

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**JONAS DE LARA FRACALOZZI**

**Relação cerebroplacentária como método preditor de  
resultados adversos perinatais: um estudo  
retrospectivo observacional**

**Ribeirão Preto**

**2020**

**JONAS DE LARA FRACALOZZI**

**Relação cerebroplacentária como método preditor de  
resultados adversos perinatais: um estudo  
retrospectivo observacional**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de  
São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

**Área de Concentração:** Ginecologia e  
Obstetrícia

**Orientadora: Profa. Dra. Alessandra  
Cristina Marcolin**

Ribeirão Preto

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

### FICHA CATALOGRÁFICA

Fracalozzi, Jonas de Lara

Relação cerebroplacentária como método preditor de resultados adversos perinatais: um estudo retrospectivo observacional. Jonas de Lara Fracalozzi / Orientadora: Alessandra Cristina Marcolin. Ribeirão Preto, 2020.

71p.: 8il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) - Programa de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

1. Gestação. 2. Dopplervelocimetria fetal. 3. Centralização hemodinâmica fetal. 4. Relação cerebroplacentária. 5. Sofrimento fetal agudo. 6. Resultado neonatal adverso.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome:** Fracalozzi, Jonas de Lara

**Título:** Relação cerebroplacentária como método preditor de resultados adversos perinatais: um estudo retrospectivo observacional.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Ginecologia e Obstetrícia

Aprovado em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## ***Dedicatória***

*Dedico esta Dissertação aos meus pais Rosi e Júlio, pelo amor infinito e suporte em todos os meus sonhos e objetivos, à Dieine, minha companheira e apoiadora de todas as horas e a minha avó Nancy, minha madrinha Rosana e prima Mariana, que são as mulheres da minha vida.*

## ***Agradecimentos***

Agradeço a Deus por esta oportunidade em vida de poder desfrutar de conhecimento e sabedoria.

À Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin, que desde o primeiro contato me cativou e me inspirou a alcançar este objetivo. Obrigado por toda paciência e dedicação que me mostraram diretamente e indiretamente que somos capazes de alcançar nossos objetivos. Sem a sua orientação eu jamais teria conseguido!

Aos meus pais, Rosi e Júlio por me proporcionarem uma base familiar sólida e incentivo constante aos estudos.

À Dieine minha companheira que desde o início desta jornada esteve comigo e me apoiando sempre.

À minha avó Nancy, madrinha Rosana e prima Mariana que torcem e acreditam sempre em mim. E a todos meus familiares.

A todos colegas médicos, funcionários, residentes, assistentes e docentes do HCFMRP-USP que proporcionam prestígio a essa instituição.

Aos funcionários do SAME e em especial a Carmen por toda ajuda e paciência.

À Suleimy pela dedicação nas análises estatísticas.

À Suelen pela paciência e orientações.

A todas gestantes e seus filhos por tornarem este estudo possível.

## ***Apoio Financeiro***

Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

***Resumo***

---



Fracalozzi JL **Relação cerebroplacentária como método preditor de resultados adversos perinatais: um estudo retrospectivo observacional.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

**Introdução:** Hipoxia é uma das principais causas de morbimortalidade do feto e recém-nascido (RN), tanto pela prematuridade que provoca quanto pelas lesões no período perinatal. Monitorização eletrônica da frequência cardíaca fetal é o método utilizado para rastreamento de hipoxia, mas tem baixo valor preditivo positivo. Redistribuição hemodinâmica é um mecanismo adaptativo do feto frente à hipoxia, que pode preceder e tem o potencial de prever resultados adversos perinatais (RAP). **Objetivo:** Investigar a influência de variáveis demográficas maternas, da ultrassonografia obstétrica anteparto, incluindo a relação cerebroplacentária (RCP) fetal, obstétricas e neonatais, com eventos adversos perinatais relacionados à hipoxia. **Casística e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 613 parturientes admitidas para resolução da gestação antes da fase ativa do trabalho de parto, cujos fetos haviam sido submetidos à ultrassonografia com Dopplervelocimetria nas 72 horas que antecederam o nascimento, com fetos únicos, vivos, sem anomalias congênitas e idade gestacional (IG) superior a 26 semanas. Os desfechos investigados foram: indicação de cesárea por sofrimento fetal agudo (SFA), Apgar <7 no 5º minuto e resultado adverso neonatal. Dados de interesse relacionados à mãe, ao parto e recém-nascido foram coletados na inclusão da paciente e em prontuários. Para identificar fatores de risco para os desfechos foi utilizado o modelo de regressão *log* binomial para estimar Risco Relativo bruto e ajustado. Para se identificarem os preditores mais significativos utilizou-se o modelo de árvore de inferência condicional. Neste modelo, IG e variáveis ecográficas foram analisadas como quantitativas e qualitativas. Curvas ROC foram construídas para avaliar, individualmente, as acurácias das variáveis ultrassonográficas na predição dos desfechos. **Resultados:** Características maternas não estiveram associadas e nem foram preditoras dos resultados adversos estudados. Índice de resistência (IR) de AU>p95 para a IG foi um preditor de cesárea por suspeita de SFA, assim como uma RCP abaixo de 0,98, independente da IG. A IG foi o preditor mais relevante de Apgar <7 no 5º minuto para RNs <29 semanas. Para RNs >29 semanas, IR da AU>0,84 também foi preditor desse resultado. IG <37 semanas foi preditora de resultado neonatal adverso. Em RNs pré-termo, centralizados e que nasceram de cesárea, a prevalência de resultado adverso foi de 75%, mas com queda para 25%, quando nasceram de parto vaginal. RCP reduzida foi preditora do desfecho, especialmente em RNs com IG superior a 34 semanas. IR da AU e RCP apresentaram, individualmente, acurácia moderada na predição de resultado adverso neonatal. **Conclusões:** A IG ainda é uma variável relevante que deve ser levada em consideração ao se propor resolução de uma gestação. Dopplervelocimetria da AU anormal é um preditor importante de RAP, especialmente em gestações de alto risco e no 3º trimestre. A RCP surge como possível ferramenta de predição de RAP e, neste estudo, foi preditora de cesárea por SFA e de resultado adverso neonatal, em RNs pré-termo tardios e a termo. Todavia, quando avaliada individualmente, apresentou acurácia moderada na predição deste resultado adverso.

**Palavras-chave:** Gestação. Dopplervelocimetria fetal. Centralização hemodinâmica fetal. Relação cerebroplacentária. Sofrimento fetal agudo. Resultado neonatal adverso.

***Abstract***

---

Fracalozzi JL. **Cerebroplacental ratio as a predictive method of adverse perinatal outcomes: a retrospective observational study.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

**Introduction:** Hypoxia is one of the main causes of morbidity and mortality of the fetus and newborn (NB), both due to the prematurity it causes and by the lesions in the perinatal period. Electronic monitoring of fetal heart rate is the method used for hypoxia screening, but it has low positive predictive value. Hemodynamic redistribution is an adaptive mechanism of the fetus in the face of hypoxia that can precede and has the potential to predict perinatal adverse outcomes (APOs).

**Objective:** To investigate the influence of maternal, obstetric and neonatal demographic variables, antepartum obstetric ultrasound examination, including Cerebroplacental ratio (CPR) with perinatal adverse events related to hypoxia.

**Casuistic and Methods:** Retrospective cohort study involving 613 parturients admitted to resolution of pregnancy before the active phase of labor, whose fetuses had undergone ultrasound with Doppler Velocimetry in the 72 hours prior to birth, with single, living fetuses, without congenital anomalies and gestational age (GA) greater than 26 weeks. The results investigated were indication of cesarean section due to acute fetal distress (AFD), Apgar <7 in the 5th minute and neonatal adverse outcome. Data of interest related to the mother, delivery and newborn were collected in the inclusion of the patient and in medical records. To identify risk factors for the results, the binomial logistic regression model was used to estimate gross and adjusted Relative Risk. To determine the most significant predictors, the conditional inference tree model was used. In this model, GA and echocardiographic variables were analyzed as quantitative and qualitative. ROC curves were constructed to evaluate individually the accuracy of ultrasound variables in predicting outcomes.

**Results:** Maternal characteristics were neither associated nor predictors of the adverse outcomes studied. Resistance index (RI) of UA > p95 for GA was a predictor of cesarean section on suspicion of AFD, as well as a CPR below 0.98, regardless of GA. GA was the most relevant predictor of Apgar <7 in the 5th minute for NBs <29 weeks. For NBs >29 weeks, UA > IR 0.84 was also predictor of this result. GA <37 weeks was a predictor of adverse neonatal outcome. In preterm NBs, centered and born of cesarean section, the prevalence of adverse outcome was 75%, but with a drop to 25% when born of vaginal delivery. Reduced CPR was predictor of the outcome, especially in NBs with GA greater than 34 weeks. RI of UA and CPR presented, individually, moderate accuracy in predicting neonatal adverse outcome.

**Conclusion:** GA is still a relevant variable that should be taken into account when proposing resolution of a pregnancy. Doppler Velocimetry of abnormal UA is an important predictor of APO, especially in high-risk pregnancies and in the third trimester. CPR emerges as a possible tool for predicting APO and, in our study, was a predictor of cesarean section by AFD and neonatal adverse outcome in late, term and preterm NBs. However, when evaluated individually, it presented moderate accuracy in predicting this adverse result.

**Keywords:** Pregnancy. Fetal Doppler velocimetry. Fetal hemodynamic centralization. Cerebroplacental ratio. Acute fetal distress. Adverse neonatal outcome.

## ***Lista de Figuras***

---

<b>Figura 1</b> - Árvore de inferência condicional para o desfecho cesárea por suspeita de sofrimento fetal agudo, considerando as variáveis qualitativas e quantitativas .....	43
<b>Figura 2</b> - Árvore de inferência condicional para o desfecho cesárea por suspeita de sofrimento fetal agudo, considerando todas as variáveis como qualitativas.....	44
<b>Figura 3</b> - Árvore de inferência condicional para Apgar <7 no 5º minuto, considerando variáveis qualitativas e quantitativas .....	45
<b>Figura 4</b> - Árvore de inferência condicional para Apgar <7 no 5º minuto, considerando todas as variáveis como qualitativas.....	45
<b>Figura 5</b> - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando variáveis qualitativas e quantitativas .....	47
<b>Figura 6</b> - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando todas as variáveis como qualitativas.....	48
<b>Figura 7</b> - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando idade gestacional como variável quantitativa e as demais como qualitativas .....	49
<b>Figura 8</b> - Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) representando os desempenhos das variáveis índice de resistência da artéria umbilical fetal e relação cerebroplacentária na predição de resultado adverso neonatal .....	50

## ***Lista de Tabelas***

---

<b>Tabela 1</b>	- Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho cesárea por sofrimento fetal agudo .....	36
<b>Tabela 2</b>	- Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho cesárea por sofrimento fetal agudo ....	37
<b>Tabela 3</b>	- Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho Apgar <7 no 5º minuto de vida do recém-nascido .....	38
<b>Tabela 4</b>	- Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho Apgar <7 no 5º minuto de vida do recém-nascido .....	39
<b>Tabela 5</b>	- Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre resultado adverso neonatal .....	40
<b>Tabela 6</b>	- Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho resultado adverso neonatal.....	42

## ***Lista de Siglas e Abreviaturas***

---



<b>ACM-</b>	Artéria cerebral média
<b>ACOG-</b>	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
<b>AIG-</b>	Adequados para a idade gestacional
<b>AU-</b>	Artéria umbilical
<b>AUC-</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>CO-</b>	Centro Obstétrico
<b>CTG-</b>	Cardiotocografia
<b>CTI-</b>	Centro de terapia intensiva
<b>EHI-</b>	Encefalopatia hipóxico-isquêmica
<b>FCF-</b>	Frequência cardíaca fetal
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>HIV-</b>	Hemorragia intraventricular
<b>IC-</b>	Índice de confiança
<b>IG-</b>	Idade gestacional
<b>ILA-</b>	Índice de líquido amniótico
<b>IMC-</b>	Índice de massa corporal
<b>IP-</b>	Índice de pulsatilidade
<b>IR-</b>	Índice de resistência
<b>LA-</b>	Líquido amniótico
<b>LMPV-</b>	Leucomalácia periventricular
<b>MBLA-</b>	Maior bolsão de líquido amniótico
<b>OVF-</b>	Ondas de velocidade de fluxo
<b>PIG-</b>	Pequeno para a idade gestacional
<b>RAN-</b>	Resultado adverso neonatal

<b>RAP-</b>	Resultados adversos perinatais
<b>RCP-</b>	Relação cerebroplacentária
<b>RN-</b>	Recém-nascido
<b>ROC-</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>RR-</b>	Risco relativo
<b>SFA-</b>	Sofrimento fetal agudo
<b>TP-</b>	Trabalho de parto
<b>TRUFFLE-</b>	<i>Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe</i>
<b>USO-</b>	Ultrassonografia obstétrica
<b>WHO-</b>	<i>World Health Organization</i>

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1. Hipótese.....	25
1.2. Justificativa da proposição .....	25
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
2.1. Objetivo geral.....	28
2.2. Objetivos específicos .....	28
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
3.1. Desenho do estudo.....	30
3.2. Definições e desfechos .....	32
3.3. Análise estatística .....	33
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>61</b>
<b>8. ANEXO.....</b>	<b>70</b>

## **1. *Introdução***

---

Hipoxia é uma das principais causas de morbimortalidade perinatal, na maioria dos casos, evitável e com incidência variável em todo o mundo. Além do óbito fetal, a redução no aporte adequado de oxigênio para o conceito pode levar a relevantes complicações neonatais, tais como baixos índices de Apgar, resultados adversos neonatais, paralisia cerebral e morte (Sarnat, HB; Sarnat, MS, 1976; American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG, 2003). Embora as causas mais prováveis da paralisia cerebral ou encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) neonatal ocorram no período pré-natal, uma proporção significativa de casos (10 - 15%) está associada à hipoxia intraparto (Badawi et al., 1998; Graham et al., 2008; Okereafor et al., 2008). Durante uma contração uterina pode haver declínio de 60% no fluxo uteroplacentário (Janbu; Nesheim, 1987), o que torna o período intraparto um momento de maior risco para o comprometimento fetal. Além disso, na maioria dos casos, a hipoxia ocorre em gestações de risco habitual, o que dificulta a identificação do feto em risco de complicações relacionadas a essa intercorrência e à predição daqueles casos que terminarão em cesárea por suspeita de sofrimento fetal (Low et al., 2001; DeVore, 2015).

