferença entre os grupos A e B, semelhante ao estudo de Ozcan et al. (1998), Müller et al. (2002) e Carvalho et al. (2006), que também não encontram relação desta doença com a dopplervelocimetria do ducto venoso. Baschat et al. (2000b) e Figueiras et al. (2003) porém, descrevem maior risco de enterocolite para os casos com fluxo anormal do DV, supondo que a hipoxia grave associada à vasoconstrição periférica persistente possa gerar isquemia mesentérica, favorecendo a enterocolite. Acredita-se também que na RCF, a hipoxia privaria o intestino imaturo da oxigenação adequada, contribuindo para o desenvolvimento de enterocolite.

É importante ressaltar, porém, que esta é uma doença que apresenta, além da hipoxia perinatal, diversos fatores envolvidos na sua fisiopatologia. Entre outros estão a ação da arginina na produção do óxido nítrico intestinal,

a imaturidade gastrintestinal e imunológica, a ação do fator de crescimento epidérmico na regeneração celular, a colonização de bactérias enteropatogênicas e as lesões imunológicas provenientes da proteína do leite (Oliveira, Miyoshi, 2005)

A frequência de sepse foi alta, 37,9%, considerando que não foram incluídos casos com amniorrexe prematura ou infecções congênitas e todos os partos foram cesareanos. Não houve diferença entre os grupos A e B, apesar da hipótese de que a asfixia perinatal pode aumentar até oito vezes o risco de sepse, devido à maior necessidade de intubação orotraqueal (Ferfebaun, Vaz, 1991; Krebs et al., 2002; Calil, Chia, 2002).

Este achado difere do estudo de Figueiras et al. (2003), que observam maior incidência desta complicação entre os casos com fluxo ausente ou reverso no ducto venoso.

É provável que a alta incidência de sepse esteja relacionada à média de idade gestacional encontrada neste estudo, que foi de 30 semanas, e à restrição de oxigênio nos casos de DZ e DR, pois esta complicação é muito freqüente em recém-nascidos pré-termo e asfixiados (Hernández et al., 2005).

Horbar et al. (2001) descrevem incidência de 16,6% de sepse entre prematuros com IG inferior a 34 semanas e Rades et al. (2004) descrevem 21,2% entre RNs do Berçário Anexo à Maternidade, com média de 34,5 semanas de idade gestacional ao nascimento. Duarte, Mendonça (2005)

verificam que a sepse foi a principal causa de óbito neonatal em 487 RNs de muito baixo peso, ocorrendo em 34% dos casos.

A hipoglicemia neonatal ocorreu com maior frequência no grupo A, 85% dos casos, provavelmente pela maior quantidade de RNs asfixiados, pois esta é uma importante causa de hipoglicemia, devida à glicólise anaeróbia inerente à hipoxia. Kardsdorp et al. (1994) descrevem 57% de hipoglicemia entre 241 RNs com DZ ou DR, e Sezik et al. (2004) observam maior risco de hipoglicemia em fetos com DZ ou DR (OR 1,7). Rades et al. (2004) descrevem 54,5% de hipoglicemia em RNs prematuros neste Serviço. Nos trabalhos revisados não foram encontrados dados sobre a relação entre essa complicação e o fluxo venoso.

A acidose e as alterações de fluxo e pressão sangüíneas fetais causam aumento da secreção de catecolaminas que mobilizam os estoques de glicogênio hepático, que são reduzidos nos RNs prematuros e nos pequenos para a idade estacional. No prematuro, porque o terceiro trimestre é um período importante para o depósito de glicogênio hepático, e no RN PIG porque há menor capacidade de conversão de precursores gliconeogênicos em glicose (Ramos, Rodrigues, 1991; Haro, Lyra, 2002).

A hiperglicemia ocorreu em 25% dos RNs do grupo A, e em 9,6% no B, não havendo diferença significativa, talvez por apresentarem médias de idades gestacionais semelhantes no nascimento. Estudos demonstram que os RNs prematuros têm secreção inadequada dos hormônios reguladores da glicemia e aumento da resistência periférica à insulina; acredita-se que o estresse destes RNs promova maior liberação de adrenalina, noradrenalina,

cortisol e glucagon, reduzindo a insulina e causando glicogenólise e neoglicogênese com conseqüente aumento da glicemia (Falcão, 2002).

A plaquetopenia foi observada em 42,7% dos casos, sendo consideravelmente maior no grupo A, 65% dos casos. Este grupo apresentou maior asfixia perinatal, e a literatura sugere que a acidose, a hipoxia e a hipotensão, associadas a esses casos, estimulam diretamente o fator antiplaquetário, causando até mesmo coagulação intravascular disseminada em casos mais graves (Araújo, Diniz, 2002). Na descrição de Hackett et al. (1987) há 31% de plaquetopenia entre 26 RNs com RCF e DZ ou DR; da mesma forma, Baschat et al. (2000c) relatam aumento significativo do risco de plaquetopenia em RNs de gestações com estas complicações, sugerindo um complexo ciclo vicioso entre insuficiência placentária, restrição de crescimento fetal, lesões vasculares e fluxo sangüíneo anormal. Estes autores ressaltam a necessidade de mais estudos nesta área, diante da importante relação entre o fluxo placentário, os graus de hipoxia e de acidose e o conseqüente incremento da plaquetopenia neonatal.

Em 91 casos deste estudo foi possível avaliar a ocorrência de HIC por meio de ultra-sonografia transfontanelar ou de necropsia. 31,9% (29) dos casos apresentaram HIC, sendo 68,9% (20) casos de HIC leve, graus I e II, e 31,% (9) casos de HIC grave, graus III e IV. Horbar et al. (2002) descrevem freqüência de 33,7% para HIC, avaliando RNs com média de 29 semanas e peso de nascimento até 1.500g. Spinillo et al. (2005) estudam 266 RNs com RCF, com média idade de 32 semanas e verificam freqüência

de 8,3%. Rades et al. (2004), nesta Instituição, descrevem 21,2% de incidência de HIC em RNs pré-termos com 32,5 semanas em média, sendo 50% desses casos nos RNs com idade gestacional inferior a 30 semanas.

Foi previsível a alta frequência de HIC nesta pesquisa, pois vários estudos indicam elevada ocorrência desse evento em RNs de gestações com DZ ou DR, considerando-se que a prematuridade, o baixo peso e a hipoxia são importantes causas para sua ocorrência (Weiss, 1992; Karsdorp et al., 1994; Spinillo et al., 2005). Karsdorp et al. (1994) descrevem frequência de 35% de HIC em 241 RNs com DZ ou DR. Estima-se que esta doença ocorra em 40% a 45% em RNs com idade inferior a 35 semanas, com máximo de frequência entre 26 e 32 semanas (Shankaran et al., 1996, Mancini et al., 1999; Plese et al., 2002).

Apesar de não haver diferença entre os grupos quanto à avaliação neurológica no primeiro dia de vida e à frequência de convulsão, a HIC foi significativamente maior no grupo A, com 52,6% dos casos.

