

JULIANA IKEDA NIIGAKI

Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal na predição da acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Roseli Mieko Yamamoto
Nomura

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Niigaki, Juliana Ikeda

Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal na predição da acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária / Juliana Ikeda Niigaki. -- São Paulo, 2013.

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

Orientadora: Roseli Mieko Yamamoto Nomura.

Descritores: 1.Artéria cerebral média/ultrassonografia 2.Insuficiência placentária 3.Concentração de íons de hidrogênio 4.Hipóxia fetal 5.Artérias umbilicais/ultrassonografia 6.Ultrassonografia Doppler

USP/FM/DBD-393/13

Dedicatória

Aos **meus pais** e **minha irmã**, pelo amor,
dedicação e apoio incondicional. Responsáveis
por tudo que sou hoje.

À **Maria Eduarda**, minha filha querida.

Agradecimientos

À **Profa. Dra. Roseli M. Y. Nomura**, por toda a dedicação, aprendizado e muita paciência. Minha eterna gratidão e admiração pela disponibilidade, colaboração e pelo constante incentivo.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades concedidas.

Ao **Carlos**, por tudo.

Aos queridos amigos **Mariane** e **Wagner**, pelo convívio que tornam a vida e o trabalho mais divertidos.

À colega de pós-graduação **Marisa**, que colaborou de diversas maneiras neste trabalho.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Dr. Silvio Martinelli e Dra. Joelma Queiroz de Andrade**, pela valiosa colaboração no momento da qualificação.

A **todos os docentes e assistentes da Clínica Obstétrica**, pelo exemplo no cuidado das gestantes e pela fundamental participação na minha formação como obstetra.

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

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

A todas as gestantes, a razão e motivação deste estudo.

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras e Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Geral.....	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média.....	17
3.2 Pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média	25
3.3 Relação cerebroplacentária	27
4. MÉTODOS	35
4.1 Critérios de inclusão	37
4.2 Critérios de exclusão	38
4.3 Coleta de dados.....	38
4.3.1 Avaliação da dopplervelocimetria	39
4.3.1.1 Artéria Umbilical	41
4.3.1.2 Artéria Cerebral Média	42
4.3.1.3 Ducto Venoso.....	43
4.3.2 Dados do parto e do recém-nascido	44
4.4 Variáveis estudadas	45
4.5 Análise estatística.....	47
4.6 Caracterização da população	48
5. RESULTADOS	53
5.1 Dopplervelocimetria da Artéria Umbilical	56
5.2 Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média	57
5.3 Relação cerebroplacentária.....	58
5.4 Dopplervelocimetria do Ducto Venoso.....	59
5.5 Correlação da dopplervelocimetria e o valor do pH	60
5.6 Análise multivariada.....	66
6. DISCUSSÃO	67
7. CONCLUSÕES	79
8. ANEXOS	83
9. REFERÊNCIAS	89

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM:	artéria cerebral média
AU:	artéria umbilical
BE:	<i>base excess</i> ou excesso de base
CAPPesq:	Comissão de Análise de Projeto de Pesquisa
DHEG:	doença hipertensiva específica da gestação
DP:	desvio padrão
DR:	diástole reversa
DV:	ducto venoso
DZ:	diástole zero
<i>et al:</i>	e outros
FCF:	frequência cardíaca fetal
HAC:	hipertensão arterial crônica
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC:	intervalo de confiança
IG:	idade gestacional
ILA:	índice de líquido amniótico
IOT:	intubação orotraqueal
IP:	índice de pulsatilidade
IPV:	índice de pulsatilidade para veias
IR:	índice de resistência
LA:	líquido amniótico
LES:	lúpus eritematoso sistêmico
MoM:	múltiplos da mediana
n:	número
OR:	<i>odds ratio</i>
PBF:	perfil biofísico fetal
PEF:	peso estimado fetal
PIG:	pequeno para a idade gestacional
PVS:	pico de velocidade sistólica
RCF:	restrição de crescimento fetal
RCP:	relação cerebroplacentária
rho:	coeficiente de Spearman
RN:	recém-nascido (s)
UTI:	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização dos grupos quanto à idade materna, cor, nuliparidade, diagnósticos de doença materna e resultados dos testes de vitalidade de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012	50
Tabela 2 -	Análise dos dados do parto e resultados perinatais de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012	52
Tabela 3 -	Resultados da dopplervelocimetria da artéria umbilical de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012	56
Tabela 4 -	Resultados da dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012.....	57
Tabela 5 -	Resultados da relação cerebroplacentária de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012	58
Tabela 6 -	Resultados da dopplervelocimetria do ducto venoso de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012	59
Tabela 7 -	Correlações entre pH no nascimento e os parâmetros de dopplervelocimetria antenatal em gestações com insuficiência placentária - HCFMUSP 2008 a 2012.....	60
Tabela 8 -	Variáveis independentes identificadas no modelo de regressão logística múltipla com eliminação retrógrada de fatores associados com a acidemia - HCFMUSP 2008 a 2012.....	66

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 -	Imagem ultrassonográfica da artéria umbilical	42
Figura 2 -	Imagem ultrassonográfica da artéria cerebral média	43
Figura 3 -	Imagem ultrassonográfica do ducto venoso	44
Gráfico 1 -	Distribuição das pacientes quanto à presença de acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$) em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP – 2008 a 2012	55
Gráfico 2 -	Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade da artéria umbilical – HCFMUSP 2008 a 2012	61
Gráfico 3 -	Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média – HCFMUSP 2008 a 2012	62
Gráfico 4 -	Correlação entre os valores do pH no nascimento e os múltiplos da mediana do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média – HCFMUSP 2008 a 2012	63
Gráfico 5 -	Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta da relação cerebroplacentária – HCFMUSP 2008 a 2012.....	64
Gráfico 6 -	Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso – HCFMUSP 2008 a 2012.....	65

Resumo

Niigaki JI. *Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal na predição da acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo: Avaliar a relação das alterações de fluxo na artéria cerebral média (ACM) com a ocorrência de acidemia no nascimento, em gestações com insuficiência placentária. Métodos: estudo transversal prospectivo com 91 gestações com diagnóstico de insuficiência placentária pelo Doppler de artéria umbilical (AU) alterado (índice de pulsatilidade [IP] > p95). Os critérios de inclusão foram: gestações únicas com idade gestacional (IG) superior a 26 semanas completas, membranas ovulares íntegras, ausência de anomalias cromossômicas ou congênitas. Os parâmetros da dopplervelocimetria analisados foram: IP da AU, IP da ACM, pico de velocidade sistólica (PVS) da ACM, relação cerebroplacentária (RCP) e índice de pulsatilidade para veias (IPV) do ducto venoso (DV). Foi analisada a última avaliação fetal realizada imediatamente antes do parto ou anterior à corticoterapia. Todos os parâmetros foram analisados por meio do escore zeta ou múltiplos da mediana (MoM), baseados nas médias, desvio-padrão e valores de referência para cada IG. Imediatamente após o parto, uma amostra de sangue da artéria umbilical foi obtida para a medida do pH, e os casos classificados de acordo com a presença (pH<7,20) ou ausência de acidemia no nascimento. Resultados: Quarenta e sete (51,6%) recém-nascidos apresentaram acidemia no nascimento. Os fetos que evoluíram com acidemia apresentaram valor de escore zeta do IP da AU significativamente maior (mediana 2,1 vs 1,7; p=0,014), assim como maior proporção de casos com diástole zero ou reversa (51,0% vs 31,8%; p=0,006). Quanto à ACM, o escore zeta mostrou-se significativamente menor nos casos com pH<7,20 (mediana -2,7 vs -2,1; p=0,042), porém, em relação ao PVS não foi possível estabelecer diferença significativa entre os grupos (p=0,051). A acidemia no nascimento se associou a menores valores de RCP (mediana 0,5 vs 0,7; p=0,006), porém não ao seu escore zeta (p=0,055). Em relação ao território venoso, maiores valores do escore zeta do IPV do DV associaram-se à acidemia (mediana 2,4 vs 0,6; p=0,015). Na análise de correlação entre os valores de pH no nascimento e os resultados da avaliação da dopplervelocimetria fetal, foi constatada correlação significativa entre o valor do pH no nascimento e o escore zeta do IP da AU (rho=-0,31; p=0,003), IP da ACM (rho=0,26; p=0,012), da RCP (rho 0,25; p=0,015) e IPV do DV (rho=-0,32; p=0,002), e PVS da ACM MoM (rho=-0,21; p=0,042). A regressão logística identificou o escore zeta do IP da AU e escore zeta IP da ACM como variáveis independentes para a predição de acidemia no nascimento, classificando corretamente 67,03% dos casos. Conclusão: em casos de insuficiência placentária, o IP da AU e da ACM são preditores independentes associados com a acidemia no nascimento. Este estudo reforça que o grau de insuficiência placentária e a capacidade de adaptação fetal estão diretamente relacionados com a acidemia no nascimento.

Descritores: 1.Artéria cerebral média/ultrassonografia 2.Insuficiência placentária 3.Concentração de íons de hidrogênio 4.Hipoxia fetal 5.Arterias umbilicais/ultrassonografia 6.Ultrassonografia Doppler

Summary

Niigaki JI. *Fetal middle cerebral artery Doppler in the prediction of acidemia at birth in pregnancies with placental insufficiency* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Objectives: To evaluate the relationship between middle cerebral artery (MCA) parameters and acidemia at birth, in pregnancies complicated by placental insufficiency. **Methods:** The study was performed as a prospective cross-sectional analysis of Doppler measurements in 91 patients with the diagnosis of placental dysfunction by abnormal umbilical artery (UA) Doppler (pulsatility index [PI] >p95). Inclusion criteria were: singleton pregnancy, intact membranes, absence of fetal congenital or chromosomal abnormalities. The Doppler parameters analyzed were: UA PI, MCA PI, MCA peak systolic velocity (PSV), cerebroplacental ratio (CPR) and pulsatility index for veins (PIV) of ductus venosus (DV). It was analyzed the last assessment obtained right before birth or the antenatal steroids. Umbilical artery blood samples were collected at birth, and acidemia was defined as pH below 7.20. **Results:** Forty seven (51.6%) newborns had acidemia at birth. Those who developed acidemia showed a UA PI z-score significantly higher (median 2.1 vs 1.7, $p = 0.014$), as well as a higher proportion of cases with absent or reverse end diastolic flow (51.0% vs 31.8%, $p = 0.006$). Regarding the MCA, the PI z-score was significantly lower in cases with pH <7.20 (median -2.7 vs. -2.1, $p = 0.042$), but concerning PSV z-score, no significant relation between the groups could be established ($p = 0.051$). The acidemia at birth was associated with lower values of CPR (median 0.5 vs 0.7, $p = 0.006$), but not with its z-score ($p = 0.055$). In relation to the venous territory, greater values of DV PIV z-score were associated with acidemia (median 2.4 vs 0.6, $p = 0.015$). The correlation analysis between the pH values at birth and the Doppler measurements, a significant correlation was observed between the pH at birth and UA PI z-score ($\rho = -0.31$, $p = 0.003$), MCA PI z-score ($\rho = 0.26$, $p = 0.012$), CPR z-score ($\rho = 0.25$, $p = 0.015$), PIV DV z-score ($\rho = -0.32$, $p = 0.002$), and PSV MCA MoM ($\rho = -0.21$, $p = 0.042$). Logistic regression identified the UA PI z-score and the MCA PI z-score as independent predictors for acidemia at birth, correctly classifying 67.03% of cases. **Conclusion:** In pregnancies with placental insufficiency, the UA PI and the MCA PI are independent predictors associated with acidemia at birth. This study reinforces that the degree of placental insufficiency and the fetal adaptation capacity are directly related to acidemia at birth.

Descriptors: 1. Middle cerebral artery/ultrasonography 2. Placental insufficiency 3. Hydrogen-ion concentration 4. Fetal hypoxia 5. Umbilical arteries/ultrasonography 6. Ultrasonography, Doppler.

1. Introdução

A implantação bem sucedida da placenta, de feto geneticamente normal, em gestante saudável, provavelmente resultará em recém-nascido saudável. Porém, caso um desses fatores seja deficiente, poderá redundar em problemas na gestação. A insuficiência placentária é uma das principais complicações da gravidez e está associada com elevados índices de morbidade e mortalidade perinatais, assim como com atraso de desenvolvimento e maior risco de problemas de saúde na vida adulta¹⁻³. A lesão neurológica é uma das complicações perinatais mais graves, afetando cerca de 3/1000 recém-nascidos⁴.

Em condições de normalidade, a placenta é um anexo cuja circulação apresenta baixa resistência, o que permite ampla circulação de sangue no espaço interviloso⁵, ou seja, a resistência vascular nas artérias umbilicais é baixa⁶. No feto, a resistência na circulação cerebral é elevada, o que reflete em baixo fluxo diastólico nas artérias cerebrais⁷. A insuficiência placentária, decorrente da inadequada interação entre o trofoblasto e os tecidos uterinos, acarreta aumento da resistência nos capilares dos vilos terminais e redução do fluxo de troca materno-fetal, podendo afetar o compartimento placentário do feto, da mãe ou de ambos. A invasão trofoblástica anormal resulta em

aumento da resistência das artérias uterinas e/ou presença de incisura ao estudo do Doppler^{8,9}. No compartimento placentário, o tônus vascular anormal e a obliteração de vasos vilosos fetais causam o aumento na resistência na artéria umbilical (AU). O Doppler da AU começa a se alterar quando cerca de 30% da placenta está comprometida, e a diástole zero ou reversa é observada quando esse comprometimento alcança 50 a 70%^{2,10}. Isso prejudica o crescimento e desenvolvimento do produto conceptual que, nos casos de maior gravidade, passa a apresentar hipoxemia fetal².

A restrição de crescimento fetal (RCF) é consequência desse processo. É cada vez mais evidente que fetos de gestações com insuficiência placentária não atingem seu potencial de crescimento e apresentam risco aumentado para eventos adversos ao longo da vida¹¹⁻¹⁴. A RCF é importante causa de mortalidade, morbidade e deficiência na infância^{15,16}, além de aumentar os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes não insulino-dependente na vida adulta¹⁷. Um dos principais objetivos da obstetrícia moderna é identificar esses fetos o mais precocemente possível, a fim de instituir medidas que previnam danos perinatais e também no futuro.