Embora a monitorização eletrônica da frequência cardíaca fetal (FCF) seja o método utilizado para rastreamento de hipoxia, tanto no período anteparto quanto intraparto, seu uso generalizado não resultou em redução da incidência de EHI (Clark; Hankins, 2003; Grivell et al., 2012). Segundo revisão da biblioteca Cochrane, na qual se avaliou o uso da cardiocardiografia (CTG) de admissão da parturiente como preditora de possível hipoxia fetal durante o trabalho de parto (TP), não há evidências de boa qualidade suficientes para apoiar esta prática de maneira rotineira (Devane et al., 2017). Há estudos que mostram que cerca de 40% dos traçados eletrônicos de FCF intraparto apresentam anormalidades, mas apenas 2% dos recém-nascidos (RNs) têm evidência de acidose metabólica (Helwig et al., 1996; King; Parer, 2000). Ainda, os potenciais benefícios da CTG contínua quando comparada a ausculta intermitente, durante o TP, também foram analisados e os achados de vários ensaios randomizados mostraram que eles são limitados, apenas com redução significativa de 50% na prevalência de convulsões neonatais, sem diferenças nas taxas de acidose neonatal, paralisia cerebral e/ou mortalidade perinatal de ambos os grupos. Além disso, a CTG contínua promoveu piora dos

resultados maternos, aumentando em 63% e 15% os índices de cesárea e de parto instrumentalizado, respectivamente (Alfirevic et al., 2017). Esses resultados sugerem que a monitorização da FCF tem baixo valor preditivo positivo para complicações resultantes de hipoxia intraparto. Em outras palavras, uma CTG normal representa um feto com oxigenação adequada, mas um grande número de fetos com padrões anormais na CTG não terá estado ácido-base alterado (Ayres-de-Campos et al., 2015).

Para reduzir as taxas de falsos-positivos e de consequente intervenção médica desnecessária na suspeita de hipoxia fetal, tecnologias complementares à CTG foram desenvolvidas, entre elas a mensuração do pH e da concentração de lactato no sangue coletado por punção do escalpe fetal, oximetria de pulso e eletrocardiograma do feto com análise do segmento ST. No entanto, ainda existem dificuldades técnicas importantes relacionadas a essas metodologias e incertezas quanto aos seus benefícios, impedindo sua introdução na prática clínica (Alfirevic et al., 2017). A avaliação do pH e lactato fetal tem sido utilizada de maneira limitada em muitas instituições por serem métodos invasivos, por necessitar de equipe com capacitação técnica e equipamentos padronizados constantes e de pessoal de laboratório para análises. Além disso, podem causar desconforto à parturiente, lesões fetais e apresentam resultados perinatais controversos (ACOG, 2010; Holzmann et al., 2015; Raghuraman et al., 2018). Dados de revisões sistemáticas de ensaios clínicos que estudaram a oximetria de pulso fetal também não proporcionam suporte para o emprego desse método na prática obstétrica, como forma de reduzir taxas de cesárea diante de um traçado não tranquilizador de FCF intraparto (East et al., 2014; Raghuraman et al., 2018). Autores que estudaram o eletrocardiograma, com análise do segmento ST, como preditor de resultados adversos perinatais (RAP), relataram que essa técnica, quando associada à CTG intraparto suspeita, não reduz significativamente taxas de cesárea e RAP, tais como óbito fetal ou neonatal, Apgar <3 no 5º minuto, convulsões e acidemia neonatal, necessidade de intubação do RN ou EHI (Belfort et al., 2015; Neilson, 2015). Com base nesses resultados, os autores reforçam que, até este momento, não há evidências boas o suficiente para se indicar a utilização do eletrocardiograma fetal no intraparto para aumentar a especificidade no diagnóstico da hipoxia fetal, além da desvantagem de

haver necessidade de treinamento da equipe para seu uso na prática obstétrica. Logo, o uso dessas técnicas adicionais à CTG, como forma de melhorar os resultados maternos e perinatais relacionados à hipoxia, necessita de investigação mais aprofundada para fornecer evidências mais robustas para que sejam indicados.

Em condições normais, o feto é capaz de manter o metabolismo aeróbico até que o teor de oxigênio no espaço interviloso caia pela metade (Richardson, 1989). Quando a hipoxemia se instala, tanto aguda quanto crônica, estimula uma série de modificações fisiológicas no feto que funcionam como mecanismos de defesa para sua sobrevivência. A hipoxia modifica o ritmo cardíaco, aumenta a pressão arterial sanguínea e estimula a redistribuição do volume circulante do feto, com priorização de fluxo para coração, cérebro e glândulas suprarrenais à custa de vasoconstrição nos demais órgãos e tecidos (Richardson; Bocking, 1998). Essa redistribuição do fluxo sanguíneo em fetos e RNs expostos à hipoxia induzida experimentalmente foi originalmente descrita em modelo de carneiro (Rudolph; Heymann, 1970; Teitel et al., 1985). Sidi et al. (1983) documentaram redução significativa no fluxo de sangue para pele, músculos e trato gastrointestinal e incremento para cérebro, coração e fígado, utilizando um modelo experimental com microesferas marcadas radioativamente. Os autores sugeriram que este aumento no fluxo sanguíneo se dá como tentativa de manter níveis adequados de oxigênio em órgãos-chave para a sobrevivência fetal e, portanto, o chamaram de “efeito poupador” (“*sparing effect*”). Em fetos humanos, a avaliação não invasiva do fluxo sanguíneo cerebral só se tornou possível após a introdução da técnica ultrassonográfica de avaliação vascular pela Dopplervelocimetria, com alguns autores relatando redução na resistência vascular cerebral de fetos com crescimento restrito, expressa como diminuição do índice de resistência (IR), ou do índice de pulsatilidade (IP) na artéria cerebral média (ACM) fetal (Wladimiroff; Tonge; Stewart, 1986; Arbeille et al., 1987; van den Wijngaard et al., 1989).

A detecção do fenômeno de centralização hemodinâmica ou “*sparing effect*” no cérebro fetal motivou a introdução da análise da ACM fetal na prática clínica em situações com risco de hipoxia. Vários autores relataram associação significativa entre IR e/ou IP reduzidos na ACM fetal e baixos níveis de pO<sub>2</sub>, altos níveis de pCO<sub>2</sub> e valores de pH reduzidos no sangue do cordão umbilical (Vyas et al., 1990; Akalin-

Sel et al., 1994; Hecher et al., 1995; Madazli et al., 2001; Figueras et al., 2004). Apesar do papel aparentemente benéfico da centralização fetal, alguns estudos recentes têm mostrado resultados que questionam esse “efeito protetor” da vasodilatação cerebral, que pode ser maior ou menor, a depender da idade gestacional (IG) em que ela se instala. Em estágios iniciais do comprometimento, em gestações com menos de 34 semanas, parece não haver diferenças com relação a dano estrutural cerebral e/ou desenvolvimento neuropsicomotor entre fetos centralizados e aqueles com Doppler de ACM normal (Hartung et al., 2005; Baschat et al., 2007; van den Broek et al., 2010). Porém, em estágios mais avançados da deterioração fetal, quando a centralização está associada à velocidade diastólica zero ou reversa na artéria umbilical (AU) ou Doppler anormal no ducto venoso, há maiores prevalências de leucomalácia periventricular (LMPV), hemorragia intraventricular (HIV), de prejuízos cognitivos, sociais, de rendimento escolar e déficit de atenção em crianças que tiveram o diagnóstico de centralização fetal (Scherjon et al., 2000; Ertan et al., 2006; Padilla-Gomes et al., 2007; Tideman; Marsál; Ley, 2007; Figueras et al., 2011; von Beckerath et al., 2012; Meher et al., 2015).

Em contraste aos fetos acometidos precocemente pela insuficiência placentária, cujo diagnóstico e seguimento são auxiliados pela avaliação da Dopplervelocimetria da AU, fetos com restrição de crescimento tardio (>34 semanas) podem ter centralização hemodinâmica e RAP, mesmo com fluxo normal na AU (Eixarch et al., 2008; Oros et al., 2011). Semelhante aos achados de fetos restritos precoces, alguns estudos mostram prevalências aumentadas de distúrbios de comportamento, do desenvolvimento neuropsicomotor e no rendimento escolar, em crianças avaliadas aos dois anos de idade (Cruz-Martinez et al., 2009; Figueras et al., 2009; Oros et al., 2010; Arcangeli et al., 2012). Com esses dados, parece haver associação entre centralização hemodinâmica em fetos com restrição tardia e RAP. Porém, esse sinal é uma manifestação tardia do comprometimento e as consequências danosas de sua existência demandam a busca de métodos que detectem alterações mais precoces.

A relação cerebroplacentária (RCP), ou seja, a divisão entre os índices de impedância da ACM pelos da AU, vem surgindo como um importante preditor de RAP, tanto para fetos restritos como para aqueles adequados para a idade



gestacional (AIG). Essa relação representa mais claramente a redistribuição do débito cardíaco fetal secundariamente à hipoxia fetal (Gramellini et al., 1992; Baschat, Gembruch, 2003). O interesse nesse método de avaliação foi renovado nos últimos anos devido às recentes publicações associando uma RCP anormal com RAP e prejuízos no desenvolvimento neurológico infantil (Flood et al., 2014; DeVore, 2015, Morales-Roselló et al., 2019b; Moreta 2019). Mesmo fetos que são AIG ou restritos tardios com Doppler de AU normal, com RCP anormais, apresentam maiores taxas de cesáreas por suspeita de sofrimento fetal agudo (SFA) no TP, de acidose no nascimento e de admissão aos centros de terapia intensiva (CTI) neonatais quando comparados a fetos com RCP normais (Cruz-Martinez et al., 2011; Prior et al., 2013; Figueras et al., 2015; Khalil et al., 2015a,b; Morales-Roselló et al., 2015; Bligh et al., 2018b; Dall'Asta et al., 2019; Fiolna et al. 2019). Estudos em modelos experimentais também demonstraram melhor correlação entre uma RCP anormal e hipoxia do que os índices individualmente (Arbeille et al., 1995).

Para compreender a potencial importância da RCP na predição de RAP é crucial entender que uma relação anormalmente baixa pode resultar de três cenários Dopplervelocimétricos diferentes: 1) quando o índice de impedância da AU está elevado e o da ACM reduzido; 2) quando o índice de impedância da AU está normal e o da ACM reduzido, mas também 3) quando os índices de impedância da ACM e AU estão no limite inferior e superior, respectivamente, mas individualmente ainda dentro dos valores normais (DeVore, 2015). Levando esse último cenário em consideração, esse método de avaliação poderia prever RAP antes mesmo de diagnosticada a centralização hemodinâmica representada pela queda nos índices de impedância da ACM. Porém, os estudos citados anteriormente que avaliaram a RCP e sua correlação com resultados perinatais variaram amplamente em metodologia e nos desfechos considerados e muitos possuem casuísticas insuficientes para recomendar a introdução da avaliação da RCP na prática clínica como ferramenta preditora de mau resultado obstétrico e complicações perinatais, o que torna este assunto um vasto campo a ser explorado.

## 1.1 Hipótese

Uma RCP reduzida está associada a RAP quando comparada a uma RCP normal para a IG.

## 1.2 Justificativa da preposição

Hipoxia é uma das principais causas de morbimortalidade perinatal em todo o mundo. Embora a monitorização eletrônica da FCF seja o método utilizado para rastreio de hipoxia, tanto no período anteparto quanto intraparto, seu uso generalizado não resultou em redução da incidência de EHI, provavelmente devido ao seu baixo valor preditivo positivo para diagnosticar hipoxia fetal. Para reduzir as taxas de falsos-positivos e de consequente intervenção médica desnecessária na suspeita deste evento, tecnologias complementares à CTG foram desenvolvidas, mas ainda com muitas dificuldades técnicas e incertezas quanto aos seus benefícios, dificultando sua introdução na prática clínica.