Baschat et al. (2000b) observam 8,2% de casos com HIC, em 121 RNs com RCF, sendo 12% desses casos no grupo com fluxo anormal no DV. Müller et al. (2002) observam 50% de HIC entre os casos de fluxo ausente ou reverso no ducto venoso, e 13% nos casos com fluxo positivo. Figueiras et al. (2003), Bilardo et al. (2004) e Hartung et al. (2005) também demonstram associação entre o fluxo anormal no DV e a maior frequência de hemorragia intracraniana. Schwarze et al. (2005) descrevem 24,2% de HIC, porém não observam relação desta complicação com o fluxo ausente ou reverso no ducto venoso.

As causas da associação da hemorragia intracraniana com o tipo de fluxo no DV ficam claras quando bem entendida a sua patogênese. A HIC é uma doença multifatorial, dependente de alterações intravasculares, como as variações de fluxo e pressão sangüíneas cerebrais a que estão submetidos os RNs com restrição de oxigênio. Esta afecção depende de fatores vasculares, e os vasos de RNs imaturos são mais largos, com paredes finas, carentes de músculo e colágeno, ficando mais suscetíveis ao rompimento e às lesões hipóxico-isquêmicas. Além disso, fatores extravasculares, como a ausência de estroma na matriz germinativa, propiciam a rápida evolução de pequenos focos hemorrágicos agravando a doença (Plese et al., 2002).

A incidência da hemorragia intracraniana é inversamente proporcional ao peso dos RNs, podendo atingir 50 a 60% entre aqueles com peso inferior a 1.000g; e no grupo com fluxo ausente ou reverso no DV observou-se menor média de peso. Também neste grupo houve maior número de casos de hipoglicemia e plaquetopenia, que parecem ser fatores importantes para o desenvolvimento de HIC (Meidell et al., 1985; Synnes et al., 2001).

A retinopatia da prematuridade é uma doença vasoproliferativa da retina de etiologia multifatorial, sendo uma das principais causas de cegueira prevenível na infância. Os principais fatores de risco para ROP são a prematuridade e o baixo peso ao nascer. Outros fatores envolvidos são: flutuação nos níveis de oxigênio nas primeiras semanas de vida, RN pequeno para idade gestacional, presença de hemorragia intracraniana,

persistência do canal arterial, transfusões sangüíneas e sepse (Hellstrom et al., 2003; Graziano, Leone, 2005).

No Berçário Anexo à Maternidade a ROP é investigada entre a quarta e sexta semanas de vida em todos os RNs com peso inferior a 1.500g e/ou idade gestacional inferior a 31 semanas, seguindo o que é recomendado pelo *Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine* (1996). Rades et al. (2004) encontram incidência de 24,2%, avaliando esta doença entre 99 RNs submetidos a parto prematuro eletivo com média de 32,5 semanas.

A retinopatia da prematuridade foi avaliada em 58 RNs do presente estudo e encontrada em 40,3% dos casos, apresentando distribuição semelhante nos dois grupos. Provavelmente esta alta incidência ocorreu devido à média de idade gestacional e à grande proporção de RNs pequenos para idade gestacional. Garite et al. (2004) avaliam 30.000 RNs prematuros e observam maior freqüência de ROP entre os RNs PIG, quando pareados para uma mesma idade gestacional com RNs com peso adequado, sugerindo maior freqüência dessa doença nos casos com restrição de crescimento fetal.

Ozcan et al. (1998) descrevem freqüência de 31,6% para retinopatia da prematuridade e não encontram relação com o tipo de fluxo do DV. Figueiras et al. (2003), entretanto, relatam maior freqüência de retinopatia da prematuridade nos casos com fluxo anormal do ducto venoso.

A frequência de persistência do canal arterial neste estudo foi 57,4%. No Berçário Anexo à Maternidade, a incidência é de 58,8% para RNs com média de 30 semanas, inferior à descrita na literatura especializada, que estima uma frequência de 70% a 80% (Leone et al., 2002). Não houve relação entre o grupo A, sabidamente mais asfixiado, e a ocorrência de PCA, provavelmente porque, na literatura, a hipótese mais aceita é a de que a persistência do canal arterial está relacionada à prematuridade, pois a imaturidade muscular das arteríolas pulmonares causa diferença entre as pressões sistêmica e pulmonar. A asfixia perinatal é aventada como fator secundário que contribuiria para o atraso do fechamento do canal arterial, visto que a hipoxemia, acidose, hipercapnia e hipotensão, presentes nestes casos, causariam aumento da pressão vascular pulmonar (Leone et al., 2002).

A mortalidade no Berçário Anexo à Maternidade para a faixa de idade gestacional entre 28 e 30 semanas, nos anos de 1997 e 1998, é de aproximadamente 20% (Leone et al., 2002).

Estudando a prematuridade eletiva nesta mesma Instituição, Rades et al. (2004) referem 13,1% de mortalidade neonatal em RNs com média de idade gestacional de 32,5 semanas.

No presente estudo a mortalidade pós-natal foi de 34%, frequência semelhante às descritas por Cosmi et al. (2005) que é 34,4% e por Ferrazzi et al. (2002) que referem 34,6% estudando 46 casos com RCF, DZ ou DR, com média de 29 semanas de idade gestacional. Hackett et al. (1987)

relatam 27% de mortalidade pós-natal em 26 gestações com DZ ou DR e média de idade gestacional de 32 semanas.

Avaliando 204 casos com DZ ou DR, Yamamoto et al. (2000), neste Serviço, descrevem 22,1% de mortalidade neonatal. Franzin et al. (2001) observam 77,7%(7/9) de DZ ou DR entre os óbitos pós-natais no estudo de 32 fetos com centralização de fluxo, e Gerber et al. (2005) encontram 18,8% de óbito neonatal, avaliando 69 casos de DZ ou DR.

A maior mortalidade no grupo com fluxo ausente ou reverso do DV (65%) coincide com a literatura que demonstra maior frequência de óbito nos casos que apresentam anormalidade do fluxo no ducto venoso tanto em gestações com DZ e DR como naquelas com fluxo anormal, porém positivo, nas artérias umbilicais (Yaman et al., 1997; Ozcan et al., 1998; Baschat et al., 2000b; Andrade et al., 2002; Müller et al., 2002; Hofstaetter et al., 2002; Ferrazzi et al., 2002; Figueiras et al., 2003; Müller et al., 2003; Bilardo et al., 2004; Hartung et al., 2005; Cosmi et al., 2005; Carvalho et al., 2006).

Baschat et al. (2000b) descrevem 6,6% (8/121) de mortalidade pós-natal em 121 casos com RCF, sendo 17 com DZ e 38 com DR. Destes óbitos, 5,7% (7/121) ocorreram entre os 50 casos com fluxo anormal no ducto venoso.

Oscan et al. (1998) referem 22,2% de mortalidade pós-natal em estudo de 19 casos com RCF sendo 12 com DZ ou DR, observam maior mortalidade no grupo com fluxo ausente ou reverso no ducto venoso. Avaliando 33 gestações com DZ e DR, 23 com fluxo positivo no DV e 10

com fluxo ausente ou reverso, Müller et al. (2002) referem 6,1% de mortalidade neonatal. Estes autores ressaltam que o fator determinante para a baixa mortalidade encontrada foi a média de 32 semanas de idade gestacional.

