



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo original

Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal e outros parâmetros de vitalidade fetal na sobrevida neonatal em gestações com insuficiência placentária ☆

Roseli Mieko Yamamoto Nomura*, Juliana Ikeda Niigaki, Flávia Thiemi Horigome, Rossana Pulcineli Vieira Francisco e Marcelo Zugaib

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de outubro de 2012

Aceito em 11 de fevereiro de 2013

On-line em 10 de julho de 2013

Palavras-chave:

Insuficiência placentária

Ultrassonografia

Doppler

Hipóxia fetal

Cordão umbilical

Artéria cerebral média

Artérias umbilicais

R E S U M O

Objetivo: Estudar a dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal em gestações complicadas pela insuficiência placentária e verificar o seu papel no prognóstico de sobrevida neonatal.

Métodos: Trata-se de estudo prospectivo de 93 gestações com diagnóstico de insuficiência placentária estabelecida antes da 34ª semana. A insuficiência placentária foi caracterizada pelo Doppler de artéria umbilical (AU) alterado (> p95). Foram analisados os seguintes parâmetros: índice de pulsabilidade (PI) da artéria umbilical (AU), IP da artéria cerebral média (ACM), relação cerebroplacentária - RCP (IP-ACM/IP-AU), pico de velocidade sistólica da ACM (PVS-ACM) e IP para veias (IPV) do ducto venoso (DV). Os parâmetros foram analisados pelos valores absolutos, em escores zeta (desvios padrão a partir da média) ou múltiplos da mediana (MoM). O desfecho investigado foi o óbito neonatal no período de internação após o nascimento.

Resultados: Nas 93 gestações analisadas, ocorreram 25 (26,9%) óbitos neonatais. No grupo que evoluiu com óbito neonatal, quando comparado com o grupo com sobrevida, houve associação significativa com o diagnóstico de diástole zero ou reversa (88% vs. 23,6%, $p < 0,001$), com maior mediana do IP da AU (2,9 vs. 1,7, $p < 0,001$) e seu escore zeta (10,4 vs. 4,9, $p < 0,001$); maior valor do PVS-ACM MoM (1,4 vs. 1,1, $p = 0,012$); menor valor da RCP (0,4 vs. 0,7, $p < 0,001$); maior valor do IPV-DV (1,2 vs. 0,8, $p < 0,001$) e no escore zeta do DV (3,6 vs. 0,6, $p < 0,001$). Na regressão logística, as variáveis independentes para a predição do óbito neonatal foram a idade gestacional no parto (OR = 0,45; IC95% 0,3 a 0,7, $p < 0,001$) e o escore zeta do IP-AU (OR 1,14, IC95% 1,0 a 1,3, $p = 0,046$).

Conclusão: Apesar da associação verificada pela análise univariada entre a morte neonatal e os parâmetros da dopplervelocimetria cerebral fetal, a análise multivariada identificou a prematuridade e o grau de insuficiência da circulação placentária como fatores independentes relacionados com o óbito neonatal em gestações complicadas por insuficiência placentária.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Trabalho realizado na Disciplina de Obstetria do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: roseli.nomura@hotmail.com (R.M.Y. Nomura).

0104-4230/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.02.008>

Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery and other parameters of fetal well-being in neonatal survival during pregnancies with placental insufficiency

A B S T R A C T

Keywords:

Placental insufficiency
 Ultrasonography
 Doppler
 Fetal hypoxia
 Umbilical cord
 Middle cerebral artery
 Umbilical arteries

Objective: To study the Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery in pregnancies complicated by placental insufficiency, and to verify its role in the prognosis of neonatal survival.

Methods: This was a prospective study of 93 pregnant women with diagnosis of placental insufficiency detected before the 34th week of pregnancy. Placental insufficiency was characterized by abnormal umbilical artery (UA) Doppler (> 95th percentile). The following parameters were analyzed: umbilical artery (UA) pulsatility index (PI); middle cerebral artery (MCA) PI; brain-placenta ratio – BPR (MCA-PI/UA-PI); MCA peak systolic velocity (MCA-PSV); and PI for veins (PIV) of ductus venosus (DV). The parameters were analyzed in terms of absolute values, z-scores (standard deviations from the mean), or multiples of the median (MoM). The outcome investigated was neonatal death during the hospitalization period after birth.