Várias modificações fisiológicas, entre elas a redistribuição do volume circulante do feto, se estabelecem quando o processo de hipoxia se instala, e funcionam como mecanismos de defesa para sua sobrevivência. O mecanismo de centralização hemodinâmica pode ser evidenciado pela avaliação Dopplervelocimétrica do fluxo sanguíneo cerebral, constatando-se redução dos índices de impedância na ACM fetal. Apesar do papel aparentemente benéfico da centralização fetal, alguns estudos recentes têm mostrado resultados que questionam esse “efeito protetor”, que pode ser maior ou menor a depender da IG em que ela se instala. Porém, esse sinal é uma manifestação tardia do comprometimento, e as potenciais consequências danosas de sua existência demandam a busca por métodos que detectem alterações fetais mais precoces. Dentro deste contexto, a RCP parece ser importante preditor de RAP e prejuízos no desenvolvimento neurológico infantil, tanto para fetos restritos como para aqueles AIG. Uma RCP anormal pode ser encontrada quando os índices da ACM e AU estão no limite inferior e superior, respectivamente, mas individualmente ainda dentro dos valores normais. Portanto, esse método de avaliação poderia prever RAP antes

mesmo de diagnosticada a centralização hemodinâmica fetal. Porém, os estudos que avaliaram a RCP e sua correlação com resultados perinatais, especialmente aqueles realizados com fetos restritos tardios e AIG, variam amplamente em metodologia e desfechos considerados, e muitos possuem casuísticas insuficientes para recomendar a introdução da avaliação da RCP na prática clínica como ferramenta preditora de mau resultado obstétrico e complicações perinatais, o que torna estimulante a realização de novos estudos com este tema.

## **2. *Objetivos***

---

## 2.1 Objetivo geral

Investigar a influência de variáveis demográficas maternas, da ultrassonografia obstétrica (USO) anteparto, incluindo a RCP fetal, e obstétricas, com RAP relacionados à hipoxia.

## 2.2 Objetivos específicos

1. Investigar a associação de variáveis demográficas maternas, da USO anteparto, incluindo a RCP fetal, e obstétricas, com indicação de cesárea por suspeita de SFA;
2. Investigar a associação de variáveis demográficas maternas, da USO anteparto, incluindo a RCP fetal, e obstétricas, com Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN;
3. Investigar a associação de variáveis demográficas maternas, da USO anteparto, incluindo a RCP fetal, e obstétricas, com resultado adverso neonatal (RAN);
4. Investigar os possíveis preditores para cesárea por suspeita de SFA;
5. Investigar os possíveis preditores para Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN;
6. Investigar os possíveis preditores para RAN;
7. Determinar a acurácia das variáveis ultrassonográficas anteparto para prever os RAP considerados.

### ***3. Casuística e Métodos***

---

### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram incluídas parturientes admitidas para resolução da gestação antes da fase ativa do TP, cujos fetos haviam sido submetidos à USO com Dopplervelocimetria nas 72 horas que antecederam o nascimento. Todas as pacientes foram recrutadas de um banco de dados do Centro Obstétrico (CO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), internadas no ano de 2015 e 2016 (pertencente à pesquisadora responsável). O HCFMRP-USP tem um serviço de Obstetrícia com capacidade para 34 leitos, que recebe cerca de 1800 gestantes para resolução da gestação anualmente. Este estudo é uma análise secundária do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, protocolo nº 14366/2009 (Anexo), de acordo com os procedimentos em vigor na época. O estudo seguiu todos os preceitos estabelecidos pela iniciativa STROBE e está de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Inicialmente, foram avaliados 1.167 prontuários desse universo de aproximadamente 1.800 partos, restando 613 parturientes para análise, após aplicação dos critérios de exclusão.

A IG na admissão da parturiente foi calculada a partir da data da sua última menstruação e confirmada pela medida do comprimento crânio-nádegas do feto por meio de USO realizada antes de 14 semanas, ou pela medida da circunferência craniana quando o primeiro exame fosse realizado após essa idade. Os critérios de elegibilidade da parturiente foram: idade superior a 18 anos, gestação única, IG superior a 26 semanas, feto vivo e sem anomalias congênitas à USO, ter realizado USO nas 72 horas antes do nascimento e estar fora ou no início do TP (dilatação cervical <3 cm). Os critérios de exclusão foram: anomalias estruturais ou cromossômicas diagnosticadas no RN, transferência do RN para outro serviço, impossibilidade de aquisição dos dados de importância da paciente e/ou de seu filho nos prontuários médicos.

Todas as mulheres incluídas foram submetidas à USO nas 72 horas que antecederam a resolução da gestação, de acordo com os protocolos do serviço. Os exames ecográficos foram realizados por via abdominal, utilizando aparelho Voluson

730 Expert (General Electric, Milwaukee, WI, Estados Unidos), equipado com sonda bidimensional convexa (frequência de 4-8 MHz), respeitando-se a intensidade média de pico temporal menor que 100 mW/cm<sup>2</sup>. Habitualmente, a sala de exames possui ambiente tranquilo e temperatura agradável. Após repousar por 15 minutos, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal horizontal com cabeceira elevada (30°). Os seguintes parâmetros foram coletados: (1) biometria e peso fetal estimado calculado utilizando-se a fórmula de Hadlock et al. (1985); (2) medida do maior bolsão de líquido amniótico (MBLA), avaliada segundo os valores de normalidade de Magann et al. (2000) e (3) Dopplervelocimetrias da AU e ACM.

As Dopplervelocimetrias de AU e ACM fetais foram realizadas por meio do Doppler colorido e pulsátil, utilizado para mapeamento da circulação e obtenção das ondas de velocidade de fluxo (OVF), respectivamente. A AU fetal foi estudada próxima à inserção placentária do cordão umbilical. A ACM fetal foi visualizada próxima ao polígono de Willis e insonada logo após sua origem a partir da artéria carótida interna. As OVF foram obtidas na ausência de contrações uterinas, de movimentação somática e respiratória fetal e com FCF normal. O volume de amostra do Doppler pulsado não excedeu 3.0 mm, o ângulo de insonação foi menor que 30° e o filtro adotado foi de 50 Hz. As medidas dos IR nesses vasos foram realizadas após obtenção de pelo menos três OVF consecutivas de boa qualidade. Foram considerados anormais os IR da AU superiores ao P95 dos valores de referência para IG de Acharya et al. (2005) e os IR da ACM inferiores ao P5 dos valores de referência para IG de Bahlmann et al. (2002). A RCP foi calculada como a relação entre os IR da ACM e AU e foi considerada anormal quando seu valor foi inferior a 1, segundo estudos de Gramellini et al. (1992) e Arias (1994). A análise da FCF intraparto foi realizada segundo diretrizes do *National Institute of Child Health and Human Development* (Macones et al., 2008) e ACOG (2009). O manejo da parturiente nas situações de suspeita de hipoxia fetal ocorreu conforme protocolos do ACOG (2010).

A assistência ao TP e parto foi efetuada segundo protocolos e diretrizes locais, baseados nas melhores evidências disponíveis para cada conduta e que coincidem com as recomendadas pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2016; WHO, 2018). Variáveis de interesse relacionadas à



mãe, USO, às intercorrências e intervenções anteparto e variáveis neonatais foram obtidas por ocasião da inclusão da parturiente no estudo.

### 3.2 Definições e desfechos

1. Desfecho primário: RPA.
2. Desfechos secundários: cesárea por suspeita de SFA e Apgar <7 no 5º minuto de vida neonatal.

Para avaliação dos desfechos foram consideradas as seguintes variáveis:

1. Maternas: idade (<19/19 - 35/>35 anos), cor da pele (branca/não branca), estado nutricional representado pelo índice de massa corporal (IMC) (normal/obesa se índice  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), tabagismo (sim/não), paridade (primigesta, multigesta), doenças (sim/não). As doenças consideradas importantes foram aquelas relacionadas à possibilidade de vasculopatia placentária, tais como hipertensão, diabetes prévio à gestação e trombofilias.
2. Ultrassonográficas: IR da AU fetal qualitativo (normal/anormal) e quantitativo, IR da ACM fetal qualitativo (normal/anormal) e quantitativo, RCP qualitativa (normal/anormal) e quantitativa, MBLA em centímetros qualitativo (normal/anormal) e quantitativo.
3. Obstétricas: IG ao nascimento qualitativa (pré-termo se <37 semanas / termo se  $\geq 37$  semanas) e quantitativa, presença de distócias (sim/não), corioamniorrexe prematura (sim/não), presença de manobras de reanimação por CTG suspeita de hipoxia fetal (sim/não), presença de mecônio no líquido amniótico (LA) (sim/não), tipo de parto (vaginal/cesárea), indicação da cesárea (SFA/outras).
4. Neonatais: RN pequeno para a IG de nascimento (sim/não), sexo (masculino/feminino), Apgar no 5º minuto, admissão ao CTI, óbito neonatal precoce, se nos primeiros 28 dias (sim/não). O desfecho RAN foi definido por um conjunto contendo um ou mais dos seguintes

diagnósticos: HIV, LMPV, EHI, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, sepse, admissão do RN no CTI neonatal e/ou óbito neonatal precoce. Como o serviço de Neonatologia do local de estudo é um membro da Rede Vermont Oxford, os critérios diagnósticos para cada uma dessas intercorrências neonatais foram os estabelecidos pela rede (Horbar, 1999).

### 3.3 Análise estatística

Considerando a taxa de admissão do RN ao CTI por RAP de 12,6% (no grupo de fetos com RCP anormal) e de 6,1% (no grupo com RCP normal para a IG), o risco relativo calculado é de 2,065 (Khalil et al., 2015b). Assumindo poder do teste de 80% e nível de significância de 5%, o tamanho de amostra total necessário para analisar esse desfecho é 630 pacientes. Os cálculos amostrais foram realizados no programa SAS versão 9.3 por meio do *PORC POWER*. Os dados foram coletados e armazenados em planilhas do programa Excel (Microsoft, 2010). Na apresentação dos dados, as variáveis quantitativas foram descritas por meio de média, desvio padrão, mínimo, mediano e máximo valor. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis qualitativas e os desfechos foi aplicado o teste Qui-Quadrado. Para identificar os fatores de risco para os desfechos foi utilizado o modelo de regressão log binomial para estimar Risco Relativo bruto e ajustado. A análise foi realizada por meio do procedimento *PROC LOGISTIC* do *software SAS® 9.0*.

Para se identificar os preditores mais significativos para os desfechos considerados, utilizou-se o modelo de árvore de inferência condicional. Trata-se de um tipo de metodologia que incorpora modelos de regressão estruturados em árvores dentro de uma estrutura bem definida de eventos condicionais, podendo-se utilizar variáveis quantitativas ou qualitativas (Hothorn; Zeileis, 2015). Essa análise foi efetuada utilizando-se o *software R* versão 3.6.1. Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram construídas para avaliar as acurácias das variáveis ultrassonográficas individualmente como preditoras dos desfechos considerados (Liu; Wu, 2003).

## **4. Resultados**

---

Para o presente estudo foram analisadas 613 parturientes com gestações únicas, sendo 542 (88,4%) internadas para indução do TP e 71 (11,6%) em fase latente da dilatação cervical. Ao analisar suas características demográficas, observou-se que a média de idade materna foi de  $28,4 \pm 6,97$  anos (50 - 13 anos), 319 (54,3%) pacientes eram obesas (média de IMC =  $34,5 \text{ kg/m}^2$ , 71,1 - 17,7  $\text{kg/m}^2$ ) e a média de peso das mulheres incluídas foi de  $90,3 \pm 22,2 \text{ kg}$  (188 - 35 Kg). A IG média ao nascimento foi de 37 semanas e seis dias (42 - 25 semanas) e média de peso dos RNs de  $2.914 \pm 813 \text{ g}$  (560 - 5.030g), dos quais 179 (29,2%) foram classificados como PIG (pequeno para a idade gestacional). Com relação às variáveis da USO, o IR médio da AU e ACM foi, respectivamente,  $0,58 \pm 0,10$  (0,36 - 1,02) e  $0,73 \pm 0,07$  (0,50 - 0,91). A média da RCP foi de  $1,27 \pm 0,27$  (0,36 - 1,02) e do MBLA de  $3,91 \pm 1,81 \text{ cm}$  (0,0 - 15,0 cm).

A Tabela 1 mostra a análise univariada das variáveis maternas, ultrassonográficas, obstétricas e neonatais, considerando o desfecho cesárea indicada por SFA. As características maternas avaliadas não apresentaram relação com esse desfecho. Por outro lado, todas as variáveis da USO se associaram à indicação de cesárea por SFA, sendo elas: IR da AU e da ACM anormais para a IG (RR:4,01; IC95% 2,96-5,43; RR:2,05; IC95% 1,47-2,88, respectivamente), RCP anormal (RR:3,36; IC95% 2,47-4,58) e oligoidrânio, representado por MBLA reduzido (RR:1,70; IC 95% 1,21-2,39).