Müller et al. (2003) observam 15,3% de óbitos pós-natais entre os 13 casos com fluxo ausente ou reverso do ducto venoso, e no estudo de Bilardo et al. (2004) há 11,4% de mortalidade neonatal, sendo 29% entre os RNs que apresentavam fluxo ausente ou reverso no ducto venoso antes do parto.

Neste estudo, a mortalidade neonatal foi superior à encontrada na maioria dos estudos, certamente devido à maior gravidade dos casos, à baixa idade gestacional, e por terem sido incluídas apenas gestações com DZ ou DR.

Quanto ao momento da ocorrência dos 35 óbitos verificados neste estudo, observou-se que no grupo A, 92,3% dos casos ocorreram até sete dias de vida, sendo caracterizados como óbitos neonatais precoces. Este tipo de óbito reflete as condições intra-uterinas e a assistência ao parto; está muito relacionado aos RNs prematuros e de muito baixo peso. Philip (1995) demonstra que entre RNs de muito baixo peso, o óbito ocorre em 65% dos casos nas primeiras 24 horas, 19% entre um e sete dias, 8% entre oito e 28 dias e 9% após 28 dias. Duarte, Mendonça (2005) descrevem 8,3% de mortalidade neonatal precoce e 2,9% tardia em RNs com peso de nascimento inferior a 1.500g.

Não se observou nenhum caso de óbito após 28 dias no grupo A, sendo as mortalidades neonatal tardia e pós-natal mais freqüentes no grupo B. Acredita-se que o óbito tardio esteja mais relacionado às complicações e às intervenções necessárias nos casos que sobrevivem por mais tempo.

Muitos estudos citam a prematuridade e o baixo peso como os fatores mais importantes para a mortalidade em casos de DZ e DR, porém neste estudo, constatou-se que, apesar de a idade gestacional e a freqüência de RNs PIG terem sido semelhantes nos dois grupos, a mortalidade foi bem mais elevada no grupo A, demonstrando que a gravidade do quadro clínico decorrente da hipoxia pode ser considerada determinante para a maior freqüência de óbito nestes casos.

Para adequada avaliação do tempo de internação de cada grupo foram excluídos os óbitos, não sendo observada diferença para esta variável.

Como causa básica da morte observaram-se complicações pulmonares em 85,7% dos casos e choque séptico em 14,3%. A hemorragia intracraniana esteve presente em 20% de todos os casos que foram a óbito. As complicações pulmonares, hemorrágicas e infecciosas coincidem com as principais causas de óbito neonatal encontradas nos estudos de RNs prematuros e de muito baixo peso. Tommiska et al. (2001) observam que as principais causas de óbito entre RNs com peso de nascimento inferior a 1000g são: doença das membranas hialinas (29%), hemorragia intracraniana (15%) e infecção (7,5%).

Duarte, Mendonça (2005) estudam as causas de morte em RNs de muito baixo peso em quatro maternidades do município do Rio de Janeiro, e observam como causas mais freqüentes a sepse (34%), a doença das membranas hialinas (27%), a hemorragia pulmonar (11%) e a asfixia perinatal (10,3%).

Neste estudo, a morbidade e a mortalidade foram consideravelmente maiores no grupo que apresentou fluxo ausente ou reverso no DV no dia do parto, demonstrando condição mais grave e prognóstico pior para estes RNs.

Analisando-se estes resultados, pode-se compreender melhor a importância da relação entre as alterações no fluxo venoso fetal e os resultados perinatais adversos, não sendo aconselhável aguardar que o fluxo no ducto venoso torne-se ausente ou reverso para indicar-se o parto em gestações com insuficiência placentária grave.

Pesquisas futuras que utilizem apenas casos com fluxo positivo no ducto venoso poderão fornecer valores de IPV do DV e curvas de predição para os principais resultados adversos, orientando o momento mais adequado para resolução de gestações com diástole zero e restrição de crescimento fetal, especialmente entre 26 e 32 semanas. Desta forma, acredita-se que será possível a redução da alta incidência de mortalidade e das graves seqüelas da hipoxia intra-uterina, promovendo considerável melhora do prognóstico a longo prazo desses recém-nascidos.

Conclusões

Pode-se concluir que, à avaliação da dopplervelocimetria do ducto venoso em gestações com diástole ausente ou reversa nas artérias umbilicais, a presença de fluxo ausente ou reverso na onda **a** na dopplervelocimetria do ducto venoso no dia do parto:

1. Não se associou aos seguintes resultados pós-natais:

- idade gestacional no dia do parto;
- incidência de RNs PIG;
- incidência de RNs MBP;
- doença das membranas hialinas;
- persistência do canal arterial;
- convulsão;
- avaliação neurológica anormal nas primeiras 24 horas de vida;
- sepse;
- enterocolite necrosante;
- retinopatia da prematuridade;
- tempo de internação (excluídos os óbitos).

2. Relacionou-se à maior frequência dos seguintes resultados:

- menor peso ao nascimento;
- menores índices de Apgar de 1º e 5º minutos;
- menores valores de pH e BE no sangue de artérias umbilicais ao nascimento;
- maior necessidade de intubação orotraqueal;
- maior incidência de hipoglicemia;
- maior incidência de plaquetopenia;
- maior frequência de hemorragia intracraniana;
- maior frequência de hemorragia pulmonar;
- maior frequência de óbito pós-natal.

Anexos

Anexo A1

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 10.11.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **927/04**, intitulado: **"Dopplervelocimetria do ducto venoso em gestações com diástole zero ou reversa. Estudo da onda A e análise dos resultados perinatais"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

O pesquisador responsável e Cabeçalho 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: **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**
Pesquisador(a) Executante: **Dra. Sâmia Kiara de Albuquerque Alves**

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____ CAPPesq, 10 de Novembro de 2004.

Assinatura do Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa: **DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo A2

Ref. Carta datada de 26.09.06

Ao

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Presidente da 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 27.10.06, tomou conhecimento da prorrogação do período de análise até dezembro/04 no cronograma para execução do Protocolo de Pesquisa nº 927/04, intitulado: "Dopplervelocimetria do ducto venoso em gestações com diástole zero ou reversa. Estudo da onda A e análise dos resultados perinatais

Pesquisador Responsável: Dra. Rossana Pucineli Viera Francisco

CAPPesq, 27 de outubro de 2006.

