Mariane de Fátima Yukie Maeda

**Cardiotocografia computadorizada e
dopplervelocimetria em gestações com
insuficiência placentária: associação com
a lesão miocárdica fetal e a acidemia no
nascimento**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Roseli Mieko Yamamoto Nomura

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Maeda, Mariane de Fátima Yukie

Cardiotocografia computadorizada e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária: associação com a lesão miocárdica fetal e com a acidemia no nascimento / Mariane de Fátima Yukie Maeda. -- São Paulo, 2013.

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

Orientadora: Roseli Mieko Yamamoto Nomura.

Descritores: 1.Cardiotocografia 2.Insuficiência placentária 3.Ultrassonografia Doppler 4.Troponina T 5.Hipoxia fetal

USP/FM/DBD-283/13

Dedicatória

Ao meu marido **Danilo**, meu porto seguro.
Pelo amor, carinho e paciência todos os dias.
Por estar sempre ao meu lado em todas as
minhas escolhas, sempre acreditando e me
incentivando.

Aos meus pais, co-autores da minha jornada.
Obrigada pelo apoio à minha formação desde
os primeiros anos de vida.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo estímulo à minha formação profissional e por todas as oportunidades concedidas.

À Prof^a. Dra. Roseli M. Y. Nomura, por toda a dedicação e paciência com seus alunos. Minha eterna gratidão pela disponibilidade, colaboração e pelo constante incentivo que tornaram possível a conclusão desta dissertação.

**À Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São
Paulo (FAPESP) pelo auxílio no financiamento do
projeto (processo 2010/19873-6)**

Aos meus avós, início de tudo.

À **minha irmã Melissa**, meus afilhados **Sofia e Rafael** e a **toda minha família** pelo amor e pela compreensão nos momentos de ausência.

Às queridas amigas **Juliana, Eveline e Leila**, por estarem ao meu lado em mais uma etapa da minha vida.

Às colegas da Pós-Graduação, **Marisa e Renata**, que colaboraram de diversas maneiras neste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pela orientação e por todos os ensinamentos durante estes anos.

Ao **Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes, Prof. Mario Dias Correia Junior e Dra. Joelma Andrade de Queiroz**, pela valiosa apreciação desta pesquisa quando apresentada para Qualificação.

A todos os **docentes e assistentes da Clínica Obstétrica**, pelo apoio e incentivo na realização deste estudo e pelo ótimo convívio durante todos estes anos.

A todos os **colaboradores** e à equipe de enfermagem da Clínica Obstétrica, pela disponibilidade e ajuda prestimosas.

Aos **residentes**, pela colaboração e amizade.

A todas as **gestantes**, razão e motivação deste estudo, minha profunda gratidão.

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

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

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

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

"Se você quiser fazer coisas grandes, comece sempre com as pequenininhas. Depois, parta para um pouquinho maior. Depois, um pouco maior. Nunca comece com as grandes".

Shiing-Shen Chern

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras e gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1. Cardiotocografia computadorizada	15
3.1.1. Sistema Sonicaid FetalCare	17
3.1.2. Parâmetros analisados pela cardiotocografia computadorizada	19
3.1.3. Cardiotocografia computadorizada na insuficiência placentária	22
3.2. Cardiotocografia computadorizada e acidemia	25
3.3. Dopplervelocimetria e acidemia nas gestações com insuficiência placentária	27
3.4. Troponina T cardíaca	32
3.5. Dopplervelocimetria e a troponina	36
4. MÉTODOS	39
4.1. Seleção de pacientes	41
4.1.1. Critérios de inclusão	41
4.1.2. Critérios de exclusão	42
4.2. Coleta de dados	43
4.3. Avaliação da vitalidade fetal	45
4.3.1. Cardiotocografia computadorizada	45
4.3.2. Avaliação hemodinâmica fetal (dopplervelocimetria)	46
4.3.2.1. Artéria umbilical	47
4.3.2.2. Artéria cerebral média	48
4.3.2.3. Ducto venoso	49
4.4. Marcadores bioquímicos de lesão cardíaca fetal e gasometria arterial de cordão	51
4.5. Resultados neonatais	52

4.6. Análise estatística.....	53
4.7. Caracterização da população	54
5. RESULTADOS	59
5.1. Acidemia no nascimento.....	62
5.1.1. Dopplervelocimetria e pH no nascimento	63
5.1.2. Cardiotocografia computadorizada e pH no nascimento ...	64
5.1.3. Correlação entre os parâmetros da vitalidade fetal e o pH no nascimento	65
5.1.4. Análise multivariada para predição de acidemia no nascimento	66
5.2. Lesão miocárdica fetal.....	67
5.2.1. Dopplervelocimetria e Troponina T cardíaca no nascimento	68
5.2.2. Cardiotocografia computadorizada e Troponina T cardíaca no nascimento	69
5.2.3. Correlação entre os parâmetros da vitalidade fetal e a Troponina T cardíaca no nascimento	70
5.2.4. Análise multivariada para predição de lesão miocárdica fetal	72
6. DISCUSSÃO	75
7. CONCLUSÕES	87
8. ANEXOS	91
9. REFERÊNCIAS	97

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM: artéria cerebral média	IC: intervalo de confiança
AU: artéria umbilical (is)	ILA: índice de líquido amniótico
bpm: batimentos por minuto	IP: índice de pulsatilidade
CAPPesq: Comitê de ética para análise de projetos de pesquisa	IPV: índice de pulsatilidade para veias
CTG: cardiocografia	LTV: variação de longo prazo (' <i>long-term variation</i> ')
cCTG: cardiocografia computadorizada	MF: movimentos fetais
cTnI: Troponina I cardíaca	MF/h: movimentos fetais por hora
cTnT: Troponina T cardíaca	ms: milissegundos
DC: débito cardíaco	OR: <i>odds ratio</i>
DP: desvio padrão	PBF: Perfil biofísico fetal
DV: ducto venoso	RCF: restrição de crescimento fetal
DR: diástole reversa nas artérias umbilicais	rho: coeficiente de Spearman
DZ: diástole zero nas artérias umbilicais	RN: recém-nascido(s)
et al.: e outros	SNA: sistema nervoso autônomo
FCF: frequência cardíaca fetal	STV: variação de curto prazo (' <i>short-term variation</i> ')
HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
IAM: infarto agudo do miocárdio	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Caracterização das gestantes quanto à idade materna, cor, paridade e presença de doenças de base (n=49) - HCFMUSP - 2011 a 2012.....	56
Tabela 2-	Dados do parto e resultados perinatais (n=49) – HCFMUSP - 2011 a 2012	57
Tabela 3-	Distribuição da população segundo os resultados de dopplervelocimetria e os valores de pH (<7,20 e ≥7,20) no nascimento em gestações com insuficiência placentária (n=46) – HCFMUSP - 2011 a 2012	63
Tabela 4-	Distribuição da população segundo os resultados da cCTG e os valores de pH (<7,20 e ≥7,20) no nascimento em gestações com insuficiência placentária (n=46) – HCFMUSP - 2011 a 2012	64
Tabela 5-	Resultados da correlação entre o pH de nascimento e os parâmetros da cCTG e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária (n=46) - HCFMUSP - 2011 a 2012	65
Tabela 6-	Variáveis independentes identificadas no modelo de regressão logística dos fatores associados com a acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP - 2011 a 2012	66
Tabela 7-	Distribuição dos resultados da dopplervelocimetria segundo os resultados da cTnT normal (<0,09ng/ml) e anormal (≥0,09ng/ml) no nascimento em gestações com insuficiência placentária (n=38) – HCFMUSP - 2011 a 2012.....	68
Tabela 8-	Distribuição dos resultados dos parâmetros da cCTG segundo os resultados da cTnT normal (<0,09ng/ml) e anormal (≥0,09ng/ml) no nascimento em gestações com insuficiência placentária (n=38) – HCFMUSP -2011 a 2012.....	69
Tabela 9-	Resultados da correlação entre o valor da cTnT no nascimento e os parâmetros da cCTG e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária (n=38) - HCFMUSP - 2011 a 2012.....	70

Tabela 10-	Variável independente identificada no modelo de regressão logística dos fatores associados com a lesão miocárdica no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP - 2011 a 2012.....	72
-------------------	---	-----------

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1-	Laudo impresso do exame de cardiotocografia computadorizada (<i>Sonicaid FetalCare System</i> , Oxford, Reino Unido).....	18
Figura 2-	Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria da artéria umbilical com mensuração do índice de pulsatilidade.....	47
Figura 3-	Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria da artéria cerebral média com mensuração do índice de pulsatilidade.....	48
Figura 4-	Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria do ducto venoso com efeito de mistura de cores - efeito <i>aliasing</i> - e mensuração do índice de pulsatilidade para veias.....	49
Figura 5-	Fluxograma evidenciando a formação da população estudada.....	55
Figura 6-	Curva ROC da variação de curto prazo (<i>short-term variation</i> - STV) para predição de lesão miocárdica fetal pela Troponina T cardíaca no nascimento ($cTnT \geq 0,09$ ng/mL) em gestações com insuficiência placentária.....	73
Gráfico 1-	Distribuição das pacientes de acordo com o Doppler de artéria umbilical em gestações com insuficiência placentária (n=46) - HCFMUSP 2011 a 2012	61
Gráfico 2-	Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de acidemia no nascimento ($pH < 7,20$) em gestações com insuficiência placentária (n=46) - HCFMUSP 2011 a 2012.....	62
Gráfico 3-	Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de lesão miocárdica fetal ($cTnT \geq 0,09$ ng/ml) em gestações com insuficiência placentária (n=38) - HCFMUSP 2011 a 2012.....	67
Gráfico 4-	Gráfico de dispersão dos valores de cTnT segundo os valores da variação de curto prazo (STV) da frequência cardíaca fetal analisada pela cardiotocografia computadorizada em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2011 a 2012.....	71

Resumo

Maeda MFY. *Cardiotocografia computadorizada e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária: associação com a lesão miocárdica fetal e com a acidemia no nascimento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo: Avaliar a relação entre os parâmetros da cardiotocografia computadorizada (cCTG) e da dopplervelocimetria com a lesão miocárdica fetal e com a ocorrência de acidemia no nascimento, em gestações com insuficiência placentária. **Métodos:** Estudo prospectivo com 49 gestações complicadas pela insuficiência placentária (Doppler de artéria umbilical anormal - índice de pulsatilidade [IP] > p95) diagnosticada entre 26 e 34 semanas. Todas as pacientes foram avaliadas pelo Doppler de artéria umbilical, artéria cerebral média e ducto venoso e pela cCTG (Sonicaid FetalCare, versão 2.2, por 30 minutos). Foi analisada a última avaliação fetal até 48h antes do parto e anterior à corticoterapia. Foi analisado o sangue de cordão umbilical no parto, para detectar a acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$) e a lesão miocárdica fetal (Troponina T cardíaca [cTnT] $\geq 0,09$ ng/mL). A cTnT foi obtida em 38 casos e o pH em 46 casos. **Resultados:** Quinze (39,5%) recém-nascidos apresentaram cTnT $\geq 0,09$ ng/ml e 20 (43,5%) $\text{pH} < 7,20$. Os fetos que evoluíram com acidemia apresentaram menor número de movimentos por hora na cCTG (mediana 2 vs. 15, $p=0,019$). Houve correlação positiva entre o pH e o número de movimentos fetais por hora ($\rho=0,35$; $P=0,019$) e com a frequência cardíaca fetal basal ($\rho=0,37$, $P=0,011$), e correlação negativa entre o pH e o escore zeta do IP para veias (IPV) do ducto venoso ($\rho=-0,31$, $P=0,036$). A regressão logística identificou o escore-zeta do IPV do ducto venoso ($P=0,023$) e a frequência cardíaca fetal basal ($P=0,040$) como variáveis independentes associadas com a acidemia no nascimento. A ocorrência de lesão miocárdica fetal, quando comparada ao grupo com cTnT normal, apresentou associação significativa com o escore zeta do IP da artéria umbilical (mediana 8,8 vs. 4,0; $P=0,003$), IPV do ducto venoso (mediana 2,6 vs. -1,4; $P=0,007$), frequência cardíaca fetal basal (mediana 146 vs. 139 bpm; $P=0,033$), número de acelerações entre 10-15 bpm (mediana 0 vs. 1; $P=0,013$), duração dos episódios de baixa variação (mediana 21 vs. 10 min; $P=0,038$) e a variação de curto prazo (*short-term variation*-STV) (mediana 3,7 vs. 6,1 ms; $P=0,003$). Observou-se correlação positiva entre o valor da cTnT no cordão umbilical e a frequência cardíaca fetal basal ($\rho=0,33$; $P=0,042$), e correlação negativa entre a cTnT e a STV ($\rho=-0,37$; $P=0,021$). A regressão logística identificou a STV como fator preditor independente para o dano miocárdico fetal ($P=0,01$), sendo a $\text{STV} \leq 4,3$ ms o melhor ponto de corte para predição do evento (sensibilidade de 66,7% e especificidade de 91,3%). **Conclusão:** Em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34ª semana gestacional, o IPV do ducto venoso e a frequência cardíaca fetal basal analisada pela cCTG são os preditores independentes associados com a acidemia no nascimento; e o valor da STV avaliada pela cCTG é a variável que melhor prediz a lesão miocárdica fetal. A cCTG é ferramenta importante no manejo de fetos com insuficiência placentária, principalmente quando associada a outros métodos propedêuticos como a dopplervelocimetria.