A prematuridade também foi associada a maior risco de cesárea por SFA (RR:2,12; IC95% 1,53-2,94), assim como a necessidade de manobras de reanimação fetal durante o TP (RR:4,05; IC95% 3,00-5,45). Mecônio no LA não se associou ao maior risco desse desfecho. Por outro lado, corioamniorrexe prematura e distocia durante o TP reduziram o risco de cesárea por SFA (RR:0,61; IC95% 0,42-0,89; RR:0,18; IC95% 0,08-0,42, respectivamente). Ainda, fetos PIG e do sexo masculino apresentaram associação com cesárea por SFA (RR:2,42; IC95% 1,75-3,34; RR:1,41; IC95% 1,00-1,99, respectivamente).

**Tabela 1** - Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho cesárea por sofrimento fetal agudo

VARIÁVEIS	Cesárea por suspeita de SFA		RR (IC 95%)
	Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Idade materna</b>			
≤19 anos	9 (7,9)	61 (12,2)	0,70 (0,36 - 1,33)
19 - 35 anos	75 (65,8)	335 (67,1)	ref.
≥35 anos	30 (26,3)	103 (20,7)	1,23 (0,84 - 1,79)
<b>Cor da pele</b>			
Branca	72 (63,2)	328 (65,7)	ref.
Não branca	42 (36,8)	171 (34,3)	0,91 (0,64 - 1,28)
<b>Tabagismo</b>			
Sim	14 (12,3)	55 (11,0)	1,10 (0,66 - 1,81)
Não	100 (87,7)	444 (89,0)	ref.
<b>Doença materna</b>			
Sim	95 (83,3)	381 (76,4)	1,43 (0,91 - 2,26)
Não	19 (16,7)	118 (23,6)	ref.
<b>Obesidade</b>			
Sim	58 (53,7)	261 (54,5)	0,97 (0,69 - 1,37)
Não	50 (46,3)	218 (45,5)	ref.
<b>Paridade</b>			
Primigesta	48 (42,1)	174 (34,9)	1,28 (0,91 - 1,78)
Multigesta	66 (57,9)	325 (65,1)	ref.
<b>Doppler da AU</b>			
Normal	86 (75,4)	481 (96,4)	ref.
Anormal	28 (24,6)	18 (3,6)	<b>4,01 (2,96 - 5,43)</b>
<b>Doppler da ACM</b>			
Normal	77 (67,5)	420 (84,2)	ref.
Anormal	37 (32,5)	79 (15,9)	<b>2,05 (1,47 - 2,88)</b>
<b>Relação cerebroplacentária</b>			
Normal	75 (65,8)	456 (91,4)	ref.
Anormal	39 (34,2)	43 (8,6)	<b>3,36 (2,47 - 4,58)</b>
<b>Maior bolsão de LA</b>			
Normal	76 (66,7)	398 (79,8)	ref.
Anormal	38 (33,3)	101 (20,2)	<b>1,70 (1,21 - 2,40)</b>
<b>IG ao nascimento</b>			
Termo	69 (60,5)	400 (80,2)	ref.
Pré-termo	45 (39,5)	99 (19,8)	<b>2,12 (1,53 - 2,94)</b>
<b>Corioamniorrexe</b>			
Prematura	32 (28,1)	92 (18,4)	<b>0,61 (0,42 - 0,89)</b>
Não prematura	82 (71,9)	407 (81,6)	ref.
<b>Mecônio</b>			
Sim	29 (25,4)	92 (18,4)	1,38 (0,95 - 2,01)
Não	85 (74,6)	407 (81,6)	ref.
<b>Distocia</b>			
Sim	6 (5,3)	133 (26,6)	<b>0,18 (0,08 - 0,42)</b>
Não	108 (94,7)	366 (73,4)	ref.
<b>Manobras de reanimação</b>			
Sim	45 (39,5)	40 (8,0)	<b>4,05 (3,00 - 5,45)</b>
Não	69 (60,5)	459 (92,0)	ref.
<b>Feto PIG</b>			
Sim	57 (50,0)	122 (24,5)	<b>2,42 (1,75 - 3,34)</b>
Não	57 (50,0)	377 (75,5)	ref.
<b>Sexo</b>			
Masculino	70 (61,4)	254 (50,9)	<b>1,41 (1,00 - 1,99)</b>
Feminino	44 (38,6)	245 (49,1)	ref.

n= número de sujeitos; SFA= sofrimento fetal agudo; RR: risco relativo; IC= intervalo de confiança; AU= artéria umbilical; ACM= artéria cerebral média; IG=idade gestacional; LA= líquido amniótico; PIG= pequeno para a idade gestacional.

A Tabela 2 mostra a análise multivariada para o desfecho cesárea por SFA. Das variáveis que se associaram ao maior risco de cesárea por SFA, a Dopplervelocimetria da AU anormal para a IG aumentou em duas vezes o risco de cesárea por SFA. A necessidade de manobras de reanimação fetal durante o TP aumentou em quase quatro vezes o risco de a gestação terminar em cesárea indicada por SFA. Por outro lado, distocia durante o TP permaneceu como variável protetora para esse desfecho.

**Tabela 2** - Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho cesárea por sofrimento fetal agudo

Variáveis	RR	IC 95%	p valor
Artéria umbilical (normal x anormal)	<b>2,03</b>	<b>1,04 - 3,93</b>	<b>0,03</b>
Artéria cerebral média (normal x anormal)	0,76	0,43 - 1,32	0,33
Relação cerebroplacentária (normal x anormal)	1,31	0,60 - 2,87	0,49
Maior bolsão (normal x anormal)	1,26	0,84 - 1,90	0,25
Idade gestacional ao nascer (pré-termo x termo)	1,31	0,79 - 2,17	0,27
Distocia (sim x não)	<b>0,19</b>	<b>0,08 - 0,45</b>	<b>0,0001</b>
Manobras de reanimação (sim x não)	<b>3,77</b>	<b>2,53 - 5,62</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Pequeno para a idade gestacional (sim x não)	1,41	0,90 - 2,19	0,12
<b>Sexo (masculino x feminino)</b>	<b>1,40</b>	<b>0,95 - 2,06</b>	<b>0,08</b>

RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança.

A Tabela 3 apresenta a análise univariada das variáveis maternas, USO, obstétricas e neonatais, considerando o resultado adverso Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN. Como para o desfecho anterior, características maternas também não apresentaram relação com esse desfecho. Por outro lado, todas as variáveis ultrassonográficas estudadas se associaram à Apgar <7 no 5º minuto de vida: IR da AU e da ACM anormais para a IG (RR:3,24; IC95% 1,27-8,29; RR:2,57; IC95% 1,15-5,72, respectivamente), RCP anormal (RR:2,66; IC95% 1,14-6,23) e MBLA reduzido (RR:2,88; IC 95% 1,32-6,30). Também se associaram a esse desfecho outras duas variáveis: prematuridade (RR:3,84; IC95% 1,76-8,40) e cesárea, como forma de

resolução da gestação, independente da razão de sua indicação (RR:3,29; IC95% 1,39-7,83).

Na Tabela 4 está demonstrada a análise multivariada para o desfecho Apgar <7 no 5º minuto de vida. Apenas uma variável se manteve como fator de risco: oligodrâmnio (RR:2,43; IC95% 1,07-5,54), aumentando o risco de Apgar <7 no 5º minuto em cerca de 2,5 vezes. Por outro lado, a prematuridade mostrou *p* valor muito próximo da significância.

**Tabela 3** - Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho Apgar <7 no 5º minuto de vida do recém-nascido

VARIÁVEIS	Apgar <7 no 5º minuto		RR (IC 95%)
	Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Idade materna</b>			
≤19 anos	3 (12,5)	67 (11,4)	1,46 (0,42 - 5,05)
19 - 35 anos	12 (50,0)	398 (67,6)	ref.
≥35 anos	9 (37,5)	124 (21,0)	2,31 (0,99 - 5,36)
<b>Cor da pele</b>			
Branca	14 (58,30)	386 (65,5)	ref.
Não branca	10 (41,7)	203 (34,50)	0,74 (0,33 - 1,64)
<b>Tabagismo</b>			
Sim	4 (16,7)	65 (11,0)	1,58 (0,55 - 4,48)
Não	20 (83,3)	524 (89,0)	ref.
<b>Doença materna</b>			
Sim	20 (83,3)	456 (77,4)	1,43 (0,50 - 4,13)
Não	4 (16,7)	133 (22,6)	ref.
<b>Obesidade</b>			
Sim	12 (54,5)	307 (54,3)	1,00 (0,44 - 2,29)
Não	10 (45,5)	258 (45,7)	ref.
<b>Paridade</b>			
Primigesta	8 (33,3)	214 (36,3)	0,88 (0,38 - 2,02)
Multigesta	16 (66,7)	375 (63,7)	ref.
<b>Doppler da AU</b>			
Normal	19 (79,2)	548 (93,0)	ref.
Anormal	5 (20,8)	41 (7,0)	<b>3,24 (1,27 - 8,29)</b>
<b>Doppler da ACM</b>			
Normal	15 (62,5)	482 (81,8)	ref.
Anormal	9 (37,5)	107 (18,2)	<b>2,57 (1,15 - 5,72)</b>
<b>Relação cerebroplacentária</b>			
Normal	17 (70,8)	514 (87,3)	ref.
Anormal	7 (29,2)	75 (12,7)	<b>2,66 (1,14 - 6,23)</b>
<b>Maior bolsão de LA</b>			
Normal	13 (54,2)	461 (78,3)	ref.
Anormal	11 (45,8)	128 (21,7)	<b>2,88 (1,32 - 6,30)</b>
<b>IG ao nascimento</b>			
Termo	11 (45,8)	458 (76,8)	ref.
Pré-termo	13 (54,2)	131 (22,2)	<b>3,84 (1,76 - 8,40)</b>

continua

**conclusão**

<b>Corioamniorrexe</b>			
Prematura	6 (25,0)	232 (39,4)	0,52 (0,21 - 1,30)
Não prematura	18 (75,0)	357 (60,6)	ref.
<b>Mecônio</b>			
Sim	3 (12,5)	118 (20,0)	0,58 (0,18 - 1,92)
Não	21 (87,5)	471 (80,0)	ref.
<b>Distocia</b>			
Sim	4 (16,7)	135 (22,9)	0,68 (0,24 - 1,96)
Não	20 (83,3)	454 (77,1)	ref.
<b>Manobras de reanimação</b>			
Sim	4 (16,7)	81 (13,8)	1,24 (0,43 - 3,54)
Não	20 (83,3)	508 (86,2)	ref.
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea	17 (70,8)	243 (41,3)	<b>3,29 (1,39 - 7,83)</b>
Vaginal	7 (29,2)	346 (58,7)	ref.
<b>Cesárea por SFA</b>			
Sim	5 (20,8)	109 (18,5)	1,15 (0,44 - 3,02)
Não	19 (79,2)	480 (81,5)	ref.
<b>Feto PIG</b>			
Sim	11 (45,8)	168 (28,5)	2,05 (0,94 - 4,49)
Não	13 (54,2)	421 (71,5)	ref.
<b>Sexo</b>			
Masculino	12 (50,0)	312 (53,0)	0,89 (0,41 - 1,95)
Feminino	12 (50,0)	277 (47,0)	ref.

n= número de sujeitos; RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança; AU= artéria umbilical; ACM= artéria cerebral média; IG= idade gestacional; SFA= sofrimento fetal agudo; LA= líquido amniótico; PIG= pequeno para a idade gestacional.

**Tabela 4.** Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho Apgar <7 no 5º minuto de vida do recém-nascido

Variáveis	RR	IC 95%	p valor
Artéria umbilical (normal x anormal)	1,53	0,35 - 6,62	0,57
Artéria cerebral média (normal x anormal)	1,12	0,37 - 3,39	0,84
Relação cerebroplacentária (normal x anormal)	0,70	0,15 - 3,24	0,64
Maior bolsão (normal x anormal)	<b>2,43</b>	<b>1,07 - 5,54</b>	<b>0,03</b>
Idade gestacional ao nascer (pré-termo x termo)	<b>2,61</b>	<b>0,99 - 6,86</b>	<b>0,05</b>
Tipo de parto (cesárea x vaginal)	2,36	0,91 - 6,15	0,07

RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança.

A análise da influência das variáveis sobre resultado adverso neonatal está demonstrada na Tabela 5. Na análise univariada, os dados demográficos maternos,



considerados neste estudo, não se associaram a esse desfecho. Entretanto, ao se considerar as variáveis ecográficas, todas se associaram à resultado adverso neonatal quando anormais para a IG: IR da AU e da ACM (RR:3,50; IC95% 2,39-5,11; RR:4,56; IC95% 3,22-6,46, respectivamente), RCP (RR:5,13; IC95% 3,68-7,15) e MBLA reduzido (RR:1,99; IC95% 1,37-2,88). Na análise dos dados obstétricos, se observou que prematuridade e parto cesárea se associaram ao desfecho (RR:9,12; IC95% 6,01-13,83; RR:4,02; IC95% 2,60-6,20, respectivamente). A associação entre o tipo de parto e resultado adverso neonatal se manteve ao considerar a cesárea indicada por SFA (RR:1,83; IC95% 1,24-2,70). Outro fator que se associou a esse desfecho foi o diagnóstico de feto PIG (RR:3,19; IC95% 2,21-4,61). Diferentemente, a ocorrência de corioamniorrexe prematura, mecônio ou distocias durante TP figuraram como fatores protetores para a ocorrência de resultado adverso neonatal.