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

Anexo B

Instrumento de coleta de dados

Nome: _____
 RGHC mãe _____ RGHC RN _____
 Idade: _____ Cor branca / não branca _____
 Paridade: _____ Gesta _____ Aborto _____
 Doenças na gestação atual _____
 Idade gestacional _____ DUM _____ US _____

 Diástole zero sim / não IP Artéria Umbilical _____
 Diástole reversa sim / não IP ACM _____
 Centralização sim / não _____
 IPV Ducto venoso _____ Fluxo onda a Positivo() Ausente() Reverso()

 Tipo de Parto Normal () Cesárea () Indicação: _____
 Peso _____ g Apgar 1° min _____ 5° _____ pH _____ BE _____

PIG	sim / não
MBP	sim / não
IOT	sim / não
UTI	sim / não
Doença das membranas hialinas	sim / não
Hemorragia pulmonar	sim / não
Displasia broncopulmonar	sim / não
Pneumotórax	sim / não
Persistência do canal arterial	sim / não
Hemorragia intracraniana	sim / não
Convulsão	sim / não
Avaliação neurológica anormal em 24h de vida	sim / não
Sepse	sim / não
Enterocolite necrosante	sim / não
Retinopatia da prematuridade	sim / não
Plaquetopenia	sim / não
Hipoglicemia	sim / não
Hiperglicemia	sim / não

 Tempo de internação do RN _____ (dias)
 Ocorrência de óbito _____ sim / não
 Intervalo entre o nascimento e o óbito _____ (dias)
 Causas óbito/ SVO _____

Exames (data / resultado)

Ultra-sonografia de crânio	sim / não
Rx tórax	sim / não
Tomografia crânio	sim / não
Ecocardiografia	sim / não
Fundo de olho	sim / não

Anexo C

	GRUPO A																						
	Paciente	IG	PESO	PIG	DZ/DR	DV	Fluxo	Apgar 1	Apgar 5	pH	BE	IOT	UTI	HIC	H Pul	DBP	PCA	ROP	Sepse	ENC	Plaq	Hipog	Óbito
1	AGSB	28	880	V	DZ	1,75	A	1	5	7,27	-6	V	V	V	V	F	V	SD	V	F	V	V	V
2	FCAS	26	540	V	DR	1,6	A	5	7			V	F	SD	V	F	V	F	F	F	V	V	V
3	LFR	30,7	770	V	DZ	1,94	A	3	5	7,10	-17	V	V	V	V	F	V	SD	V	F	V	F	V
4	SRO	28	610	V	DR	1,6	A	1	4	7,07	-22	V	V	V	V	F	V	SD	F	F	F	V	V
5	ELS	30,6	680	V	DZ	2,19	N	2	6	7,08	-15	V	V	F	F	F	F	F	F	F	V	V	F
6	EOS	28,2	680	V	DR	2,4	N	2	4	7,03	-19	V	V	F	V	F	V	F	V	F	V	V	V
7	EMO	27	570	F	DR	2	N	2	6			V	V	F	F	F	F	SD	F	F	F	V	V
8	ERM	27,2	740	V	DR	2,59	N	4	9	7,14	-9,8	V	V	F	F	F	F	SD	F	F	V	V	V
9	EP	35,8	1020	V	DR	2,47	N	1	7	7,02	-15	V	V	V	F	F	F	F	F	F	V	V	F
10	IADN	25,8	530	V	DR	2,82	N	1	8			V	V	V	V	F	V	SD	V	F	F	V	V
11	IRS	32	1040	V	DR	3,91	N	1	6	7,02	-12	V	V	V	F	F	SD	F	V	F	F	V	F
12	JPA	31,1	900	V	DR	2,57	N	2	7	7,06	-21	V	V	V	F	F	F	SD	V	F	V	V	V
13	JCS	33	870	V	DZ	2,65	N	0	9	7,09	-14	V	V	V	F	F	SD	V	F	V	V	V	F
14	MRSN	31,7	830	V	DZ	2,35	N	1	7	7,15	-9,6	V	V	F	F	F	SD	SD	F	F	V	V	V
15	MSR	34,7	1230	V	DR	2,55	N	2	7	7,04	-17	V	V	V	F	F	SD	V	F	F	F	V	F
16	MLSF	30,7	1140	V	DR	3,4	N	2	7	6,99	-11	V	V	V	F	F	V	V	F	F	F	F	F
17	MGS	27,7	850	F	DR	2,55	N	1	6	7,07	-16	V	V	F	F	F	F	SD	F	F	V	V	V
18	RSB	30,6	730	V	DR	2,76	N	1	7			V	V	F	V	F	V	SD	V	F	F	V	V
19	RLS	27,6	640	V	DR	2,2	N	2	7	7,19	-8,1	V	V	F	V	F	V	SD	V	F	V	V	V
20	TSC	35	1375	V	DR	2,59	N	1	5	7,04	-10	V	V	F	F	F	SD	SD	F	F	V	F	F

GRUPO B																							
	Paciente	IG	PESO	PIG	DZ/DR	DV	Fluxo	Apgar 1	Apgar 5	pH	BE	IOT	UTI	HIC	H Pul	DBP	PCA	ROP	Seps	EN	Plaq	Hipog	Óbito
1	AO	31,6	1330	V	DZ	0,48	P	8	9	7,16	-12	V	V	V	F	F	V	F	V	F	F	F	F
2	AOSS	33,1	1040	V	DZ	0,63	P	7	9	7,22	-7,1	F	V	F	F	F	F	V	F	F	F	F	F
3	ARN	25	690	V	DR	1,04	P	1	7	7,24	-6,1	V	V	F	V	F	V	SD	F	F	V	F	V
4	ACN	30,3	1020	V	DZ	0,94	P	7	9	7,16	-13	F	V	F	F	F	F	F	F	F	F	V	F
5	MAS	31	960	V	DR	1,01	P	7	8			F	V	F	F	F	F	V	F	F	F	F	F
6	AFM	30,3	740	V	DZ	0,53	P	4	8	7,21	-7,1	V	V	V	F	F	F	V	V	V	V	V	V
7	AOSS	29,3	790	V	DZ	0,82	P	1	5	7,15	-5,8	V	V	F	V	V	F	V	V	F	V	V	V
8	CDMS	32	1230	V	DZ	0,97	P	8	9	7,13	-13	F	V	F	F	F	V	V	F	F	F	F	F
9	CAC	30,1	1210	V	DZ	0,54	P	7	9			F	V	F	F	F	SD	F	F	F	V	F	F
10	CNQF	32,6	1580	F	DR	0,33	P	2	7	7,21	-5,7	V	V	F	F	F	V	SD	F	F	V	V	V
11	CLP	27,8	670	V	DZ	1,26	P	3	7	6,91	-28	V	F	F	F	F	F	V	V	F	V	V	F
12	CBS	28,3	540	V	DR	1,5	P	7	8	7,18	-14	V	V	F	F	F	F	SD	V	F	V	V	V
13	CRS	34	1190	V	DR	0,88	P	3	8	7,20	-8,6	V	V	V	F	F	F	F	V	V	V	F	F
14	DN	28	810	V	DZ	0,87	P	1	1	7,27	-7	V	V	F	V	V	V	F	V	F	V	V	F
12	CBS	28,3	540	V	DR	1,5	P	7	8	7,18	-14	V	V	F	F	F	F	SD	V	F	V	V	V
16	EBFS	28,7	780	V	DR	1,24	P	1	3	7,21	-6,5	V	V	F	F	F	V	F	V	F	V	V	V
17	ETC	27	725	V	DZ	0,83	P	1	5	7,24	-3	V	V	F	F	V	F	V	V	F	F	V	V
18	ECC	33,1	860	V	DZ	1,1	P	8	9			F	V	F	F	F	V	F	F	F	F	F	F
19	EML	33,6	1285	V	DZ	0,72	P	1	7	7,29	-8,2	F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	V	F
20	ERA	28,1	1290	F	DZ	0,4	P	6	9	7,23	-7,5	F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
21	EFS	28,7	1000	V	DZ	0,68	P	8	9	7,17	-7,3	V	V	F	V	V	SD	V	F	F	F	V	F
22	EACA	33,1	1100	V	DR	0,61	P	7	9	7,25	-7,9	F	V	F	F	F	V	V	F	F	F	F	F
23	ESSO	29,4	630	V	DR	0,54	P	5	8			V	V	V	F	V	V	V	F	F	V	V	F
24	SEM	33,6	1695	F	DZ	0,58	P	8	9	7,11	-13	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	V	F
25	FMF	36	1880	V	DZ	0,86	P	8	9	7,26	-5,7	F	F	F	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
26	FSH	33,4	1430	V	DZ	0,81	P	6	9	7,20	-2,8	F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
27	GTO	32,1	1320	V	DZ	0,48	P	8	9			F	F	F	F	F	SD	V	F	F	F	V	F