Descritores: 1. Cardiotocografia 2. Insuficiência Placentária 3. Ultrassonografia Doppler 4. Troponina T 5. Hipoxia fetal

Summary

Maeda MFY. *Computerized fetal heart rate analysis and Doppler in the prediction of myocardial damage and acidemia at birth in pregnancies with placental insufficiency* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Objective: To evaluate the reliability of fetal heart rate parameters analyzed by computerized cardiotocography (cCTG) and fetal Doppler to predict myocardial damage and acidemia at birth in pregnancies complicated by placental insufficiency. **Methods:** Forty nine patients with placental insufficiency (abnormal umbilical artery Doppler - pulsatility index [PI]> p95) diagnosed between 26-34 weeks of gestation were prospectively studied. All patients were submitted to Dopplervelocimetry of umbilical artery, middle cerebral artery and ductus venosus and to the cCTG (Sonicaid Fetal Care, version 2.2; 30 minutes of duration). We analyzed the last fetal assessment 48h before delivery and prior to steroid therapy. Umbilical cord blood samples were collected at birth to detect acidemia (pH<7.20) and myocardial damage (cTnT≥0.09 ng/ml). The results of cTnT were available in 38 cases and in 46 cases we had the pH values. **Results:** Fifteen (39.5%) newborns had cTnT≥0.09 ng/ml and 20 (43.5%) had a pH <7.20. Fetuses who developed acidemia had fewer fetal movements per hour in cCTG (median 2 vs. 15, P=0.019). There was a positive correlation between pH and the number of fetal movements per hour (rho 0.35, P=0.019) and basal fetal heart rate (rho 0.37, P=0.011), and a negative correlation between pH and the z-score of pulsatility index for veins (PIV) of ductus venosus (rho= -0.31, P=0.036). The logistic regression analysis identified the z-score of PIV of ductus venosus (P=0.023) and basal fetal heart rate (P=0.040) as independent variables associated with acidemia at birth. The occurrence of fetal myocardial injury was significantly associated with z-score of PI of umbilical artery (median 8.8 vs. 4.0, P=0.003), PIV of ductus venosus (median 2.6 vs. -1.4, P=0.007), basal fetal heart rate (median 146 vs. 139 bpm, P=0.033), number of accelerations between 10-15 bpm (median 0 vs. 1, P=0.013), duration of episodes of low variation (median 21 vs. 10 min, P=0.038) and short-term variation (STV) (median 3.7 vs. 6.1 ms, P=0.003). We observed a positive correlation between the value of cTnT in the umbilical cord and basal fetal heart rate (rho=0.33, P=0.042), and a negative correlation between cTnT and STV (rho=-0.37, P=0.021). Logistic regression identified the STV as an independent predictor for myocardial damage (P=0.01), and STV≤4.3 ms was the best cutoff to predict the event (sensitivity 66.7% and specificity of 91.3%). **Conclusion:** In pregnancies with placental insufficiency detected before the 34th week of gestation, the PIV of ductus venosus and basal fetal heart rate analyzed by cCTG are independent variables associated with acidemia at birth; and the STV is the parameter that best predicts fetal myocardial injury. The cCTG is an important tool in the management of fetuses with placental insufficiency, especially when associated with other diagnostic methods such as Doppler.

Descriptors: 1. Cardiotocography 2. Placental insufficiency 3. Ultrasonography, Doppler 4. Troponin T 5. Fetal hypoxia

1. Introdução

O crescimento intrauterino é determinado pelo potencial genético e modulado pelo meio nutricional e endócrino ao qual o feto está submetido. Em 3 a 10% das gestações, o potencial genético de crescimento do feto não é atingido, ocorrendo a situação conhecida como restrição de crescimento fetal (RCF)¹. Os fatores etiológicos associados aos distúrbios de crescimento podem ser de origem materna, fetal e placentária. Dentre as etiologias relacionadas à RCF destaca-se a insuficiência placentária, condição que afeta a transferência de substratos ao feto².

A insuficiência placentária afeta cerca de 1% das gestações³, e é responsável por elevadas taxas de morbidade e mortalidade neonatal. Cerca de 30% dos óbitos perinatais³ podem ser atribuídos a essa doença, que é ainda associada a diversas sequelas após o nascimento, além de contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta³⁻⁷.

O transporte e o metabolismo placentário são os principais responsáveis pela nutrição e oxigenação do feto, sendo que a placenta atua como uma interface entre as circulações materna e fetal. Nas gestações com insuficiência placentária, ocorre inadequada interação entre o trofoblasto e os tecidos uterinos⁸, com progressivo aumento da resistência dos capilares dos vilos terminais e redução do fluxo de troca materno-fetal⁹. Diante de

4 Introdução

regime de hipoxia persistente, o feto inicia uma cascata de respostas adaptativas visando maximizar suas chances de sobrevivência pós-natal.

A resposta imediata é o aumento do consumo de catabólitos e de substratos para suprir a demanda de energia¹⁰. Se a condição persiste, é alterada a taxa de metabolismo e a produção de hormônios, assim como a susceptibilidade dos tecidos. A hipoxia prolongada provoca, ainda, redistribuição do fluxo na circulação fetal^{11,12}, priorizando o ducto venoso (DV)¹³, que direciona maior parte do sangue bem oxigenado ao coração, visando a proteção dos órgãos nobres, especialmente o cérebro e o coração, em detrimento da circulação de outros órgãos como fígado, rins, pâncreas, trato gastrointestinal e sistema musculoesquelético^{14,15}. Enquanto os mecanismos compensatórios forem suficientes para a manutenção das funções vitais, o feto não apresentará alterações significativas em suas atividades biofísicas; entretanto, a piora progressiva da oxigenação provoca lesão de órgãos com danos que podem ser transitórios ou definitivos, incluindo o óbito intrauterino¹⁶.

A vigilância intensiva das gestações com RCF objetiva a detecção precoce das adaptações fetais, para prevenção de danos ao conceito. Dentre os principais métodos utilizados para a avaliação da vitalidade fetal na insuficiência placentária, destacam-se: a cardiotocografia (CTG), o perfil biofísico fetal (PBF) e o Doppler. A escolha do método a ser utilizado para avaliação do bem-estar fetal é extremamente importante no manejo da insuficiência placentária. O controle adequado da vitalidade fetal auxilia na

decisão do melhor momento para a resolução da gestação, com o objetivo de evitar as sequelas associadas à acidemia, bem como as relacionadas à prematuridade.

Dentre os métodos utilizados na avaliação da vitalidade intraútero, podemos destacar a dopplervelocimetria como a principal ferramenta no estudo da resposta hemodinâmica fetal frente à hipoxia crônica. A avaliação das artérias umbilicais (AU) e cerebral média (ACM) permite a análise do grau de comprometimento placentário¹⁵, enquanto a deterioração da circulação venosa, achado mais tardio, está comumente associada à ocorrência de hipoxia e acidemia fetal^{17,18}.

Diversos autores têm destacado a importância do Doppler venoso para predição de acidemia e prognóstico fetal desfavorável em gestações com insuficiência placentária¹⁹⁻²⁴. A presença de alterações na dopplervelocimetria do DV²⁵ ou pulsatilidade na veia umbilical²⁰ está associada com a ocorrência de óbito neonatal e hemorragia intraventricular, bem como com a presença de acidemia e de lesão miocárdica no nascimento identificada pela concentração de cTnT no cordão umbilical^{20,21}.

Outro método propedêutico bastante utilizado nas gestações com insuficiência placentária é a CTG. A análise da frequência cardíaca fetal (FCF) por meio da CTG é um dos primeiros métodos descritos para vigilância fetal²⁶ e, ainda hoje, constitui um dos principais exames utilizados para avaliação das gestações de alto risco. A CTG é método simples, capaz de acessar o controle central e autonômico da atividade cardíaca fetal, pela

6 Introdução

comparação do traçado da FCF com parâmetros de normalidade previamente estabelecidos^{15,27,28}.

Após o período da embriogênese, o controle dos batimentos cardíacos fetais passa a ser realizado pelo sistema nervoso autônomo (SNA). A variabilidade da FCF apresenta relação direta com a idade gestacional, e sua amplitude aumenta proporcionalmente com a maturidade do sistema parassimpático¹. Nas gestações com insuficiência placentária, ocorre atraso na maturidade do SNA²⁹, alterando os padrões de normalidade avaliados pela CTG convencional. Estudos mostram que os fetos submetidos a regime de hipoxia crônica apresentam redução na variabilidade da FCF, menor número e amplitude de acelerações transitórias, além de diminuição dos movimentos fetais (MF)^{1,12,30}, o que dificulta a interpretação dos traçados nesses casos¹².

As alterações no padrão da FCF também podem ser observadas nos diversos estados comportamentais do feto (ciclo sono-vigília), nos distúrbios de oxigenação ou em situações decorrentes do uso de medicamentos¹⁵. Assim, apesar da boa sensibilidade da CTG na predição de acidemia¹², a elevada variação intra e interobservador, e as dificuldades na diferenciação de alterações fisiológicas e patológicas, tem limitado o uso do método como parâmetro único na avaliação do bem-estar fetal, mesmo quando realizado por profissionais experientes³¹.

A elevada taxa de falso-positivos estimulou a procura de novos métodos para interpretação dos traçados cardiotocográficos. A introdução de sistemas computadorizados na prática obstétrica permite que a análise dos

padrões da FCF seja realizada de forma objetiva, obtendo-se maior uniformidade na avaliação dos exames^{31,32}. A cCTG possibilita ainda, análise detalhada da variação da FCF, com a mensuração de parâmetros impossíveis de serem avaliados pelo método convencional, como a STV.

Diversos autores observam relação entre os parâmetros da cCTG e o pH no nascimento, com destaque para a STV e a duração dos episódios de alta e baixa variação (*long-term variation* - LTV)^{12,33-37}. Apesar da comprovada relação com a acidemia no nascimento, não existem estudos na literatura que avaliem as repercussões do dano cardíaco sobre a regulação da FCF, em gestações com insuficiência placentária.

As adaptações do feto, quando incapazes de preservar os órgãos nobres, podem evoluir para alterações significativas na função cardíaca fetal³⁸, demonstráveis pela análise dos marcadores bioquímicos de lesão ou disfunção do órgão¹⁹⁻²¹. A cTnT é um marcador bioquímico específico de lesão cardíaca e seu uso já é bem estabelecido para o diagnóstico e o prognóstico de isquemia miocárdica em adultos^{39,40}. A cTnT é uma proteína contrátil presente em altas concentrações no miocárdio, sendo liberada rapidamente após a lesão cardíaca, em proporção direta à extensão do dano. A elevação dos seus níveis séricos também tem sido observada em diversas outras situações, como em recém-nascidos (RN) com asfixia, síndromes respiratórias, sepse e choque cardiogênico⁴¹.

A preservação da função cardíaca é fundamental para a manutenção da circulação fetal das gestações com insuficiência placentária. O coração é

órgão central dentre os mecanismos compensatórios frente à hipoxia. O monitoramento da função cardíaca é essencial na predição de eventos adversos, no entanto, nenhum parâmetro ultrassonográfico isolado tem demonstrado valor preditivo positivo adequado para avaliação de lesão cardíaca fetal em gestações com insuficiência placentária³.

Desde a publicação da Teoria de Barker⁶ sobre a programação fetal das doenças, diversos trabalhos⁴²⁻⁴⁷ têm demonstrado que as lesões cardíacas subclínicas adquiridas no período antenatal podem ser a chave de doenças cardiovasculares observadas nos indivíduos com antecedente de RCF. A melhor compreensão das alterações na regulação da FCF, associadas à disfunção ou lesão miocárdica, pode fornecer subsídios para o entendimento dos mecanismos associados à programação fetal. Dentro dessa perspectiva, o manejo dos casos de insuficiência placentária pode ser modificado para preservar a função cardíaca fetal e auxiliar na decisão sobre o melhor momento para a resolução da gestação.

Não há na literatura nenhum estudo que relacione as alterações nos parâmetros da FCF no período anteparto com a presença de lesão miocárdica fetal, determinada pela elevação da cTnT no nascimento, o que justifica a realização do presente estudo.

2. Objetivos

O presente estudo, realizado em gestações com insuficiência placentária, tem como objetivos:

- Avaliar a relação entre os parâmetros da cCTG e da dopplervelocimetria com a ocorrência de acidemia fetal, avaliada pelo pH no nascimento;
- Avaliar a relação entre os parâmetros da cCTG e da dopplervelocimetria com a presença de lesão miocárdica fetal, avaliada pela concentração da cTnT no nascimento.

3. Revisão da Literatura

3.1. CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Dentre os diversos métodos propedêuticos utilizados para avaliação do bem-estar fetal nas gestações com insuficiência placentária, destaca-se a CTG. A CTG é o método mais utilizado durante a gestação e o trabalho de parto⁴⁸, podendo ser realizada da 24^a semana até o nascimento. Desde a sua introdução em 1960, a monitorização eletrônica da FCF tem sido amplamente difundida para avaliação do bem-estar fetal nas gestações de alto risco, a fim de identificar eventos que possam resultar em encefalopatia hipóxico-isquêmica, paralisia cerebral ou óbito fetal^{49,50}.

Diversos estudos têm ressaltado a importância da CTG na predição de acidemia e de prognóstico neonatal desfavorável^{12,33-37}. Chen et al.⁵⁰, em coorte com 1.732.211 RN observam que a monitorização eletrônica durante o trabalho de parto reduz a mortalidade neonatal precoce e a mortalidade infantil, principalmente nos RN prematuros. Nas gestações entre 24 e 27 semanas, a cada 12 pacientes que utilizam a CTG, evita-se uma morte neonatal. Esses autores sugerem que, a despeito do maior número de partos vaginais operativos e de cesáreas, a monitorização eletrônica traz benefícios importantes, principalmente nos fetos prematuros⁵⁰.

A despeito da elevada sensibilidade da CTG, a baixa especificidade associada às limitações da análise visual evidenciou a necessidade de método mais eficiente para avaliação da FCF e suas variantes. Iniciou-se então o desenvolvimento de sistemas computadorizados para análise dos registros cardiotocográficos, com o objetivo de suprir os déficits observados com o método convencional.

O desenvolvimento de sistemas computadorizados para análise da FCF é descrito a partir de 1978, em Oxford, Reino Unido⁵¹. A primeira versão disponibilizada comercialmente em 1989, *Sonicaid System 8000*, teve como base um banco de dados com 8.000 CTG de repouso⁵¹. O incremento progressivo desse banco de dados, associado a mudanças na análise dos registros permitiu a criação de outras versões mais recentes, com maior acurácia na avaliação da vitalidade fetal.

A cCTG efetua análise detalhada do traçado da FCF, minimizando as variações intra e interobservador observadas com o método convencional³¹. Turan et al.¹² observam que o uso da cCTG reduz a taxa de falso positivos de 16% para 7,1% em relação ao uso da CTG tradicional. Outras vantagens atribuídas ao método, são a redução no tempo do exame, que é realizado em média, em 15 minutos, e a menor frequência de complementação com PBF⁵².