Results: Of the 93 pregnancies analyzed, there were 25 (26.9%) neonatal deaths. The group that died, when compared to the survival group, presented a significant association with the diagnosis of absent or reversed end-diastolic flow (88% vs. 23.6%, $p < 0.001$), with a higher median of UA PI (2.9 vs. 1.7, $p < 0.001$) and UA PI z-score (10.4 vs. 4.9, $p < 0.001$); higher MCA-PSV MoM (1.4 vs. 1.1, $p = 0.012$); lower BPR (0.4 vs. 0.7, $p < 0.001$); higher PIV-DV (1.2 vs. 0.8, $p < 0.001$) and DV z-score (3.6 vs. 0.6, $p < 0.001$). In the logistic regression, the independent variables predictive of neonatal death were: gestational age at birth (OR = 0.45; 95% CI: 0.3 to 0.7; $p < 0.001$) and UA PI z-score (OR = 1.14, 95% CI: 1.0 to 1.3, $p = 0.046$).

Conclusion: Despite the association verified by the univariate analysis between neonatal death and the parameters of fetal cerebral Doppler velocimetry, the multivariate analysis identified prematurity and degree of insufficiency of placental circulation as independent factors related to neonatal death in pregnancies complicated by placental insufficiency.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A insuficiência placentária tem como principal complicação a restrição do crescimento fetal e associa-se a maior morbidade e mortalidade perinatal^{1,2}. A inadequada interação entre o trofoblasto e os tecidos maternos está envolvida na sua fisiopatologia³, promovendo aumento da resistência nos capilares dos vilos terminais, com consequente redução das trocas materno-fetais e hipoxemia fetal. Como resultado da hipoxemia, o feto passa a apresentar adaptações hemodinâmicas, fenômeno esse conhecido como centralização da circulação fetal⁴. Esta caracteriza-se pela redistribuição do fluxo sanguíneo com aumento para órgãos nobres, como cérebro, coração e adrenais, em detrimento de outros como o baço, rins e circulação periférica. A duração e a eficácia desse mecanismo dependem da capacidade de adaptação do organismo fetal e da manutenção do seu equilíbrio hemodinâmico^{5,6}.

A dopplervelocimetria é o método mais utilizado na prática clínica para a identificação da centralização fetal, pois possibilita a avaliação não invasiva das circulações fetal e feto-placentária⁷. Esse método pode ser utilizado na detecção precoce de patologias associadas à placentação deficiente e é útil na predição da restrição de crescimento fetal⁸. Em gestações normais, a resistência vascular nas artérias umbilicais (AU) é baixa; em contrapartida, a resistência no território cerebral fetal é elevada. Na insuficiência placentária, a

hipoxemia fetal progressiva promove estímulo dos quimiorreceptores, desencadeando resposta que leva à vasodilatação de órgãos nobres e vasoconstrição dos demais órgãos⁹.

A combinação do estudo de parâmetros fetais e feto-placentários aparenta ser método interessante de investigação, tanto da função placentária quanto das adaptações hemodinâmicas do conceito. Estudos em modelos animais demonstram que a centralização da circulação fetal apresenta significativa correlação com a hipoxemia e hipóxia fetais¹⁰. A relação cerebroplacentária (RCP)^{11,12}, calculada pela razão entre os índices dopplervelocimétricos da artéria cerebral média (ACM) e da AU, tem sido descrita como preditora do prognóstico neonatal¹³⁻¹⁵. Para melhor conhecimento das adaptações da circulação cerebral fetal frente aos fenômenos de hipóxia e hipoxemia, esta pesquisa teve como objetivo avaliar a dopplervelocimetria da ACM fetal em gestações que cursam com insuficiência placentária, e verificar o seu papel no prognóstico para a sobrevivência neonatal.