	Paciente	IG	PESO	PIG	DZ/DR	DV	Fluxo	Apgar 1	Apgar 5	pH	BE	IOT	UTI	HIC	H Pul	DBP	PCA	ROP	Seps e	ENC	Plaq	Hipog	Óbito
28	GMS	31	870	V	DR	0,89	P	7	9	7,13	-7,1	F	F	F	F	F	SD	F	F	F	F	V	F
29	HMS	32,7	1445	F	DZ	1,11	P	8	9	7,16	-7,2	F	V	V	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
30	ICM	33,1	1440	F	DZ	0,38	P	6	8			F	F	F	F	F	SD	SD	F	F	F	V	F
31	IAD	28,6	760	V	DZ	1,14	P	1	7	7,27	-6,1	F	V	V	F	F	V	V	V	F	F	V	F
32	JDS	32,3	1500	F	DZ	0,76	P	7	9	7,24	-11	F	V	F	F	F	F	F	F	F	F	V	F
33	JCS	26,2	630	V	DR	1,44	P	4	7	7,25	-12	V	V	F	V	F	V	SD	V	F	F	V	V
34	KHT	35,1	2350	F	DZ	0,75	P	8	9	7,30	-7,8	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
35	LB	27	610	V	DZ	1,17	P	3	8			V	V	V	V	F	V	SD	V	F	V	V	V
36	LPR	30,6	1150	V	DZ	1,2	P	4	5	7,22	-11	V	V	F	V	F	F	SD	V	F	V	F	V
37	LBC	28	500	V	DZ	1,19	P	3	9	7,24	-7,7	V	V	F	V	V	V	SD	V	F	V	F	V
38	LMS	28,7	570	V	DR	1	P	9	9	7,14	-13	V	V	F	V	F	V	SD	V	F	F	V	V
39	LLS	32	1190	V	DZ	0,77	P	8	9	7,24	-1,7	F	V	F	F	F	V	F	F	F	F	F	F
40	MGS	34,5	1480	F	DR	0,57	P	9	10	7,15	-11	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
41	MHS	29,6	830	V	DR	0,53	P	6	9	7,21	-16	V	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
42	MASP	34,3	1140	V	DR	0,67	P	8	9	7,29	-5,5	F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
43	MAB	26,7	630	V	DR	0,88	P	1	6	7,23	-4,3	V	V	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	F	V
44	MCGL	30,4	880	V	DR	0,91	P	6	8	7,11	-8,5	V	V	V	F	F	V	F	F	F	F	F	F
45	MCM	36	980	V	DZ	1,79	P	7	9			F	V	F	F	F	V	SD	V	F	V	V	F
46	MPGI	32,6	1350	V	DR	1,33	P	7	9			F	V	V	F	F	V	F	F	F	F	F	F
47	MDNS	33	1560	V	DZ	0,88	P	8	9	7,22	-20	F	V	F	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
48	MDSS	32	1055	V	DZ	0,52	P	6	9	7,22	-21	F	F	F	F	F	SD	V	F	F	V	V	F
49	MGBC	33,4	1140	V	DR	1,05	P	8	9	7,26	-4,5	F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
50	MHS	32,6	1050	V	DZ	0,54	P	8	9			F	V	V	F	F	V	V	V	F	F	V	F
51	MJRS	37	2250	V	DZ	0,71	P	8	9	7,20	-7,7	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	V	F
52	MMNS	30,7	1435	F	DR	0,88	P	1	7			V	V	F	F	F	V	F	F	F	F	V	F
53	MNRS	34	1540	V	DZ	0,49	P	5	9	7,29	-5	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	V	F
54	MMAL	30,4	1110	F	DZ	0,61	P	8	9	7,31	-6,4	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	V	F
55	MAS	29	1230	F	DZ	0,93	P	4	9	7,19	-18	F	V	F	F	F	F	F	V	V	F	F	F