3.1.1. Sistema Sonicaid FetalCare

O Sistema Sonicaid FetalCare é um sistema informatizado para interpretação dos parâmetros da FCF, baseado em análises computadorizadas de 73.802 registros de CTG coletados em centros do Reino Unido e da Itália. O sistema é padronizado para ser utilizado somente no período anteparto. Para a análise, cada minuto é dividido em 16 períodos de 3,75 segundos e é calculada a FCF média em cada período, em batimentos por minuto (bpm) e como intervalo de pulso, em milissegundos (ms)⁵³. A Figura 1 apresenta um exemplo do laudo impresso do exame.

A análise do traçado é realizada após os 10 minutos iniciais, sendo reavaliada a cada dois minutos. A interpretação dos resultados é baseada na idade gestacional da paciente, sendo que idades gestacionais inferiores a 24 semanas ou acima de 42 semanas são interpretadas como 24 e 42 semanas de gestação, respectivamente.

Figura 1 - Laudo impresso do exame de cardiotocografia computadorizada (Sonicaid FetalCare System, Oxford, Reino Unido)

3.1.2. Parâmetros analisados pela cardiotocografia computadorizada

O programa do sistema computadorizado (FetalCare) permite a análise dos seguintes parâmetros: FCF basal, acelerações e desacelerações da FCF, variação de longo prazo (*long-term variation* - LTV), STV, MF e contrações uterinas^{53,54}.

O primeiro parâmetro definido pelo sistema é a linha de base, que corresponde à FCF nos períodos de repouso. Para determinar a linha de base, o sistema realiza a comparação entre as médias da FCF obtidas em cada período de 3,75 segundos, ou 1/16 de minuto. A FCF basal é definida pela FCF média obtida durante todos os episódios de baixa variação. Nos casos em que não se identificam períodos de baixa variação, o cálculo deriva de análise estatística. São consideradas normais as FCF basais entre 116 e 160 bpm.

As acelerações e desacelerações são determinadas pelo ascenso ou descenso da FCF em relação à linha de base. Assim como diversas outras características da FCF, a presença de acelerações e desacelerações é reflexo direto da maturação do SNA, com variação significativa de acordo com a idade gestacional. No segundo trimestre de gestação, o número de desacelerações é maior do que de acelerações, no entanto, após a 30ª semana essa relação é invertida⁵⁵. Dessa forma, a interpretação adequada desses achados deve levar em conta as variações fisiológicas observadas em cada idade gestacional.

As acelerações são definidas como aumento da FCF em relação à linha de base de pelo menos 10 bpm com duração superior a 15 segundos. As desacelerações são quedas da FCF maior ou igual a 10 bpm por período superior a 60 segundos, ou maior ou igual 20 bpm com duração superior a 30 segundos. A área total de cada desaceleração é definida como batimentos perdidos (*'lost beats'*), que é a diferença entre o número de batimentos fetais que deveriam ter ocorrido e os que efetivamente ocorreram no momento da desaceleração. As desacelerações com mais de 20 *'lost beats'* são consideradas de grande magnitude.

No início do terceiro trimestre, inicia-se o processo natural de ciclicidade entre os episódios de atividade e sono fetal, que podem ser identificados pela duração da LTV⁵⁶. A LTV compreende os episódios de alta e baixa variação. Os episódios de alta variação estão presentes nos fetos com vitalidade normal, e são associados ao estado de vigília com MF. Os episódios de baixa variação correspondem ao período de sono fetal, podendo durar até 50 minutos.

Os episódios de alta variação são identificados pela presença de, pelo menos, cinco de seis minutos consecutivos com variação pico-a-pico acima de 32 ms. Os episódios de baixa variação são identificados pela presença de cinco de seis minutos consecutivos com variação pico-a-pico abaixo de 30 ms. A variação pico-a-pico é definida como a excursão entre o máximo positivo e o máximo negativo a partir da linha de base. O cálculo dessa

variação é efetuado pela análise do traçado em intervalos de um minuto, excluindo-se os períodos com desaceleração ou perdas significativas.

Ao contrário das acelerações transitórias, que estão intimamente associadas à idade gestacional, os episódios de alta variação podem ser identificados já no início do terceiro trimestre. Dawes et al.⁵⁷, em 1982, observam que apenas 0,7% dos fetos normais, acima de 28 semanas, apresentam menos de 10 minutos de episódios de alta variação, após 64 minutos de observação. Estes autores observam ainda que cerca de 16% das gestantes entre 28-33 semanas apresentam menos de duas acelerações transitórias no mesmo período observado, sugerindo que, nos fetos prematuros, a duração dos episódios de alta variação apresenta melhor associação com o bem-estar fetal do que o número de acelerações transitórias.

Os episódios de baixa variação são influenciados pela idade gestacional, com aumento importante após 35 semanas, ao mesmo tempo que a variabilidade durante esses episódios diminui. A duração média dos períodos de baixa variação aumenta de 13,2 minutos antes da 37ª semana, para 18,1 minutos após o termo, podendo durar até 40 minutos⁵⁶.

Um dos parâmetros mais importantes avaliados pela cCTG é a STV. A variação de curto prazo é a medida das micro-oscilações da FCF, e é parâmetro impossível de ser avaliado visualmente. Para o seu cálculo, o traçado é dividido em intervalos de um minuto, desprezando os trechos de desaceleração e com perda importante de sinal. Cada minuto é dividido em 16

períodos de 3,75 segundos, sendo obtida a média do intervalo de pulso em cada período, expressa em milissegundos (ms). A diferença das médias de um período para outro determina a STV.

Ao contrário de outros parâmetros como as acelerações, as desacelerações e a variação de longo prazo, a STV é um parâmetro independente da linha de base, e sua importância reside no fato de apresentar boa acurácia na predição de acidose metabólica e óbito intrauterino^{12,15,30,58}.

Por fim, o registro dos MF é realizado de acordo com a percepção materna, pela contagem do número de eventos observados por hora (MF/h). A contração uterina é definida como aumento relativo na medida da pressão uterina superior a 16% a partir da linha de base, com duração superior a 30 segundos.

3.1.3. Cardiotocografia computadorizada na insuficiência placentária

A FCF é determinada pelo ritmo de contrações efetuadas pelo músculo cardíaco, sob influência do SNA fetal⁵⁹. O desenvolvimento funcional dos sistemas simpático e parassimpático ocorre progressivamente, com maior controle autônomo da FCF com o decorrer da gestação. Gagnon et al.⁶⁰ observam aumento da variabilidade da FCF a partir da 28ª semana, sugerindo que o controle autônomo do coração fetal ocorra desde o início do terceiro trimestre gestacional.

Estudos com modelos animais^{29,61} demonstram que, nos fetos com RCF, há atraso na maturidade do SNA, resultando em diversas modificações no padrão da FCF. Dentre as principais anormalidades observadas, são descritas menor variabilidade da FCF, menor número e amplitude das acelerações transitórias, e MF reduzidos em relação às gestações normais^{29,61}.

Gagnon et al.⁶¹, em 1986, observam que após 10 dias da embolização umbilico-placentária em ovelhas (com queda de 20% da pO_2), a FCF basal permanece inalterada. Esses autores sugerem que, para que ocorram alterações significativas na FCF, deve haver longo período de hipoxemia, como ocorre nos casos de insuficiência placentária.

Nas situações de hipoxia aguda, a elevação na concentração plasmática de catecolaminas provoca uma resposta β adrenérgica fetal com aumento na variabilidade da FCF. No entanto, com a persistência da hipoxia, a despeito da elevada concentração de norepinefrina, a variabilidade da FCF reduz progressivamente, sugerindo queda na concentração ou na sensibilidade dos receptores β adrenérgicos do coração fetal⁶¹.

Em estudo com modelo animal, Murotsuki et al.²⁹ observam que, ao contrário das gestações normais, nos fetos submetidos a regime de hipoxia prolongada, a variabilidade da FCF não aumenta com o avançar da gestação, refletindo o atraso na maturação do SNA observado nesses fetos.

A menor variabilidade da FCF pode ser mensurada através da redução de 20-25% na duração dos episódios de alta e baixa variação e do valor da STV⁵⁶. Nas gestações normais, observa-se relação inversamente proporcional entre a idade gestacional e a FCF basal, e diretamente proporcional à STV, o que não ocorre nos fetos com RCF⁶².

As acelerações e os MF são fenômenos relacionados à atividade do músculo esquelético, que pode estar prejudicado na vigência de acidose metabólica⁶¹. Nos fetos com RCF, a presença de acelerações da FCF acima de 10 bpm é sinal indicativo de vitalidade preservada, dado que apenas 50% dos fetos com insuficiência placentária grave apresentam acelerações maiores⁶².

Ainda, Gagnon et al.⁶¹, em estudo com ovinos, observam frequência seis vezes maior de desacelerações prolongadas em fetos hipoxêmicos. Esse fato pode ser resultante de queda na pO_2 na vigência de pequenas contrações uterinas, como as de Braxton Hicks. As desacelerações profundas são resultantes de redução importante do fluxo uteroplacentário, mediada pelos receptores muscarínicos (parassimpático) e desencadeadas como mecanismo reflexo para reduzir o gasto energético e preservar o glicogênio cardíaco⁶³.

3.2. CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA E ACIDEMIA

A avaliação dos padrões da FCF tanto pelo método convencional, quanto por sistemas informatizados, apresenta boa acurácia na predição de acidemia no nascimento, sendo que a cCTG apresenta melhor valor preditivo positivo em relação à análise visual³¹. A acidemia intrauterina é relacionada a prognóstico neonatal desfavorável, estando associada a diversas complicações como a encefalopatia hipóxico-isquêmica, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, disfunção renal e cardiopulmonar, o que torna o seu diagnóstico e prevenção de extrema importância^{33,34}.

Diversos autores têm descrito associação entre os parâmetros da cCTG e a presença de acidemia, com destaque para a STV^{12,30,33,35,37,55}. A variação de curto prazo tem sido apontada como o melhor parâmetro isolado da cCTG para avaliação da oxigenação fetal³⁴. Estudos sugerem que valores de STV abaixo de 3,0 ms são bons preditores de acidemia fetal^{51,58}, e que a análise da variabilidade da FCF através da cCTG possui melhor correlação com o pH de nascimento do que a presença de desacelerações ou alterações no fluxo da AU³⁵.

Em estudo com gestantes com diagnóstico de insuficiência placentária, Anceschi et al.³⁷, em 2004, observam correlação positiva entre a STV e os valores de pH, e negativa com o pCO₂. Esses autores observam ainda que a STV<4,5 ms apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 70% para predição de acidemia.

Serra et al.³⁵, em 2008, observam que na vigência de insuficiência placentária, os valores anormais da STV se associam à acidemia em 74,3% dos casos (área sob a curva ROC de 0,70; IC 95% 0,64-0,75; $P < 0,001$), e que a $STV \leq 3,0$ ms é preditora de acidose metabólica (sensibilidade de 52,5% e especificidade de 91,4%).

Não há consenso na literatura sobre o melhor valor de corte da STV na predição de acidemia. Anceschi et al.³³, em estudo com 195 gestantes realizado em 2003, observam que, em gestações abaixo de 34 semanas, a $STV < 5,1$ ms é preditora de acidemia grave no nascimento ($pH < 7,0$) e que, nesse mesmo grupo, a $STV < 4,9$ ms está associada à presença de hipercapnia ($pCO_2 > 60\%$). Em estudo realizado com gestantes hipertensas, observa-se que o melhor valor para predição de acidemia no nascimento ($pH < 7,20$) é de $STV \leq 5,25$ ms, com sensibilidade de 57,1% e especificidade de 85,2%³⁴.

Outros parâmetros da cCTG também têm sido associados à ocorrência de acidemia fetal. Guzman et al.⁵⁵ em estudo com 42 gestantes com insuficiência placentária, observam que a duração dos episódios de baixa variação é o melhor parâmetro preditor de acidemia no nascimento ($pH < 7,20$). Anceschi et al.⁶⁴, em 1999, observam que, em gestações de termo, a presença de boa movimentação fetal ($MF > 21/h$) ou acelerações transitórias ($> 15/40$ minutos) são bons indicadores de bem-estar fetal⁶⁴.

Em estudo retrospectivo com 679 gestantes submetidas à monitorização contínua da FCF pela cCTG durante o trabalho de parto,

Strachan et al.⁶⁵ observam que a presença de bradicardia e desacelerações (área total e área da desaceleração após contração uterina), apresenta associação com a ocorrência de acidemia moderada ($\text{pH} < 7,15$) no nascimento⁶⁵.

O uso combinado da cCTG com outros métodos parece ser útil na predição de acidemia em gestações com insuficiência placentária³⁵. Turan et al.¹², em 2007, demonstram a necessidade da associação da cCTG com o PBF e o Doppler para melhor avaliação do equilíbrio ácido-base fetal. As anormalidades da FCF, relacionadas ao atraso no controle autonômico, associadas à diferença na sensibilidade à hipoxemia observada nos fetos restritos, dificultam a interpretação dos exames, fator que pode ser minimizado pela avaliação por múltiplos parâmetros.

3.3. DOPPLERVELOCIMETRIA E ACIDEMIA NAS GESTAÇÕES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA

A dopplerveLOCimetria dos vasos fetais e feto-placentários é a principal ferramenta no estudo da resposta hemodinâmica fetal frente à hipóxia. Dentre os parâmetros mais usados, destaca-se a avaliação do leito arterial pelo Doppler de AU e ACM, e do sistema venoso, pelo IPV-DV e presença de pulsações na veia umbilical.

Em situações de hipoxia crônica, a queda do pO_2 provoca vasoconstrição periférica generalizada, que pode ser identificada pelo

aumento da resistência nas AU. A redução na velocidade diastólica final da AU, com aumento do seu IP, só fica evidente quando cerca de 30% da placenta é afetada, e a progressão para diástole zero (DZ) ou reversa (DR) ocorre apenas com danos superiores a 60-70%⁶⁶.

O aumento da resistência vascular placentária provoca redistribuição do fluxo sanguíneo para os territórios nobres fetais, que pode ser identificada pela redução do IP da ACM e aumento do fluxo nas coronárias. Entretanto, em situações de grave comprometimento placentário, os mecanismos compensatórios não são suficientes para manter o metabolismo fetal. Nessa fase, a oxigenação do miocárdio torna-se insuficiente para proporcionar adequada contratilidade e ejeção efetiva do sangue, resultando na redução no débito cardíaco (DC).