O crescimento fetal depende da oferta de nutrientes pela circulação placentária, bem como da manutenção da oxigenação fetal. Para que isso ocorra é necessário que a perfusão uterina seja adequada e que as trocas transplacentárias e o fluxo no cordão umbilical sejam normais². Nos casos de insuficiência placentária, a transferência materno-fetal de oxigênio, glicose e aminoácidos torna-se progressivamente deficiente¹⁸, colocando o

feto em situação em que a capacidade para o metabolismo aeróbio e o crescimento tecidual torna-se limitada². Assim, a produção de lactato aumenta proporcionalmente com o metabolismo anaeróbio. Embora a glicose seja o principal substrato para o coração e o cérebro, o lactato e as cetonas tornam-se seus substitutos em caso de hipoglicemia prolongada¹⁹. Nessas circunstâncias, o aumento do calibre de leitos vasculares, sensíveis à queda de oxigênio, otimiza a perfusão de órgãos vitais. A hipoxemia progressiva promove estímulo dos quimiorreceptores que acarreta desvio de fluxo para órgãos nobres como cérebro, coração e adrenais, a despeito de órgãos esplâncnicos, rins e circulação periférica^{7,20}. Esse mecanismo, conhecido como *brain sparing* ou centralização, resulta na redistribuição do débito cardíaco e mantém o suprimento de oxigênio ao cérebro²¹. A sua duração e eficácia dependem da capacidade de adaptação e manutenção do equilíbrio hemodinâmico do feto. Essas modificações podem ser acompanhadas pela avaliação da dopplervelocimetria fetal da AU e cerebral²². Nessa situação, o declínio das atividades biofísicas fetais, como a variação da atividade cardíaca, movimentos e tônus, pode ser observado como uma tentativa de poupar energia^{23,24}. Entretanto, quando a hipoxemia persiste, progredindo para a hipoxia, ocorre dano celular progressivo, levando à acidemia no nascimento. A descompensação fetal ocorre quando as adaptações não são mais capazes de manter a função normal dos órgãos.

O acompanhamento dessas gestações é um desafio para os obstetras, uma vez que o momento ideal para a resolução permanece

incerto: a demora pode causar danos fetais, e, por outro lado, o parto precoce pode trazer complicações relacionadas à prematuridade. Entre 25 e 32 semanas, o manejo é ainda mais complicado, pois cada dia intraútero aumenta a sobrevivência em 1 a 2%²⁵. O parto imediato de fetos com RCF e dopplervelocimetria de AU anormal aumenta a taxa de nascidos vivos, mas com a desvantagem de aumentar a mortalidade neonatal²⁶. Adiar o parto até o acometimento fetal associa-se a maiores taxas de óbito, porém menor mortalidade neonatal. Assim, como a mortalidade total não é comprometida, maior tempo e ganho de peso intraútero podem ser esperados²⁶. Porém, quando se opta por aguardar a alteração dos parâmetros fetais, a avaliação fetal pelo perfil biofísico e pela dopplervelocimetria deve ser precisa, de modo a diagnosticar resultados adversos evitáveis, como o óbito fetal e a acidemia grave, que estão relacionados a maiores taxas de mortalidade neonatal e distúrbios neurológicos^{27, 28}.

O desafio de acompanhar essas gestações consiste na dificuldade em se estabelecer método ou critério para o diagnóstico do acometimento fetal. Estudos ainda são necessários para decidir o melhor momento para a resolução, quando os riscos de prejuízo da hipoxemia fetal superarem os riscos da prematuridade e do baixo peso ao nascimento. A prematuridade predispõe a complicações como hemorragia cerebral, que está associada a disfunções motoras e paralisia cerebral na infância, e, em menor grau, a decréscimo global de quociente de inteligência^{29, 30}. A insuficiência placentária também afeta o desenvolvimento neurológico, está associada à

deficiência do desenvolvimento motor, disfunção cognitiva e neurológica, na infância, que pode persistir até a adolescência^{11,29,31}.

Apesar de cerca de 10% dos fetos apresentarem peso estimado fetal (PEF) abaixo do percentil 10, a grande maioria terá crescimento normal e a classificação de “restrição de crescimento fetal” apenas aumentará o risco de intervenções iatrogênicas³². A exclusão de fetos pequenos constitucionais, aneuploidias, síndromes genéticas e infecções congênitas é o primeiro passo para a identificação de fetos restritos devido à insuficiência placentária. Quando decorrentes da placenta insuficiente, as respostas vasculares fetais são notáveis e o conhecimento do estado da dopplervelocimetria melhora o prognóstico fetal³³.

Na insuficiência placentária, em resposta ao aumento da resistência e à transferência deficiente de gases por meio da placenta, a circulação fetal passa por várias adaptações. Há aumento na proporção de sangue que é direcionado ao ducto venoso (DV), atingindo as câmaras esquerdas do coração pelo forame oval. Ocorre aumento relativo do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, melhorando o suprimento de nutrientes e sangue oxigenado para o coração e o cérebro^{2,34}. Quando a lesão placentária é leve, baixos valores da relação cerebroplacentária (RCP) são considerados marcadores precoces dessa redistribuição cardíaca, uma vez que alterações no fluxo da AU e da artéria cerebral média (ACM) podem ser muito sutis nessa fase³⁵. À medida que a disfunção placentária progride, observa-se aumento progressivo da resistência da AU, seguida da diminuição da resistência da ACM e do índice de líquido amniótico (ILA)^{35,36}. Com a piora

do agravo, o feto perde a capacidade de compensação, evoluindo com deterioração cardiovascular avançada e perda do mecanismo de autorregulação cerebral. Isso pode resultar na normalização do índice de pulsatilidade (IP) da ACM. Esse aumento súbito no IP da ACM tem sido relacionado com prognóstico reservado em alguns relatos^{37,38}, apesar de ser pouco documentado.

Com isso, a identificação dos fetos em risco de comprometimento ante e pós-natal é crucial para a adequada alocação de recursos para monitorização e intervenção preventiva nesses casos. Entretanto, apesar de todos os estudos e conhecimentos sobre o assunto, os resultados são conflitantes e os diferentes métodos adotados contribuem para a incerteza sobre os melhores a serem utilizados para o rastreamento dos casos de maior risco. A vigilância do bem estar fetal procura estabelecer o melhor momento em que o feto se beneficiaria da intervenção.

Nesse sentido, o estudo da circulação cerebral fetal, por ser sinal precoce de comprometimento e hipoxemia, pode indicar os casos que se beneficiam de vigilância estrita. O grau de centralização poderia indicar os fetos com maior suscetibilidade à acidemia no nascimento. O presente estudo foi delineado para investigar o papel da dopplervelocimetria da ACM na resposta fetal à hipoxia, nas gestações que cursam com insuficiência placentária, e investigar as relações entre os diferentes parâmetros de análise do fluxo, nesse vaso, com a acidemia no nascimento.

2. Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo, realizado em gestações com insuficiência placentária, tem como objetivo geral investigar o papel das alterações de fluxo na ACM fetal na acidemia no nascimento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

- Analisar a predição da acidemia no nascimento, investigando os seguintes parâmetros da dopplervelocimetria da ACM fetal: índice de pulsatilidade, pico de velocidade sistólica (PVS) e relação cerebroplacentária;
- Correlacionar o valor do pH no nascimento e os parâmetros da dopplervelocimetria da ACM.

3. Revisão de literatura

A dopplervelocimetria da ACM é importante, pois reforça o diagnóstico de insuficiência placentária³⁹. A redução no IP, a queda da RCP ou o aumento súbito do IP podem ser observados, e, quando relatados em fetos com RCF, algum grau de comprometimento pode ser esperado.

Em 1989, Arbeille et al.⁴⁰ utilizam o mapeamento de fluxo colorido, visualizando as principais artérias intracerebrais do feto. Assim, a ACM foi o primeiro vaso intracraniano fetal avaliado e, ainda hoje, é considerada o principal vaso para a avaliação da circulação cerebral fetal, por ser de fácil acesso e apresentar boa reprodutibilidade na mensuração de seus parâmetros.

Na avaliação longitudinal da dopplervelocimetria arterial e venosa, a partir do aparecimento clínico da RCF, Turan et al.²² encontram três padrões distintos de progressão da insuficiência placentária: leve, progressiva e grave. A disfunção placentária leve caracteriza-se por alterações brandas e não progressivas. Nesses casos, as alterações de Doppler foram detectadas mais tardiamente (mediana de 31,5 semanas de gestação) e o IP da AU era, em geral, inicialmente normal e, em nenhum caso, elevou-se acima de três desvios-padrão. Esse é o grupo que apresenta maior intervalo entre o

diagnóstico e o parto (mediana de 46 dias), levando, em média, 33 dias para a progressão de anormalidade no fluxo da AU para a redução da RCP e que apresenta maior idade gestacional (IG) no momento do parto (mediana de 35,3 semanas de gestação).

Os casos que apresentam disfunção placentária progressiva caracterizam-se por alterações iniciais brandas, porém, evoluem com comprometimento cardiovascular progressivo. As alterações são detectadas mais precocemente (mediana de 29,1 semanas de gestação), com menor intervalo de progressão (mediana de 9 dias) e menor intervalo entre o diagnóstico e o parto (mediana de 38 dias), na comparação com o grupo anteriormente descrito. A sequência de achados anormais de Doppler descrita é: elevação do IP da AU, redução da RCP, centralização fetal (IP da ACM pelo menos dois desvios-padrão abaixo da média para a IG), diástole zero (DZ) na AU, diástole reversa (DR) na AU, elevação do índice de pulsatilidade para veias (IPV) do DV e DZ/DR no DV com pulsação na veia umbilical. Nesse grupo, são observados dois óbitos fetais.

Finalmente, o grupo que apresenta disfunção placentária grave, de início precoce, caracteriza-se por comprometimento cardiovascular grave, precoce e de rápida progressão. As alterações dopplervelocimétricas surgem mais cedo (mediana de 27,1 semanas de gestação), e a IG média no parto (30,6 semanas), o tempo de progressão das alterações (7 dias) e o intervalo entre o diagnóstico e o parto (mediana de 23 dias) são menores quando comparados com os demais grupos. Nesses casos, a presença de DZ/DR na AU precede a centralização fetal. Assim, os autores concluem que

a evolução de fetos restritos depende da IG do acometimento e do grau de insuficiência placentária, identificada pelo IP da AU.

Também com o objetivo de avaliar as alterações e estabelecer uma sequência de deterioração dos índices dopplervelocimétricos, o estudo PORTO⁴¹ (*Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR*) apresenta resultados diferentes. No acompanhamento longitudinal das alterações em múltiplos vasos (AU, ACM, DV, istmo da aorta e índice de performance miocárdica) em fetos restritos, são observados vários padrões de alteração, e, mesmo nos casos de RCF grave, nos quais é necessária a resolução da gestação antes de 34 semanas, não é possível identificar uma sequência predominante de alterações. A correlação dos achados dopplervelocimétricos e o desfecho neonatal apontam a alteração da AU como o parâmetro mais associado a resultados perinatais, se relacionando a 86% dos desfechos adversos. A ACM anormal foi considerada o segundo melhor exame, tendo sido relacionada a 51% dos eventos adversos observados e a associação da alteração da AU e ACM alteradas foi correlacionada a 88% dos resultados neonatais alterados. Conclui-se assim, que a AU e a ACM são os melhores preditores de eventos adversos neonatais.

3.1 ÍNDICE DE PULSATILIDADE DA ACM

Wladimiroff et al.²¹, utilizando a técnica de Doppler, são os pioneiros na avaliação da vasodilatação cerebral em fetos humanos, constatando que, em fetos com RCF, o IP da artéria carótida interna apresenta-se reduzido,

embora esteja elevado na AU e na aorta torácica, sugerindo aumento da resistência vascular placentária e periférica fetal, com redução compensatória da resistência ao fluxo sanguíneo cerebral. Assim, a vasodilatação cerebral manifesta-se pelo maior fluxo diastólico, sinal da centralização fetal devido à hipoxia crônica, que pode ser avaliada pela diminuição do IP da ACM.

No estudo da centralização da circulação fetal na restrição de crescimento, Vyas et al.⁴² demonstram as adaptações fisiológicas fetais diante do regime de hipoxemia na RCF grave. Analisam 81 fetos com diagnóstico de RCF grave, relacionando a gasometria de sangue de cordão umbilical e o escore zeta do IP da ACM. Nesse estudo, a gravidade da restrição do crescimento é caracterizada pelo PEF abaixo do percentil 2,5 para a IG e as amostras de sangue do cordão são obtidas pela cordocentese (12 amostras de sangue arterial e 69 de sangue venoso). Os valores de IP da ACM são significativamente menores que a média esperada para a IG. Além disso, observam correlação positiva significativa entre os valores de IP da ACM e a pO_2 ($r=0,46$; $p<0,001$) e também com o pH ($r=0,47$; $p<0,01$). Propõem, portanto, que, na RCF, o IP da ACM está reduzido e que essa redução está significativamente associada com o grau de hipoxemia fetal.

Com foco no IP da ACM, ao longo da gestação em fetos normais e fetos com restrição de crescimento, a partir da 15^a semana de gestação, Mari e Deter⁴³ observam que o IP da ACM em fetos normais apresenta um padrão de parábola, ao longo da gestação, com valor de IP fisiologicamente baixo, entre 15 e 20 semanas de gestação e no final do terceiro trimestre.

Constata também que a centralização fetal pode estar presente em estágios iniciais (20^a semana de gestação), o que possibilitaria o reconhecimento precoce de fetos sob maior risco de eventos adversos perinatais. Nesse estudo, o IP da ACM anormal em fetos com RCF associa-se com maior frequência de admissão em UTI e óbito perinatal. Assim, sugerem que a avaliação da ACM fetal deva ser incluída no manejo de gestações complicadas pela RCF.