A análise multivariada das variáveis que se associaram a resultado adverso neonatal está demonstrada na Tabela 6. As variáveis que permaneceram como fatores de risco foram oligoidrânio, prematuridade e parto cesárea, que aumentaram o risco desse desfecho em cerca de 1,5, cinco e duas vezes, respectivamente.

**Tabela 5** - Análise univariada da influência dos dados maternos, ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre resultado adverso neonatal

VARIÁVEIS	Resultado adverso neonatal		RR (IC 95%)
	Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Idade materna</b>			
≤ 19 anos	11 (11,6)	59 (11,4)	1,09 (0,60 - 1,97)
19 - 35 anos	59 (62,1)	351 (67,8)	ref.
≥ 35 anos	25 (26,3)	108 (20,8)	1,31 (0,85 - 2,00)
<b>Cor da pele</b>			
Branca	67 (70,5)	333 (64,3)	ref.
Não branca	28 (29,5)	185 (35,7)	1,27 (0,85 - 1,92)
<b>Tabagismo</b>			
Sim	7 (7,4)	62 (12,0)	0,63 (0,30 - 1,30)
Não	88 (92,6)	456 (88,0)	ref.
<b>Doença materna</b>			
Sim	72 (75,8)	404 (78,0)	0,90 (0,59 - 1,38)
Não	23 (24,2)	114 (22,0)	ref.
<b>Obesidade</b>			
Sim	42 (49,4)	277 (55,2)	0,82 (0,55 - 1,21)
Não	43 (50,6)	225 (44,8)	ref.
<b>Paridade</b>			
Primigesta	27 (28,4)	195 (37,6)	0,70 (0,46 - 1,06)

continua

<b>conclusão</b>			
Multigesta	68 (71,6)	323 (62,4)	ref.
<b>Doppler da AU</b>			
Normal	74 (77,9)	493 (95,2)	ref.
Anormal	21 (22,1)	25 (4,8)	<b>3,50 (2,39 - 5,11)</b>
<b>Doppler da ACM</b>			
Normal	46 (48,4)	451 (87,1)	ref.
Anormal	49 (51,6)	67 (12,9)	<b>4,56 (3,22 - 6,46)</b>
<b>Relação cerebroplacentária</b>			
Normal	53 (55,8)	478 (92,3)	ref.
Anormal	42 (44,2)	40 (7,7)	<b>5,13 (3,68 - 7,15)</b>
<b>Maior bolsão de LA</b>			
Normal	60 (63,2)	414 (79,9)	ref.
Anormal	35 (36,8)	104 (20,1)	<b>1,99 (1,37 - 2,88)</b>
<b>IG ao nascimento</b>			
Termo	25 (26,3)	444 (85,7)	ref.
Pré-termo	70 (73,7)	74 (14,3)	<b>9,12 (6,01 - 13,83)</b>
<b>Corioamniorrexe</b>			
Prematura	21 (22,1)	217 (41,9)	<b>0,45 (0,28 - 0,70)</b>
Não prematura	74 (77,9)	301 (58,1)	ref.
<b>Mecônio</b>			
Sim	8 (8,4)	113 (21,8)	<b>0,37 (0,19 - 0,75)</b>
Não	87 (91,6)	405 (78,2)	ref.
<b>Distocia</b>			
Sim	9 (9,5)	130 (25,1)	<b>0,36 (0,18 - 0,69)</b>
Não	86 (90,5)	388 (74,9)	ref.
<b>Manobras de reanimação</b>			
Sim	13 (13,7)	72 (13,9)	0,98 (0,57 - 1,69)
Não	82 (86,3)	446 (86,1)	ref.
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea	71 (74,7)	189 (36,5)	<b>4,02 (2,60 - 6,20)</b>
Vaginal	24 (25,3)	329 (63,5)	ref.
<b>Cesárea por SFA</b>			
Sim	28 (29,5)	86 (16,6)	<b>1,83 (1,24 - 2,70)</b>
Não	67 (70,5)	432 (83,4)	ref.
<b>Feto PIG</b>			
Sim	54 (56,8)	125 (24,1)	<b>3,19 (2,21 - 4,61)</b>
Não	41 (43,2)	393 (75,9)	ref.
<b>Sexo</b>			
Masculino	47 (49,5)	277 (53,5)	0,87 (0,60 - 1,26)
Feminino	48 (50,5)	241 (46,5)	ref.

n= número de sujeitos; RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança; AU= artéria umbilical; ACM= artéria cerebral média; IG= idade gestacional; SFA= sofrimento fetal agudo; LA= líquido amniótico; PIG= pequeno para a idade gestacional.

**Tabela 6** - Análise multivariada dos dados ultrassonográficos, obstétricos e neonatais sobre o desfecho resultado adverso neonatal

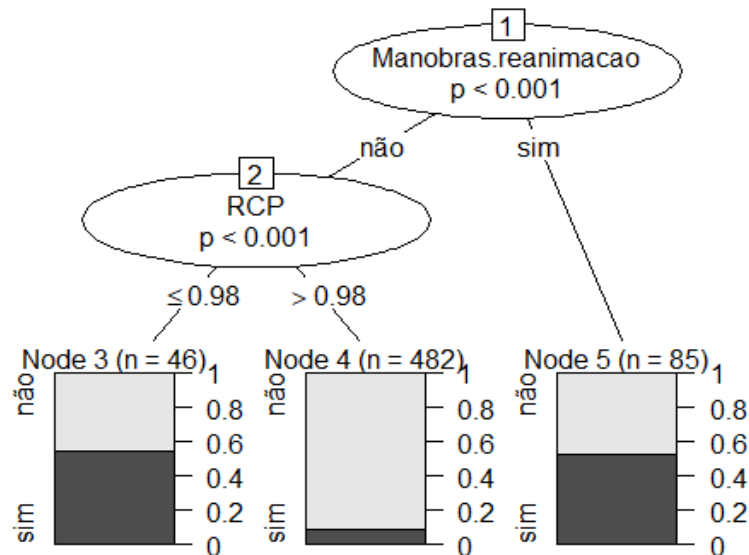
Variáveis	RR	IC 95%	p valor
Artéria umbilical (normal x anormal)	0,83	0,44 - 1,55	0,57
Artéria cerebral média (normal x anormal)	1,18	0,67 - 2,08	0,55
Relação cerebroplacentária (normal x anormal)	1,66	0,85 - 3,25	0,14
Maior bolsão (normal x anormal)	<b>1,63</b>	<b>1,04 - 2,54</b>	<b>0,03</b>
Idade gestacional ao nascer (pré-termo x termo)	<b>5,15</b>	<b>2,94 - 9,03</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Corioamniorrexe (prematura x não prematura)	1,04	0,56 - 1,91	0,89
Mecônio (sim x não)	0,71	0,32 - 1,53	0,38
Distocia (sim x não)	0,85	0,38 - 1,92	0,71
Tipo de parto (cesárea x vaginal)	<b>2,19</b>	<b>1,14 - 4,20</b>	<b>0,02</b>
Cesárea por SFA (sim x não)	0,62	0,36 - 1,07	0,09
Pequeno para a idade gestacional (sim x não)	1,00	0,58 - 1,71	0,99

RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança

Todas as variáveis coletadas foram analisadas por meio de árvores de inferência condicional, a fim de destacar aquelas que representassem preditores mais relevantes para os desfechos do estudo. Algumas variáveis foram testadas de duas formas: como variável qualitativa ou quantitativa.

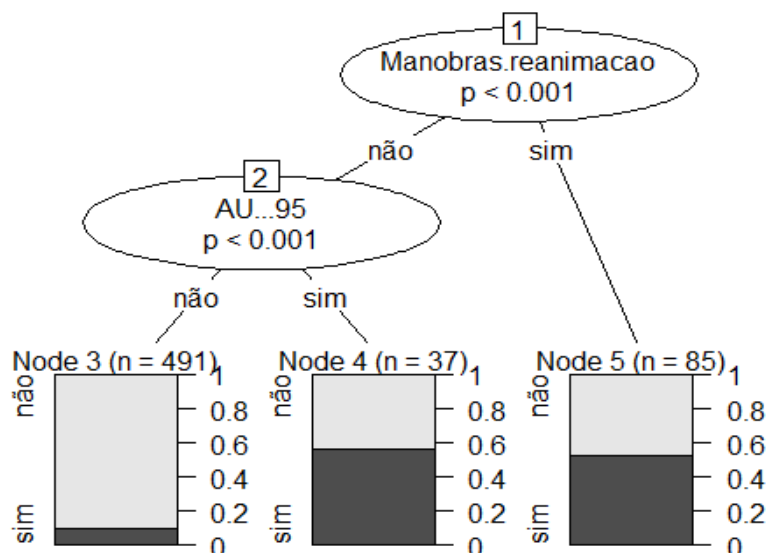
Considerando o desfecho materno cesárea por SFA, foram utilizadas as seguintes variáveis qualitativas como possíveis preditores: idade da mãe, cor da pele, IMC, tabagismo, paridade, presença de corioamniorrexe prematura e mecônio, necessidade de manobras de reanimação fetal por CTG intraparto suspeita e feto FIG. Além dessas, foram utilizadas como variáveis quantitativas IG de nascimento, IR AU, IR ACM, RCP e MBLA (Figura 1). Vale ressaltar que a variável distocia durante o TP foi retirada da presente análise, uma vez que pode influenciar a indicação da cesárea, ou seja, ser motivo de cesárea antes que esta seja realizada por SFA. A análise da Figura 1 demonstrou que o preditor mais relevante para esse desfecho é a necessidade de manobras de reanimação do feto, independente de IG. Por outro lado, RCP  $\leq 0,98$  também é um preditor importante de cesárea por SFA, naqueles casos não precedidos por manobras de reanimação. Nesse grupo, quando a RCP foi  $>0,98$ , apenas 10% dos casos terminaram em cesárea por SFA.

**Figura 1** - Árvore de inferência condicional para o desfecho cesárea por suspeita de sofrimento fetal agudo, considerando as variáveis qualitativas e quantitativas



Na Figura 2 é possível observar a análise dos dados, considerando-os todos como variáveis qualitativas. Nesse caso, o feto foi considerado pré-termo (<37 semanas) ou a termo, e os parâmetros ultrassonográficos foram considerados normais ou anormais de acordo com a IG em que foram avaliados. A necessidade de manobras de reanimação também foi a variável preditora mais importante para o desfecho cesárea por SFA. No grupo em que não houve a necessidade de reanimação fetal, a Dopplervelocimetria de AU anormal (IR >p95) foi um preditor significativo, com indicação de cesárea por SFA em 55% dos casos, em contraste à taxa de 10% de cesárea por SFA quando o Doppler de AU era normal. Resultado similar a este foi encontrado quando as variáveis ecográficas qualitativas foram assim mantidas e a IG de nascimento foi analisada como quantitativa, ou seja, a IG não foi um preditor relevante.

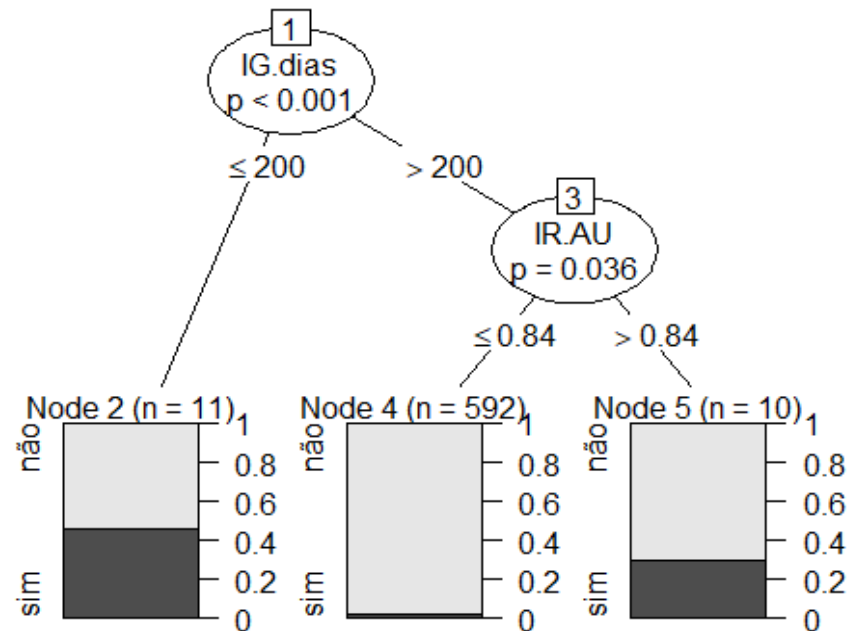
**Figura 2** - Árvore de inferência condicional para o desfecho cesárea por suspeita de sofrimento fetal agudo, considerando todas as variáveis como qualitativas



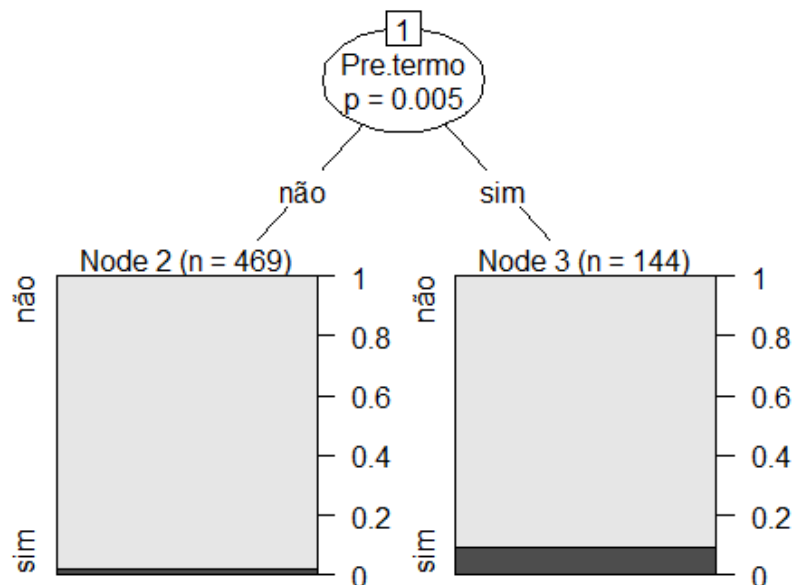
Para análise de variáveis preditoras de Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN, pela árvore de inferência condicional, foram incluídas no modelo as variáveis qualitativas idade materna, cor da pele, IMC, tabagismo, paridade, presença de corioamniorrexe prematura e mecônio, distocias no TP, manobras de reanimação fetal e feto PIG, e variáveis quantitativas IG no nascimento, IR AU, IR ACM, RCP e MBLA (Figura 3). Para esse desfecho, IG ao nascimento <29 semanas ( $\leq 200$  dias) foi o preditor mais importante, com Apgar <7 no 5º minuto ocorrendo em 45% dos RN nesse grupo. Por outro lado, para RN com IG >29 semanas, o preditor mais importante do desfecho foi IR AU >0,84. Foi quase nula a prevalência deste resultado adverso em RNs com IR AU  $\leq 0,84$  antes do parto.