	Paciente	IG	PESO	PIG	DZ/DR	DV	Fluxo	Apgar 1	Apgar 5	pH	BE	IOT	UTI	HIC	H Pul	DBP	PCA	ROP	Seps e	ENC	Plaq	Hipog	Óbito
56	MSL	34	2100	F	DZ	0,56	P	9	9			F	F	SD	F	F	SD	SD	V	F	F	F	F
57	MAS	30,6	1160	V	DZ	0,62	P	7	9			F	F	F	F	F	V	F	V	F	V	V	F
58	MBM	27	540	V	DR	1,2	P	8	9	7,21	-5,2	V	V	F	V	F	V	SD	F	F	V	F	V
59	MKS	28	1000	F	DZ	0,69	P	7	8	7,21	-6,8	V	V	V	F	V	V	F	V	F	V	F	F
60	MSS	33	830	V	DZ	0,96	P	7	8	7,18	-4,8	V	V	F	F	F	SD	V	V	F	V	V	F
61	MAS	34,7	1980	V	DZ	0,39	P	8	9	7,20	-4,3	F	F	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	V	F
62	MMB	33,6	1910	F	DZ	0,6	P	8	9	7,18	-7,6	F	F	SD	F	F	V	SD	F	F	F	V	F
63	MMS	33	1830	F	DZ	1,21	P	1	8	7,05	-18	V	V	V	F	F	F	F	F	F	F	V	F
64	NL	27,4	680	F	DZ	0,75	P	3	8			V	V	F	V	V	F	F	V	V	V	V	F
65	NAA	36	1075	V	DR	0,61	P	3	7			V	V	F	F	F	F	F	F	V	V	V	F
66	NS	30,6	1070	V	DZ	0,38	P	8	9	7,28	-5,9	F	V	SD	F	F	F	SD	F	F	V	V	F
67	RP	27,4	770	V	DR	0,83	P	7	9	7,15	-18	V	V	V	F	V	V	V	V	V	V	F	V
68	RMF	27	665	V	DR	0,83	P	1	5	7,19	-11	V	V	F	F	V	V	V	F	F	V	V	F
69	RMM	25	540	V	DR	1,07	P	1	3	7,25	-11	V	F	V	F	F	V	SD	V	F	V	F	V
70	RAC	30,1	1470	F	DZ	0,57	P	9	9			V	V	V	F	F	F	F	V	F	V	F	F
71	RA	28,7	710	V	DR	1,01	P	5	9	6,96		V	V	F	V	F	F	SD	V	F	V	V	V
72	SHO	27,8	470	V	DR	1,62	P	3	9			V	V	V	F	V	F	SD	V	F	V	V	V
73	SL	31,6	640	V	DZ	1,05	P	8	9	7,10	-12	F	V	F	F	F	SD	V	V	F	F	V	F
74	SMJ	33,3	1760	F	DZ	0,93	P	6	9	7,20	-7,8	F	V	F	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
75	SALS	34,3	1690	F	DZ	1,13	P	9	10	7,20	-11	F	V	SD	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
76	SCAL	28,6	850	V	DZ	1,07	P	1	5			V	V	V	V	V	V	SD	V	V	V	V	V
77	SMRA	32,4	1180	V	DZ	0,66	P	8	9	7,20	-6,9	F	F	F	F	F	SD	F	F	F	F	F	F
78	TCV	33,1	1360	V	DR	1,38	P	3	7			V	V	F	F	F	SD	SD	F	F	F	F	F
79	TMJ	27,3	740	F	DZ	1,5	P	2	8			V	V	F	F	F	F	SD	F	F	F	V	V
80	VCS	28,4	550	V	DZ	0,66	P	8	9	7,30	-1,3	F	V	F	F	F	V	V	F	F	F	V	F
81	VPG	30,3	790	V	DZ	0,55	P	8	9			F	V	F	F	F	SD	F	F	F	F	V	F
82	VCM	28,6	985	F	DZ	0,78	P	1	8	7,18	-10	V	V	F	V	F	F	F	F	V	F	V	V
83	VCA	30,8	1100	F	DZ	1,19	P	8	9			V	V	V	F	F	V	V	V	F	F	V	F

Referências

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-7.

Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis: *Am J Obstet Gynecol.* 1995;1379-87.

Alves CAR. Problemas oftalmológicos no período neonatal. In: Marcondes E. *Pediatria Básica.* 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 474-5.

Amador JC e Codino-Neto A. Crescimento e desenvolvimento em lactentes com displasia broncopulmonar: Estudo prospectivo. *Revista Ciênc Méd.* 2004;13:23-31.

Andrade JQ, Miyadahira S, Nomura RNY, Francisco RPV, Zugaib M. Dopplervelocimetria dos compartimentos arterial e venoso da circulação fetal e umbilical em gestações de alto risco: análise dos resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24:153-60.

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

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

Araújo MCK, Diniz EMA. Conceito, fisiopatologia e fatores de risco da asfixia perinatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 370-2.

Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vassels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18:165-72.

Bancalari E, Gerhardt T. Displasia broncopulmonar. *Clin Pediatr North Am.* 1986; 33:1.

Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Thilaganathan B, Oepkes D, Gembruch U, Kush ML, Weiner CP, Harman CR. Viability in preterm fetal grown restriction (IUGR) - time to re-consider threshold for intervention? *Am J Obstet Gynecol.* 2003a;189:216.

Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000b;407-413.

Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end- diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 2000c;06:162-6.

Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcome in premature grown-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003b;22:240-45.

Baschat AA, Güclü S, Michelle LK, 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;277-84.

Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetal in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 2000a;182:154-8.

Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:111.

Baschat AA. Integrated fetal resting in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003a;21:1-8.

Battaglia C, Artini PG, Galli PA, D'Ambrogio G, Droghini F, Genazzani A. Absent or reverse end-diastolic flow in umbilical artery and severe intrauterine growth retardation. An ominous association. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:167-71.

Bekedam DJ, Visser GH, van der Zee G, 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;24:79-89.

Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD. Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1-7.

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;182:198-206.

Bhatt AB, Tank PD, Barmade KB, Damania KR. Abnormal Doppler flow velocimetry in the growth restricted foetus as a predictor for necrotising enterocolitis. *J Postgrad Med.* 2002;48:182-5.

Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:119-125.

Bornia RBG, Amin Júnior J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Neto H, Montenegro CAB. Dopplervelocimetria da artéria umbilical na avaliação da vitalidade fetal na gestação de alto risco. *J Bras Ginecol.* 1990;100:225-36.

Box GEP, Hunter WG, Hunter JS. *Statistics for experimenters: an introducing to design, data analysis and model building.* New York, John Wiley & Sons, 1978.

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;159:559.

Brar HS, Platt LD, Paul RH. Fetal umbilical blood flow velocity waveforms using Doppler ultrasonography in patients with late decelerations. *Obstet Gynecol.* 1989;73:363.

Cabral ACV, Aguiar RALP, Pereira AK. Diagnóstico antenatal de diástole zero na artéria umbilical e a ocorrência de enterocolite necrotizante neonatal. *Rev Med Minas Gerais.* 1993;3:6-7

Calil VMLT, Chia YC. Repercussões sistêmicas da asfixia perinatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 373-5.

Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, Murta CGV, Santana RM, Torloni MR. Índices veno-arteriais para predição da acidemia fetal ao nascimento em gestações com insuficiência placentária. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26:641-7.

Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CGV, Barbosa MM, Torloni MR, Kulay Júnior L. Dopplervelocimetria do ducto venoso na predição da acidemia fetal. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51:221-7.

Carvalho PRN, Moreira MELC, Sá RAM, Cosmos Y, Lopes LM. Estudo do sonograma do ducto venoso em fetos com centralização hemodinâmica: avaliação das repercussões perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28-32.

Chiba C, Kanzaki T, Weiner Z. Doppler investigation of the fetal inferior vena cava. In: Maulik D, ed. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2005.

Corradini HB. Hemorragia pulmonar. In: Marcondes E. *Pediatria Básica.* 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 373.

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

Davidson S, Schraye A, Wielunsky E, Krikler R, Lilos P, Reisner H. Energy intake, growth, and development in ventilated very-low-birth-weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child.* 1990;144:553-9.

Diniz EMA. Displasia broncopulmonar. In: Marcondes E. *Pediatria Básica.* 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 372.

Divon MY, Girz BA, Lieblich R, Langer O. Clinical management of the fetus with markedly diminished umbilical artery end-umbilical flow. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1523-7.

Duarte JKMB, Mendonça GAS. Avaliação dos óbitos neonatais em recém-nascidos de muito baixo peso em quatro maternidades do município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2005;21-34.

Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Hum Dev.* 1997;47:177-84.

Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in útero. *Circ Res.* 1978;42:426-33.

Eronen M, Kari A, Pesonen E, Kaaja R, Wallgreen EI, Hallman M. Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension. *Acta Paediatr.* 1993;82:919-24.

Fairlie FM, Moretti M, Walker JJ, Sibai BM. Umbilical artery and uteroplacental velocimetry in pregnancies complicated by idiopathic low birthweight centile. *J Perinatol.* 1992;9:250-3.