Devido à falta de dados sobre a relação entre as respostas cardiovasculares e o grau de hipoxemia e/ou acidemia fetal, Akalin-Sel et al.⁴⁴ avaliam a relação entre a gasometria e os parâmetros arteriais que refletem a redistribuição da circulação fetal. A gasometria é realizada em amostra de sangue venoso fetal obtida por cordocentese. Em relação ao IP da ACM, observam correlação significativa com valores de pO_2 ($r=0,55$; $p=0,005$), o que não ocorre com os valores de pH ($p=0,24$). Nesse estudo, o IP da aorta torácica descendente é o parâmetro que melhor se correlaciona com a acidemia ($r=-0,67$; $p<0,001$).

Na tentativa de definir o melhor índice dopplervelocimétrico para a monitorização antenatal de fetos restritos, Rizzo et al.⁴⁵ estudam diferentes índices arteriais, cardíacos e venosos fetais e suas relações com a gasometria venosa fetal, de amostra obtida por cordocentese. Estudam 48 fetos morfologicamente normais com PEF menor que o percentil 5 para a IG e alteração de fluxo em AU (IP acima do percentil 95 para a IG). Os fetos estudados apresentam, em relação à média esperada para a IG, valores menores de IP da ACM, velocidade máxima em artéria aorta e pulmonar,

além de maiores valores de relação sístole/atricial em DV e maior porcentagem de fluxo reverso em veia cava inferior durante a contração atrial. Referente à gasometria, apresentam valores significativamente menores de pH e pO₂ e maiores de pCO₂. Na regressão logística, no entanto, o IP da ACM relaciona-se com a presença de hipercapnia e hipoxemia, mas não com a acidemia. De fato, esse parâmetro da ACM é considerado o melhor preditor de hipoxemia pela regressão múltipla, apresentando sensibilidade de 92% e especificidade de 70%. Com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 75%, a porcentagem de fluxo reverso na veia cava inferior, durante a contração atrial, é considerada o melhor parâmetro para a predição de acidemia.

Resultados muito semelhantes são obtidos por Capponi et al.⁴⁶, ao avaliar a eficácia da artéria esplênica, AU, ACM e veia cava inferior na predição de hipoxemia, hipercapnia e acidemia. Estudam três grupos: fetos com crescimento adequado, fetos restritos com fluxo de AU normal e fetos restritos com alteração de fluxo de AU (IP acima do percentil 95 para a idade gestacional). A amostra de sangue venoso fetal é obtida por cordocentese, realizada imediatamente após o exame ultrassonográfico. Como esperado, nos casos com fluxo de AU normal, os parâmetros avaliados permanecem dentro dos padrões da normalidade. Nos casos com aumento da resistência placentária, a prevalência de hipoxemia, hipercapnia e acidemia é maior. No grupo de fetos restritos com alteração de fluxo da AU, todos os parâmetros dopplervelocimétricos mostram associação significativa com a presença de hipoxemia, hipercapnia e acidemia. Porém, a regressão logística evidencia

que é melhor o desempenho da ACM na predição de hipoxemia, enquanto que, para a predição de hipercapnia e acidemia, o fluxo reverso na veia cava inferior é o melhor exame.

Em estudo realizado por Dubiel et al.⁴⁷, no entanto, os resultados são diferentes. Com o objetivo de estabelecer relação entre a dopplervelocimetria da ACM e a hipoxemia, durante o parto, estudam 65 gestações com sinais de aumento da resistência da AU (valores dois desvios-padrão acima da média para a IG). Nenhuma relação significativa é observada entre fetos com sinais de centralização fetal (valores do IP da ACM dois desvios-padrão abaixo da média para a IG) e o pH ou pO₂ no sangue de cordão arterial.

Posteriormente, ao estudar a relação entre os sinais de redistribuição da circulação fetal e o desfecho da gestação, Dubiel et al.⁴⁸ reforçam seus resultados ao avaliar a dopplervelocimetria da ACM em gestantes com diagnóstico de doença hipertensiva específica da gestação. O IP da ACM alterado também não se associa com acidemia no nascimento (pH de sangue arterial < 7,15), apresentando apenas sensibilidade de 38% e especificidade de 70% na sua predição.

Com o intuito de determinar e comparar a importância da avaliação da AU e ACM para a predição de eventos adversos neonatais em fetos restritos, Fong et al.⁴⁹ estudam o IP desses vasos. Os autores observam que o IP da AU anormal é melhor preditor de resultado adverso perinatal, enquanto o IP da ACM normal ajuda a identificar aqueles fetos com menor

chance de complicações perinatais maiores, especialmente antes da 32ª semana de gestação.

Em estudo prospectivo com 121 fetos com diagnóstico de RCF e fluxo de AU anormal, Baschat et al.⁵⁰ analisam a relação entre as anormalidades de fluxo, arterial e venoso, e os desfechos perinatais. Subdividem os fetos em três grupos: fetos com alteração apenas no fluxo da AU, fetos com sinais de centralização e fetos com qualquer alteração de fluxo em território venoso (veia cava inferior, ducto venoso ou veia umbilical). Embora não encontrem diferenças no índice de Apgar entre os grupos, a gasometria de sangue arterial mostra deterioração significativa com progressão das anormalidades no Doppler. A centralização fetal associa-se com baixos valores de pO₂, enquanto fetos com alterações no território venoso apresentam menores valores de pH e excesso de base (BE). Observam também a normalização do IP da ACM em alguns casos, predominantemente naqueles com alteração na circulação venosa. Sugerem, assim, que, em casos com alteração grave de fluxo em AU (DZ ou DR), os fetos devem ser avaliados por meio da dopplervelocimetria venosa, uma vez que, nesses casos, o IP da ACM normal é sugestivo de que o feto previamente centralizado tenha perdido a capacidade de redistribuição da sua circulação. Concluem que os fetos restritos com alterações no território venoso apresentam pior resultado perinatal quando comparados aos casos nos quais as alterações se restringem ao território arterial, e que, em casos de centralização fetal, a circulação venosa deve ser obrigatoriamente analisada.

Ao estudar as alterações compensatórias da circulação em fetos com suspeita de RCF, Johnson et al.⁵¹ acompanham longitudinalmente as mudanças no fluxo da ACM. Dos 18 fetos avaliados, 13 são classificados como restrição de crescimento grave (abaixo do percentil 2,5 para a IG) e apresentam maior risco de fluxo anormal na AU e parto antes da 34ª semana de gestação. Esses fetos, com restrição de crescimento grave e indicação de resolução antes da 34ª semana, são os que apresentam oscilações mais marcantes no IP da ACM (padrão de “dentes de serra”). E elas ocorrem independentemente de o valor do IP da ACM ser normal ou alterado, e também não se relaciona com a presença ou ausência de fluxo diastólico na AU. Além disso, observam que o grau de variação dos valores do IP da ACM é maior nos fetos que apresentam pH de sangue venoso menor que 7,25, imediatamente após o parto.

Madazli et al.⁵², estudando o papel da dopplervelocimetria anormal na predição de acidemia fetal, observam correlação ($r=0,292$) entre baixos valores de IP da ACM e menores valores de pH de sangue fetal.

Contudo, resultados pouco significativos são encontrados por Schwarze et al.⁵³, ao estudar a ACM na predição de eventos adversos perinatais graves em 74 fetos restritos com diagnóstico de DZ ou DR da AU. A centralização fetal é caracterizada quando o IP da ACM está dois desvios-padrão abaixo do esperado para a IG. No grupo com DR, 90,5% apresentam sinais de centralização fetal e nos com DZ, 53,1%. Nesse estudo, a centralização fetal apresenta sensibilidade e especificidade de 75% e 31,8%, respectivamente, com OR de 4,1 (IC 95% 0,434 a 4,521) para a predição de

acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,0$ ou $\text{BE} > -13$). Na predição de mortalidade, encontra-se sensibilidade e especificidade de 85,7% e 27,9%, respectivamente, com OR de 2,3 (IC 95% 0,47 a 11,46).

Ao estudar a relação entre o IP da ACM e a gasometria de sangue de cordão umbilical em gestações com suspeita de hipoxemia crônica, Cheema et al.⁵⁴ também encontram resultados pouco significativos. Avaliam 57 gestantes com diagnóstico de hipertensão ou diabetes gestacional e suspeita de RCF (PEF dois desvios-padrão abaixo do esperado para a IG). Nesse estudo, não observam diferenças na gasometria de sangue de cordão umbilical entre os grupos com e sem sinais de centralização fetal (IP da ACM dois desvios-padrão abaixo da média).

Apesar de, originalmente, o fenômeno de centralização fetal ter sido considerado um mecanismo protetor^{55,56}, hoje, esse conceito é colocado em dúvida, pois evidências mostram que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral pode ser indicador precoce de dano neurológico. Padilla-Gomes et al.⁵⁷, estudando recém-nascidos com diagnóstico de RCF com alteração no fluxo da AU e sinais de centralização fetal, encontram prevalência aumentada de ecogenicidade periventricular transitória e leucomalácia periventricular. Embora o impacto da presença de ecogenicidade periventricular transitória seja menos nítido que a da leucomalácia periventricular, a primeira está associada ao prejuízo no desenvolvimento cognitivo e motor, sugerindo lesão de substância branca⁵⁸. A taxa de paralisia cerebral nessas crianças pode alcançar 4 a 8%⁵⁹.

3.2 PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ACM

No final da década de 80, estudos em animais mostram que o pico de velocidade sistólica das artérias cerebrais se correlaciona melhor com o fluxo sanguíneo cerebral do que o IP^{60,61}. Levene et al.⁶² mostram que, com 24 a 72 horas de vida, recém-nascidos com encefalopatia hipóxica moderada ou grave apresentam maiores valores de velocidade de fluxo cerebral, com valor preditivo positivo de 94% para morte ou dano neurológico grave.

Em 1995, o PVS da ACM começa a ser estudado para o diagnóstico de anemia fetal em gestantes aloimunizadas⁶³. Nesse estudo, os autores descrevem a técnica para avaliação da ACM e enfatizam que ela deve ser acessada pelo Doppler pulsado, com ângulo de insonação próximo a zero, pois, quanto menor o ângulo entre o feixe de ultrassom e a direção do fluxo sanguíneo, maior é a acurácia da medida da velocidade do fluxo sanguíneo.

Ao avaliar a associação entre a dopplervelocimetria arterial e venosa fetal e os desfechos perinatais adversos, Ozcan et al.⁶⁴ mostram que o PVS da ACM está aumentado em fetos restritos. Sugerem que esse aumento seja mais sensível para a predição de mortalidade perinatal do que o IP, uma vez que, na hipoxemia grave, há tendência de elevação do IP devido ao aumento da pressão intracraniana decorrente do edema cerebral.

Stigter et al.⁶⁵, porém, ao estudar as mudanças na circulação fetal em casos de RCF grave, encontram resultados não significativos em relação ao PVS da ACM para a predição de acidemia no nascimento. Não observam relação entre os valores do PVS da ACM e valores de pH venoso ou arterial.

Nesse estudo, o IP da ACM também não se correlaciona com o pH no nascimento.

Em estudo relativo à circulação cerebral e à instalação da leucomalácia periventricular, Fukuda et al.⁶⁶ encontram alterações na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos. Também relatam prevalência aumentada de paralisia cerebral naqueles com maiores pico de velocidade de fluxo sanguíneo.

Mari et al.⁶⁷ avaliam o PVS da ACM e sua correlação com a mortalidade perinatal em fetos com restrição de crescimento. Comparam o IP e a velocidade máxima da ACM e a velocidade diastólica da AU para prever a mortalidade perinatal; estabelecem também as alterações longitudinais do IP e a velocidade máxima da ACM. São avaliados 30 fetos, nos quais foram obtidos os índices dopplervelocimétricos até oito dias antes do parto ou óbito fetal. Nesse trabalho, a elevada velocidade máxima mostra ser melhor parâmetro na predição de mortalidade perinatal do que o IP da ACM. Na avaliação longitudinal desses índices, a velocidade máxima da ACM parece ser mais consistente, pois seus valores aumentam conforme progride a IG, com discreta tendência à diminuição no período que antecede ao parto ou ao óbito fetal. Apesar dessa tendência à diminuição da velocidade máxima, os valores continuam acima do limite superior da referência. No caso do IP da ACM, todos os fetos tinham medidas alteradas (baixas), porém houve aumento em seis casos com tendência à normalização perto do parto ou óbito fetal.

Após a observação de que o PVS da ACM aumenta também em fetos prematuros sem anemia, em casos de RCF, Hanif et al.⁶⁸ procuram definir os fatores que poderiam interferir no PVS desses fetos. Em estudo retrospectivo realizado com 22 fetos restritos e com diagnóstico de insuficiência placentária, avaliam a relação entre os múltiplos da mediana (MoM) do PVS da ACM e os seguintes parâmetros obtidos de amostra de sangue venoso fetal colhida imediatamente após o parto: pH, pO₂, pCO₂ e hemoglobina fetal. O parâmetro que melhor se correlaciona com o PVS da ACM é o pCO₂ (R²=0,36; p<0,01), porém, correlação com o pO₂ também é observada (R²= 0,30; p<0,01). Nesse estudo, o pH não apresenta correlação com o PVS da ACM (R²=0,06; p=0,3), assim como a hemoglobina fetal. Com esses resultados, o estudo sugere que, diferente dos casos de anemia fetal nos quais o PVS da ACM aumenta em decorrência da diminuição da viscosidade do sangue fetal, nos casos de RCF, esse aumento se relaciona à hipoxemia e à hipercapnia fetal.

3.3 RELAÇÃO CEREBROPLACENTÁRIA

A RCP foi descrita, pela primeira vez, em 1987, por Arbeille et al.⁶⁹, em estudo referente à investigação das modificações na circulação cerebral fetal em casos de insuficiência placentária. Propõem o cálculo da RCP, descrito como a divisão dos índices de resistência da ACM e AU, e comparam o resultado com os índices de resistências separadamente. Observam que, em gestações normais, a resistência vascular cerebral é maior que a placentária, resultando em valores maiores que 1. Em

gestações patológicas, a relação é menor que 1, pois, nesses casos, a resistência cerebral é menos evidente do que a placentária. Sugerem que o estudo da relação pode aumentar notavelmente a sensibilidade do estudo dopplervelocimétrico na detecção de RCF. Isso porque, inicialmente, pode haver insuficiência placentária sem que ocorram lesões placentárias ou alterações hemodinâmicas evidentes na AU, mas que podem ser detectadas mais precocemente pelo cálculo dessa relação.