A descompensação hemodinâmica fetal pode ser reconhecida pelo padrão anormal no Doppler venoso. Com a queda no DC, há aumento na pressão venosa central, ocasionando fluxo reverso durante a sístole atrial na veia cava inferior e surgimento da onda 'a' retrógrada no DV.

A progressão da insuficiência placentária pode ser acompanhada por alterações sequenciais no Doppler¹⁵. Turan et al.¹⁵, em 2008, observam que as alterações na dopplervelocimetria da AU e ACM são eventos de instalação precoce e indicativos do grau de acometimento placentário, enquanto as alterações venosas são eventos tardios e sugestivos de comprometimento cardiovascular fetal.

O aumento progressivo na resistência das AU correlaciona-se com o grau de anormalidade na árvore vascular placentária, e, dessa forma, com o risco de hipoxemia e acidemia. A avaliação do Doppler das AU é de extrema importância nos fetos com RCF, diferenciando os pequenos constitucionais daqueles associados à disfunção placentária⁶⁷.

A avaliação da centralização fetal pelo Doppler da ACM tem sido bastante estudada, porém, sua utilidade na predição de resultados perinatais adversos e acidemia tem se mostrado limitada^{15,68}. Ainda, existem controvérsias sobre a benignidade da vasodilatação cerebral observada nos fetos com RCF. Alguns autores defendem que a vasodilatação cerebral seja apenas um mecanismo de proteção fetal sem implicações clínicas, no entanto, outros estudos observam pior prognóstico neurológico nesses casos⁶⁷.

Maeda et al.⁶⁹, em 2010, em estudo prospectivo com 55 gestantes com insuficiência placentária observam que a relação cerebroplacentária (IP ACM/ IP AU) apresenta correlação significativa e positiva com a presença de acidemia no nascimento, no entanto essa associação não é observada quando avaliado apenas o IP da ACM. Babovic et al.⁷⁰, em estudo retrospectivo realizado no mesmo ano, observam que o Doppler de AU e ACM não são úteis para a predição de prognóstico neonatal desfavorável.

A progressão dos padrões de fluxo anormal nas veias precordiais reflete o estágio da disfunção miocárdica, observando-se relação do IPV-DV com a gravidade da acidemia^{15,71}. Hecher et al.⁷¹, em 1995, em estudo com

23 fetos com crescimento restrito entre 24-37 semanas, observam correlação entre os valores do Doppler da ACM, DV e aorta torácica e o valor de pO_2 e pH obtidos de sangue de veia umbilical pela cordocentese.

Baschat et al.¹⁷, em 2000, investigam a relação entre as alterações no Doppler arterial e venoso e o prognóstico neonatal em fetos com RCF. Estes autores observam maior incidência de óbito fetal e acidemia na presença de fluxo venoso anormal, com maior frequência de complicações neonatais nesse grupo de pacientes.

Bilardo et al.²², em 2004, em estudo longitudinal prospectivo com 70 gestantes com diagnóstico de insuficiência placentária, observam que em idades gestacionais inferiores a 30 semanas, o DV é preditor de resultado neonatal adverso, dado pela ocorrência de óbito fetal ou neonatal, displasia broncopulmonar e hemorragia intracraniana. Estes autores relatam que a elevação do IPV-DV acima de dois desvios-padrão aumenta a chance de prognóstico desfavorável em três vezes, enquanto a elevação de três desvios-padrão aumenta o risco em 11 vezes.

Baschat et al.¹⁸, em 2004, em estudo prospectivo com 122 fetos com insuficiência placentária, comparando a eficácia das veias precordiais (veia cava inferior, DV e veia umbilical) na predição de acidemia no nascimento, observam que todos os parâmetros estudados são eficazes na predição do evento, no entanto, a maior acurácia é observada com o uso combinado dos métodos (84%).

Em estudo com gestações complicadas com DZ/DR, Carvalho et al.⁷², em 2006, observam que o Doppler do DV é bom preditor de acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$), e que o melhor ponto de corte é o $\text{IPV} > 0,76$. Hung et al.⁷³, em estudo caso-controle, observam que a avaliação combinada entre o IP-AU e o IPV-DV apresenta melhor acurácia na predição de acidemia, com sensibilidade e especificidade de 79%, e área sob a curva ROC de 0,844. Francisco et al.²³, em 2006, em fetos com insuficiência placentária grave (DZ/DR), observam que o IP-AU e o IPV-DV correlacionam-se ao pH de nascimento, sendo o IPV-DV a única variável independente preditora de acidemia no nascimento, avaliada por diferentes níveis de corte de pH ($< 7,05$ a $7,20$).

Em 2007, Turan et al.¹², em estudo com 56 gestantes com insuficiência placentária, comparam a eficácia da STV, PBF e Doppler de AU, ACM e DV na predição da acidemia. Esses autores observam que, dentre todos os parâmetros avaliados, apenas o DV apresenta correlação significativa e negativa com o pH ($p < 0,02$). Ainda, os autores observam que a presença de pulsação na veia umbilical representa risco aumentado para acidemia, com $\text{OR} = 45,0$ ($\text{IC}_{95\%} 4,98-406,54$).

3.4. TROPONINA T CARDÍACA

A contratilidade dos músculos esquelético e cardíaco é determinada pela interação entre as proteínas contráteis (actina e miosina) e as proteínas regulatórias (troponina e tropomiosina), na presença de íons de cálcio e moléculas de ATP⁷⁴. O complexo troponina regula a interação entre a actina e a miosina nos músculos estriados e, portanto, possui papel no acoplamento eletromecânico dessa musculatura.

O complexo troponina constitui-se de três subunidades, conhecidas como Troponina T, C e I. A Troponina T é a maior subunidade do complexo, e atua na ligação com as moléculas de actina e tropomiosina. A Troponina C cardíaca é idêntica à encontrada no músculo estriado, não tendo especificidade para ser utilizada como marcador de lesão miocárdica. Entretanto, as Troponinas T e I possuem cadeias de aminoácido e peso molecular diferentes conforme o sítio localizado, podendo ser utilizadas como marcadores específicos de lesão.

Ao contrário de outras moléculas como a CK-MB e a mioglobina, que se encontram 100% dissolvidas no citoplasma, apenas 6% de toda a cTnT, é encontrada solúvel, sendo que o restante encontra-se ligada à estrutura miofibrilar. A liberação de cTnT no sangue de pacientes com isquemia aguda do miocárdio apresenta padrão bifásico, resultado da compartimentalização intracelular das moléculas. A elevação inicial ocorre cerca de três a quatro horas após o evento isquêmico, com pico em 24 horas, e é consequente à

liberação rápida da fração citoplasmática. O segundo pico ocorre em torno do quarto dia após a lesão, podendo ser identificado no sangue por até 14 dias, e é associado à degradação miofibrilar com liberação lenta das moléculas no sangue.

A cTnT é utilizada para o diagnóstico e o prognóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) em adultos. Estudos mostram que a o volume de cTnT liberado associa-se à magnitude da lesão³⁹. Pacientes com aumento de cTnT apresentam pior prognóstico na evolução do IAM, com maior tempo de internação hospitalar, risco de óbito em 30 dias³⁹ e risco de desenvolvimento de evento cardíaco futuro⁴⁰.

Em adultos, valores acima de 0,01 ng/mL são considerados anormais e indicativos de isquemia miocárdica³⁹. O percentil 99 da cTnT de cordão umbilical de RN saudáveis é descrita como 0,047 ng/ml (n=85)⁷⁵ e 0,097 ng/ml (n=869)⁷⁶. Kocylowski et al.⁷⁷, em estudo com 599 neonatos entre 37 e 42 semanas, observam valor normal abaixo de 0,089 ng/ml (percentil 99) nos RN com 37 semanas. Esses autores observam ainda valores significativamente maiores em RN submetidos a parto vaginal e no sangue obtido de veia umbilical, não sendo observado diferença quanto ao gênero do RN. Estudos com Troponina I cardíaca (cTnI) observam que este marcador não se altera com o tipo de anestesia obstétrica, a duração do trabalho de parto ou o tipo de parto realizado²⁰.

Clark et al.⁷⁸, em estudo com 215 RN verificam que o nível sérico de cTnT não se altera com a idade gestacional, peso de nascimento, sexo ou tipo

de parto⁷⁸. Da mesma forma, Trevisanuto et al.⁷⁵ observam que a cTnT não apresenta correlação com a idade gestacional no terceiro trimestre, peso de nascimento e índice de Apgar. Diversos estudos demonstram a ausência de correlação entre os níveis de cTnT do cordão umbilical e os níveis séricos maternos, sugerindo que a cTnT não ultrapassa a barreira placentária^{20,74,79,80}

Nomura et al.⁸¹, em 2011, em estudo com gestantes com diagnóstico de insuficiência placentária, observam que os fetos do sexo masculino apresentam maiores níveis de cTnT no nascimento do que os do gênero feminino (mediana 0,14 *versus* 0,05 ng/ml, $P=0,039$). Sabe-se que os fetos masculinos apresentam maior peso e crescimento em relação aos do gênero feminino, que se reflete também no tamanho e peso do coração fetal. Dado que a quantidade de oxigênio necessária para suprir o miocárdio varia de acordo com o tamanho do órgão, os fetos masculinos tornam-se mais susceptíveis à hipoxia, o que os torna mais vulneráveis à ocorrência de dano cardíaco.

A elevação da cTnT no nascimento tem sido observada em diferentes condições, como na insuficiência placentária, na presença de asfixia durante o parto e na síndrome da angústia respiratória do RN. A disfunção miocárdica associada à hipoxemia ocorre em cerca de 30% dos neonatos com asfixia ao nascimento. Em RN prematuros, o comprometimento cardíaco é ainda maior, devido ao menor DC e à contratilidade miocárdica deficiente observados nesse grupo de pacientes^{82,83}.

A liberação de cTnT no sangue de cordão umbilical no nascimento tem sido associada à prognóstico neonatal desfavorável. Sweetman et al.⁸³, observam que os RN com asfixia grave apresentam valores maiores de cTnT quando comparados aos RN com asfixia leve/moderada e aos RN saudáveis, sendo ainda maior dentre os RN que evoluíram a óbito. Estes autores sugerem que a cTnT pode ser utilizada como marcador de lesão miocárdica secundária à hipoxia, podendo ser útil na predição de sequelas neurológicas associadas à encefalopatia, além do óbito fetal e neonatal.

Costa et al.⁸², em 2007, observam que os RN com anóxia apresentam elevação nos níveis de cTnT no nascimento, e que este marcador encontra-se associado à redução do DC desses pacientes. Da mesma forma, Kocylowski et al.⁷⁷, em 2009, observam que os RN com sinais clínicos de asfixia perinatal ou de insuficiência cardíaca, apresentam níveis superiores de cTnT no nascimento ($P < 0,001$) comparativamente ao grupo controle.

Stefanovic et al.⁸⁰, observam que nas gestações com risco de lesão cardíaca fetal, como na hidropsia com insuficiência cardíaca e na insuficiência placentária grave, nota-se o aumento da cTnT no líquido amniótico. Como 75% do líquido amniótico é constituído pela diurese fetal, este achado sugere que o dano renal ocasionado pela hipoxia pode levar à redução na reabsorção tubular, com consequente aparecimento de cTnT no fluido amniótico.

3.5. DOPPLERVELOCIMETRIA E A TROPONINA

A acidemia perinatal é a principal causa de disfunção miocárdica grave em RN na ausência de defeitos cardíacos congênitos.⁷⁹ A extensão da lesão cardíaca depende da gravidade da hipoxia. Períodos prolongados de hipoxia podem levar à necrose celular com liberação de diversos marcadores bioquímicos de lesão no sangue periférico²¹.

Makikallio et al.¹⁹, em 2000, realizam estudo comparando a cTnT no nascimento em três grupos de gestações: controle, pacientes com síndromes hipertensivas com ou sem insuficiência placentária, e com pulsação de veia umbilical. Esses autores observam níveis significativamente elevados de cTnT na presença de anormalidades no Doppler venoso, e, nesse grupo, 100% dos fetos apresentam elevação da cTnT (cinco casos). Ainda, os autores observam que o RN com o maior valor de cTnT no nascimento (0,35 ng/ml), foi o único que evoluiu a óbito no quinto dia após o parto, sugerindo possível relação entre a quantidade de marcador liberado no sangue e a gravidade do caso.

Em estudo publicado em 2002, Makikallio et al.²⁰ avaliam prospectivamente 48 gestantes com insuficiência placentária, com o objetivo de determinar a correlação entre os níveis de marcadores bioquímicos de lesão e disfunção cardíaca (cTnT e ANP) e os parâmetros ultrassonográficos da função cardiovascular. Estes autores observam que os fetos com lesão miocárdica (cTnT>0,10 ng/ml) apresentam aumento na pressão do sistema venoso, redistribuição do DC privilegiando o ventrículo esquerdo e um aumento na pós

carga ventricular direita, enquanto a liberação de ANP, apresenta correlação significativa com a pulsatilidade do sistema venoso.

Em nosso meio, Nomura et al.²¹, em 2009, em estudo prospectivo com 89 gestantes de alto risco para o desenvolvimento de insuficiência placentária, observam níveis elevados de cTnT no grupo dos fetos com insuficiência placentária grave, caracterizada pela presença de DZ ou DR e aumento no IPV-DV. Estes autores observam ainda a presença de correlação significativa e positiva entre os valores do IPV-DV e a concentração séria de cTnT no nascimento.

Alexandre et al.⁷⁹, descrevem associação entre a centralização fetal e acidemia com os níveis de cTnI no cordão umbilical, sugerindo a possibilidade de isquemia miocárdica nesses fetos. No entanto, estes mesmos autores observam que, em cerca de 15% dos fetos com níveis indetectáveis de cTnI, há sinais sugestivos de centralização fetal e acidemia. Este achado sugere que, em algumas situações, a despeito da gravidade da hipoxia, a vasodilatação coronariana compensatória é suficiente para evitar a isquemia miocárdica.

Crispi et al.³, em 2008, observam que a elevação dos níveis séricos do marcador de lesão cardíaca H-FABP ocorre linearmente durante a progressão da insuficiência placentária, com aumento importante em fetos com DR, sugerindo a presença de lesão miocárdica em estágios avançados da deterioração fetal.