Falcão MC. Hiperglicemia Neonatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 455-7.

Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shacaran S, Donovan ES, Ehrenkrans RA, Younes N, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1423-31.

Farine D, Ryan G, Kelly EN, Morrow RJ, Laskin C, Knox Ritchie JWK. Absent end-diastolic flow velocity waveforms in the umbilical artery- The subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:637-40.

Ferfebaum R, Vaz FAC. Septicemia no período neonatal. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 460-3.

Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler charges in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:140-6.

Ferrazzi E, Rigano S. Doppler investigation of the umbilical venous flow. In: Maulik D, ed. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2005.

Figueiras F, Eixarch E, Meler E, Palacio M, Puerto B, Coll O, Figueiras J, Cararach V, Vanrell A. Umbilical artery Doppler and umbilical cord pH at birth in small-for-gestacional-age fetuses: valid estimate of their relationship. *J Perinat Med*. 2005;33:219-225.

Figueiras F, Martinez M, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contrattion stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;250-255.

Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new metthod. *Br Med J*. 1977;2:1450-1.

Fong KW, Ohlsson A, Hannah M, Grisaru S, Kingdom J, Cohen H, Ryan M, Windrim R, Foster G, Amankwah K. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to hava intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal and umbilical arteries. *Radiology*. 1999;213:681-689.

Francisco RPV, Longo e Pereira LC, Alves SKA, Miyadahira S, Zugaib M. Intervalo de tempo entre o diagnóstico de diástole zero e o parto. Avaliação dos resultados perinatais. In: 10º Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia; 2005; São Paulo, SP. Anais. p. 51.

Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:1042-1048.

Francisco RPV. Predição da acidose no nascimento em gestações com diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.

Francisco RPV. Predição de valores de pH e de déficit de bases no nascimento em gestações com diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.

Franzin CMMO, Silva JLP, Marussi EF, Parmigiani SV. Centralização de fluxo fetal diagnosticado pela dopplervelocimetria em cores: resultados perinatais. *Rev Brás Ginecol Obstet.* 2001;23:

Galvani ALS. Hemorragia pulmonar. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 407.

Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191: 481-7.

Gerber S, Hohlfeld P, Viquerat F, Tolsa JF, Vial Y. Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short-and long-term fetal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;30:132-8.

Goshi LH. Pneumotórax, enfisema pulmonar e pneumomediastino. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 369-70.

Gosling RG, King DH. Ultrasonic angiology. In: Marcus AW, Adamson L ed. *Arteries and veins*. Edinburgh, Churchill- Livingstone. 1975; 61-98.

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

Graziano RM e Leone CR. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr.* 2005;81:21-8.

Gudmundsson S, Dubiel M. Doppler velocimetry in the evaluation of fetal hypoxia. *J Perinat Med.* 2001;29:399-407.

Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:262-7.

Gudmundsson S. Importance of venous flow assessment for clinical decision-making. *European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology.* 1999;173-178.

Hackett GA, Campbell S, Gansu H, Cohen-Overbeek T, Pearce JMF. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, haemorrhage and neonatal morbidity. *BMJ*. 1987;294:13-16.

Haro FMB, Lyra JC. Hipoglicemia Neonatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 450-2.

Harrington K, Hecher K, Campbell S. The fetal haemodynamic response to hypoxia. In: Harrington K, Campbell S. *A colour atlas of Doppler ultrasound in obstetrics, an introduction to its use in Maternal Fetal Medicine*. 1995. p. 81-94.

Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: Longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:453-66.

Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wartérias umbilicaizer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;566-572.

Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:564-570.

Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultra-som investigation of the fetal circulation arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation*. 1995;91:129-138.

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. References ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:381-90.

Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A. Posnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016-20.

Hernández ME, Ramos MJC, Hernández MR, Ferrer NF, Crespo MT. Análisis de episódios de sepsis em uma unidade de cuidados intensivos neonatal. *Rev Panam Infectol*. 2005;7:22-8.

Hofstaetter C, Gudmundsson S, Dubiel M, Marsál K. Ductus venosus velocimetry in high-risk pregnancies. *European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology*. 1996;135-40.

Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann, M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrassound Obstet Gynecol*. 2002;233-39.

Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002;110;143-51.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks gestation: is routine practice evidence based?. *Pediatrics*. 2004;113:1593-602.

Horbar JD. Ed. Vermont Oxford Network 2000 Database Summary. Burlington, VT: Vermont Oxford Network ; 2001.

Jensen A, Garnier Y, Berger r. Dynamic of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;84:155-72.

Karsdorp VHM, van Vugt JMG, van Geijn HP, Kortense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reverse end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994;1664-68.

Kirsten GF, van ZYL N, Smith M, Odendaal H. Necrotizing enterocolitis in infants born to women with severe early preeclampsia and absent end-diastolic umbilical artery flow velocity waveforms. *Am J Perinatol*. 1999;16:309-14.

Kiserud T, Eik-Nes NS, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet*. 1991;338:1412.

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 1994;4:109-14.

Kiserud T, Eik-nes SH, Blass HG, Hellevik LR, Simenseen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;182:147-53.

Kiserud T. Ductus Venosus. In: Maulik D, ed. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2005.

Kiserud T. The ductus venosus. *Seminars in Perinatology*. 2001;25:11-20.

Kondo MM. Provas de Maturidade Fetal. In: Zugaib M., Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V. *Medicina Fetal*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1997. p. 479-85.

Krebs VLJ, Ceccon MEJR, Feferbaum R. Sepsis no período neonatal. Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 560-3.

Kurkinen-Räty M, Kivelä A, Jouppila P. The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detected before 34 th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76:398-404.

Leone CR e Sardeck LS. Doenças das membranas hialinas. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 359.

Leone CR, Cardoso LEMB. Doença de membranas hialinas. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 389.

Leone CR, Ramos JLA, Vaz FAC. O recém-nascido pré-termo. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 348-52.

Low J. Intrapartum fetal asphyxia: Definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;175:957-9.

Madazli R. Prognostic factors for survival of growth-restricted fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery. *J Perinatol*. 2002;22:286-90.

Maksoud JG. Pneumotórax, pneumomediastino e enfisema intersticial. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 412-4.

Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Hederson-Smart D. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child*. 1991;66:805-7.

Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Henderson-Smart. Absent or reverse end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood*. 1991;66:805-07.

Mancini MC, Barbosa NE, Banwart D, Silveira S, Guerpelli JL, Leone CR. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: associated risk factors and outcome in the neonatal period. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo*. 1999; 54:151-54.

Maulik DEV. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:320-34.

McCallum WD, Willians CS, Napel S, Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;15:425-9.

Meidell R, Marinelli P, Pettett G. Perinatal factors associated with early-onset intracranial hemorrhage in premature infants. *ADJC*. 1985;139:160-163.

Merchant RH, Lulla, CP, Gharpure VP. Color Doppler evaluation of uteroplacentofetal circulation in management of high risk pregnancies. *Indian Pediatr*. 1994;31:511-7.