Desde então, a RCP é descrita por inúmeros autores e traduzida por diversos índices (relação sístole/diástole, índice de resistência, IP) e interpretações^{35,70-72}. Ao contrário do IR, o IP possibilita a análise das ondas, de forma mais completa, podendo representar a resistência vascular com maior acurácia. Quando são comparados os índices de Doppler em diferentes segmentos da ACM, apenas o cálculo com o IP mostra diferenças significativas⁷³. Além disso, curvas de referência para a RCP que utilizam o IR mostram relação linear com a IG quando poucos casos são estudados^{21,70, 71,74}; o IP, por outro lado, mostra relação não linear com a IG, independente do número de casos⁷⁵.

Ao comparar a RCP em fetos com crescimento normal e fetos restritos, Gramellini et al.⁷⁰ observam que, nos últimos, o valor de RCP menor que 1,08 é melhor preditor de eventos adversos perinatais, quando comparado com o Doppler da ACM ou AU separadamente.

Com o objetivo de investigar quais os melhores parâmetros dopplervelocimétricos para a predição de risco de asfixia, Hecher et al.⁷⁶ comparam fetos com crescimento adequado e sem sinais de asfixia com

aqueles que apresentam peso ao nascimento menor que o percentil 10 para a IG e sinais de asfixia perinatal. Os parâmetros dopplervelocimétricos avaliados são: AU, ACM e RCP. A asfixia é caracterizada quando há necessidade de cesárea de emergência por cardiotocografia anormal e/ou presença de mecônio, juntamente com valor de pH arterial de cordão umbilical menor que 7,10. Embora todos os parâmetros tenham mostrado relação significativa com a asfixia perinatal ($p < 0,001$), a RCP é a que apresenta maior sensibilidade na predição desse evento, chegando a 93%, se considerado o último exame realizado pelo menos 14 dias antes do parto.

Em estudo com ovelhas, Arbeille et al.⁷⁴ avaliam a relação entre pO_2 e valores da RCP durante a hipoxemia aguda (compressão da aorta materna ou compressão do cordão umbilical). Os resultados mostram melhor correlação entre a queda nos níveis de pO_2 e menores valores da RCP, quando comparados com os índices de resistência da ACM e AU. Sugerem, assim, que a RCP é o parâmetro mais adequado para detectar e quantificar o desenvolvimento precoce de hipoxia pelo menos em casos agudos.

Na análise de fetos em risco de RCF, Bahado-Singh et al.⁷⁵ relacionam os baixos valores da RCP com o aumento da mortalidade e morbidade perinatal, e predição de crescimento restrito. Nesse estudo, a RCP não se correlaciona significativamente com eventos adversos em fetos com mais de 34 semanas de gestação.

Ao avaliar a redistribuição cerebral em fetos restritos e seus desfechos perinatais, Sterne et al.⁷⁷ comparam fetos com valores de RCP ≤ 1 (considerados como tendo sinais de redistribuição da circulação) com

aqueles sem sinais de redistribuição. Observam associação significativa entre a RCP alterada e menores valores de pH, peso ao nascimento e necessidade de cesárea de emergência por sofrimento fetal.

Baschat e Gembrunch⁷⁸, em 2003, observam que a RCP não é constante durante a gestação, e que, ao contrário da dopplervelocimetria das AU, sua regressão não é linear. A partir dessa observação, desenvolvem curva de normalidade da RCP em gestações de baixo risco com bom desfecho materno e fetal. Contudo, em estudo em que se compara a utilização de valores específicos para cada idade gestacional e um valor de corte fixo (abaixo de 1,08), não são encontradas diferenças significativas entre os métodos na predição de desfechos perinatais adversos em casos de RCF⁷⁹. Nesse mesmo estudo, ambos os métodos mostram resultados apenas modestos na predição de resultados perinatais adversos, porém com melhor sensibilidade quando comparados com a dopplervelocimetria da AU ou ACM, separadamente. A especificidade da RCP, entretanto, é muito abaixo da observada com a AU.

Para avaliar o papel da RCP na predição de eventos perinatais adversos, Jain et al.⁸⁰ estudam a RCP e a dopplervelocimetria da AU em três grupos: fetos com restrição de crescimento, fetos com restrição de crescimento e complicações perinatais, e fetos com complicações perinatais. A curva ROC gerada para as três categorias mostra maior área sob a curva para RCP alterada quando comparada com a dopplervelocimetria da AU isoladamente. Verifica-se aumento significativo de RCF, sofrimento fetal e

maior tempo de permanência em UTI em casos de RCP anormal. Nesse estudo, a RCP é calculada pelos valores do índice de resistência.

Em estudo conduzido para determinar o melhor método para identificação de fetos restritos sob risco de complicações neonatais, Piazze et al.⁸¹ analisam fetos com RCF e observam que, quanto menor a RCP, menor a probabilidade de cardiotocografia reativa e maior o tempo de hospitalização do recém-nascido. A RCP anormal também está associada ao aumento de risco de dano neurológico ao nascimento. Estudos mostram associação significativa entre RCP anormal e presença de ecogenicidade periventricular transitória, hemorragia intraventricular, redução do volume cerebral e alterações de desenvolvimento neuropsicomotor⁸²⁻⁸⁴.

Em 2010, Maeda et al.⁸⁵ avaliam a RCP em fetos com insuficiência placentária e sua relação com a acidemia no nascimento. Na análise univariada, a RCP mostrou valor significativamente menor nos fetos que nasceram com acidemia quando comparados ao grupo com pH normal, porém a análise do escore zeta não atingiu valores significativos, apesar de mostrar tendência de maior afastamento negativo da média. Na análise de correlação, tanto o valor da RCP ($r=0,44$; $p<0,01$) quanto seu escore zeta ($r=0,27$; $p=0,04$) mostram correlação significativa com o valor do pH. Nessa casuística, o IP da ACM não se associou significativamente com a acidemia no nascimento.

O papel da RCP na predição de cesárea por sofrimento fetal e acidemia neonatal é estudado por Cruz-Martínez et al.⁸⁶ em fetos com diagnóstico de RCF sem alteração de fluxo na AU. Nesse estudo, a RCP

abaixo do percentil 5 para a IG é considerada alterada. A indicação de cesárea por sofrimento fetal é baseada no traçado cardiotocográfico alterado e acidemia fetal intraparto ($\text{pH} < 7,2$ em amostra de couro cabeludo). Os fetos com valores de RCP alterados apresentam maior incidência de cesárea por sofrimento fetal (46,7% vs 22%). Nesse estudo, a RCP alterada não apresenta relação estatisticamente significativa com o risco de acidemia neonatal ($p=0,5$), classificada como pH de sangue arterial $< 7,15$ e $\text{BE} < -12\text{mEq/L}$. Com resultados semelhantes, Murata et al.⁸⁷, estudando fetos restritos entre 37 e 41 semanas de gestação, também sugerem que a RCP é mais útil na predição de anormalidades na cardiotocografia e necessidade de cesárea de emergência quando comparada com o IP da AU e IP da ACM separadamente.

Em acompanhamento de gestações com diagnóstico de RCF tardio, Oros et al.⁸⁸, são os primeiros a descrever as mudanças longitudinais na hemodinâmica uteroplacentária e cerebral nesses fetos. Mostram que, em geral, a dopplervelocimetria do compartimento placentário permanece praticamente inalterada, no momento do diagnóstico até o parto, sendo insignificante a proporção de casos que evoluem com alteração de fluxo na AU e artérias uterinas. Por outro lado, os valores do IP da ACM e, principalmente, a RCP pioram significativamente a partir da 37^a semana até o parto. Observam alteração de 14% dos valores do IP da ACM e de 24% dos valores da RCP na avaliação antes do parto. O estudo sugere que, nesses casos, a avaliação do Doppler do compartimento uteroplacentário tem pouca validade clínica, e que a avaliação da circulação cerebral parece

ser o método mais sensível na identificação de casos de RCF tardio com alto risco de eventos adversos perinatais, diferente do que ocorre em casos de RCF precoce. Sugerem que a avaliação isolada da AU é desnecessária nesses casos e que, inclusive, pode ser potencialmente prejudicial, pois o resultado normal pode dar falsa garantia de bem estar fetal. Além disso, sugerem o Doppler cerebral como o parâmetro mais sensível para a detecção de eventos adversos perinatais nesses fetos.

A RCP oferece a vantagem de detectar a redistribuição fetal por meio de dois mecanismos: a “centralização forçada” decorrente do aumento da resistência placentária e da diminuição da resistência vascular cerebral devido ao mecanismo de centralização fetal^{89,90}. Além disso, a RCP parece ser parâmetro mais precoce na detecção da adaptação fetal à insuficiência placentária, na análise dos vasos separadamente³⁵.

4. Métodos

Este estudo, transversal e prospectivo, foi realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período compreendido entre outubro de 2008 e julho de 2012.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP – CAPPesq (Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa), protocolado sob o número 1102/08. (Anexo A)

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo gestantes que apresentavam os seguintes critérios:

- Diagnóstico de insuficiência placentária pelo Doppler de artéria umbilical alterado (IP acima do percentil 95⁷¹) em gestação superior a 26 semanas completas
- Gestação única
- Membranas ovulares íntegras

- Ultrassonografia morfológica normal
- Ausência de diagnóstico de infecção congênita fetal

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa os casos que apresentaram diagnóstico pós-natal de anomalia do recém-nascido e aqueles em que não se obteve a mensuração do pH no nascimento.

4.3 COLETA DE DADOS

As gestantes internadas na Clínica Obstétrica que preencheram os critérios de inclusão foram convidadas a participar do estudo. Após o esclarecimento dos objetivos da pesquisa e dos exames a que seriam submetidas, foi solicitado o consentimento da paciente pelo termo anexo ao projeto (Anexo C).

O protocolo da Instituição inclui a avaliação ambulatorial rotineira da vitalidade fetal (cardiotocografia, PBF e Doppler de AU) em todas as pacientes em acompanhamento pré-natal sob risco de insuficiência placentária. Caso seja diagnosticada alteração no Doppler de AU, a avaliação é realizada, no mínimo, semanalmente, e, nos casos com DZ/DR, as pacientes são internadas para avaliação diária da vitalidade fetal.

As pacientes internadas na enfermaria para controle clínico são submetidas à avaliação da vitalidade fetal, no ato da internação, e os exames são repetidos duas ou três vezes por semana, ou na presença de

descompensação clínica materna. Na vigência de anormalidades, essa passa a ser realizada diariamente.

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

Após a inclusão no estudo, a avaliação da vitalidade fetal foi realizada de acordo com a rotina adotada pelo Setor da Vitalidade Fetal da Instituição, pelos exames de cardiotocografia, PBF e dopplerverlocimetria. Para a análise deste estudo, utilizou-se o último exame realizado antes do parto ou da corticoterapia, quando indicada.

A indicação do parto seguiu os protocolos da Instituição, sendo prescrita a corticoterapia antenatal na presença de oligoâmnio ou IPV do DV entre 1,0 e 1,5, e resolução da gestação após 48 horas. Nos casos de DR ou IPV do DV > 1,5, a resolução foi imediata.

Os dados clínicos da gestação, do parto e dos resultados perinatais foram anotados no dia do parto, ou extraídos dos prontuários médicos e do sistema informatizado da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.3.1 AVALIAÇÃO DA DOPPLERVELOCIMETRIA

Os exames de dopplerverlocimetria foram realizados em aparelho de ultrassonografia, em tempo real, equipado com transdutor convexo de 3,5 MHz, filtro de 50 Hz e volume amostral de 2 a 3 mm, utilizando mapeamento

colorido de fluxo e Doppler pulsátil. O ângulo de insonação foi sempre o menor possível, próximo a 0°.

Todos os dados analisados foram obtidos na ausência de movimentos respiratórios e corpóreos fetais e quando a frequência cardíaca fetal (FCF) encontrava-se entre 120 e 160 bpm. Durante a realização do exame, a paciente permaneceu em decúbito horizontal com discreta elevação de dorso e lateralização do abdome materno para esquerda, com o objetivo de diminuir a compressão da veia cava inferior, evitando a hipotensão materna. Para cada vaso estudado, foram obtidos três a cinco ciclos cardíacos consecutivos e uniformes, e os índices obtidos foram utilizados para análise dos dados.

Os parâmetros de Doppler foram analisados pelo cálculo do escore zeta ou MoM, baseado nas médias, desvios-padrão e valores de referências normais para cada idade gestacional^{78, 91}.

O escore zeta é calculado pela fórmula a seguir:

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

z: escore zeta

x: valor absoluto de uma avaliação

μ : média para idade gestacional

DP: desvio-padrão

O cálculo do múltiplo da mediana é obtido pela seguinte fórmula:

$$\text{MoM} = x / \mu$$

MoM: múltiplos da mediana

x: valor absoluto de uma avaliação

μ : mediana para idade gestacional

4.3.1.1 Artéria Umbilical

A dopplervelocimetria da AU foi realizada insonando-se o cordão umbilical próximo ao local de sua inserção na placenta, em pelo menos três momentos diferentes, durante a realização do exame, até a obtenção de ondas uniformes. Para a obtenção dos índices dopplervelocimétricos, foi utilizada a demarcação manual ou automática e o equipamento calculou o IP. Valores do IP da AU acima do percentil 95 para a IG⁷¹ foram considerados anormais e caracterizaram a insuficiência placentária. A ausência de fluxo diastólico final na dopplervelocimetria da AU, confirmada em pelo menos três sonogramas, caracterizou o diagnóstico de DZ; e, na ocorrência de fluxo diastólico reverso, denominou-se DR. A Figura 1 representa um exemplo da dopplervelocimetria da AU.