Apesar das evidências sugerindo a presença de lesão miocárdica fetal identificada pela elevação de marcadores bioquímicos de lesão e disfunção cardíaca nas gestações com insuficiência placentária, bem como sua associação com as anormalidades no Doppler, não existem estudos na literatura associando os parâmetros da FCF analisados pela cCTG com a presença de lesão miocárdica no nascimento.

4. Métodos

Foram acompanhadas prospectivamente 49 pacientes, com diagnóstico de insuficiência placentária, internadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de junho de 2011 a novembro de 2012.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, sob o número 0192/11 **(ANEXO A)**.

4.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

4.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo as gestantes que apresentavam os seguintes critérios:

- Gestação única;
- Feto vivo;
- Idade gestacional maior ou igual a 26 semanas e inferior a 34 semanas;

- Diagnóstico de insuficiência placentária (IP da AU acima do p95 para a idade gestacional);
- Morfologia fetal normal ao exame ultrassonográfico;
- Membranas ovulares íntegras;
- Gestantes que puderam ser submetidas à cCTG no máximo 48h antes do parto.

4.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas as pacientes que apresentaram algum dos critérios abaixo:

- Diagnóstico pós-natal de anomalia cromossômica ou estrutural;
- Diagnóstico de doença materna ou fetal de origem infecciosa que pudesse cursar com comprometimento cardíaco fetal;
- Impossibilidade de coleta do sangue de cordão no momento do parto.

4.2. COLETA DE DADOS

O protocolo da instituição inclui a avaliação ambulatorial rotineira da vitalidade fetal (CTG, PBF e Doppler de AU) em todas as pacientes em acompanhamento pré-natal com risco de insuficiência placentária, como a presença de comorbidades como a hipertensão arterial, diabetes pré-gestacional, colagenoses, trombofilias e cardiopatias, e nos fetos com peso estimado abaixo do p10 pelo ultrassom. Caso haja alteração no Doppler de AU, aumenta-se a frequência da avaliação para pelo menos duas vezes por semana e realiza-se a avaliação do perfil hemodinâmico fetal pelo Doppler da ACM e DV, e nos casos com DZ/DR, as pacientes são internadas para avaliação diária da vitalidade fetal.

Ainda, todas as pacientes internadas na enfermaria para controle clínico, realizam a avaliação da vitalidade fetal (CTG, PBF e Doppler) no ato da internação, e os exames são repetidos duas ou três vezes por semana, ou na presença de descompensação clínica materna. Na vigência de anormalidades na avaliação da vitalidade fetal, essa passa a ser realizada diariamente.

Dessa forma, nossa casuística consistiu de pacientes internadas com diagnóstico de insuficiência placentária provenientes do pré-natal de alto risco ou aquelas cujo diagnóstico fora realizado durante avaliação de rotina na internação. Em raras situações, as pacientes vieram referenciadas com o

diagnóstico de insuficiência placentária, sendo internadas após o encaminhamento.

Após a inclusão no estudo, a avaliação da vitalidade fetal foi realizada segundo a rotina da instituição, pela realização dos exames de CTG, PBF e dopplervelocimetria obstétrica. Para a análise deste estudo, utilizou-se o último exame de Doppler realizado antes do parto ou da corticoterapia, quando esta foi indicada. A cCTG foi realizada no dia da indicação da corticoterapia para maturação pulmonar ou no dia do parto.

A indicação da cesárea seguiu os protocolos da instituição, sendo indicado a corticoterapia antenatal na presença de oligoâmnio ou IPV-DV entre 1,0 e 1,5, com resolução da gestação após 48 horas. Nos casos de DR ou IPV-DV > 1,5, a resolução foi imediata. Em um caso, o parto foi indicado pela presença de insuficiência placentária em gestação de termo (37 semanas).

Após a explicação dos objetivos da presente investigação, foi solicitada a anuência formal pelo TCLE a todas as pacientes participantes **(ANEXO B)**. Os dados clínicos da gestação, parto e resultados perinatais foram anotados no dia do parto, ou extraídos dos prontuários médicos e do sistema informatizado da Clínica Obstétrica HCFMUSP.

4.3. AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL

4.3.1. Cardiotocografia computadorizada

O exame foi realizado com a paciente sentada com dorso inclinado. Para a obtenção e análise do traçado, foi utilizado o aparelho de cCTG da marca Sonicaid (*Sonicaid FetalCare System*, Oxford, Reino Unido). Foram utilizados dois transdutores posicionados sobre o abdome materno, um sobre o foco fetal (para a captação dos batimentos cardíacos fetais) e outro na região do fundo uterino (para captação das contrações uterinas), ambos fixados por cintas elásticas, de modo confortável. Para a marcação dos MF, a paciente recebeu o marcador de eventos, dispositivo manual acoplado ao cardiotocógrafo e foi orientada a acioná-lo sempre que percebesse a movimentação do feto. Todos os exames realizados tiveram duração de 30 minutos.

Foram analisados os seguintes parâmetros do exame:

- Movimentos fetais (MF/h);
- FCF basal (bpm);
- Acelerações da FCF de amplitude superior a 10 e inferior a 15 bpm (número);
- Acelerações da FCF de amplitude superior a 15 bpm (número);
- Episódios de alta variação (duração em minutos);
- Episódios de baixa variação (duração em minutos)
- Variação de curto prazo - STV (ms).

4.3.2. Avaliação hemodinâmica fetal (dopplervelocimetria)

A avaliação hemodinâmica fetal foi realizada de acordo com o padronizado pelo Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica, com a paciente em decúbito horizontal e dorso elevado, na ausência de movimentos corpóreos ou respiratórios fetais. Na técnica adotada para este exame, o cursor é posicionado no centro do vaso, de modo que o sinal obtido seja adequado, apresentando, no mínimo, de três a cinco ciclos cardíacos com FCF normal (120 a 160 bpm).

O estudo ultrassonográfico foi realizado utilizando-se aparelho de ultrassonografia equipado com dispositivo de Doppler pulsado (Doppler dúplex) e mapeamento colorido de fluxo, com transdutor setorial de 3,5 MHz, filtro de baixa frequência (25 Hz) e volume amostral de 2 a 5 mm. O ângulo de insonação utilizado foi sempre inferior a 30 graus. Foram realizadas avaliações da AU, ACM e DV.

4.3.2.1. Artéria umbilical

A dopplervelocimetria da AU foi realizada pela insonação do cordão umbilical próximo ao local de sua inserção na placenta. Para a obtenção dos índices dopplervelocimétricos foi utilizada a demarcação manual de um ciclo cardíaco e o equipamento realizou o cálculo do IP. Foi caracterizado como anormal o valor do IP da AU acima do percentil 95 para a idade gestacional⁸⁴. A ausência de fluxo diastólico final na dopplervelocimetria da AU caracterizou o diagnóstico de DZ. A ocorrência de fluxo diastólico reverso foi denominada DR. A Figura 2 representa um exemplo da dopplervelocimetria da AU com $IP > p95$.

Figura 2 - Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria da artéria umbilical com mensuração do índice de pulsatilidade

4.3.2.2. Artéria cerebral média

A avaliação dopplervelocimétrica da ACM foi realizada na porção inicial desse vaso, próximo ao polígono de Willis. Para a obtenção do sonograma, realizou-se corte transversal do cérebro fetal, na altura dos tálamos, e, em seguida, o transdutor foi deslocado caudalmente na direção da base do crânio, visualizando-se as asas do osso esfenoide. A ACM foi identificada com o dispositivo de mapeamento colorido de fluxo e foi realizada a insonação preferencialmente na janela anterior (têmporo-occipital), sendo então calculado o IP no sonograma obtido. Um exemplo do método descrito acima encontra-se representado pela Figura 3.

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria da artéria cerebral média com mensuração do índice de pulsatilidade

4.3.2.3. Ducto venoso

A análise do DV foi efetuada em corte ultrassonográfico transverso do abdome fetal, na altura da inserção do cordão umbilical. O sonograma característico foi obtido na porção inicial do ducto, onde ocorre o turbilhonamento do sangue, provocando efeito de mistura de cores (efeito *aliasing*). Após a obtenção de ondas uniformes, foi calculado o IPV a partir do contorno manual da onda. Na Figura 4 identifica-se a porção inicial do DV pelo efeito *aliasing* e o sonograma obtido.

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria do ducto venoso com efeito de mistura de cores - efeito *aliasing* - e mensuração do índice de pulsatilidade para veias

Todos os valores absolutos de IP e IPV foram convertidos em escores zeta. Trata-se de parâmetro estatístico que indica o número de desvios-padrão que o valor observado está em relação à média para a idade gestacional. A média de cada idade gestacional foi obtida nas curvas de normalidade de Baschat et al^{85,86}. Para o cálculo do escore zeta foi necessário aplicar a seguinte fórmula:

$$z = (x - \mu)/DP$$

z: escore zeta

x: valor absoluto de uma avaliação

μ : média para idade gestacional

DP: desvio padrão

4.4. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LESÃO CARDÍACA FETAL E GASOMETRIA ARTERIAL DE CORDÃO

As amostras de sangue de cordão umbilical foram coletadas no Centro Obstétrico, logo após o nascimento, pela técnica de duplo clampeamento do cordão, antes da dequitação. A mensuração do pH foi realizada em sangue da AU colhido imediatamente após o nascimento. Para a análise, foram obtidas amostras de aproximadamente 3mL de sangue em seringa previamente heparinizada, e encaminhadas imediatamente ao laboratório Central para a mensuração do pH (Radiometer ABL 5, Blood Gaz Analyzer, Diamond Diagnostics, MA, EUA). O valor de pH utilizado para caracterizar acidemia fetal foi $\text{pH} < 7,20$.

A dosagem bioquímica da cTnT foi realizada neste estudo com o sistema Elecsys 1010/2010 Troponin T STAT Immunoassay (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). A dosagem foi realizada em soro, proveniente de amostra de sangue de no mínimo 3mL coletada da veia do cordão umbilical, e o menor limite de detecção de 0,010 ng/mL. Foram considerados alterados valores maior ou igual a 0,09 ng/mL⁷⁷.

4.5. RESULTADOS NEONATAIS

Foram considerados para a análise os seguintes resultados neonatais:

1. Idade gestacional no nascimento: calculada com base na data da última menstruação, concordante com a datação pela ultrassonografia realizada no primeiro trimestre. Nos casos em que a data da última menstruação era incerta, a idade gestacional foi definida pela ultrassonografia;
2. Peso do RN (em gramas);
3. Gênero: masculino ou feminino;
4. Índices de Apgar de 1º, 5º e 10º minutos de vida: os índices abaixo de sete foram considerados anormais;
5. Necessidade de UTI neonatal;
6. Necessidade de intubação em sala de parto.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado com base no trabalho de Nomura et al²¹. Fixando um erro alfa de 0,05 (confiança de 95%), um erro beta de 0,20 e considerando-se que a proporção de fetos com lesão miocárdica no nascimento em gestações com insuficiência placentária é de 50%, foi calculado o tamanho amostral de 30 pacientes.

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo de médias, medianas e desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A comparação das médias nos grupos foi realizada utilizando-se o teste *t de Student* para amostras não-pareadas com distribuição normal, ou, quando a distribuição não foi normal, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney U. A comparação entre as proporções foi avaliada pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Foi realizada análise de correlação entre os parâmetros da cCTG e Doppler e os valores de pH e cTnT no nascimento, com o cálculo do coeficiente de Spearman (ρ). A análise multivariada pela regressão logística foi utilizada para identificar os fatores independentes associados ao dano cardíaco e à acidemia no nascimento. Foram incluídos na análise, todos os parâmetros de vitalidade fetal que apresentaram $P < 0,1$.

4.7. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Foram selecionadas 49 pacientes de acordo com os critérios de inclusão propostos. Em três casos não foi possível realizar a coleta do sangue para a gasometria arterial de cordão, e foram excluídos dessa análise (46 casos). Em 11 casos não foi possível obter o resultado da cTnT, totalizando 38 casos para a detecção da lesão miocárdica fetal.

A população estudada foi subdividida de acordo com a presença ou ausência de acidemia ($\text{pH} < 7,20$) e de lesão miocárdica fetal ($\text{cTnT} \geq 0,09$ ng/dL). Nas duas situações foram comparados grupo normal *versus* grupo anormal.

O fluxograma das pacientes incluídas no nosso estudo encontra-se abaixo (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma evidenciando a formação da população estudada

As características maternas encontram-se descritas na Tabela 1. A idade materna variou de 16 a 44 anos, com média de 28,3 anos e desvio padrão de 7,0 anos. Nota-se maior proporção de pacientes pardas e de nulíparas. A hipertensão arterial foi a doença mais prevalente na população estudada, observada em 81,6% das pacientes.

Tabela 1 - Caracterização das gestantes quanto à idade materna, cor, paridade e presença de doenças de base (n=49) - HCFMUSP - 2011 a 2012

Características	Resultado
Idade materna, anos, média (DP)	28,3 (7,0)
Cor, n (%)	
Parda	23 (46,9)
Branca	22 (44,9)
Preta	4 (8,2)
Paridade, n (%)	
0	28 (57,1)
1	12 (24,5)
2	6 (12,2)
3 ou +	3 (6,1)
Doença materna, n (%)	
Hipertensão arterial	
HAC	8 (16,3)
DHEG	20 (40,8)
HAC e DHEG superajuntada	12 (24,5)
Cardiopatía	7 (14,3)
Trombofilia	4 (8,2)
Colagenose	2 (4,1)

DP: desvio-padrão; n: número; HAC: hipertensão arterial crônica; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação

Todos os partos ocorreram pela operação cesariana. A idade gestacional de nascimento variou de 27,0 a 37,1 semanas de gestação. O peso de nascimento variou de 500g a 2540g. Das 46 pacientes nas quais foi possível a análise do pH no nascimento, 18 (39,1%) receberam corticoterapia para maturação pulmonar. Em 14 dos 38 casos (36,8%)

avaliados quanto à cTnT, foi realizado corticoterapia prévia ao nascimento.