Miyadahira S, Yamamoto RM, Francisco RPV, Steinman DS, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em 143 casos de diástole zero ou diástole reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical. *Rev Bras Ginec Obstet.* 1997;19:51.

Miyadahira S, Yamamoto RM, Komagata H, Kahhale S, Zugaib M. Dopplerfluxometria umbilical e uterina nas gestações complicadas pelas síndromes hipertensivas. *Rev Ginecol Obstet.* 1993;4:128-136.

Miyadahira S, Zugaib M. Cardiotocografia. In: Cha S, Zugaib M. *Medicina Fetal.* São Paulo: Atheneu; 1993. p. 77-94.

Miyadahira S. Avaliação da vitalidade fetal. In: Zugaib M., Pedreira, DAL, Brizot ML, Bunduki V. *Medicina Fetal.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1997b. p. 479-85.

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 livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo; 2002.

Montenegro CAB. Acompanhamento da vitalidade fetal pela Dopplervelocimetria. *J Bras Ginec.* 1987;97:507.

Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;79:43-6.

Müller 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;860-866.

Müller T, Ralph N, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: Longitudinal Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:163-9.

Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 3, Oxford, Update Software, 2002.

Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end-diastolic frequencies in umbilical artery: a sing of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988;297:1026-7.

Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *J Pediatr.* 2005;1:14-21

Organização Mundial de Saúde (OMS) 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 1996; artigo 23.

Ozcan T, Sbracia M, D' Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocity in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:39-44.

Papile LA, Burstein J, Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.

Pattinson RC, Odendaal HJ, Kirsten G. The relationship between absent end-diastolic velocities of the umbilical artery and perinatal mortality and morbidity. *Early Hum Dev.* 1993;33:61-9.

Phelan JP, Smith CV, Brouard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. *J Reprod Méd.* 1987;32:540-2.

Philip AG. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? *J Pediatr.* 1995;126:427-33.

Plese JPP e Olivi GGB. Hemorragia Intracraniana. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 476-82.

Plese JPP, Nacagawa GE, Olivi GGB, Vaz FAC. Hemorragia intracraniana. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 574-8.

Rades E, Bittar RE, Zugaib M. Determinantes diretos do parto prematuro eletivo e os resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26:655-62.

Ramos JLA e Rodrigues SHP. Hipoglicemia e hiperglicemias neonatais. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 392-4.

Rizzo G, Caponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev.* 1994;39:15-26.

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

Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C. Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:247-255.

Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, Penny B, Winter D. The significance of absent-end diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1213-8.

Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of Prematurity. Guidelines for screening and treatment: the report of a joint working party. *Early Hum Dev.* 1996;46:239-58.

Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Cir Res.* 1985;57: 811-21.

Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and Apgar score. *BMJ.* 1988; 297:24-7.

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;70:353-6.

Sá RAM, Lopes LM, Netto HC, Barreto MJ, Cabral AC. Dopplervelocimetria do ducto venoso - Relação com a gasometria em fetos prematuros com centralização de fluxo sanguíneo. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25:261-8.

Sá RAM, Netto HC, Amin Júnior J. Ductus venosus velocimetry in normal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;70:28.

Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Flidner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery – correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:573-9.

Segel GB. Hematology of the newborn. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS. Williams Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 57.

Sezik M, Tuncay G, Yapar EG. Prediction of adverse neonatal outcomes in preeclampsia by absent or reverse end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57:109-13.

Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc*. 1996;150:491-7.

Shulman H, Fleischer A, Stern W, Farmakides G, Jagani N, Blattner P. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148:985-90.

Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:742-5.

Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcomonico A, Frusca T. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Mat-Fetal and Neonatal Med*. 2002;11:199-203.

Spinillo A, Montanari L, Bergante C, Gaia G, Chiara A, Fazzi E. Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol*. 2005;105:613-20.

Sterne G, Shields LE, Dubinsky TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:3.

Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, Duigan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal and complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol.* 1980;87:213-40.

Sucupira ACSL, Zuccolotto SMC. Semiologia da criança normal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 148-57.

Synnes AR, Chien L, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variation in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive units. *J Pediatr.* 2001;138:525-31.

Thompson R, Trudinger BJ. Doppler waveforms pulsatility index resistance pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:449-58.

Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V. Performance of doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies result of a multicentric study. *J Ultrasound Med.* 1995;14:343-8.

Todros T, Ronco G, Fianchino O, Rosso S, Gabrielli S, Valsecchi L, Spagnolo D, Acanfora L, Biolcati M, Segnan N, Pilu G. Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:113-9.

Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Relund M. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics.* 2001;107.

Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB. Comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveform in the recognition of fetal compromise. *Br J Obstet Gynecol.* 1986;93:171-5.

Tyrrel S, Obaid AH, Lilford RJ. Umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of fetal hypoxia and acidosis at birth. *Obstet Gynecol.* 1989;74:332-7.

Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli N, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:796.

Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, Ghirdini A. Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1007-11.

Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Perzzullo JC, Ghidini A. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent-diastolic flow in the umbilical artery. 2005;193:1213-8.

Vieira MTC, Lopes JMA. Fatores associados à enterocolite necrosante. *J Pediatr.* 2003;79.

Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, MacLean DA, Fleming AD, Scorza WE. The relationship between fetal biophysical assessment, umbilical artery velocimetry, and fetal acidosis. *Obstet Gynecol.* 1991;77:622-6.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-84.

Wang KG, Chen CP, Yang JM, Su TH. Impact of reverse end-diastolic flow velocity in umbilical artery on pregnancy outcome after the 28 th gestational week. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:527-31.

Wang YH, Su BH, Wu SF, Chen AC, Lin TW, Lin HC, Chien W, Peng CT. Clinical analysis of necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in premature infants. *Acta Paediatr Taiwan*. 2002;43:199-203.

Wegrzyn P, Borowski D, Szaflik K, Wielgos M. Doppler flow characteristics in ductus venosus between 22-42 weeks in intrauterine growth restriction and normal pregnancies. *Ginekol Pol*. 2005;76:358-64.

Weiss E, Ulrich S, Berle P. Conduction at birth. *J Pediatr*. 2001;138:525-31.

Westergaard HB, Langhoff-Ross J, Lingman G. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:466-76.

Woo JS, Liang ST, Lo RL, Chang FY. Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveform. *Obstet Gynecol*. 1987;70:613.

Yamamoto RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Fatores prognósticos para o óbito perinatal em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22:353-63.

Yaman C, Arzt W, Aigner M, Tews G. Fetal outcome in reduced flow in the ductus venosus during atrial contraction. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1997;37:203-8.

Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol*. 1996;87:434-8.

Zugaib M, Behle I. Monitorização fetal eletrônica. *Cardiotocografia anteparto de repouso*. São Paulo: Roca; 1981. p. 55-78.

Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RM, Francisco RPV. Aplicabilidade clínica da dopplervelocimetria na avaliação da vitalidade fetal. In: Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RM, Francisco RPV. Vitalidade Fetal – Propedêutica e Avaliação. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 65.

Zugaib M, Kanas M. Sistema cardiovascular fetal. In: Zugaib M, Kanas M. Fisiologia fetal aplicada. São Paulo: Rocca; 1986. p. 1-19.