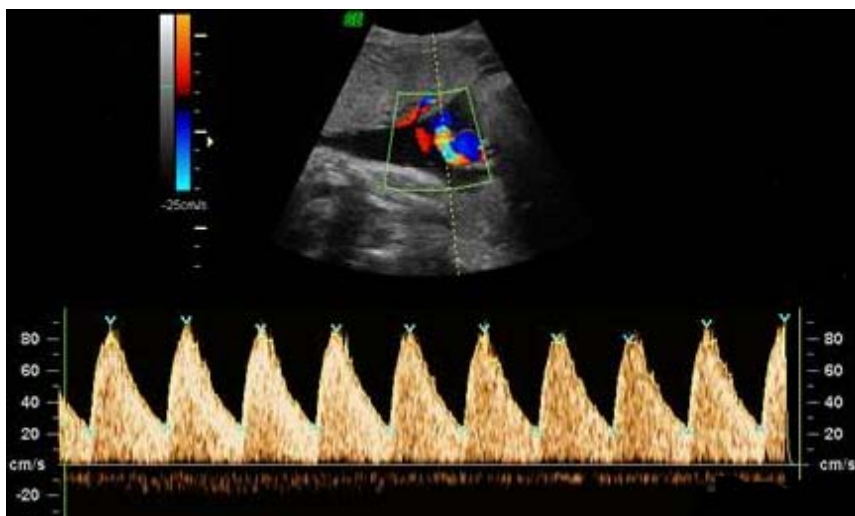


Figura 1 – Imagem ultrassonográfica da artéria umbilical

4.3.1.2 Artéria Cerebral Média

A avaliação da ACM foi realizada na porção inicial desse vaso. Para a obtenção do sonograma, realizou-se um corte axial do cérebro na altura dos tálamos. Em seguida, obteve-se a imagem do Polígono de Willis por meio da movimentação do transdutor no sentido caudal, até a base do crânio. A ACM foi então identificada com o dispositivo de mapeamento colorido de fluxo e realizada a insonação, preferencialmente na janela anterior (têmporo-occipital). O ângulo entre o feixe de ultrassom e o fluxo sanguíneo foi mantido próximo a zero e foram obtidos, pelo menos, três sonogramas uniformes em momentos diferentes do exame. Não foi utilizada a correção de ângulo pelo aparelho de ultrassonografia. A Figura 2 exemplifica o método acima descrito.

Para a obtenção dos índices dopplervelocimétricos, foi realizada a demarcação manual de um ciclo e o equipamento calculou o IP e o PVS da ACM. Foi calculada também a RCP, pela divisão do IP da ACM pelo IP da AU.

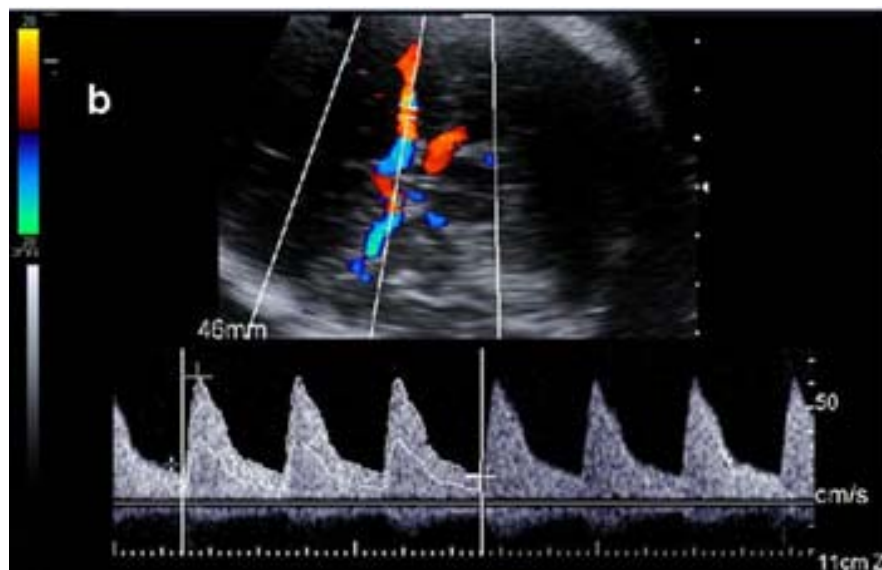


Figura 2 – Imagem ultrassonográfica da artéria cerebral média

4.3.1.3 Ducto Venoso

O DV foi identificado efetuando-se um corte oblíquo do abdome fetal e visualização da bifurcação da veia umbilical em veia portal esquerda e DV. O sonograma característico foi obtido na porção inicial do ducto, onde ocorre o turbilhonamento do sangue, provocando o efeito de mistura de cores (efeito *aliasing*). Após a obtenção de ondas uniformes, o DV foi analisado utilizando-se o IPV, a partir da demarcação manual da onda. A Figura 3

mostra um exemplo de imagem ultrassonográfica da dopplervelocimetria do ducto venoso com efeito de mistura de cores.

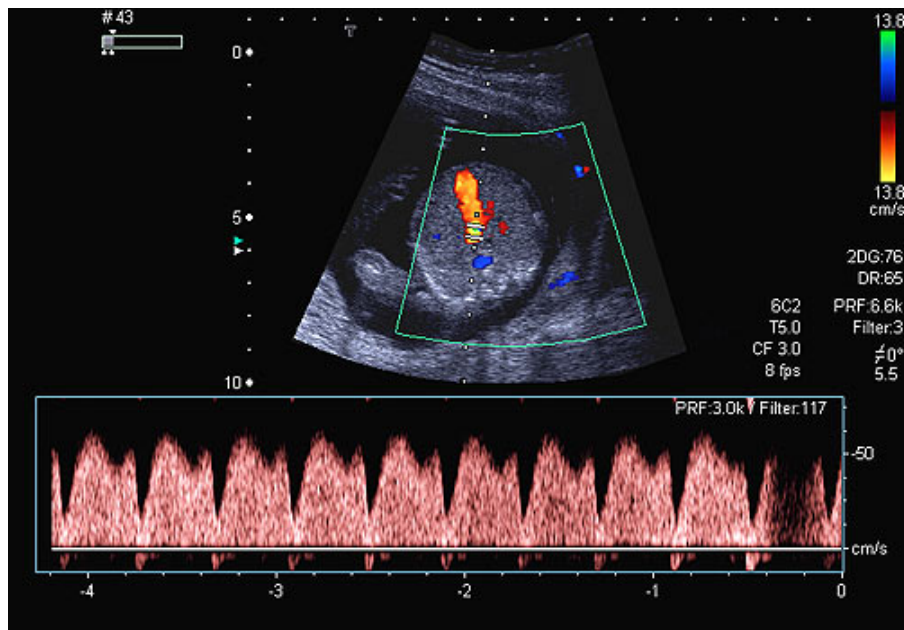


Figura 3 – Imagem ultrassonográfica do ducto venoso

4.3.2 DADOS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO

As pacientes participantes do presente estudo foram acompanhadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP até o parto. Os dados referentes ao parto e RN foram obtidos do prontuário da paciente ou por consulta ao livro de parto.

A IG foi calculada a partir da data da última menstruação, quando esta era concordante com a datação por ultrassonografia realizada no primeiro trimestre. Quando a paciente não soube referir a data da última menstruação ou na discordância com o exame ultrassonográfico, o cálculo

foi realizado por duas ultrassonografias concordantes efetuadas entre a 12^a e a 20^a semanas.

O escore de Apgar (classificado de 0 a 10) foi utilizado para a avaliação do RN no momento do nascimento, apreciando-se a frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor no primeiro e quinto minuto.

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

4.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram estudadas as seguintes características da população:

- Idade materna (anos)
- Cor (branca ou não branca)
- Nuliparidade (sim ou não)
- Diagnóstico de doença materna: hipertensão (hipertensão arterial sistêmica, doença hipertensiva específica da gestação [DHEG], hipertensão arterial sistêmica com DHEG superajuntada),

cardiopatia materna, *diabetes mellitus*, trombofilias e lúpus eritematoso sistêmico

- Cardiotocografia anteparto (normal, suspeita ou alterada)
- PBF (0 a 10)
- Avaliação do volume de líquido amniótico pelo ILA (cm)
 - oligoâmnio, caracterizado pelo ILA < 5,0cm (sim ou não)

Parâmetros da dopplervelocimetria fetal:

- Artéria umbilical
 - fluxo diastólico (presente, DZ ou DR)
 - IP e escore zeta do IP
- Artéria cerebral média
 - IP e escore zeta do IP
 - PVS e MoM do PVS
- Relação cerebroplacentária (calculada pela divisão IP da ACM / IP da AU) e escore zeta
- Ducto venoso
 - IPV e escore zeta do IPV

Dados do parto:

- Idade gestacional no parto (semanas)
- Peso do RN
 - valor do peso (g)
 - classificação do peso (PIG ou não PIG)
- Necessidade de internação em UTI (sim ou não)
- Necessidade de IOT (sim ou não)
- Gênero (masculino ou feminino)
- Índice de Apgar de 1° minuto <7 (sim ou não)
- Índice de Apgar de 5° minuto <7 (sim ou não)
- Óbito neonatal (sim ou não)
- pH de artéria umbilical no nascimento
- acidemia no nascimento (pH < 7,20)

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo de médias, medianas e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

A comparação das médias nos grupos foi realizada utilizando-se o teste *t de Student* para amostras não-pareadas com distribuição normal, ou,

quando a distribuição não foi normal, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney U. A comparação entre as proporções foi avaliada pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Foi realizada análise de correlação entre os parâmetros da dopplervelocimetria (escore zeta) e os valores de pH no nascimento, com o cálculo do coeficiente de Spearman (ρ). O modelo de regressão logística foi utilizado para a identificação das variáveis independentes que melhor se associaram com a acidemia no nascimento. Foram incluídos, na análise, todos os parâmetros de Doppler (escore zeta) que apresentaram $p < 0,1$. O nível de significância adotado foi de 5%.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

A idade materna variou de 16 a 44 anos, com média de 29,5 e desvio-padrão de 6,63. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade materna ($p=0,607$). Também não se encontrou diferença significativa quanto à cor ($p=0,509$), paridade ($p=0,142$) e comorbidades maternas. Dentre os diagnósticos maternos, as síndromes hipertensivas foram as mais prevalentes, ocorrendo em 67 pacientes (73,6%) estudadas.

Quanto aos testes de vitalidade fetal, não se observou relação significativa com os parâmetros avaliados no PBF e acidemia no nascimento.

Em relação aos resultados da cardiocotografia, não foi possível a realização do exame em nove pacientes do grupo com acidemia e em 4 do grupo com $pH \geq 7,20$ devido à prematuridade extrema. Apesar de a análise

univariada não demonstrar associação significativa entre cardiotocografia suspeita ou alterada e acidemia no nascimento ($p=0,131$), a cardiotocografia normal foi mais frequentemente observada no grupo sem acidemia (23,7% vs 45,0%). Não foi possível associar o resultado do PBF suspeito ou alterado e $\text{pH} < 7,20$ no nascimento ($p=0,141$). Quanto ao volume de líquido amniótico, também não se observou diferença estatisticamente significativa quanto à presença de oligoâmnio ($p=0,957$) ou quanto ao ILA ($p=0,857$) entre os grupos.

A comparação dos grupos de acordo com as características maternas e testes de vitalidade fetal está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização dos grupos quanto à idade materna, cor, nuliparidade, diagnósticos de doença materna e resultados dos testes de vitalidade de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Características	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	p
Idade materna, anos	29,7 (7)	29,4 (6,5)	0,607
Cor branca	27 (57,4)	21 (47,7)	0,509
Nuliparidade	28 (59,6)	18 (40,9)	0,142
Doença materna			
HAC	10 (21,3)	14 (31,8)	
DHEG	14 (29,8)	10 (22,7)	0,581
DHEG + HAC	9 (19,1)	10 (22,7)	
Cardiopatia	7 (14,9)	4 (9,1)	0,598
Diabetes	4 (8,5)	4 (9,1)	0,785
Trombofilia	14 (31,8)	3 (6,8)	0,785
LES	2 (4,2)	4 (9,1)	0,613
Teste de vitalidade			
Cardiotocografia			
Normal	9/38 (23,7)	18/40 (45,0)	0,131
Suspeita	21/38 (55,3)	17/40 (42,5)	
Alterada	8/38 (21,0)	5/40 (12,5)	
PBF			
10 ou 8	36 (76,6)	37 (84,1)	0,141
6	7 (14,9)	7 (15,9)	
4, 2 ou 0	4 (8,5)	0 (0)	
Volume de LA			
Oligoâmnio	11 (23,4)	11 (25,0)	0,946
ILA, cm	8,0 (3,6)	7,6 (3,1)	0,537

HAC: hipertensão arterial crônica; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PBF: perfil biofísico fetal; LA: líquido amniótico; ILA: índice de líquido amniótico

Dados expressos em média (DP) ou n (%)

Todos os partos foram realizados pela operação cesariana. A comparação dos grupos quanto aos dados do parto está representada na Tabela 2. A IG variou de 26 a 37,1 semanas, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa entre a mediana dos dois grupos ($p=0,136$). Quanto ao gênero dos RNs, os grupos também foram homogêneos ($p=0,616$).

O grupo com acidemia apresentou maior proporção de casos com escore de Apgar de 1° minuto menor que 7, quando comparado com o grupo sem acidemia ($p=0,035$). Entretanto essa diferença não foi verificada com o escore de Apgar de 5° ($p= 0,160$).

Não houve diferença significativa na média de peso do RN nos dois grupos ($p=0,083$), assim como na classificação de peso ($p=0,896$). O grupo com acidemia no nascimento apresentou maior necessidade de internação em UTI ($p=0,015$), porém não foi observada maior necessidade de IOT ($p=0,180$). Também não foi observada diferença significativa quanto ao número de óbitos neonatais entre os grupos ($p=0,224$).