Os dados relativos ao parto e aos RN encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados do parto e resultados perinatais (n=49) – HCFMUSP 2011 a 2012

Características	Resultado
Idade gestacional no parto, semanas, média (DP)	32,7 (3,4)
Peso do RN, g, média (DP)	1293 (522)
Gênero do RN, n (%)	
Masculino	27 (55,1)
Feminino	22 (44,9)
Apgar de 1º min < 7, n (%)	13 (26,5)
Apgar de 5º min < 7, n (%)	4 (8,2)
Apgar de 10º min < 7, n (%)	1 (2,0)
UTI neonatal, n (%)	30 (61,2)
IOT, n (%)	11 (22,4)
pH no nascimento, mediana (min ; max)*	7,22 (6,92 ; 7,35)
cTnT no nascimento, mediana (min ; max)**	0,082 (0,01 ; 0,47)
Corticoterapia antes do parto, n (%)	21 (42,9)

DP: desvio padrão; g: gramas; n: número; UTI: unidade de terapia intensiva; IOT: intubação orotraqueal; cTnT: Troponina T cardíaca

* Dados de 46 casos

** Dados de 38 casos

5. Resultados

Dentre as pacientes estudadas, 69,4% apresentavam diástole positiva, 14,3% DZ, e 16,3% DR. A distribuição das pacientes quanto ao grau de insuficiência placentária encontra-se no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição das pacientes de acordo com o Doppler de artéria umbilical em gestações com insuficiência placentária (n=49) – HCFMUSP 2011 a 2012

5.1. ACIDEMIA NO NASCIMENTO

Das 46 pacientes analisadas, 20 (43,5%) apresentaram acidemia no nascimento e 26 (56,5%) pH normal (Gráfico 2). No grupo com acidemia, a mediana do pH foi de 7,14 com mínimo de 6,92 e máximo de 7,19. No grupo com pH normal, a mediana foi de 7,26, mínimo de 7,21 e máximo de 7,35.

Gráfico 2 - Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$) em gestações com insuficiência placentária ($n=46$) - HCFMUSP 2011 a 2012

5.1.1. Dopplervelocimetria e pH no nascimento

Os grupos foram comparados de acordo com os exames de dopplervelocimetria, considerando os valores de IP/IPV e o escore zeta de IP/IPV. A presença de acidemia não apresentou associação com os resultados do Doppler da AU, ACM e DV. Os dados relativos à avaliação dopplervelocimétrica de acordo com a presença de acidemia encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição da população segundo os resultados de dopplervelocimetria e os valores de pH (<7,20 e ≥7,20) no nascimento em gestações com insuficiência placentária (n=46) – HCFMUSP - 2011 a 2012

Dopplervelocimetria	pH < 7,20 (n=20)		pH ≥ 7,20 (n=26)		P
Artéria Umbilical					
IP	1,9	(1,1 ; 8,8)	1,7	(1,2 ; 3,6)	0,223
IP escore zeta	6,2	(1,5 ; 45,6)	4,5	(1,3 ; 15,0)	0,138
Artéria cerebral média					
IP	1,2	(0,8 ; 1,7)	1,2	(0,7 ; 1,9)	0,825
IP escore zeta	-2,5	(-4,9 ; -0,3)	-2,2	(-5,7 ; -1,1)	0,319
Ducto venoso					
IPV	1,0	(0,3 ; 2,9)	0,7	(0,4 ; 1,2)	0,098
IPV escore zeta	2,4	(-3,1 ; 16,0)	-0,6	(-5,0 ; 3,8)	0,069

Dados expressos como mediana (mínimo ; máximo)

IP: índice de pulsatilidade; IPV: índice de pulsatilidade para veias.

5.1.2. Cardiotocografia computadorizada e pH no nascimento

Os dados referentes à avaliação da FCF pela cCTG de acordo com a presença ou não de acidemia encontram-se descritos na Tabela 4. Os fetos com acidemia apresentaram menor frequência de MF/h ($P=0,019$). Não foi observada diferença significativa entre os grupos de acordo com a FCF basal, número de acelerações transitórias, duração dos episódios de alta e baixa variação e STV.

Tabela 4- Distribuição da população segundo os resultados da cCTG e os valores de pH ($<7,20$ e $\geq 7,20$) no nascimento em gestações com insuficiência placentária ($n=46$) – HCFMUSP - 2011 a 2012

Parâmetro	pH $< 7,20$ (n=20)		pH $\geq 7,20$ (n=26)		P
FCF basal, bpm	138	(112 ; 159)	143	(127 ; 157)	0,078
MF por hora, n°	2,0	(0 ; 52)	15,0	(0 ; 55)	0,019
AT > 10 e < 15 bpm, n°	0	(0 ; 5)	0	(0 ; 5)	0,663
AT > 15 bpm, n°	0	(0 ; 6)	0	(0 ; 6)	0,615
Duração dos episódios de AV, min	0	(0 ; 19)	0	(0 ; 24)	0,192
Duração dos episódios de BV, min	14,5	(0 ; 30)	11,0	(0 ; 30)	0,476
Variação de curto prazo, ms	5,2	(2,6 ; 9,9)	5,7	(2,8 ; 8,8)	0,549

Dados expressos como mediana (mínimo ; máximo)

FCF: frequência cardíaca fetal, bpm: batimentos por minuto; MF: movimentos fetais, AT: aceleração transitória, AV: episódio de alta variação, min: minutos; BV: episódio de baixa variação; ms: milissegundos.

5.1.3. Correlação entre os parâmetros da vitalidade fetal e o pH no nascimento

Foi realizada análise de correlação entre os valores de pH no nascimento e os exames de vitalidade fetal que apresentaram $P < 0,1$. Observou-se correlação significativa e positiva entre o valor do pH no nascimento e a FCF basal ($\rho = 0,37$; $P = 0,011$) e o número de MF/h ($\rho = 0,35$; $P = 0,017$). Foi observada correlação significativa e negativa entre o pH de nascimento e o escore zeta do IPV-DV ($\rho = -0,31$; $P = 0,036$). Os respectivos índices de correlação de Spearman estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados da correlação entre o pH de nascimento e os parâmetros da cCTG e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária (n=46) - HCFMUSP- 2011 a 2012

Parâmetro	Coefficiente de Spearman (ρ)	P	IC 95% p/ ρ
FCF basal	0,37	0,011	0,090 a 0,597
MF/h	0,35	0,017	-0,582 a -0,067
IPV-DV (escore zeta)	- 0,31	0,036	-0,550 a -0,021

IC: intervalo de confiança; FCF: frequência cardíaca fetal; MF/h : movimentos fetais por hora; IPV-DV: índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso

5.1.4. Análise multivariada para predição de acidemia no nascimento

Foi realizada análise de regressão logística utilizando-se o pH<7,20 como variável dependente e as seguintes variáveis independentes: FCF basal, MF/h e escore zeta do IPV-DV. A análise de regressão logística com seleção pelo método *Stepwise* identificou o escore zeta do IPV-DV (P=0,023) e a FCF basal (P=0,040) como variáveis independentes preditoras de acidemia no nascimento (Tabela 6). O escore zeta do IPV do DV foi associado a risco aumentado de acidemia (OR 1,43), enquanto a FCF basal elevada apresenta discreta redução no risco (OR 0,92).

Tabela 6 - Variáveis independentes identificadas no modelo de regressão logística dos fatores associados com a acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP - 2011 a 2012

Variável	OR	IC 95%	Coeficiente	Erro Padrão	P
IPV - DV (escore zeta)	1,426	1,050 to 1,938	0,355	0,156	0,023
FCF	0,923	0,856 to 0,996	-0,080	0,039	0,040
Constante	-	-	10,737		

IPV-DV: índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso; OR: *Odds Ratio*; IC: intervalo de confiança; FCF: frequência cardíaca fetal

5.2. LESÃO MIOCÁRDICA FETAL

Dentre as pacientes analisadas, 23 (60,5%) apresentaram $cTnT < 0,09$ ng/dL e 15 (39,5%) resultado maior ou igual a 0,09 ng/dL, correspondendo aos casos com lesão miocárdica fetal (Gráfico 3).

No grupo com $cTnT$ normal, a mediana foi de 0,06 com mínima de 0,01 e máxima de 0,089. No grupo com $cTnT$ alterada, a mediana foi de 0,15 com mínima de 0,10 e máxima de 0,47.

Gráfico 3- Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de lesão miocárdica fetal ($cTnT \geq 0,09$ ng/ml) em gestações com insuficiência placentária (n=38) - HCFMUSP 2011 a 2012

5.2.1. Dopplervelocimetria e Troponina T cardíaca no nascimento

Os grupos foram comparados de acordo com os resultados da dopplervelocimetria, pelos valores de IP/IPV e escore zeta do IP/IPV. A presença de lesão miocárdica no nascimento apresentou relação significativa com a dopplervelocimetria de AU, avaliada tanto pelo IP ($P=0,002$) quanto pelo seu escore zeta ($P=0,003$). Da mesma forma, a elevação da cTnT apresentou relação significativa com o IPV-DV ($P=0,012$) e com o escore zeta do IPV-DV ($P=0,007$). Não foi observada associação entre o Doppler da ACM e a lesão miocárdica no nascimento. Os dados relativos à avaliação dopplervelocimétrica de acordo com a presença de lesão miocárdica encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos resultados da dopplervelocimetria segundo os resultados da cTnT normal ($<0,09$ ng/ml) e anormal ($\geq 0,09$ ng/ml) no nascimento em gestações com insuficiência placentária ($n=38$) – HCFMUSP 2011 a 2012

Dopplervelocimetria	cTnT ≥ 0,09 (n=15)		cTnT < 0,09 (n=23)		P
Artéria Umbilical					
IP	2,5	(1,5 ; 7,0)	1,6	(1,2 ; 3,6)	0,002
IP escore zeta	8,8	(2,5 ; 45,6)	4,0	(2,1 ; 15,7)	0,003
Artéria Cerebral Média					
IP	1,1	(0,8 ; 1,4)	1,3	(0,8 ; 1,9)	0,332
IP escore zeta	-2,6	(-4,2 ; -1,3)	-2,0	(-4,9 ; -0,3)	0,355
Ducto venoso					
IPV	1,05	(0,5 ; 2,9)	0,6	(0,3 ; 2,2)	0,012
IPV escore zeta	2,6	(-1,8 ; 16,0)	-1,4	(-5,0 ; 10,5)	0,007

Dados expressos como mediana (mínimo ; máximo)

cTnT: Troponina T cardíaca; IP: índice de pulsatilidade; IPV: índice de pulsatilidade para veias.

5.2.2. Cardiotocografia computadorizada e Troponina T cardíaca no nascimento

Dentre os parâmetros da FCF avaliados pela cCTG, foi observada relação estatisticamente significativa entre a presença de lesão miocárdica no nascimento e a FCF basal ($P=0,033$), número de acelerações entre 10-15 bpm ($P=0,013$), duração dos episódios de baixa variação ($P=0,038$) e a STV ($P=0,003$). Os dados referentes à avaliação cardiotocográfica de acordo com a presença ou ausência de lesão miocárdica encontram-se descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição dos resultados dos parâmetros da cCTG segundo os resultados da cTnT normal ($<0,09$ ng/ml) e anormal ($\geq 0,09$ ng/ml) no nascimento em gestações com insuficiência placentária ($n=38$) – HCFMUSP -2011 a 2012

Parâmetro	cTnT $\geq 0,09$ (n=15)		cTnT $< 0,09$ (n=23)		P
FCF basal, bpm	146	(125 ; 159)	139	(112 ; 154)	0,033
MF por hora, n°	5	(0 ; 18)	14	(0 ; 55)	0,082
AT > 10 e < 15 bpm, n°	0	(0 ; 1)	1	(0 ; 5)	0,013
AT > 15 bpm, n°	0	(0 ; 1)	0	(0 ; 5)	0,106
Duração dos episódios de AV, min	0	(0 ; 5)	0	(0 ; 24)	0,208
Duração dos episódios de BV, min	21	(0 ; 30)	10	(0 ; 30)	0,038
Variação de curto prazo, ms	3,7	(2,0 ; 8,7)	6,1	(3,6 ; 9,9)	0,003

Dados expressos como mediana (mínimo ; máximo)

cCTG: cardiotocografia computadorizada; cTnT: Troponina T cardíaca; FCF: frequência cardíaca fetal, bpm: batimentos por minuto; MF: movimentos fetais, AT: acelerações transitórias, AV: alta variação, min: minutos; BV: baixa variação; ms: milissegundos.

5.2.3. Correlação entre os parâmetros da vitalidade fetal e a Troponina T cardíaca no nascimento

Foi realizada análise de correlação entre os valores de cTnT no nascimento e os exames de vitalidade fetal que apresentaram $P < 0,1$. Observou-se correlação significativa e positiva entre o valor da cTnT no nascimento e a FCF basal ($P = 0,042$), e correlação significativa e negativa entre a cTnT e a STV ($P = 0,021$). Os respectivos índices de correlação de Spearman estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados da correlação entre o valor da cTnT no nascimento e os parâmetros da cCTG e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária (n=38) - HCFMUSP- 2011 a 2012

Parâmetro	Coefficiente de Spearman (rho)	P	IC 95% p/ rho
FCF basal	0,33	0,042	0,013 a 0,588
AT > 10 e < 15 bpm	-0,27	0,107	-0,539 a 0,059
Duração dos episódios de BV	0,27	0,098	-0,052 a 0,544
STV	-0,37	0,021	-0,619 a -0,061

IC: intervalo de confiança; FCF: frequência cardíaca fetal; AT: acelerações transitórias; BV: baixa variação; STV: variação de curto prazo

No gráfico 4 encontra-se representada a correlação entre os valores da cTnT e STV dada pela equação de regressão $\log(cTnT) = -0,809 - 0,057 \times STV$ ($P < 0,001$).