No modelo em que as variáveis IG ao nascer, IR AU, IR ACM, RCP e MBLA foram consideradas qualitativas, a variável preditora de Apgar <7 no 5º minuto mais importante foi a prematuridade (IG <37 semanas), ocorrendo em 10% dos RNs desse grupo (Figura 4).

**Figura 3** - Árvore de inferência condicional para Apgar <7 no 5º minuto, considerando variáveis qualitativas e quantitativas



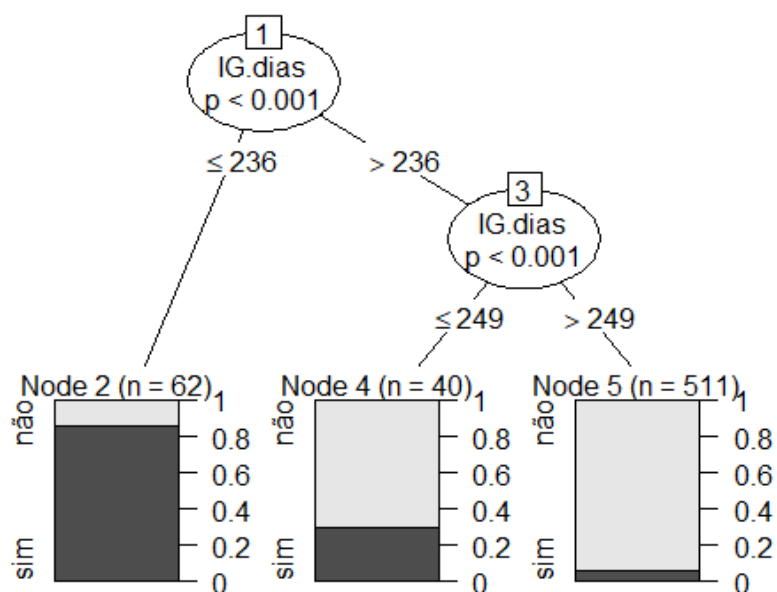
**Figura 4** - Árvore de inferência condicional para Apgar <7 no 5º minuto, considerando todas as variáveis como qualitativas



Quando as variáveis ecográficas foram incluídas como qualitativas e a IG de nascimento mantida como quantitativa, IG <29 semanas foi preditora de Apgar <7 no 5º minuto, com 45% dos RNs deste grupo apresentando este desfecho. A prevalência deste desfecho em RNs com >29 semanas foi cerca de 2%. Quando os RNs foram incluídos na análise como pré-termos (<37 semanas), ou a termo, e os achados ecográficos foram mantidos como variáveis quantitativas, confirmou-se o valor de IR AU >0,84 como único preditor de Apgar <7 no 5º minuto, com 30% dos RNs apresentando o desfecho, em contraste com apenas 2% de RNs, quando IR AU  $\leq 0,84$ .

O terceiro desfecho analisado foi resultado adverso neonatal, composto por morbidade composta e óbito neonatal. Para análise deste desfecho, por meio da árvore de inferência condicional, foram utilizadas as seguintes variáveis qualitativas: idade materna, cor da pele, IMC, tabagismo, paridade, presença de corioamniorrexe prematura e mecônio, distocias durante o TP, manobras de reanimação fetal e feto FIG. Além destas, foram incluídas as variáveis quantitativas IG ao nascer, IR AU, IR ACM, RCP e MBLA (Figura 5). IG ao nascer <34 semanas foi o preditor mais significativo deste desfecho, com 85% de RNs apresentando resultado adverso. Em contrapartida, apenas 30% dos RNs entre 34 e 36 semanas tiveram este desfecho. No grupo de RNs com  $\geq 36$  semanas, resultado adverso neonatal acometeu apenas 5% deles.

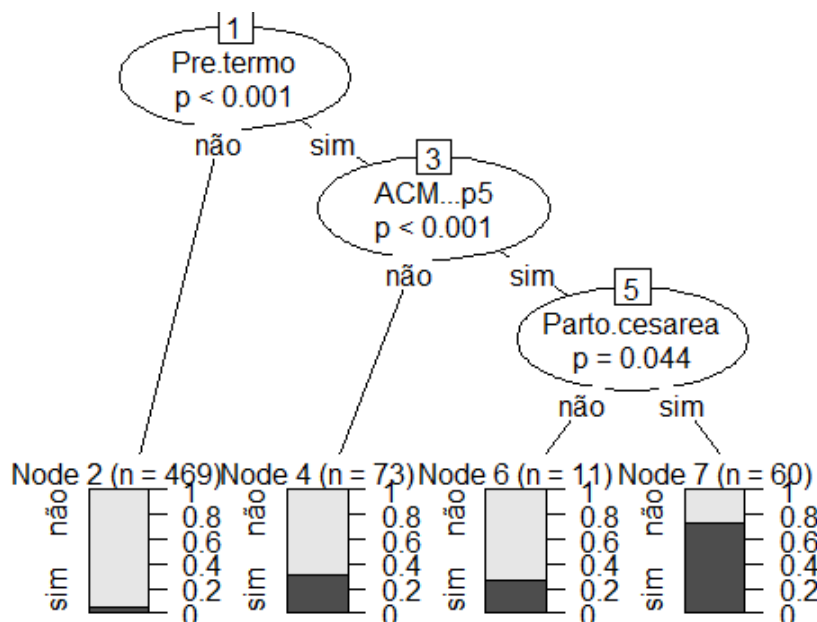
**Figura 5** - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando variáveis qualitativas e quantitativas



A análise com todas as variáveis como qualitativas está demonstrada na Figura 6. O preditor mais relevante foi a prematuridade. Em RNs com >37 semanas, a prevalência de resultado adverso neonatal foi quase nula. Por outro lado, quando a IG ao nascimento foi <37 semanas, dois outros preditores foram importantes: presença de centralização hemodinâmica fetal e resolução da gestação por cesárea. Em RN pré-termo, centralizados e que nasceram de cesárea, a prevalência de resultado adverso foi cerca de 75%, mas com queda para 25% quando nascidos de parto vaginal. Outro achado interessante foi que em RN pré-termo sem centralização, a prevalência deste desfecho foi de 30%, independente do tipo de parto.

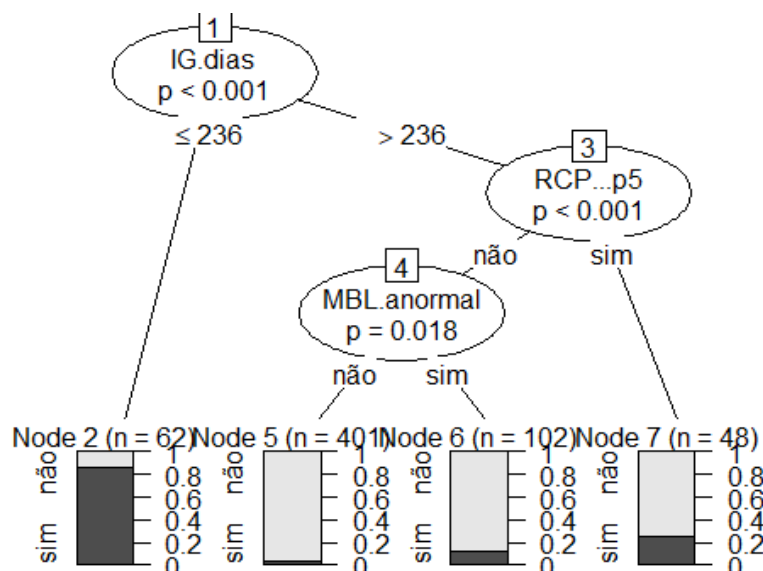


**Figura 6** - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando todas as variáveis como qualitativas.



A Figura 7 demonstra a análise colocando-se a IG como variável quantitativa e as variáveis ecográficas como alteradas de acordo com os limites de percentis. Como já visto anteriormente, IG ao nascimento <34 semanas foi o preditor mais significativo desse desfecho, com cerca de 85% dos RNs com resultado adverso neonatal. Porém, considerando RNs com IG > 34 semanas, uma RCP anormal foi associada com 25% de resultados adversos. Nos casos em que a RCP era normal nesse grupo, o oligidrânio foi um preditor desse desfecho, com 12% de crianças acometidas em contraste aos 2% no grupo com LA normal.

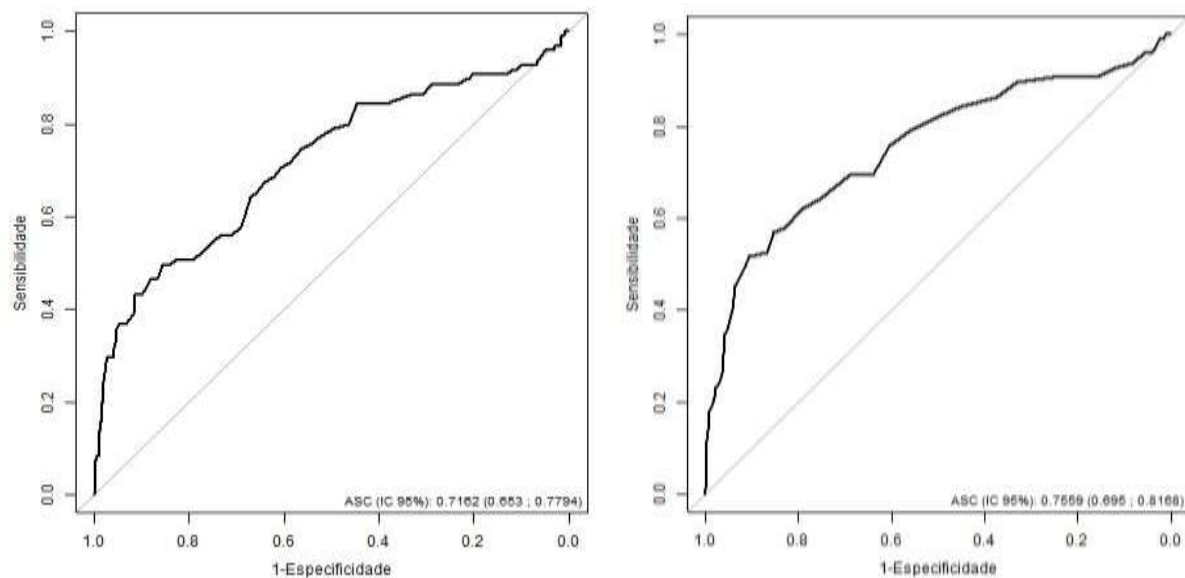
**Figura 7** - Árvore de inferência condicional para resultado adverso neonatal, considerando idade gestacional como variável quantitativa e as demais como qualitativas



As variáveis ecográficas foram analisadas por meio da curva ROC, a fim de se avaliar o desempenho desses métodos, individualmente, na predição dos desfechos selecionados neste estudo. Logo, foram analisados IR AU, IR ACM, RCP e MBLA anormais para a IG na predição de cesárea por SFA, Apgar <7 no 5º minuto de vida e resultado adverso neonatal. Considerando o desfecho cesárea por SFA, todos os métodos apresentaram baixa performance para sua predição: IR AU (AUC - area under the curve: 0,61; IC95% 0,55-0,68), IR ACM (AUC: 0,57; IC95% 0,52-0,63), RCP (AUC: 0,64; IC95% 0,58-0,70) e MBLA (AUC: 0,63; IC95% 0,58-0,69). O mesmo aconteceu com os desempenhos dos métodos avaliados para o desfecho Apgar <7 no 5º minuto. Foram observadas as seguintes AUC: IR AU (AUC: 0,69; IC95% 0,59-0,80), IR ACM: 0,52; IC95% 0,39-0,66), RCP (AUC: 0,62; IC95% 0,50-0,74) e MBLA (AUC: 0,55; IC95% 0,41-0,69).