Tabela 2 - Análise dos dados do parto e resultados perinatais de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Dados do parto	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	p
IG no parto, semanas	30,7 (26,0 a 37,0)	32,6 (26,9 a 37,1)	0,136
Peso do RN, g	1084,6 (411,5)	1273,9 (571,3)	0,083
RN PIG	39 (83,0)	37 (84,1)	0,896
UTI neonatal	37 (78,7)	23 (52,3)	0,015
IOT	19 (40,1)	11 (25,0)	0,180
Gênero do RN			
Masculino	27 (57,4)	22 (50,0)	0,616
Feminino	20 (42,5)	22 (50,0)	
Apgar de 1º min<7	23 (48,9)	12 (27,3)	0,035
Apgar de 5º min<7	7 (14,9)	2 (4,5)	0,160
Óbito neonatal	16 (34,0)	9 (20,4)	0,224
pH no nascimento	7,14 (6,85 a 7,19)	7,26 (7,21 a 7,35)	<0,001

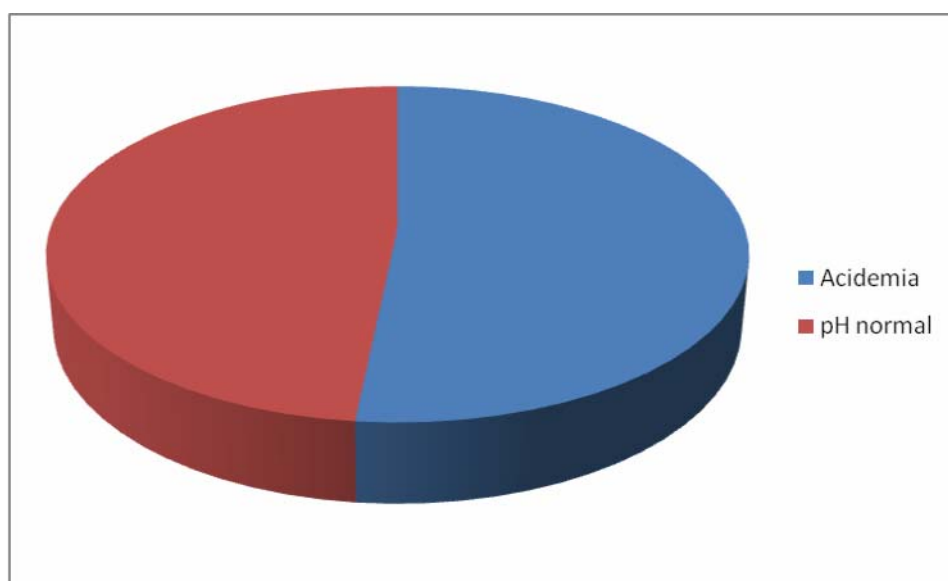
IG: idade gestacional; RN: recém-nascido; PIG: pequeno para a idade gestacional; UTI: unidade de terapia intensiva; IOT: intubação orotraqueal

Dados expressos em mediana (mínimo a máximo), média (DP) ou n(%)

5. Resultados

Foram avaliados 91 casos, classificados de acordo com a presença ou ausência de acidemia fetal no nascimento, divididos em dois grupos. O primeiro constituído por recém-nascidos que apresentaram acidemia no nascimento composto por 47 casos (51,6%) e o segundo, por 44 recém-nascidos (48,4%) com pH normal.

Gráfico 1 – Distribuição das pacientes quanto à presença de acidemia no nascimento (pH<7,20) em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP – 2008 a 2012



5.1 DOPPERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA UMBILICAL

Os fetos do grupo com acidemia no nascimento apresentaram valor do IP da AU significativamente maior que o grupo sem acidemia ($p=0,014$), assim como o escore zeta do IP da AU ($p=0,004$). A proporção de casos com DZ ou DR também foi maior no grupo com acidemia (51% vs 31,8%, $p=0,006$). Os resultados estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da dopplervelocimetria da artéria umbilical de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Doppler da AU	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	P
Fluxo diastólico na artéria umbilical			
Presente	23 (49,0)	30 (68,2)	
Diástole zero	12 (25,5)	13 (29,5)	0,006
Diástole reversa	12 (25,5)	1 (2,3)	
Artéria Umbilical			
IP	2,1 (1,3 a 13,1)	1,7 (1,2 a 3,6)	0,014
IP escore zeta	8,7 (1,9 a 92,7)	5,3 (2,1 a 15,0)	0,004

AU: artéria umbilical; IP: índice de pulsatilidade

Dados expressos em mediana (mínimo a máximo), n(%)

5.2 DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Os resultados da dopplervelocimetria da ACM estão demonstrados na Tabela 4. Em relação ao IP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores nos dois grupos ($p= 0,084$), porém o escore zeta do IP mostrou-se significativamente menor nos casos de acidemia no nascimento ($p=0,042$).

Quanto ao pico de velocidade sistólica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,271$), assim como o cálculo dos MoM do PVS ($p= 0,051$).

Tabela 4 - Resultados da dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Doppler da ACM	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	P
IP	1,1 (0,7 a 1,8)	1,2 (0,7 a 2,4)	0,084
IP escore zeta	-2,7 (-4,6 a -0,1)	-2,1 (-4,9 a 0,6)	0,042
PSV	54,0 (23,4 a 88,3)	48,5 (22,4 a 93,7)	0,271
PSV MoM	1,2 (0,7 a 2,1)	1,1 (0,5 a 2,1)	0,051

ACM: artéria cerebral média; IP: índice de pulsatilidade, PSV: pico sistólico de velocidade; MoM: múltiplos da mediana

Dados expressos em mediana (mínimo a máximo)

5.3 RELAÇÃO CEREBROPLACENTÁRIA

A análise da RCP mostrou associação significativa entre acidemia no nascimento e menores valores da relação ($p=0,006$). Essa associação não foi observada na análise do escore zeta ($p=0,055$). Os resultados estão representados na tabela 5.

Tabela 5 - Resultados da relação cerebroplacentária de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Relação cerebroplacentária	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	p
RCP	0,5 (0,1 a 1,1)	0,7 (0,3 a 1,4)	0,006
RCP escore zeta	-3,3 (-5,6 a -1,9)	-3,0 (-5,0 a -1,5)	0,055

RCP: relação cerebroplacentária

Dados expressos em mediana (mínimo a máximo)

5.4 DOPPLERVELOCIMETRIA DO DUCTO VENOSO

A análise do DV mostrou relação significativa entre acidemia no nascimento e maiores valores do IPV do DV ($p=0,017$) e seu escore zeta ($p=0,015$). Os resultados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Resultados da dopplerveLOCIMETRIA do ducto venoso de acordo com o valor do pH no nascimento em gestações com insuficiência placentária – HCFMUSP 2008 a 2012

Doppler do DV	pH < 7,20 (n=47)	pH ≥ 7,20 (n=44)	P
IPV	1,0 (0,3 a 2,9)	0,8 (0,4 a 1,6)	0,017
IPV escore zeta	2,4 (-3,1 a 16,0)	0,6 (-2,3 a 6,6)	0,015

DV: ducto venoso; IPV: índice de pulsatilidade de veias

Dados expressos em mediana (mínimo a máximo)

5.5 CORRELAÇÃO DA DOPPLERVELOCIMETRIA E O VALOR DO pH NO NASCIMENTO

Foi realizada análise de correlação entre os valores de pH no nascimento e os resultados da avaliação da dopplerverlocimetria fetal. Foi constatada correlação significativa entre o valor do pH no nascimento e o escore zeta do IP da AU, IP da ACM, IPV do DV e da RCP. Os índices de correlação de *Spearman* estão apresentados na Tabela 7.

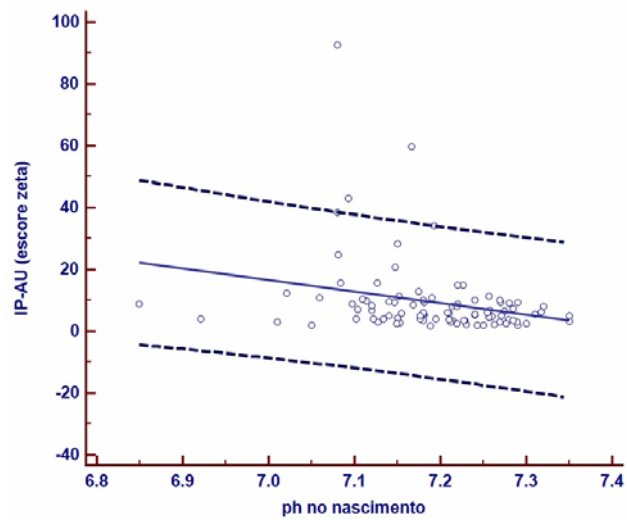
Tabela 7 - Correlações entre pH no nascimento e os parâmetros de dopplerverlocimetria antenatal em gestações com insuficiência placentária - HCFMUSP 2008 a 2012

Dopplerverlocimetria	Coefficiente de Spearman (ρ)	p	IC 95% para ρ
IP da AU escore zeta	-0,31	0,003	-0,49 a -0,11
IP da ACM escore zeta	0,26	0,012	0,06 a 0,45
PVS da ACM MoM	-0,21	0,042	-0,40 a 0,01
RCP escore zeta	0,25	0,015	0,05 a 0,44
IPV do DV escore zeta	-0,32	0,002	-0,49 a -0,12

AU: artéria umbilical; ACM: artéria cerebral média; IP: índice de pulsatilidade, PVS: pico de velocidade sistólica; MoM: múltiplos da mediana; RCP: relação cerebroplacentária; DV: ducto venoso, IPV: índice de pulsatilidade de veias, IC: intervalo de confiança

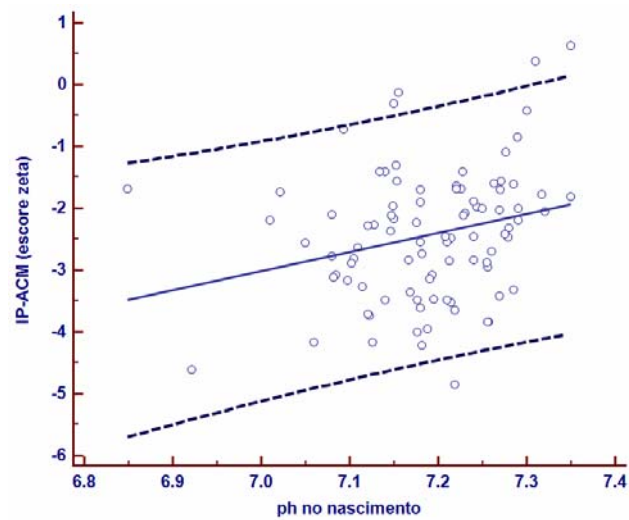
No Gráfico 2, verifica-se a correlação significativa negativa observada entre o pH no nascimento e o escore zeta do IP da AU ($r=-0,31$; $p=0,003$).

Gráfico 2 - Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade da artéria umbilical – HCFMUSP 2008 a 2012



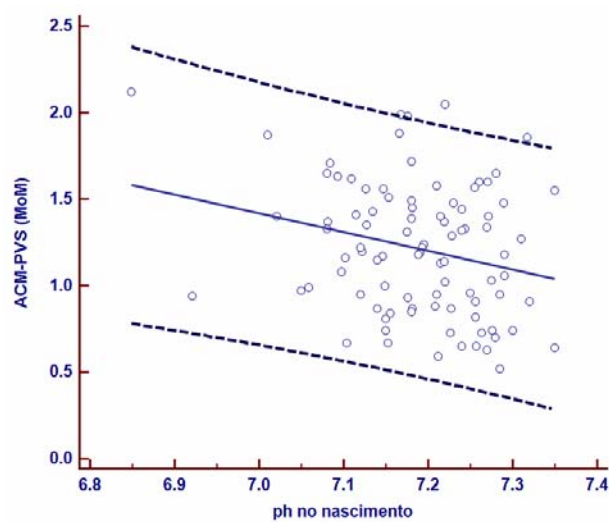
O Gráfico 3 demonstra a correlação positiva observada entre o pH no nascimento e o escore zeta do IP da ACM ($r=0,26$; $p=0,012$).

Gráfico 3 - Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média – HCFMUSP 2008 a 2012



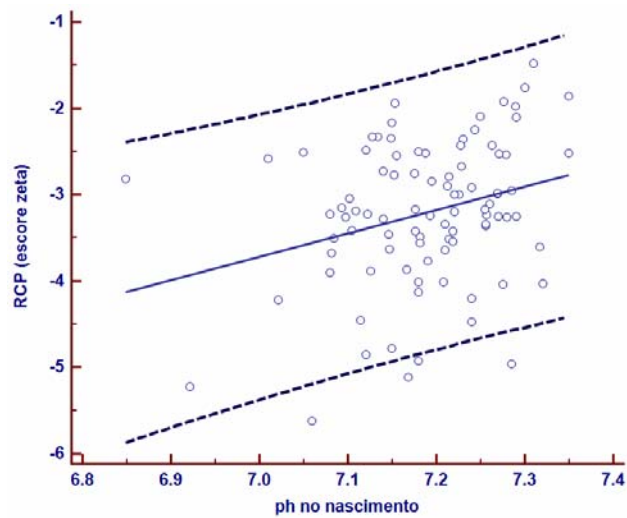
Em relação ao PVS da ACM, foi constatada correlação significativa negativa com o pH de cordão arterial ao nascimento ($r=-0,21$; $p=0,042$), apresentada no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Correlação entre os valores do pH no nascimento e os múltiplos da mediana do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média – HCFMUSP 2008 a 2012



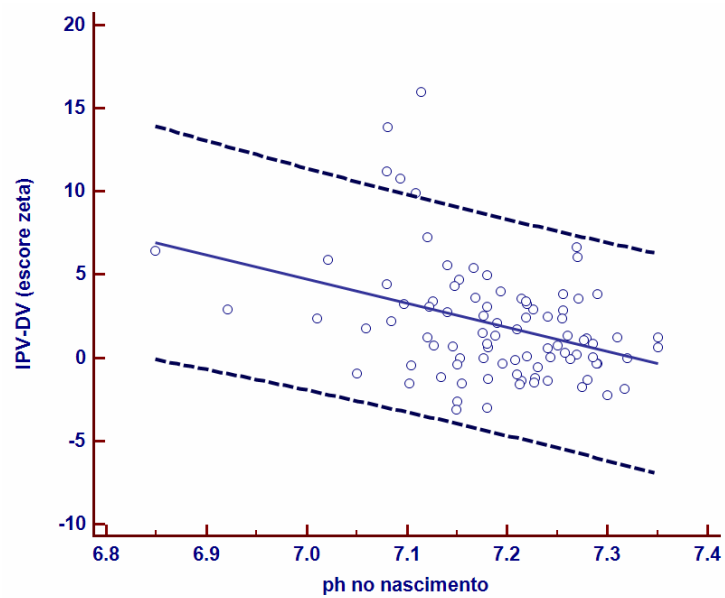
O gráfico 5 demonstra a correlação significativa positiva encontrada entre a RCP e o pH no nascimento ($r=0,25$; $p=0,015$).