Gráfico 4 - Gráfico de dispersão dos valores de cTnT segundo os valores da variação de curto prazo (STV) da frequência cardíaca fetal analisada pela cardiotocografia computadorizada em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2011 a 2012

5.2.4. Análise multivariada para predição de lesão miocárdica fetal

Foi realizada análise de regressão logística utilizando-se cTnT $\geq$ 0,09 ng/ml como variável dependente e foram incluídas no modelo as seguintes variáveis independentes: FCF basal, IP-AU, MF/h, IPV-DV, acelerações transitórias entre 10-15 bpm, e a STV. A análise de regressão logística com seleção pelo método *Stepwise* identificou a STV como única variável independente preditora da lesão miocárdica no nascimento ($P=0,010$), sendo que valores maiores de STV apresentam efeito protetor para lesão miocárdica ($OR=0,53$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Variável independente identificada no modelo de regressão logística dos fatores associados com a lesão miocárdica no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP - 2011 a 2012

Variável	OR	IC 95%	Coeficiente	Erro Padrão	P
STV	0,528	0,324 a 0,860	-0,639	0,249	0,010
Constante	-	-	2,926	-	-

STV: variação de curto prazo; OR: *Odds Ratio*; IC: intervalo de confiança

O modelo de regressão logística foi avaliado pela análise da curva ROC (Figura 6) e a área sob a curva para a predição de $cTnT \geq 0,09$ ng/ml no nascimento foi de 0,786 (IC 95%: 0,622-0,902). A fim de maximizar a soma de valores positivos e negativos de predição, o ponto de corte da STV para a predição de lesão miocárdica foi de 4,3 ms, com sensibilidade de 66,7% e especificidade de 91,3%.

Figura 6 - Curva ROC da variação de curto prazo (*short-term variation* - STV) para predição de lesão miocárdica fetal pela Troponina T cardíaca no nascimento ($cTnT \geq 0,09$ ng/mL) em gestações com insuficiência placentária

* (_____) Curva ROC

** (-----) IC 95% para a predição de $cTnT \geq 0,09$ ng/ml

6. Discussão

O prognóstico das gestações de alto risco tem melhorado sensivelmente a partir do melhor controle clínico materno associado ao maior conhecimento dos métodos de avaliação do bem-estar fetal. A avaliação da vitalidade fetal visa a detecção precoce de danos ao conceito, evitando sequelas graves como as lesões neurológicas associadas à hipoxia e acidemia, bem como a ocorrência de óbito intrauterino¹².

O estudo da fisiopatologia e dos mecanismos compensatórios fetais frente à hipoxia é tema de extrema importância na obstetrícia atual. O uso de métodos propedêuticos como a CTG e o Doppler possibilitam o reconhecimento dos sinais fetais em face à asfixia crônica e aguda, permitindo o planejamento apropriado das condutas durante o seguimento das gestações com insuficiência placentária.

Não existe, na atualidade, nenhuma intervenção terapêutica capaz de reverter o curso progressivo da insuficiência placentária, e o momento da intervenção é o ponto crucial na assistência dessas gestantes. A quantificação anteparto dos riscos fetais associados à acidemia, contrapondo-se às adversidades da prematuridade, é condição fundamental para a decisão do melhor momento do parto dos fetos com RCF.

Visando limitar os danos associados à hipoxia, uma conduta razoável é permitir a manutenção da gestação até o ponto anterior à lesão de órgãos fetais. Não há consenso na literatura sobre o melhor critério para definição de lesão, variando desde critérios clínicos observacionais a parâmetros laboratoriais e de imagem. Nesse estudo, foram utilizados como indicativos de lesão, a ocorrência de acidemia e de dano miocárdico, observado pela elevação da cTnT.

A cTnT é um marcador altamente específico de lesão miocárdica, sendo utilizada para o diagnóstico e o prognóstico do IAM em adultos³⁹. A cTnT tem sido apontada como o melhor marcador de isquemia e necrose miocárdica, devido à sua especificidade ao tecido cardíaco e pela sua grande janela de detecção após o evento cardiovascular⁸¹.

O dano cardíaco fetal ocorrido durante a gestação ou o parto também pode ser demonstrado pela elevação da cTnT sérica, que por sua vez, correlaciona-se com o grau de asfixia intraútero. Infelizmente, não há valores de referência para a cTnT em RN prematuros, e a opção foi a utilizar o percentil 99 para 37 semanas da curva de referência descrita por Kocilowsky et al.⁷⁷, que representa um valor elevado mesmo para RN com alterações cardíacas estruturais.

Neste estudo, todas as pacientes foram submetidas à cesárea na ausência de trabalho de parto. Sabe-se que o parto vaginal provoca maior sobrecarga ao coração fetal, com elevação de enzimas como a creatinofosfoquinase e a cTnT⁷⁷. Dessa forma, a inexistência de casos

submetidos a parto normal evitou a interferência de eventos associados ao tipo de parto.

Da mesma forma, visando reduzir os vieses, optou-se por utilizar os exames realizados previamente à corticoterapia, quando esta fora indicada. O uso de corticoterapia materna encontra-se associado a alterações transitórias no Doppler e na CTG, principalmente devido ao efeito vasodilatador e à ação nos receptores do SNC mediadores da atividade fetal e da variação da FCF⁸⁷⁻⁸⁹. Frusca et al.⁸⁸, observam redução da STV e dos episódios de alta variação após a realização de ciclo de betametasona para maturação pulmonar. Essas alterações são observadas principalmente nas 48 horas que sucedem a corticoterapia, retornando aos níveis basais entre 4 a 7 dias⁸⁷.

O presente trabalho buscou identificar o melhor método propedêutico para o diagnóstico de dano cardíaco fetal na vigência de insuficiência placentária, identificado pela elevação da cTnT no sangue de cordão umbilical. Este estudo confirma a hipótese de que nos fetos com insuficiência placentária grave, a presença de traçado anormal da FCF, evidenciada principalmente pela redução da STV, é um indicador de lesão miocárdica no nascimento. Em publicação recente, Shiva et al.⁹⁰, observam que a presença de traçado anormal da cCTG durante o trabalho de parto (bradicardia ou desacelerações tardias), apresenta relação com os valores de cTnT no cordão umbilical. Até o fechamento deste estudo, não foi

encontrada nenhuma outra publicação relacionando os padrões da cCTG anteparto com a presença de lesão miocárdica no nascimento.

No presente estudo, o melhor ponto de corte para a predição de lesão miocárdica foi de $STV \leq 4,3$ ms. O valor encontrado é inferior ao descrito por outros autores na associação com a acidemia. Esse achado corrobora a hipótese de Crispi et al.⁹¹ de que a elevação dos marcadores bioquímicos de lesão cardíaca, como a cTnT, ocorre apenas nos casos com maior comprometimento fetal. Não há na literatura nenhum trabalho que correlacione o valor da STV com a cTnT no nascimento.

O curso natural da insuficiência placentária é caracterizado pela deterioração fetal progressiva, observada pelas alterações sequenciais do PBF, Doppler e CTG^{15,92}. No presente estudo, observamos que a lesão miocárdica fetal está relacionada com a gravidade do comprometimento do produto conceptual, demonstrada pela associação entre a cTnT no nascimento e a dopplervelocimetria da AU e DV. Estes resultados estão em acordo com outros autores que demonstram elevação dos níveis de cTnT na presença de DZ ou DR e na vigência de alteração no sistema venoso fetal^{19,20,21}.

A análise do pH arterial do cordão umbilical é considerada o padrão-ouro na avaliação da condição bioquímica fetal e neonatal, sendo indicador mais preciso de asfixia intraparto do que os escores de Apgar⁹³. Não há consenso na literatura sobre o valor de pH a ser utilizado para definição de acidemia, o que dificulta a comparação entre os estudos. Neste trabalho, foi

caracterizado como acidemia no nascimento o valor de $\text{pH} < 7,20$, que corresponde a dois desvios-padrão abaixo da média em RN submetidos a cesárea na ausência de trabalho de parto⁵⁵. O uso desse valor justifica-se ainda pelo fato de que os estudos que avaliam os resultados a longo prazo dos fetos com RCF foram realizados com esse ponto de corte^{12,55}.

Assim, como outros autores, este estudo não observou associação entre a presença de centralização fetal e a ocorrência de acidemia ou de lesão miocárdica. Esse resultado já era esperado, dado que a centralização fetal é mecanismo de adaptação que se inicia precocemente durante a instalação da insuficiência placentária, não sendo bom indicador do comprometimento hemodinâmico intraútero⁶².

Ao contrário de outros autores^{33,34,37}, este estudo não observou relação entre a STV e a presença de acidemia no nascimento. Esse resultado pode estar associado à gravidade dos casos estudados e ao fato de que a indicação do parto foi baseada principalmente na falência hemodinâmica detectada pela alteração no IPV-DV, possivelmente, antes que a STV estivesse alterada.

Assim como Anceschi et al.⁶⁴, os resultados da presente pesquisa demonstraram associação entre o número de MF/h e a presença de acidemia no nascimento. Trata-se de parâmetro simples, avaliado através da percepção materna que pode ser utilizado como propedêutica inicial nos fetos com insuficiência placentária.

O presente estudo identificou correlação positiva entre a FCF basal e o pH no nascimento, provavelmente decorrente da gravidade do grupo estudado. Nijhuis et al.⁹⁴, observam que nos fetos com crescimento restrito, a variabilidade da FCF diminui de acordo com o comprometimento fetal, enquanto a FCF basal aumenta (correlação negativa). Com a evolução da hipoxemia, acentua-se ainda mais a redução da variabilidade da FCF, não sendo acompanhada por aumento na FCF basal, que pode retornar aos valores normais. Nessas circunstâncias, os autores sugerem a existência de correlação positiva entre a FCF basal e sua variabilidade.

A falência hemodinâmica fetal é clinicamente reconhecida pela alteração do sistema venoso, que pode refletir o aumento da pressão no átrio direito e a diminuição da força de contração do coração durante os estágios terminais da desnutrição fetal. Assim como outros autores^{18,22-24}, este estudo identificou o escore zeta do IPV-DV como o melhor parâmetro para a predição da acidemia. Dessa forma, os resultados demonstram que o IPV-DV apresenta associação tanto com a elevação da cTnT, quanto com o pH no nascimento. Assim, temos que a alteração no sistema venoso fetal é sinal de gravidade nos fetos com insuficiência placentária, podendo ser indicador da falência iminente de múltiplos órgãos.

Durante a progressão da insuficiência placentária, a STV e o DV são os últimos parâmetros a apresentar alteração, com padrão de evolução concomitante 'em espelho'^{22,30,62}. Hecher et al.³⁰ observam que ao contrário de outros parâmetros como o IP da AU e da ACM, o IPV-DV e a STV

alteram apenas alguns dias antes do nascimento, sugerindo que esses parâmetros sejam reflexo de processos agudos na progressão da doença.

Serra et al.³⁵, observam que a STV apresenta acurácia semelhante à observada com a avaliação do sistema venoso pelo estudo das veias precordiais (veia cava inferior, DV e veia umbilical)³⁵. Uma vez que a avaliação do sistema venoso depende da habilidade do operador, e que a STV é um reflexo das alterações tardias concomitantes ao DV, a análise dos parâmetros da FCF por sistemas computadorizados parece ser opção mais simples e de maior aplicabilidade para a predição de lesão cardíaca fetal

Estudos epidemiológicos^{5,6} sugerem que o crescimento fetal restrito pode estar relacionado à reprogramação e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares em adultos. A remodelação cardíaca observada em fetos com RCF persiste durante a infância e tem sido apontada como a principal causa para a elevada morbidade e mortalidade cardiovascular observada nesses indivíduos.

As adaptações observadas nos fetos com crescimento restrito⁴² produzem efeitos sobre a tolerância do miocárdio à hipoxemia⁴³ prejudicando a recuperação da pressão ventricular esquerda pós-isquêmica em descendentes do sexo masculino⁴⁴. Estudos em modelos animais demonstram maiores taxas de apoptose dos cardiomiócitos em animais submetidos a hipoxia crônica⁴⁵, com maior desenvolvimento de doenças cardíacas a partir da redução da tolerância a eventos isquêmicos⁴⁶.

Assim como ocorre no ambiente intrauterino, o mecanismo intrincado no controle do sistema cardiovascular depende basicamente do SNA mediado pelas vias simpática e parassimpática. Galland et al.⁴⁷ observam que crianças entre um e três meses de idade com história de RCF exibem menor maturidade autonômica em relação a seus pares com peso adequado ao nascer. Em fetos com RCF, a perda do mecanismo de controle cardiovascular persiste após o nascimento e provoca alterações na pressão arterial e flutuação na frequência cardíaca, que pode ser a base de diversas doenças metabólicas e cardiovasculares⁹⁵.

A avaliação adequada da FCF e das alterações hemodinâmicas fetais na vigência de insuficiência placentária, possibilita melhor compreensão dos mecanismos associados à programação fetal e à predisposição de doenças cardiovasculares^{5,91}. Dessa forma, o seguimento adequado dos fetos com RCF visando preservar a função miocárdica é essencial, e nesse contexto, a cCTG possui papel importante na avaliação do comprometimento cardíaco fetal.

Este estudo é limitado pelo pequeno número e elevada gravidade dos casos estudados. São necessários estudos prospectivos que possibilitem a investigação do valor preditivo dos padrões da FCF no diagnóstico de lesão miocárdica. Ainda, o seguimento a longo prazo dos RN e crianças com história de RCF pode esclarecer as implicações clínicas desses achados.

Os resultados desta investigação sugerem que a avaliação da FCF pela cCTG é importante na propedêutica do bem-estar fetal nas gestações

com insuficiência placentária. A STV é parâmetro simples e objetivo, que pode ser utilizado como adjuvante na predição de lesão miocárdica fetal em gestações com insuficiência placentária. Os resultados aqui apresentados sugerem que os parâmetros da vitalidade, quando usados isoladamente, não são suficientemente precisos para predizer plenamente o estado fetal. A combinação de várias modalidades de vigilância, como a cCTG e o Doppler venoso, associados aos dados clínicos maternos, parece ser o mais adequado para avaliação desse grupo de pacientes. Estudos prospectivos maiores são necessários para validar a utilização do cCTG na insuficiência placentária de início precoce.

7. Conclusões

O presente estudo, que analisou os parâmetros da FCF pela cCTG e o Doppler em gestações com insuficiência placentária, permitiu concluir que:

- O escore zeta do IPV do DV e a FCF basal analisada pela cCTG são as variáveis independentes associadas com a acidemia no nascimento;
- O valor da STV avaliada pela cCTG é a variável independente associada com a lesão miocárdica fetal;
- O melhor ponto de corte para predição de lesão miocárdica fetal é o valor da STV $\leq 4,3$ ms.