Métodos

Este estudo transversal foi realizado em hospital universitário, no período de maio de 2009 a julho de 2012, e incluiu gestantes de alto risco internadas na enfermaria de obstetrícia com diagnóstico de insuficiência placentária. Para o cálculo do tamanho da amostra, considerando-se a proporção de óbitos

neonatais de 30% em fetos com crescimento restrito descrita por Mari et al.¹⁶, para se obter grupo de casos de, pelo menos, 25 óbitos neonatais, seriam necessárias, pelo menos, 83 gestações. Tendo sido constatada diferença na proporção de óbitos neonatais no presente estudo, foram incluídos 93 casos para contemplar 25 casos de óbitos. Todas as participantes consentiram em participar da pesquisa. O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética da instituição, sob o número 1359/09.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: gestação única; feto vivo; diagnóstico de insuficiência placentária caracterizada pela alteração no Doppler da AU (índice de pulsatilidade > percentil 95) efetuado em idade gestacional entre 26 e 34 semanas; membranas corioamnióticas íntegras; exame de ultrassonografia morfológica fetal sem sinais de anormalidades, ausência de sinais de anomalias cromossômicas; ausência de corioamnionite ou de outras infecções perinatais; e parto realizado na instituição. Foram excluídos os casos em que se detectou alguma anomalia congênita no recém-nascido, casos de anemia fetal e os em que não foi possível a realização do exame de Doppler fetal até três dias antes do nascimento.

A vitalidade fetal foi avaliada por meio da cardiocardiografia anteparto, perfil biofísico fetal (PBF) e dopplervelocimetria obstétrica. As pacientes realizaram os exames no período em que ficaram internadas, a intervalos que variaram de um a três dias. Pela ultrassonografia foram avaliados os parâmetros do PBF (tônus, movimentos corpóreos fetais, movimentos respiratórios fetais, e volume de líquido amniótico). Foi utilizado equipamento de ultrassonografia da marca Philips®, modelo Envisor, e GE, do modelo Voluson 730 Expert, equipados com transdutor convexo; e aparelho de cardiocardiografia tradicional da marca Hewlett Packard®. A frequência cardíaca fetal (FCF) foi avaliada pela cardiocardiografia e o traçado foi classificado como normal quando apresentou pelo menos duas acelerações transitórias de 15 bpm de amplitude em até 30 minutos de traçado, FCF basal entre 110 e 160 bpm, variabilidade de 5 bpm e ausência de desacelerações; suspeito na ausência de acelerações transitórias com FCF basal normal e variabilidade reduzida; e alterado na presença de desacelerações ou variabilidade ausente. No PBF, para cada parâmetro, foi atribuída pontuação de zero (alterado) ou dois (normal). A classificação final correspondeu à somatória dos pontos. O volume do líquido amniótico foi avaliado pelo índice de líquido amniótico (ILA). Seus valores foram classificados como normais quando superiores a 5,0 cm e o oligohidrânio caracterizado quando igual ou inferior a 5,0 cm.

Foram utilizados equipamentos de ultrassonografia para o estudo da circulação cerebral fetal. A dopplervelocimetria foi efetuada por meio de aparelhos equipados com dispositivo de Doppler pulsado (Doppler dúplex) e mapeamento colorido de fluxo, transdutor setorial de 3,5-MHz e filtro de baixa frequência (25 Hz). O volume amostral foi adaptado ao diâmetro de cada vaso avaliado e o ângulo de insonação foi mantido sempre abaixo de 30°. Na insonação da artéria cerebral média, o ângulo foi próximo a zero. Todos os exames foram realizados com a paciente em decúbito horizontal e dorso elevado, na ausência de movimentos corpóreos ou respiratórios fetais e frequência cardíaca fetal entre 110 e

160 bpm. Foram realizados os exames de dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU), artéria cerebral média (ACM) e ducto venoso (DV). A dopplervelocimetria das AU foi realizada a partir da insonação do vaso próximo à sua inserção na placenta. Para avaliação dos vasos cerebrais, optou-se pelo uso da ACM por ser técnica de fácil reprodução. A insonação do vaso foi realizada no terço proximal de sua emergência a partir do Polígono de Willis. O DV foi avaliado em corte transversal e oblíquo do abdome fetal. Para cada vaso examinado foram obtidos de três a cinco sonogramas uniformes, e o valor médio de cada resultado foi utilizado para o cálculo dos índices de pulsatilidade (IP) das artérias e do índice de pulsatilidade de veias (IPV) do ducto venoso. Todos os valores de índice de pulsatilidade foram analisados também em escores zeta (número de desvios-padrão a partir da média), calculados para cada idade gestacional¹⁴. Os valores da velocidade sistólica máxima da ACM (PVS-ACM) foram analisados conforme seu valor absoluto e também pelo valor múltiplos da mediana (MoM) para a idade gestacional¹⁷.