Gráfico 5 - Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta da relação cerebrolacentária – HCFMUSP 2008 a 2012



Foi constatada correlação significativa negativa entre o ducto venoso e o pH no nascimento ($r=-0,32$; $p=0,002$), conforme pode ser observado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Correlação entre os valores do pH no nascimento e o escore zeta do índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso – HCFMUSP 2008 a 2012



5.6 ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis dopplervelocimétricas foram estudadas para a predição da acidemia no nascimento por meio do modelo de regressão logística. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo: IG no parto, IP da AU (escore zeta); IP da ACM (escore zeta); PVS da ACM (múltiplos da mediana); RCP (escore zeta); e IPV do DV (escore zeta). As variáveis independentes que restaram no modelo final foram: IP da AU (escore zeta) e IP da ACM (escore zeta) (Tabela 8). Com o presente modelo, constatou-se que 67,0% dos casos são corretamente classificados como acidemia no nascimento.

Tabela 8 - Variáveis independentes identificadas no modelo de regressão logística múltipla com eliminação retrógrada de fatores associados com a acidemia - HCFMUSP 2008 a 2012

Variável	OR	IC 95%	Coefficiente	Erro padrão	P
IP da AU escore zeta	1,14	1,03 a 1,26	0,13	0,05	0,014
IP da ACM escore zeta	0,66	0,42 a 1,02	-0,42	0,23	0,064
Constante	-	-	-1,97	-	-

AU: artéria umbilical; ACM: artéria cerebral média; IP: índice de pulsatilidade, OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança

6. Discussão

O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia⁹² descreve a RCF como um dos mais comuns e complexos problemas da obstetrícia moderna. A RCF decorrente da insuficiência placentária é uma das principais complicações da gestação, estando associada a múltiplas morbidades e aumento da mortalidade perinatal. A baixa taxa de detecção, o número limitado de medidas preventivas e de tratamento eficazes tornam o manejo dessas gestações ainda mais complexo.

Não existe, na atualidade, nenhuma intervenção terapêutica capaz de reverter o curso progressivo da insuficiência placentária, e o momento da resolução é o ponto crucial na assistência dessas gestantes. Uma vez diagnosticada, o momento ideal de resolução da gestação complicada pela insuficiência placentária ainda é incerto, sendo necessário pesar os riscos e os benefícios da manutenção da gestação ou a realização do parto. Prolongar a gestação pode aumentar o tempo de exposição do feto à hipoxia e à acidemia, afetando o desenvolvimento cerebral. Por outro lado, a antecipação do parto aumenta os riscos associados à prematuridade, sequelas neurológicas e paralisia cerebral.

A acidemia fetal é um dos estágios finais da insuficiência placentária, podendo culminar em óbito intrauterino ou dano fetal grave e a gasometria de cordão umbilical permite a avaliação da condição bioquímica do recém-nascido, logo após o nascimento. Nas últimas décadas, estudos avaliam a gasometria de cordão arterial e seu pH, com o intuito de mensurar o grau de asfixia periparto e sua influência sobre os resultados neonatais⁹³⁻⁹⁵. Alguns estudos classificam os fetos como sendo acidêmicos quando os valores de pH estão abaixo de 7,20^{93,94} ou 2 desvios-padrão abaixo da média^{95,96}. Outros definem como acidemia patológica o pH de sangue de cordão umbilical inferior a 7,00⁹⁷. Em estudo tentando determinar o papel do pH de cordão umbilical na predição de eventos adversos, no período neonatal, Victory et al.⁹⁸ avaliam o pH de cordão umbilical de 20456 gestações e seus desfechos. O valor de pH de sangue de cordão arterial 7,20 é o que apresenta maior sensibilidade e especificidade na predição de Apgar de 5º minuto menor que sete, necessidade de admissão em UTI neonatal e ventilação assistida. No presente estudo, classificou-se como acidemia no nascimento valores de pH abaixo de 7,20, por acreditar que a indicação do parto deva ser realizada antes que o feto esteja sob os riscos da acidemia grave. E mesmo com essa classificação, o grupo classificado como acidemia apresentou maior necessidade de internação em UTI e maior proporção de casos com escore de Apgar de 1º minuto de vida menor que 7.

Ainda não há consenso quanto ao melhor método para o acompanhamento dessas gestações e quanto ao momento ideal de

intervenção. A dopplervelocimetria dos vasos fetais e fetoplacentários é, atualmente, a principal ferramenta no estudo da resposta hemodinâmica fetal diante da hipoxia. A identificação dos casos complicados pela insuficiência placentária é o primeiro passo para a avaliação desses fetos, sendo a dopplervelocimetria da AU anormal o parâmetro utilizado para o diagnóstico da insuficiência placentária. Obstruções nos vilos placentários aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo, o que pode ser observado pelo declínio da velocidade diastólica final da AU. Quando o comprometimento placentário atinge cerca de 50 a 70%, a diástole zero ou até mesmo reversa é observada^{2,10}. O impacto das alterações de fluxo na AU no prognóstico neonatal tem sido amplamente estudado ao longo dos anos. Alguns estudos associam a DZ ou DR na AU com o atraso no desenvolvimento motor e da fala, retardo mental e pior desempenho em testes de inteligência^{11,30,99,100}. Da mesma forma, observou-se, no presente estudo, associação significativa entre presença de DZ/DR e acidemia no nascimento. Outros autores, entretanto, não observam essas diferenças quando comparam fetos com fluxo diastólico zero ou reverso com aqueles com idade gestacional semelhante e fluxo de AU normal^{101,102}.

Na presente casuística, os grupos foram homogêneos quanto à idade gestacional do nascimento. Mas, como é sabido que a referida idade apresenta forte associação com as complicações neonatais³⁶, podendo ser variável de confusão na avaliação de prognóstico, com o intuito de minimizar o efeito da idade gestacional, no presente estudo, a análise do

grau de comprometimento dos diferentes parâmetros circulatórios foi efetuada pela análise do escore zeta.

Em estudo com fetos restritos, Pardi et al.¹⁰³ mostram que a acidose láctica, baixos valores de pH e hipoxemia são mais frequentes em casos nos quais a dopplervelocimetria de AU está anormal. Tais resultados são semelhantes aos encontrados no presente estudo, em que se observou relação significativa entre valores alterados de IP da AU e pH no nascimento <7,20, relação também observada com seu escore zeta. Constatou-se também correlação significativa negativa entre o escore zeta do IP da AU e os valores de pH. Pela análise de regressão logística, ele foi classificado como a variável independente que melhor se correlacionou com a acidemia no nascimento.

O aumento na resistência nos capilares dos vilos terminais provoca redução das trocas materno-fetais e, conseqüentemente, hipoxemia fetal. Nessa situação, ocorrem compensações hemodinâmicas e metabólicas, entre as quais se destaca a redistribuição do fluxo sanguíneo para territórios nobres fetais, priorizando o suprimento sanguíneo para o coração, cérebro e adrenais. Assim, à medida que aumenta a resistência nas AU, observa-se aumento de fluxo diastólico nas artérias cerebrais, decorrente da vasodilatação desse território fetal²⁰. Desse modo, a análise da RCP, por se tratar de uma combinação de parâmetros fetais e placentários, parece ser forma útil de avaliar a adaptação hemodinâmica fetal à hipoxemia e hipoxia.

Arbeille et al.⁶⁹ são os primeiros a descrever a RCP e sugerem que seu estudo pode contribuir notadamente na detecção da RCF, pois em estágios iniciais, alterações hemodinâmicas ainda não evidentes na AU podem ser precocemente detectadas pela RCP. Tem sido sugerida como método na predição de prognóstico neonatal em gestações de alto risco^{70,81,104}. Estudos mostram associação entre a RCP alterada e sofrimento fetal e eventos adversos neonatais^{70,75-77,86}. Alguns estudos mostram a RCP como boa preditora de acidemia no nascimento^{76,77,85}, enquanto outros não conseguem estabelecer essa relação⁸⁶. Neste estudo, a RCP associou-se significativamente com acidemia no nascimento. Baschat et al.⁷⁸ observam que a RCP não é constante durante a gestação e sua regressão não é linear, diferente do observado na dopplervelocimetria da AU. Assim, o uso de curvas de normalidade de acordo com a idade gestacional parece ser de suma importância. Nesta casuística, o escore zeta da RCP não mostrou associação significativa com a presença de acidemia no nascimento, apesar de ser verificada correlação positiva com o valor do pH. A associação constatada com a RCP parece ser mais fortemente influenciada pelos valores da AU, o que se confirma por meio da análise multivariada. Isso pode explicar a associação apenas com os valores da RCP, fato não observado na análise do escore zeta.

A avaliação da centralização fetal pelo Doppler da ACM tem sido amplamente estudada, porém sua utilidade na predição de resultados perinatais adversos e acidemia é incerta^{42,43,45,47,48,105}. Inicialmente, os estudos sugeriam a centralização como um processo adaptativo benigno,

com o objetivo de evitar danos neurológicos graves^{55,56}. Estudos recentes, contudo, relacionam as alterações nesse território com atraso no desenvolvimento neurológico, aceleração da maturação visual e pior desempenho em testes cognitivos^{57,58}.

A elevação na resistência da AU e o aumento de fluxo sanguíneo para órgãos nobres fetais são observados em estágios iniciais da insuficiência placentária, e normalmente associados à hipoxemia fetal. Turan et al.²² avaliam longitudinalmente alterações no território arterial e venoso fetal em casos de RCF. Observam que a evolução dessas gestações depende principalmente da IG do acometimento fetal e do grau de insuficiência placentária. Apesar de haver três padrões distintos de progressão da doença, as alterações no território venoso são sempre precedidas pela alteração no fluxo arterial.

A relação entre hipoxemia e centralização fetal é bem estabelecida na literatura, e a acidemia é mais claramente relacionada a alterações no território venoso fetal. Na avaliação da gasometria venosa em fetos restritos, estudos obtêm o IP da ACM como o melhor preditor de hipoxemia e as alterações de fluxo venoso como o melhor parâmetro na predição de acidemia^{45,46}. Nos resultados obtidos neste estudo, tanto o território venoso quanto arterial mostram associação com acidemia no nascimento.

É bem conhecido o papel do DV na resposta fetal à hipoxia para assegurar o suprimento de oxigênio e glicose aos órgãos vitais. Supõe-se que o aumento no desvio em direção ao DV é importante para a sobrevivência fetal durante situações de estresse. Assim, o aumento da

pulsatilidade no DV é reconhecido como marcador de acidose fetal, fato confirmado no presente estudo, no qual, tanto a alteração no IPV do DV quanto ao escore zeta desse índice mostraram-se significativamente relacionados com a acidemia no nascimento na análise univariada. Porém, o DV não permaneceu, nesta casuística, como fator independente para a classificação de acidemia na regressão logística. Como as anormalidades na circulação venosa associam-se ao acometimento da função cardíaca fetal, indicativo de casos com maior gravidade, a adoção de valores de pH, que refletissem a acidemia de maior gravidade, talvez, tornasse a análise do ducto venoso mais significativa.

O uso do PVS da ACM no diagnóstico da anemia fetal é uma das contribuições mais importantes do estudo da ACM fetal, permitindo redução dramática no número de procedimentos invasivos em gestantes aloimunizadas. Sua importância no acompanhamento de fetos restritos, entretanto, ainda não é bem definida. Mecanismos plausíveis que expliquem o aumento no PVS da ACM em fetos anêmicos já foram descritos: a queda na concentração de hemoglobina implica redução da viscosidade sanguínea e, conseqüentemente, aumento no débito cardíaco¹⁰⁶. Como fetos restritos não são necessariamente anêmicos, Hanif et al.⁶⁸ investigam os mecanismos que provocam referido aumento nesses casos, e observam que, na RCF, o aumento no PVS está relacionado à hipoxemia e à hipercapnia, estando, portanto associado aos mecanismos de autorregulação cerebral.

Ao acompanhar longitudinalmente o IP e o PVS da ACM em fetos restritos, Mari et al.⁶⁷ sugerem que o PVS elevado é melhor preditor de mortalidade perinatal se comparado ao IP. Argumentam que em estágios finais da doença, o IP pode se tornar anormalmente baixo (perda do mecanismo de compensação), enquanto o PVS se mantém alterado. Na presente casuística, os resultados foram diversos. Dentre os parâmetros dopplervelocimétricos, o PVS da ACM foi o único que não apresentou relação significativa com a acidemia no nascimento. Apesar de ter sido observada uma correlação significativa negativa entre os valores de pH e os múltiplos da mediana do PVS da ACM, dentre os parâmetros analisados, este foi o que apresentou pior relação com o pH. Esses achados são compatíveis com estudos anteriores, que também não constata associação desse parâmetro com o pH^{65,68}. Neste estudo, a não associação com a acidemia talvez se deva ao fato ter sido utilizado um valor de corte de pH que não reflete a acidemia grave. Se, conforme proposto por Mari et al.⁶⁷, o PSV for melhor preditor em casos nos quais houve perda da autorregulação cerebral, o valor de pH 7,20 não seria adequado para esse fim, uma vez que a resolução da gestação foi indicada antes que esse parâmetro pudesse se alterar de maneira significativa. De fato, estudos mostram relação significativa entre a elevação do PVS da ACM e casos mais graves de insuficiência placentária, estando relacionado à maior mortalidade perinatal^{62,64,66}.