Ao se considerar a análise dos métodos propedêuticos para predição de resultado adverso neonatal, encontrou-se resultado diferente. O IR AU e a RCP apresentaram desempenho moderado na predição do desfecho, com AUC de 0,76 (IC95% 0,69-0,81) e 0,72 (IC 95% 0,65-0,77), respectivamente (Figura 8). Porém, os demais métodos tiveram baixo desempenho, sendo AUC de 0,50 (IC95% 0,43-0,56) para IR ACM e de 0,63 (IC95% 0,57-0,69) para MBLA.

**Figura 8** - Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) representando os desempenhos das variáveis índice de resistência da artéria umbilical fetal e relação cerebroplacentária na predição de resultado adverso neonatal.



## **5. *Discussão***

---

O poder de prever eventos ruins e, por conseguinte, tentar evitá-los é algo muito oportuno e esse desafio se estende à assistência obstétrica, durante a qual se faz a análise de variáveis que possam prever RAP. Neste contexto, a proposta do presente estudo foi analisar a influência de variáveis maternas, fetais, obstétricas e neonatais sobre importantes resultados adversos. Esta proposta foi motivada por publicações recentes que associaram uma RCP anormalmente reduzida com resultados adversos, incluindo maiores taxas de morte perinatal, cesáreas por SFA durante o TP, acidose neonatal, Apgar <7 no 5º minuto de vida e necessidade de internação do RN em UTI (Prior et al., 2013; DeVore, 2015; Khalil et al., 2015a,b; Morales-Roselló et al., 2015; Nassr; Abdelmagied; Shazly, 2016; Dunn; Sherrell; Kumar, 2017; Bligh et al., 2018b). Didaticamente, RCP é a divisão entre um índice de impedância na ACM pelo da AU fetal, mensurados pelo estudo Doppler (Baschat; Gembruch, 2003). Essa relação foi descrita por Arbeille et al. (1987, 1988), e posteriormente, na década de 1990, começaram a surgir os primeiros estudos demonstrando a associação entre o cenário, no qual há aumento da impedância ao fluxo na AU e redução na ACM, e complicações perinatais (Gramellini et al., 1992; Arias, 1994; Harrington et al., 1995; Bahado-Singh et al., 1999). Tanto o IP quanto o IR podem ser usados para o cálculo dessa relação, com capacidades preditivas semelhantes de resultados adversos (Flood et al., 2014; Moreta, 2019). Por isso, a RCP ressurgiu como objeto de estudos a fim de estabelecê-la como um método preditor de RAP, que possa ser introduzido na rotina obstétrica.

No presente estudo, uma RCP abaixo 0,98 foi um preditor importante de cesárea por suspeita de SFA, independente da IG, quando os parâmetros ecográficos foram considerados como variáveis contínuas. Esse parâmetro também foi um preditor significativo de resultado adverso neonatal em RNs com IG superior a 34 semanas e que apresentavam RCP reduzida, ou seja, inferior a 1, segundo parâmetro adotado a partir dos estudos de Gramellini et al. (1992) e Arias (1994). Os resultados do presente estudo também mostraram que as características maternas consideradas não estiveram associadas e nem foram preditoras de qualquer um dos três resultados adversos. Fiolna et al. (2019) demonstraram, em seu estudo prospectivo de 1.902 parturientes com fetos únicos e  $\geq 37$  semanas, que a combinação de características maternas como idade, peso, cor da pele, paridade e

presença de doença hipertensiva e da gravidez com IG aumenta a predição de cesárea por SFA. Porém, a adição da RCP não melhorou o desempenho do rastreio. Há que se destacar que as características da presente amostra são muito diversas daquelas da população do estudo de Fiolna et al. (2019), especialmente o que diz respeito à IG, prevalência de doenças e abordagem no intraparto.

Apesar de todas as variáveis ultrassonográficas (IR da AU, IR da ACM e RCP anormais e MBLA reduzido) terem se associado significativamente ao desfecho cesárea por SFA, na análise univariada, apenas a Dopplervelocimetria anormal da AU permaneceu como fator de risco para essa intercorrência (RR:2,03; IC95%1,04-3,93). Além disso, ela foi um preditor significativo, com indicação de cesárea por SFA em 55% dos casos em que estava presente, em contraste aos 10% de cesárea por SFA quando o Doppler de AU era normal. Este resultado coincide com os achados da revisão de DeVore (2015), se considerados os fetos com déficit de crescimento, com os de Valiño et al. (2016a,b) e com os de Stumpfe et al. (2019). Por outro lado, difere dos de Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al. (2018), que demonstram a superioridade da RCP sobre a AU na predição de cesárea por SFA. Porém, como já citado anteriormente neste estudo, uma RCP  $<0,98$  também pode ser um preditor importante deste desfecho. Estudos recentes mostram a associação de uma RCP abaixo do P5 para IG com cesárea por SFA (Bligh et al., 2018a; Crovetto et al., 2019; Dall'Asta et al., 2019). Porém, Bligh et al. (2018b) incluíram parturientes com mais de 36 semanas e utilizaram como anormais valores de RCP  $<P10$ , Crovetto et al. (2019) arrolaram mulheres com mais de 40 semanas e Dall'Asta et al. (2019) incluíram gestações a termo e converteram os valores de RCP em MoM. Logo, apesar dos achados semelhantes entre o presente estudo e os demais, é crucial que diferenças nas metodologias sejam ressaltadas. Além disso, é importante salientar que no modelo em que a AU anormal foi um preditor melhor que a RCP, os parâmetros ecográficos foram qualitativos e, assim, valores anormais, porém superiores a 0,98 podem ter influenciado o resultado.

Em relação aos dados obstétricos, a necessidade de instituir manobras de reanimação fetal se associou significativamente e foi o preditor mais importante para cesárea por SFA. Apesar deste achado parecer óbvio, apenas 55% dos casos evoluíram para cesárea, por permanência das alterações cardiotocográficas após

---

manobras de reanimação fetal (ACOG, 2010; Miller, DA; Miller, LA, 2012). Por outro lado, este achado reforça a importância da RCP como preditor de cesárea por SFA, pois um grande número de parturientes com suspeita de SFA já possui um feto com RCP alterada previamente à suspeita diagnóstica. Um achado interessante foi a ocorrência de distocia como fator protetor de cesárea por SFA. Mas, é compreensível se for aceito que em grande parte das vezes em que se tem evidência de distocia, se indique cesárea antes que haja comprometimento hipóxico fetal diagnosticado por alterações na CTG intraparto.

O segundo desfecho analisado neste estudo foi Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN. Inicialmente, é importante dizer que existem grandes dificuldades em se compararem os presentes resultados sobre Apgar <7 no 5º minuto com os de outros estudos. Muitos desses estudos avaliaram esse desfecho em populações de fetos com restrição de crescimento ou o incluíram em uma variável denominada morbidade neonatal composta, evento adverso perinatal ou termos correlatos. Além disso, a presente amostra de gestantes é bastante diversa, com fetos em várias IG e padrões de crescimento. Como ocorrido com a análise do desfecho anterior, todos os dados ultrassonográficos (AU, ACM e RCP anormais e MBLA reduzido) se associaram a esse evento na análise univariada. Porém, na análise multivariada, o oligoidrâmnio permaneceu como fator de risco para essa intercorrência (RR:2,43; IC95%1,07-5,54). Entretanto, é provável que a variável prematuridade tenha valor como fator de risco, uma vez que o IC foi muito próximo da significância. E a importância da prematuridade para esse resultado adverso é demonstrada pela análise da árvore de inferência. Ao se incluírem as variáveis numéricas como contínuas, observa-se que 45% das crianças com IG de nascimento inferior a 29 semanas apresentam Apgar <7 no 5º minuto de vida, independentemente das variáveis ecográficas. Contudo, em RNs com mais de 29 semanas, o valor da prematuridade parece ser menor e, nesse grupo, o IR da AU >0,84 parece influenciar a prevalência de Apgar baixo no 5º minuto, acometendo 30% de RNs, em contraste com apenas 2% quando o RN IG superior a 29 semanas e IR AU  $\leq$ 0,84.

A IG ao nascimento é o fator que mais influencia os resultados neonatais, fato este já mostrado por estudos de boa qualidade (Baschat et al., 2007; Lees et al., 2013). Baschat et al. (2007), ao estudarem fetos com <33 semanas e restrição do

crescimento, evidenciaram que de 24 a 32 semanas, a morbidade neonatal se reduz significativamente. Após a 29ª semana de gestação, parâmetros Dopplervelocimétricos predizeram resultados neonatais. O ensaio randomizado sobre manejo de fetos restritos denominado TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe) (Lees et al., 2013) demonstraram declínio significativo da morbimortalidade neonatal após a 28ª semana e, por este e outros motivos, os autores sugerem a inclusão de parâmetros Dopplervelocimétricos na decisão sobre a resolução da gestação. Logo, pode-se inferir que para RNs com menos de 29 semanas, o preditor de mais importante de Apgar <7 no 5º minuto é a IG; e que após essa IG, devido à queda da morbidade neonatal associada à prematuridade, outro preditor como o fluxo Doppler na AU pode adquirir maior valor.

O oligoidrânio, representado pela medida do MBLA reduzida para a IG, foi um fator de risco para Apgar <7 no 5º minuto, mas não figurou como um preditor significativo na análise da árvore de inferência condicional. Primeiramente, a escolha da medida do MBLA, em detrimento à do índice de líquido amniótico (ILA), se deu devido ao fato de vários estudos mostrarem que ambas as metodologias não diferem na predição de RAP. Além do mais, o uso do ILA aumenta o número de diagnósticos de oligoidrânio e as indicações de resolução da gestação sem reduzir os RAP (Nabhan; Abdelmoula, 2008; Kehl et al., 2016). Novamente, a análise comparativa deste resultado com os de outros estudos é limitada, pois muitos avaliam a relação entre ILA e resultado adverso, principalmente em gestações a termo ou pós-termo. Chauhan et al. (1999) mostraram associação entre oligoidrânio e Apgar <7 no 5º minuto. Ashwal et al. (2014) demonstraram associação entre oligoidrânio e resultado adverso composto, incluindo Apgar <7 no 5º minuto, em gestações a termo. Contrariamente, Sultana et al. (2008) não encontraram essa associação, ao estudarem gestações de alto risco a termo, assim como Rabie et al. (2017), que incluíram gestações de baixo e alto risco em diversas IG.

O terceiro desfecho estudado foi o resultado adverso neonatal, composto por morbidade e óbito neonatal e admissão do RN ao CTI. Apesar de a análise univariada evidenciar associação entre esse desfecho e todas as variáveis ultrassonográficas, permaneceu como fator de risco apenas o oligoidrânio, além de prematuridade e nascer por parto cesárea. Ao se observar a análise por meio da



árvore de inferência condicional, a prematuridade é confirmada como o preditor mais importante de resultados adversos neonatais, especialmente se o RN apresentar menos de 34 semanas. Nesse grupo há 85% de RNs acometidos, em contraste com 30 e 5% de RNs com resultado adverso nos grupos com 34-36 sem e  $\geq 36$  semanas, respectivamente. É compreensível que a prematuridade influencie o desfecho, pela imaturidade do RN e associação com as doenças que o compõem, como discutido previamente (Baschat et al., 2007; Lees et al., 2013). Após 34 semanas, o ganho em sobrevida e a redução em morbidade neonatal são mínimos, uma vez que são progressivamente maiores até essa IG. Entretanto, ainda há complicações neonatais que colaboram para a admissão do RN no CTI, principalmente para aqueles com déficit de crescimento (Seravalli; Baschat, 2015).

Ao se considerarem RNs pré-termo (<37 semanas), observou-se que a centralização hemodinâmica, caracterizada por IR abaixo do P5, é um preditor de resultado adverso e que aumenta em magnitude quando a resolução da gestação se faz por parto cesárea. No grupo de RNs centralizados, nascidos de cesárea, há 75% de resultado adverso neonatal, em contraste aos 25% no grupo de RNs que nasceram de parto normal. Apesar de este resultado parecer incoerente, cabe lembrar que a centralização hemodinâmica é, a princípio, um evento “protetor” do feto, diante do insulto hipóxico (Hernandez-Andrade; Stampalija; Figueras, 2013). Fetos com vasodilatação cerebral nas fases iniciais da hipóxia têm menor risco de resultados adversos e esses devem compor a maioria dos fetos submetidos ao TP na presente amostra. Do contrário, eles receberiam contraindicação à indução ou condução do TP. Por outro lado, em fases mais avançadas, com outras alterações Dopplervelocimétricas mais críticas, a vasodilatação cerebral parece fornecer insuficiente compensação para proteger o cérebro fetal, estando associada ao maior risco de resultados adversos. Porém, nesses casos, a tentativa de resolução por via vaginal não é suportada, ou essas outras alterações adquirem maior capacidade preditiva que o IR da ACM. De acordo com os achados do presente estudo, os riscos de se realizar uma resolução monitorada da gestação do feto centralizado por parto vaginal são suplantados pelos benefícios em resultados neonatais, dessa forma de parto em relação à cesárea, independente de sua indicação (MacDorman et al., 2006; Villar et al., 2006).