Desde 2005, o protocolo clínico para o seguimento dos casos de insuficiência placentária é baseado no seguimento do bem-estar fetal pelo perfil biofísico seriado e pela dopplervelocimetria arterial e venosa. A decisão de realizar o parto é estabelecida pela análise individual dos casos, com base em dados clínicos da mãe e da condição fetal. A ocorrência de qualquer das seguintes anormalidades caracterizam a deterioração do bem-estar fetal: baixa variabilidade da frequência cardíaca fetal (< 5 bpm) ou desacelerações tardias na cardiocardiografia, perfil biofísico fetal anormal (< 6), ou índices de pulsatilidade para veias (IPV) do ducto venoso maior do que 1,0. Foram analisados os dados da última avaliação da vitalidade fetal realizada antes do nascimento, ou antes do início da corticoterapia prévia à resolução. Dados clínicos adicionais do parto e do recém-nascido foram obtidos por meio de consulta aos prontuários médicos e livros de registro de partos, arquivados na Seção de Arquivo Médico da instituição, bem como informações obtidas a partir da consulta ao banco de dados informatizado do departamento.

Foram investigados, ainda, os seguintes resultados perinatais: idade gestacional no nascimento, peso do recém-nascido, adequação do peso do recém-nascido, pH no nascimento em sangue de artéria do cordão umbilical, sexo, índices de Apgar de 1°, 5° e 10° minutos, necessidade de intubação orotraqueal (IOT) e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), bem como variáveis demográficas maternas (idade materna, paridade, cor e complicações da gestação atual). A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM), quando compatível com a idade gestacional estimada pela ultrassonografia realizada, no máximo, até a vigésima semana de gestação. Nos casos em que não foi observada tal concordância, a idade gestacional foi calculada pelos dados da primeira ultrassonografia. O peso do recém-nascido, em gramas, foi aferido na sala de parto, e a adequação foi avaliada pela comparação com a curva de normalidade de Alexander et al.¹⁸, de forma que foram classificados como pequenos para a idade gestacional aqueles com o peso inferior ao 10° percentil da faixa correspondente.

Os dados referentes às características da população, de acordo com a evolução para óbito neonatal, estão apresentados na [tabela 1](#). Foram caracterizados como óbito neonatal

Tabela 1 – Características da população de acordo com o óbito neonatal em gestações com insuficiência placentária

Característica	Total (n = 93)	Óbito (n = 25)	Vivo (n = 68)	p
Idade materna, anos, média (DP)	29,6 (6,6)	30,2 (5,1)	29,4 (7,1)	0,618
Cor branca, n (%)	50 (53,8%)	18 (72,0)	32 (47,1)	0,057
Nulípara, n (%)	47 (50,5%)	12 (48,0)	35 (51,5)	0,950
Hipertensão arterial				
HAC	24 (25,8%)	8 (32,0)	16 (23,5)	
DHEG	25 (26,9%)	3 (12,0)	22 (32,4)	0,231
HAC e DHEG superajuntada	19 (20,4%)	7 (28,0)	12 (17,7)	
Cardiopatía	11 (11,8%)	2 (8,0)	9 (13,2)	0,741
Diabetes	8 (8,6%)	5 (20,0)	3 (4,4)	0,050
Trombofilia	8 (8,6%)	4 (16,0)	4 (5,9)	0,260
Lúpus eritematoso sistêmico	6 (6,5%)	3 (12,0)	3 (4,4)	0,398
IG no parto, semanas, média (DP)	31,7 (3,3)	28,1 (1,6)	33,1 (2,7)	< 0,001
Peso do RN, g, média (DP)	1189 (503)	704 (247)	1367 (454)	< 0,001
Recém-nascido PIG, n (%)	77 (82,8%)	20 (80,0)	57 (83,8)	0,902
Gênero do RN, n (%)				
Masculino	49 (52,7%)	13 (52,0)	36 (52,9)	0,878
Feminino	44 (47,3%)	12 (48,0)	32 (47,1)	
Apgar de 1º min < 7, n (%)	35 (37,6%)	18 (72,0)	17 (25,0)	< 0,001
Apgar de 5º min < 7, n (%)	9 (9,7%)	7 (28,0)	2 (2,8)	0,001
Apgar de 10º min < 7, n (%)	3 (3,2%)	3 (12,0)	0 (0)	0,018
pH no nascimento, mediana (mín. a máx.)	7,19 (6,85 a 7,35)	7,12 (6,85 a 7,29)	7,21 (6,92 a 7,35)	0,085

HAC, hipertensão arterial crônica; DHEG, doença hipertensiva específica da gravidez; IG, idade gestacional; RN, recém-nascido; PIG, pequeno para a idade gestacional.

todos os casos em que o recém-nascido evoluiu para óbito durante sua internação no berçário da instituição, independentemente do momento pós-natal (precoce, tardio ou infantil) em que ocorreu a morte.