8. Anexos

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0192/11**, intitulado: **"CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA E DANO CARDÍACO FETAL EM GESTAÇÕES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA"**, apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Roseli Mieke Yamamoto Nomura**

Pesquisador (a) Executante: **Mariane de Fatima Yukie Maeda**

CAPPesq, 08 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOC. DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐ DATA
NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:BAIRRO: CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOC. DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐ DATA
NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:BAIRRO: CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **CARDIOTOCOGRAFIA
COMPUTADORIZADA E DOPPLERVELOCIMETRIA EM GESTAÇÕES COM
INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA: ASSOCIAÇÃO COM A LESÃO MIOCÁRDICA
FETAL E COM A ACIDEMIA NO NASCIMENTO.**

PESQUISADOR :Roseli Mieko Yamamoto Nomura.....

CARGO/FUNÇÃO:Médica..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ...
CRMSP 59.590....

UNIDADE DO HCFMUSP:Divisão de Clínica Obstétrica.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :2 anos.....

1 – Estamos convidando-a para participar desta pesquisa que está sendo realizada com o objetivo de estudar os batimentos cardíacos do seu bebê pela análise da frequência cardíaca de seu feto no exame de cardiotocografia computadorizada e os exames da circulação do feto (hemodinâmica fetal). Estes exames serão realizados antes do nascimento do seu bebê e depois vamos comparar com os resultados de exame de sangue colhido, após o parto, no cordão umbilical que fica junto da placenta. Este exame da frequência cardíaca do feto para saber se ele está tendo alterações decorrentes de problemas na placenta que provoquem dificuldades na sua oxigenação (hipoxia). Estamos estudando esses exames com o objetivo de verificar se as alterações nos batimentos cardíacos do feto podem estar associados com alterações no coração, por meio de exames laboratoriais realizados no sangue do cordão umbilical após o nascimento.

2 – Geralmente, as grávidas de alto risco realizam estes exames para verificar o bem estar do bebê. Na cardiotocografia colocamos dois transdutores que são fixados com cintas elásticas e vamos ouvir as batidas do coração do bebê e isso ficará registrado num traçado em papel. O exame da circulação do feto será realizado com equipamento de ultrassonografia em seguida para avaliar as atividades do bebê. Os laudos dos exames serão ficarão guardados no seu prontuário.

3 – A avaliação do feto irá demorar cerca de uma hora, período em que você será submetida ao exame de Doppler e depois fará o exame de cardiotocografia acomodada em uma poltrona.

4 – Durante o exame os batimentos do coração do bebê serão ouvidos durante todo o período e caso ele se movimente, os transdutores e as cintas serão reajustadas para melhor ouvir o bebê.

5 – Esses exames não prejudicarão você ou seu bebê, não são invasivos e, como benefício, alterações fetais poderão ser detectadas. Caso seja identificado algum problema, providenciaremos o seguimento adequado para o caso.

6 – Você pode, a qualquer momento, solicitar esclarecimentos dos exames ou desistir da realização do exame, e isso não trará nenhum problema para o seu atendimento;

7 – Em qualquer momento, você pode ter os resultados dos exames feitos nesta pesquisa e resolver qualquer dúvida sobre o tipo do exame, riscos para você ou seu bebê e vantagens dos exames. Qualquer dúvida você poderá entrar em contato com a investigadora principal: Dra ROSELI M. Y. NOMURA, que pode ser encontrada no endereço Av Enéas de Carvalho Aguiar 255, 10º andar, sala 10.037, Clínica Obstétrica, TELS: 99937-3001, 3069-6209 para esclarecimento. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Você pode, também, desistir a qualquer momento de seu consentimento sem prejudicar seu atendimento neste hospital. Qualquer problema ou anormalidade, seu pré-natal será direcionado para setor especializado, neste mesmo hospital.

09 – Todos os seus dados e exames serão guardados em segredo, e seu nome não aparecerá em nenhum resultado nesta pesquisa.

10 – Qualquer resultado que você desejar saber sobre a pesquisa, será informado;

11 – Não há custeio de despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas e não há pagamento relacionado à sua participação.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, devidamente comprovados, poderão ser solicitadas as medidas legalmente estabelecidas.

13 - Os pesquisadores comprometem-se a utilizar os dados e o material coletado nesta pesquisa somente para os fins aqui estabelecidos.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA E DOPPLERVELOCIMETRIA EM GESTAÇÕES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA: ASSOCIAÇÃO COM A LESÃO MIOCÁRDICA FETAL E COM A ACIDEMIA NO NASCIMENTO.**” Eu discuti com os pesquisadores da equipe sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9. Referências

1. Vinkesteyn AS, Struijk PC, Ursem NT, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal heart rate and umbilical artery flow velocity variability in intrauterine growth restriction: a matched controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):461-5
2. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynecol India.* 2011;61(5):505-11
3. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):254.e1-8.
4. Barker DJ, Winter P, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 2(8663):577-80.
5. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298(6673):564-7.
6. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311(6998):171-4.

7. Leon DA, Lithell HO, Vâgero D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*. 1998;317(7153):241-5.
8. Villas-Bôas JM, Maestá I, Consonni M. Mecanismo de centralização: da insuficiência placentária à adaptação circulatória fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(7):366-71.
9. Ebrashy A, Azmy O, Ibrahim M, Waly M, Edris A. Middle cerebral/umbilical artery resistance index ratio as sensitive parameter for fetal well-being and neonatal outcome in patients with preeclampsia: case control study. *Croat Med J*. 2005;46(5):821-5.
10. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):539-47.
11. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(2):126-36.
12. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):750-6.
13. Picconi JL, Hanif F, Drennan K, Mari G. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses. *Am J Perinatol*. 2008;25(4):199-203.

14. Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;108(6):956-69.
15. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):160-7.
16. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(1):71-6.
17. 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*. 2000;16(5):407-13.
18. Baschat AA, Güclü S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(1):277-84.
19. Mäkitallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):726-31.
20. Mäkitallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation*. 2002;105(17):2058-63

21. Nomura RM, Cabar FR, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiac troponin T as a biochemical marker of cardiac dysfunction and ductus venosus Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):33-6.
22. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-25.
23. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1042-8.
24. Ortigosa C, Nomura RM, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal venous Doppler in pregnancies with placental dysfunction and correlation with pH at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2620-4
25. 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;81(9):860-6.
26. Martin CB Jr. Electronic fetal monitoring: a brief summary of its development, problems and prospects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(2):133-40.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.

28. Behle I, Zugaib M. Cardiotocografia anteparto de repouso. I - Considerações sobre conceito, metodologia e interpretação. Proposição de índice cardiotocométrico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1981;3(2):72-85
29. Murotsuki J, Bocking AD, Gagnon R. Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sheep induced by chronic fetal placental embolization. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):282-90.
30. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
31. Todros T, Preve CU, Plazzotta C, Biolcati M, Lombardo P. Fetal heart rate tracings: observers versus computer assessment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68(1-2):83-6.
32. Bracero LA, Morgan S, Byrne DW. Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5Pt1):1254-8.
33. Anceschi MM, Piazzze JJ, Ruozzi-Berretta A, Cosmi E, Cerekja A, Maranghi L, et al. Validity of short term variation (STV) in detection of fetal acidemia. *J Perinat Med.* 2003;31(3):231-6
34. Garcia GS, Mariani Neto C, Araujo Júnior E, Garcia RL, Nardozza LM, Moron AF. Fetal acidemia prediction through short-term variation assessed by antepartum computerized cardiotocography in pregnant women with hypertension syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 278(2):125-8

35. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG*. 2008;115(9):1101-7.
36. Galazios G, Tripsianis G, Tsikouras P, Koutlaki N, Liberis V. Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):229-33.
37. Anceschi MM, Ruozzi-Berretta A, Piazzze JJ, Cosmi E, Cerekja A, Meloni P, et al. Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;86(3):365-70.
38. Mälikallio K, Räsänen J, Mälikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):48-54.
39. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335(18):1333-41
40. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC. Multicentre Evaluation Of Routine Immunoassay Of Troponin T Study. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart*. 2003;89(3):280-6

41. Iacovidou N, Boutsikou M, Gourgiotis D, Briana DD, Baka S, Vrila VM, et al. Perinatal changes of cardiac troponin-I in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:53921.
42. Netuka I, Szarszoi O, Maly J, Besik J, Neckar J, Kolar F, et al. Effect of perinatal hypoxia on cardiac tolerance to acute ischemia in adult male and female rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(8):714-9.
43. Rueda-Clausen CF, Morton JS, Lopaschuk GD, Davidge ST. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2011;90(2):285-94.
44. Elmes MJ, Gardner DS, Langley-Evans SC. Fetal exposure to a maternal low-protein diet is associated with altered left ventricular pressure response to ischemia-reperfusion injury. *Br J Nutrition.* 2007;98(1):93-100.
45. Bae S, Xiao Y, Li G, Casiano C, Zhang L. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(3):H983-90.
46. Li G, Xiao Y, Estrella J, Ducsay C, Gilbert R, Zhang L. Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(5):265-74.
47. Galland BC, Taylor BJ, Bolton DP, Sayers RM. Heart rate variability and cardiac reflexes in small for gestational age infants. *J Appl Physiol.* 2006; 100(3):933-9.

48. Romano M, Bracale M, Cesarelli M, Campanile M, Bifulco P, De Falco M, et al. Antepartum cardiotocography: a study of fetal reactivity in frequency domain. *Comput Biol Med.* 2006;36(6):619-33
49. Bailey RE. Intrapartum fetal monitoring. *Am Fam Physician.* 2009. 80(12):1388-96.
50. Chen HY, Chauhan SP, Ananth CV, Vintzileos AM, Abuhamad AZ. Electronic fetal heart rate monitoring and its relationship to neonatal and infant mortality in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):491.e1-10
51. Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. System 8000: Computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med.* 1991;19(1-2):47-51
52. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. *J Perinat Med.* 1996;24(1):25-36.
53. Pardey J, Moulden M, Redman CWG. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5):1095-1103.
54. Nomura RMY. Cardiotocografia computadorizada em gestações com diabetes melito pré-gestacional: correlação com recém-nascidos grandes para idade gestacional e com acidemia no nascimento. Dissertação (livre docência). São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
55. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):969-74.

56. Visser GH, Dawes GS, Redman CW. Numerical analysis of the normal human antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:792-802.
57. Dawes GS, Houghton CR, Redman CW, Visser GH. Pattern of the normal human fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982;89(4):276-84.
58. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. The advantages of computerized fetal heart rate analysis. *J Perinat Med*. 1991;19(1-2):39-45.
59. Zugaib M. Contribuição ao estudo do controle autonômico das funções cardiovasculares fetais e neonatais. Dissertação (mestrado). São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1980.
60. Gagnon R, Campbell K, Hunse C, Patrick J. Patterns of human fetal heart rate accelerations from 26 weeks to term. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157(3):743-8.
61. Gagnon R, Johnston L, Murotsuki J. Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):63-72.
62. Soncini E, Ronzoni E, Macovei D, Grignaffini A. Integrated monitoring of fetal growth restriction by computerized cardiotocography and Doppler flow velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 128(1-2):222-30.
63. Bennet L, Gunn AJ. The fetal heart rate response to hypoxia: insights from animal models. *Clin Perinatol*. 2009;36(3):655-72.

64. Anceschi MM, Piazzze JJ, Vozzi G, Ruozi Berretta A, Figliolini C, Vigna R, et al. Antepartum computerized CTG and neonatal acid-base status at birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65(3):267-72.
65. Strachan BK, Sahota DS, van Wijngaarden WJ, James DK, Chang AM. Computerised analysis of the fetal heart rate and relation to acidaemia at delivery. *BJOG.* 2001;108(8):848-52
66. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):877-87.
67. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):845-55
68. Ozyüncü O, Saygan-Karamürsel B, Armangil D, Onderoğlu LS, Yiğit S, Velipaşaoğlu M, et al. Fetal arterial and venous Doppler in growth restricted fetuses for the prediction of perinatal complications. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):384-92.
69. Maeda Mde F, Nomura RM, Niigaki JI, Miyadahira S, Zugaib M. Relação cerebroplacentária e acidemia ao nascimento em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34^a semana de gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(10):510-5.
70. Babovic I, Plesinac S. Doppler examination in the evaluation of outcomes in pregnancies complicated by gestational hypertension and fetal intrauterine growth retardation--is it enough? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(2):222-4.

71. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):10-5.
72. Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CG, Barbosa MM, Torloni MR, Vasques FA. Ductus venosus Doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth: which is the best parameter? *Prenat Diagn.* 2005;25(13):1212-6.
73. Hung JH, Fu CY, Hung J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict acidemic growth-restricted neonates. *J Ultrasound Med.* 2006;25(8):957-62.
74. Adamcová M, Pelouch V. Isoforms of troponin in normal and diseased myocardium. *Physiol Res.* 1999;48(4):235-47.
75. Trevisanuto D, Pitton M, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1463-7
76. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem.* 2004;37(12):1079-82.
77. Kocylowski RD, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi O, et al. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(3):273.e1-273.e25.
78. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;84(1):F34-7.

79. Alexandre SM, D'Almeida V, Guinsburg R, Nakamura MU, Tufik S, Moron A. Cord blood cardiac troponin I, fetal Doppler velocimetry, and acid base status at birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(2):136-40
80. Stefanovic V, Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J*. 2005;46(5):801-7
81. Nomura RM, Ortigosa C, Fiorelli LR, Liao AW, Zugaib M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency. *Gend Med*. 2011;8(3):202-8.
82. Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr*. 2007;96(2):181-4.
83. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr*. 2012;101(4):338-43.
84. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels - a cross sectional study on 1556 healthy fetuses. *Journal of Perinatal Medicine*. 1990;18(3):165-72.
85. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):124-7.
86. Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003;22(6):561-6.

87. Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(7):749-55.
88. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Scalvi L, Bonera R, Bianchi U. Effect of betamethasone on computerized Cardiotocographic parameters in preterm growth-restricted fetuses with and without cerebral vasodilation. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52(3):194-7.
89. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):350-4.
90. Shiva R, Maryam R, Borna H. Cardiac Troponin T levels of umbilical cord in neonates with abnormal fetal heart rate. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):85-8.
91. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnsens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(2):121.e1-9.
92. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
93. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(6):1391-4.

94. Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, et al. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;89(1):27-33.
95. Aziz W, Schlindwein FS, Wailoo M, Biala T, Rocha FC. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin Auton Res.* 2012;22(2):91-7.