A associação entre centralização e hipoxemia já está bem estabelecida, mas seu papel na predição de acidemia no nascimento ainda

é controverso. O papel da ACM no acompanhamento de gestações de risco necessita maiores estudos, uma vez que apresentam pesquisas conflitantes. Unterscheider et al.⁴¹ analisam, prospectivamente, mais de 1100 gestações com RCF, procurando avaliar a sequência de alterações na dopplervelocimetria de múltiplos vasos fetais e correlacionar com padrões de deterioração da vitalidade. Argumentam que a clássica sequência de anormalidades AU, ACM e DV existe, mas não é mais frequente que qualquer outro padrão em potencial. Seis padrões de deterioração do Doppler são analisados e constatam que, de forma semelhante ao presente estudo, as alterações na AU e ACM permaneceram como os preditores mais fortes para resultados adversos, com benefício apenas marginal no acréscimo do Doppler do DV e demais índices cardíacos. Os autores questionam se realmente existiria uma sequência lógica de deterioração da circulação fetal.

Há carência de informações científicas por meio de estudos randomizados controlados na determinação do momento do parto na RCF. Os grandes desafios na realização de estudos com RCF e insuficiência placentária grave podem inviabilizar a obtenção de evidências para a prática clínica. Estudos longitudinais nessa população de risco, que procurem simplificar a avaliação fetal, talvez tragam relevante subsídio para a utilização de recursos na prática obstétrica contemporânea.

7. Conclusões

O presente estudo, realizado em gestações com insuficiência placentária, avaliou os parâmetros da dopplervelocimetria da ACM fetal e permitiu concluir que:

- Os escores zeta do IP da AU e da ACM foram os parâmetros preditores independentes associados com a acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$);
- Existe correlação entre os valores do pH de artéria umbilical no nascimento e os seguintes parâmetros da ACM fetal: escore zeta do IP, MoM do PVS e escore zeta da RCP.

8. Anexos

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



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 04/02/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1102/08**, intitulado: "**DANO MIOCÁRDICO E VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA FETAL NA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA**" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

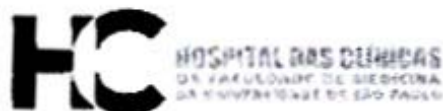
Pesquisador (a) Responsável: **Roseli Mleko Yamamoto Nomura**

Pesquisador (a) Executante: **Tatiana Bernáth Uao**

CAPPesq, 06 de Fevereiro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Anexo B – Ciência da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo da inclusão da Dra. Juliana Ikeda Niigaki como pesquisadora executante



CIÊNCIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/04/2011, tomou conhecimento da inclusão da Dra. Juliana Ikeda Niigaki como pesquisadora executante do Protocolo de Pesquisa nº 1102/08, intitulado: "DANO MIOCÁRDICO E VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA FETAL NA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA." apresentado pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, bem como tomou ciência do relatório parcial do estudo.

Pesquisador (a) Responsável: Roseli Mleko Yamamoto Nomura

CAPPesq, 26 de Abril de 2011

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

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ARTÉRIA
 CEREBRAL MÉDIA FETAL NA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA.....
 PESQUISADOR:ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA.....
 CARGO/FUNÇÃO: ...MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ...CRM-SP 59.590
 UNIDADE DO HCFMUSP:DIVISÃO DE CÍNICA OBSTÉTRICA

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA:2 ANOS.....

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1 – O objetivo deste estudo é avaliar o fluxo de sangue na artéria cerebral média do feto, que pode estar alterado nos casos em que existem problemas na função da placenta em oxigenar o feto, o que pode provocar problemas na oxigenação do coração fetal. Estamos comparando com casos cujo feto tem placenta normal e oxigenação normal;

2 – A avaliação da circulação cerebral fetal é feita pelo exame de Doppler, que é realizado durante o exame de ultra-sonografia. Por este exame podemos avaliar a circulação do feto, e isso é rotineiramente realizado nos fetos com problemas da função placentária. Para investigar problemas que tenham ocorrido no coração do feto, logo após o nascimento, será colhido sangue do cordão da placenta para exame que irá verificar a dosagem de troponina cardíaca, que indica se houve algum problema no coração do feto;

3 – No exame de Doppler obstétrico, é rotina a avaliação da circulação da placenta, pela análise do fluxo no cordão umbilical, bem como a avaliação da circulação cerebral do feto, para verificar se existe algum mecanismo de compensação na circulação. São todos exames feitos pela ultra-sonografia;

4 – A realização desses exames pode demorar cerca de 20 minutos, e o Doppler irá acrescentar cerca de 10 minutos no tempo que geralmente se demora para fazer a avaliação;

5 – Como benefício caso você concorde em participar, temos que anormalidades na circulação fetal podem ser detectadas e isso poderá ensejar investigação mais detalhada;

6 – Como procedimentos alternativos, você pode optar em não participar da pesquisa, e faremos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso;

7 – A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Roseli Nomura, que pode ser encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, na Av Enéas de Carvalho Aguiar no 255, sala 10037, Telefone(s) 30696209, 99373001. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – Você pode retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que está sendo oferecido nesta Instituição;

09 – Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa;

10 – Você poderá se manter atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa, perguntando a qualquer momento sobre as informações obtidas;

11 – Não há despesas pessoais para sua participação. Também não há compensação financeira relacionada à sua colaboração;

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos nesta pesquisa, você tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como buscar indenizações estabelecidas pela legislação brasileira.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA FETAL NA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA”

Eu discuti com o com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

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

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9. Referências

1. Kilsztajn S, Rossbach A, do Carmo MS, Sugahara GT. [Prenatal care, low birth weight and prematurity in São Paulo State, Brazil, 2000]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(3):303-10.
2. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol*. 2004;28(1):67-80.
3. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. *Pediatrics*. 2013;131(3):548-58.
4. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1549-53.
5. Luckhardt M, Leiser R, Kingdom J, Malek A, Sager R, Kaisig C, Schneider H. Effect of physiologic perfusion-fixation on the morphometrically evaluated dimensions of the term placental cotyledon. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3(4):166-71.
6. Brosens I, Robertso.Wb, Dixon HG. Physiological response of vessels of placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93(2):569-79.

7. Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108(6):956-69.
8. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42 Suppl:S14-20.
9. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(3):182-8.
10. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):35-43.
11. Schreuder AM, McDonnell M, Gaffney G, Johnson A, Hope PL. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F108-14.
12. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(4):275-6.
13. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198-206.

14. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158-76.
15. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-8.
16. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-22.
17. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62-7.
18. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(2):385-9.
19. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol*. 2000;24(2):107-15.
20. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Fetal brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. *J Perinat Med*. 2006;34(4):318-22.
21. 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.

22. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
23. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by doppler ultrasound investigation of the fetal circulation - arterial, intracardiac, and venous-blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129-38.
24. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, Rodis JF. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical-cord blood-gas values *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):707-13.
25. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):1-8.
26. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110(1):27-32.
27. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy DC, Snijders RM, Nicolaides KH. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(2):80-3.
28. Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal ph, apgar score, and newborn cerebral-dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):825-30.

29. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):44-50.
30. Brodzki J, Morsing E, Malcus P, Thuring A, Ley D, Marsal K. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):288-96.
31. Tideman E, Marsal 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.
32. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG.* 2000;107(6):750-8.
33. Bakketeig LS, Eik-Nes SH, Jacobsen G, Ulstein MK, Brodtkorb CJ, Balstad P, Eriksen BC, Jörgensen NP. Randomized controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *Lancet.* 1984;2(8396):207-11.
34. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG.* 2004;111(10):1031-41.
35. Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: 2. Longitudinal analysis. *BJOG.* 1999;106(5):453-66.

36. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
37. Chandran R, Serra VS, Sellers SM, Redman CWG. Fetal middle cerebral-artery flow velocity wave-forms - a terminal pattern - case-report. *BJOG.* 1991;98(9):937-8.
38. Nomura RMY, Francisco RPV, Luca ACB, Miyadahira S, Banduki Neto JD, Zugaib M. Descentralização da circulação fetal precedendo o óbito em caso de diástole reversa na artéria umbilical. *Rev Ginecol Obstet.* 2001;12(2):79-82.
39. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-14.
40. Arbeille PH, Tranquart F, Berson M, Roncin A, Saliba E, Pourcelot L. Visualization of the fetal circle of willis and intra-cerebral arteries by color-coded doppler. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;32(3):195-8.
41. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Aug 30. pii: S0002-9378(13)00927-7.
42. Vyas S, Nicolaidis KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral-artery flow velocity wave-forms in fetal hypoxemia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(9):797-803.

-
43. Mari G, Deter RL. Middle cerebral-artery flow velocity wave-forms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1262-70.
 44. Akalinsel T, Nicolaides KH, Peacock J, Campbell S. 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.
 45. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *BJOG.* 1995;102(12):963-9.
 46. Capponi A, Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Splenic artery velocity waveforms in small-for-gestational-age fetuses: Relationship with pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):300-7.
 47. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Hum Dev.* 1997;47(2):177-84.
 48. Dubiel M, Breborowicz GH, Marsal K, Gudmundsson S. Fetal adrenal and middle cerebral artery Doppler velocimetry in high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):414-8.
 49. Fong KW, Ohlsson A, Hannah ME, Grisaru S, Kingdom J, Cohen H, Ryan M, Windrim R, Foster G, Amankwah K. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. *Radiology.* 1999;213(3):681-9.

50. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13.
51. Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(5):416-20.
52. Madazli R, Sen C, Uludag S, Ocak V. Doppler dynamics: their clinical significance and relationship with fetal blood gases and pH measurements. *J Obstet Gynaecol.* 2001;21(5):448-52.
53. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery - correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):573-9.
54. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Signs of fetal brain sparing are not related to umbilical cord blood gases at birth. *Early Hum Dev.* 2009;85(7):467-70.
55. Vandewijngaard J, Groenenberg IAL, Wladimiroff JW, Hop WCJ. Cerebral doppler ultrasound of the human-fetus. *BJOG.* 1989;96(7):845-9.
56. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Puchner KP. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:293-6.

57. Padilla-Gomes NF, Enriquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2007;96(11):1582-7.
58. Kutschera J, Tomaselli J, Maurer U, Pichler G, Schwantzer G, Urlesberger B. Minor neurological dysfunction, cognitive development and somatic development at the age of 3 to 11 years in very-low-birthweight infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1577-81.
59. Pisani F, Leali L, Moretti S, Turco E, Volante E, Bevilacqua G. Transient Periventricular echodensities in preterms and neurodevelopmental outcome. *J Child Neurol.* 2006;21(3):230-5.
60. Rosenberg AA, Narayanan V, Jones MD. Comparison of anterior cerebral-artery blood-flow velocity and cerebral blood-flow during hypoxia. *Pediatr Res.* 1985;19(1):67-70.
61. Martin CG, Hansen TN, Goddardfinegold J, Leblanc A, Giesler ME, Smith S. Prediction of brain blood-flow using pulsed doppler ultrasonography in newborn lambs. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(6):487-95.
62. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LNJ, Shortland DB, Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31(4):427-34.
63. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood-group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(6):400-5.

64. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(1):39-44.
65. Stigter RH, Mulder EJH, Bruinse HW, Visser GHA. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):141-5.
66. Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hussein MH, Kato I, Suzuki S, Togari H. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics.* 2006;117(1):1-8.
67. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):310-6.
68. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2007;24(8):501-5.
69. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. 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.
70. 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(3):416-20.

71. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels - a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
72. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Muller R, Huck R, Huck A. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(2):112-20.
73. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, Tsai CH. Longitudinal survey of blood flow at three different locations in the middle cerebral artery in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):125-8.
74. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, Locatelli A. Assessment of the fetal pO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute-hypoxia. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(7):861-70.
75. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3):750-6.
76. Hecher K, Spernal R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate-for-gestational-age and small-for-gestational-age fetuses by doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood-flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(4):266-71.
77. Sterne G, Shields LE, Dubinsky TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(3):146-51.

78. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):124-7.
79. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction - Evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(9):1223-8.
80. Jain M, Farooq T, Shukla RC. Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Sep;86(3):384-5.
81. Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(3):233-7.
82. Jugović D, Tumbri J, Medić M, Jukic MK, Kurjak A, Arbeille P, Salihagić-Kadić A. New Doppler index for prediction of perinatal brain damage in growth-restricted and hypoxic fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(3):303-11.
83. Maunu J, Ekholm E, Parkkola R, Palo P, Rikalainen H, Lapinleimu H, Haataja L, Lehtonen L; PIPARI Study Group. Antenatal Doppler measurements and early brain injury in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007;150(1):51-56.e1.
84. Roza SJ, Steegers EAP, Verburg BO, Jaddoe VWV, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. What is spared by fetal brain-sparing? fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008;168(10):1145-52.

-
85. Maeda Mde F, Nomura RM, Niigaki JI, Miyadahira S, Zugaib M. [Cerebroplacental ratio and acidemia to the birth in placental insufficiency detected before 34th week's gestation]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(10):510-5.
 86. 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(3):618-26.
 87. Murata S, Nakata M, Sumie M, Sugino N. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1433-7.
 88. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obst Gynecol.* 2011;37(2):191-5.
 89. Alghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac-output in asymmetrical growth-retardation. *BJOG.* 1989;96(6):697-704.
 90. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(4):334-9.

91. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin n° 12. Washington, DC: ACOG; 2000. Level III.
93. Suidan JS, Young BK. Acidosis in the vigorous newborn. *Obstet Gynecol.* 1985;65(3):361-4.
94. Gilstrap LC 3rd, Hauth JC, Hankins GD, Beck AW. Second-stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1987;70(2):191-5
95. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ.* 1988;297(6640):24-7.
96. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):600-5.
97. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1103-7.
98. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(6):2021-8.

-
99. Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F. Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr.* 2001;160(2):128-34.
 100. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* 2011;127(4):e874-82.
 101. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacos E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2010;99(10):1498-503.
 102. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(1):52-8.
 103. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, Buscaglia M, Battaglia FC. Diagnostic-value of blood-sampling in fetuses with growth-retardation. *N Engl J Med.* 1993;328(10):692-6.
 104. Spinillo A, Montanari L, Roccio M, Zanchi S, Tzialla C, Stronati M. Prognostic significance of the interaction between abnormal umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):159-66.

105. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165(2):141-55.
106. Fan FC, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen-transport in the dog. *Am J Physiol.* 1980;238(4):H545-22.