Ao se analisar mais especificamente o grupo de RNs pré-termo com mais de 34 semanas, notou-se que uma RCP reduzida foi associada a 25% de resultados adversos, o que é corroborado por vários outros autores (Flood et al., 2014; DeVore, 2015, Dunn; Sherrell; Kumar, 2017; Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al., 2018; Akolekar et al., 2019; Dall'Asta et al., 2019; Moreta et al., 2019). Porém, há problemas importantes ao se compararem os resultados desses estudos com os da presente pesquisa. Em muitos deles, os valores de normalidade da RCP não são claros, os pontos de corte são variados (abaixo do P5, P10, ou 0,6765 MoM, ou valor <1, ou <1,16), os limites específicos de IG não são declarados, as características das mulheres e suas gestações não são apresentadas apropriadamente, as casuísticas são insuficientes para os desfechos escolhidos e esses variam muito em suas definições, tornando problemática a interpretação dos resultados (Kumar et al., 2018). Uma explicação para a influência da RCP alterada sobre resultados adversos de RNs com mais de 34 semanas (e não naqueles em IG mais precoces) é a sensibilidade maior, especialmente de um sistema nervoso central em estágios mais avançados de desenvolvimento aos insultos hipóxicos (Hernandez-Andrade; Stampalija; Figueras, 2013). Akolekar et al. (2015) investigaram o potencial valor da RCP, aferida entre 35-37 semanas de gestação na predição de RAP. Os autores encontraram associação, mas também mostraram cautela no uso dessa ferramenta de maneira rotineira, por causa da baixa acurácia da RCP na predição do desfecho. Nos RNs com mais de 34 semanas e RCP normal, o oligodrâmnio também pode ser um preditor de resultado adverso, como o foi para Apgar <7 no 5º minuto.

Para finalizar o presente estudo, as variáveis ultrassonográficas (IR AU, IR ACM, RCP e MBLA) foram analisadas, por meio de curva ROC, para se estabelecerem seus desempenhos individuais na predição dos desfechos propostos. Para predizer cesárea por SFA e Apgar <7 no 5º minuto de vida, esses parâmetros ecográficos possuem baixa acurácia. Todavia, ao se considerar o resultado adverso neonatal, o IR da AU e a RCP apresentaram acurácia moderada na predição do desfecho, com AUC de 0,76 (IC95% 0,69-0,81) e 0,72 (IC 95%0,65-0,77), respectivamente. Este resultado corrobora os achados já discutidos, assim como em estudos evidenciando que a AU era mais sensível que a RCP para predizer

resultado adverso neonatal, porém as duas se mostravam como preditoras (Leavitt et al., 2019).

Sendo assim, parece que a IG ainda é uma variável relevante que deve ser levada em consideração ao se propor resolução de uma gestação. A Dopplervelocimetria da AU anormal é um preditor importante de RAP, especialmente em gestações de alto risco e no 3º trimestre. A RCP surge como possível ferramenta de predição de RAP e, neste estudo, foi preditora de cesárea por SFA e de resultado adverso neonatal em RN pré-termo tardio e a termo. Mas, quando avaliada individualmente, apresentou acurácia moderada na predição deste resultado adverso. Este achado deve estimular a realização de mais estudos, com casuística maior para que se possam definir, de maneira mais rigorosa, os desfechos analisados. Todavia, ainda não é uma ferramenta que possa ser introduzida na prática clínica como determinante para resolução da gestação.

## **6. Conclusões**

---

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

1. A necessidade de manobras de reanimação fetal durante TP e Dopplervelocimetria da AU anormal estão associadas à indicação de cesárea por SFA;
2. O oligidrânio foi associado à Apgar <7 no 5º minuto de vida do RN. A prematuridade apresentou  $p$  valor muito próximo da significância para este desfecho;
3. Oligidrânio, prematuridade e parto cesárea foram variáveis associadas ao RAN;
4. IR de AU >p95 para a IG foi um preditor de cesárea por suspeita de SFA, assim como RCP abaixo 0,98, independente da IG;
5. IG foi o preditor mais relevante de Apgar <7 no 5º minuto para RNs <29 semanas. Para RNs >29 semanas, IR da AU >0,84 também foi preditor deste resultado;
6. IG <37 semanas foi preditora de resultado neonatal adverso. Em RNs pré-termo, centralizados e que nasceram de cesárea, a prevalência de resultado adverso foi maior do que para aqueles que nasceram de parto vaginal. RCP reduzida foi preditora do desfecho, especialmente, em RNs com IG superior a 34 semanas;
7. IR da AU e RCP apresentaram acurácia moderada na predição de RAN. Os parâmetros ecográficos possuem baixa acurácia para prever cesárea por SFA e Apgar <7 no 5º minuto de vida.

## ***7. Referências Bibliográficas***

---

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Acharya G et al. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):937-44.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, DC: ACOG; 2003:1-85.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Practice bulletin no. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Practice bulletin no. 116: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1232-40.

Akalin-Sel T et al. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):439-44.

Akolekar R et al. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):82-92.

Akolekar R et al. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):65.e1-65.e18.

Alfirevic Z et al. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD006066.

Arbeille P et al. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler-linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol.* 1987;13(6):329-37.

Arbeille P et al. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29(4):261-73.

Arbeille P et al. Assessment of the fetal PO<sub>2</sub> changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995;21(7): 861-70.

Arcangeli T et al. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):267-75.

- Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6):1541-5.
- Ashwal E et al. The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):875-81.
- Ayres-de-Campos D et al. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):13-24.
- Badawi N et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317(7172):1549-53.
- Bahado-Singh RO et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-6.
- Bahlmann F et al. Blood flow velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2002;30(6):490-501.
- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound ObstetGynecol.* 2003;21(20):124-7.
- Baschat AA et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1): 253-61.
- Belfort MA et al. A randomized trial of intrapartum fetal ECG ST- segment analysis. *N Engl J Med.* 2015;373(7):632-41.
- Bligh LN et al. Screening for adverse perinatal outcomes: uterine artery Doppler, cerebroplacental ratio and estimated fetal weight in low-risk women at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018a;31(24):3301-7.
- Bligh LN et al. Cerebroplacental ratio thresholds measured within 2 weeks before birth and risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018b;52(3):340-346.
- Clark SL, Hankins GDV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 628-33.
- Crovetto F et al. Intrapartum prediction of emergency delivery due to non-reassuring fetal status at 40 weeks' gestation in low-risk pregnancies: contribution of Doppler parameters, maternal history, and intrapartum clinical characteristics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct 1:1-9.
- Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117: 618-26.



Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 474 e1-7.

Dall'Asta A, et al. Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Apr;53(4):481-487.

Devane D, Lalor JG, Daly S, McGuire W, Cuthbert A, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1:CD005122.

DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1): 5-15.

Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta*. 2017; 54:68-75.

East CE, Begg L, Colditz PB, Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10:CD004075.

Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 894–899.

Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 29–34.

Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:288–94.

Figueras F, Lanna M, Palacio M, et al. Middle cerebral artery Doppler indices at different sites: prediction of umbilical cord gases in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 529–533.

Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics* 2009; 124: e934–e941.

Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:279-85.

Fiolna M, Kostiv V, Anthoulakis C, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of adverse perinatal outcomes by the cerebroplacental ratio in women undergoing induction of labour *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Apr;53(4):473-480. Epub 2019 Mar 4.

Flood K, Unterscheider J, Daly S, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211: 288.e1-5.

Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:587-95.

Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:416-20.

Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007863.

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements, a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:333-7.

Harrington K et al. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(1):19-28.

Hartung J, Kalache KD, Heyna C, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate- for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566–572.

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: 10–15.

Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013; 25(2):138-44.

Holzmann M et al. Neonatal outcome and delivery mode in labors with repetitive fetal scalp blood sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184():97-102.

Horbar JD. The Vermont Oxford Network: evidence based quality improvement for neonatology. *Pediatrics*. 1999;103(1 Suppl E):350-9.

Hothorn T, Zeileis A. A modular toolkit for recursive partytioning in R. *J Mach Learning Res*. 2015;16:3905-9.

Janbu T, Nesheim BI. Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(12):1150-5.

Kehl S et al. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(6):674-9.

Khalil AA et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol*. 2015a;213(1):54.e1-10.

Khalil AA et al. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2015b;213(1):57.e1-7.

King T, Parer J. The physiology of fetal heart rate patterns and perinatal asphyxia. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2000;14(3):19-39.

Kumar S et al. Using cerebroplacental ratio in non-SGA fetuses to predict adverse perinatal outcome: caution is required. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):427-9.

Leavitt K et al. The value of introducing cerebroplacental ratio (CPR) versus umbilical artery (UA) Doppler alone for the prediction of neonatal small for gestational age (SGA) and short-term adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul;21:1-5. [Epub ahead of print]

Lees C et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):400-8.

Liu HH, Wu TT. Estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve for repeated measures design. *J Stat Software*. 2003;8(12):1-18.

Low JA et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):724-30.

MacDorman MF et al. Infant and neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to women with "no indicated risk," United States, 1998–2001 birth cohorts. *Birth*. 2006;33(3):175-82.

Macones GA et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):661-6.

Madazli R et al. Doppler dynamics: their clinical significance and relationship with fetal blood gases and pH measurements. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(5):448-52.

Magann EF et al. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1581-8.

Meher S et al. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):398-404.

Miller DA, Miller LA. Electronic fetal heart rate monitoring: applying principles of patient safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):278-83.

Ministério da Saúde do Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal: relatório. Brasília; 2016.

Morales-Roselló J et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):156-61.

Morales-Roselló J et al. Comparison of cerebroplacental ratio, intergrowth-21st standards, customized growth, and local population references for the prediction of fetal compromise: which is the best approach? *Fetal Diagn Ther.* 2019a;46(5):341-52.

Morales-Roselló J et al. Is it possible to predict late antepartum stillbirth by means of cerebroplacental ratio and maternal characteristics? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019b Jan; 23:1-7. [Epub ahead of print].

Moreta D et al. Re-evaluating the role of cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;242:17-28.

Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD006593.

Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med.* 2016;44(2):249-56.

Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD000116.

Okerefor A et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics.* 2008;121(5):906-14.

Oros D et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):456-61.

Oros D et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-5.

Padilla-Gomes NF et al. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2007;96(11):1582-7.

Prior T et al. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):124.e1-6.

Rabie N et al. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):442-9.

Raghuraman N et al. Umbilical Cord Oxygen Content and Neonatal Morbidity at Term. *Am J Perinatol.* 2018;35(4):331-335.

Richardson BS. Fetal adaptive responses to asphyxia. *ClinPerinat.* 1989;16(3):595-8.

Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A MollIntegr Physiol.* 1998;119(3):717-23.

Rudolph AM, Heymann MA. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circ Res.* 1970;26(3):289-99.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.

Scherjon S et al. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics.* 2000;105(2):385-91.

Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(2):275-88.

Sidi D et al. Developmental changes in oxygenation and circulatory responses to hypoxemia in lambs. *Am J Physiol.* 1983;245(4):H674-82.

Stumpfe FM et al. Correlation of short-term variation and Doppler parameters with adverse perinatal outcome in low-risk fetuses at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):411-20.

Sultana S et al. Low amniotic fluid index in high-risk pregnancy and poor Apgar score at birth. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(10):630-4.

Teitel D et al. Chronic hypoxemia in the newborn lamb, cardiovascular, hematopoietic, and growth adaptations. *Pediatr Res.* 1985;19(10):1004-10.

Tideman E, Marsál K, Ley D. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):614-8.

Valiño N et al. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016a;47(2):194-202.

Valiño N et al. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016b;47(2):203-9.

van den Broek AJ et al. Behavioural problems at the age of eleven years in preterm-born children with or without fetal brain sparing: a prospective cohort study. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):379-84.

van den Wijngaard JA et al. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(7):845-9.

Villar J et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet.* 2006;367(9525):1819-29.

Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):313-22.

von Beckerath AK et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130.e1-6.

Vyas S et al. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(9):797-803.

Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(5):471-5.

WHO (World Health Organization). WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva; 2018.

## **8. Anexo**

---

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

[www.hcrp.fmrp.usp.br](http://www.hcrp.fmrp.usp.br)



Ribeirão Preto, 21 de julho de 2009

Ofício nº 2322/2009  
CEP/MGV

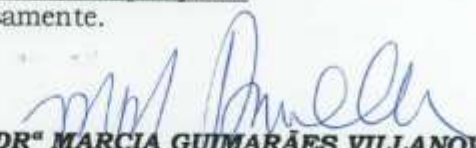
**Prezada Senhora,**

O trabalho intitulado **“ANÁLISE CRÍTICA DOS FATORES PREDITORES DE SUCESSO NA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO EM GESTAÇÕES A TERMO”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 291ª Reunião Ordinária realizada em 20/07/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 5933/2009.

*Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.*

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

  
**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora  
**ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN**  
Depto. de Ginecologia e Obstetria