Os resultados foram analisados utilizando-se o programa Medcalc versão 11.5.1.0 (Medcalc Software, Bélgica). As variáveis categóricas foram analisadas descritivamente, calculando-se frequências absolutas e relativas. Para análise das variáveis contínuas, os resultados foram expressos em médias, medianas, desvios-padrão, mínimo e máximo. Para comparação entre grupos, foi aplicado o teste de Qui-quadrado e, quando pertinente, o teste exato de Fisher. Foi utilizado o teste t-Student para comparação das médias entre os grupos, nas variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann Whitney-U para as variáveis de distribuição não normal. Foi utilizado o modelo de regressão logística para identificação das variáveis independentes associadas ao desfecho de óbito neonatal. Foi adotado como nível de significância o valor 0,05 (alfa = 5%). Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes (p < 0,05).

Resultados

Na presente casuística houve 25 (26,9%) óbitos neonatais. Entre as características da população e os aspectos do parto que foram identificados como relacionados ao óbito neonatal, houve associação significativa com a idade gestacional no parto (p < 0,001) e com o peso do recém-nascido (p < 0,001) (tabela 1). A análise dos índices de Apgar de 1º, 5º e 10º minutos também mostrou associação significativa com o óbito neonatal quando esses índices apresentaram valor inferior a sete.

A tabela 2 apresenta os resultados referentes aos exames de avaliação da vitalidade fetal. O grupo que evoluiu com óbito neonatal apresentou associação significativa (p = 0,045) com resultado da cardiocografia alterado e com baixos valores do PBF (p = 0,012, Qui-quadrado para tendência). Não se constatou associação significativa com a avaliação do volume de líquido amniótico.

Os resultados da análise da dopplervelocimetria arterial e venosa estão apresentados na tabela 3. A mortalidade neonatal associou-se significativamente com o diagnóstico de diástole zero ou reversa (p < 0,001), com maiores valores do IP da AU (p < 0,001) e com maior valor de seu zeta score (p < 0,01). Quando analisados os resultados da dopplervelocimetria da ACM, o grupo que evoluiu com óbito neonatal apresentou maior mediana do PSV-MoM (p = 0,012) quando comparado ao grupo com sobrevivida. O valor da RCP também apresentou menor mediana no grupo que evoluiu para óbito neonatal (p < 0,001). A análise dos valores da dopplervelocimetria do DV demonstrou valores significativamente maiores na mediana do IPV (p < 0,001) e do seu zeta score (p < 0,001) no grupo que evoluiu com óbito neonatal.

As variáveis dopplervelocimétricas foram estudadas de forma multivariada para a predição do óbito neonatal por meio do modelo de regressão logística. As seguintes variáveis, com significância inferior a 0,1 para o desfecho, foram incluídas no modelo: IG no parto, peso do recém-nascido, cor, diagnóstico de diabetes, escore zeta do IP da AU, PVS-MoM, e zeta score do DV. Realizando-se a análise, as variáveis independentes que restaram no modelo final foram: a IG no parto e o escore zeta do IP da AU (tabela 4). Com o presente modelo, constatou-se que 86,0% dos casos são corretamente classificados para predição do óbito neonatal.

Tabela 2 – Avaliação da vitalidade de acordo com o óbito neonatal em gestações com insuficiência placentária

Teste	Óbito (n = 25)	Vivo (n = 68)	p
Cardiotocografia^a, n(%)			
Normal	2/16 (12,5)	27/64 (42,2)	0,045
Suspeita	9/16 (56,3)	29/64 (45,3)	
Alterada	5/16 (31,3)	8/64 (12,5)	
Perfil biofísico fetal, n (%)			
10	2 (8,0)	20 (29,4)	0,012 ^b
8	15 (60,0)	38 (55,9)	
6	6 (24,0)	8 (11,8)	
4	2 (8,0)	2 (2,9)	
Volume de LA			
Oligohidrâmnio (ILA < 5,0 cm), n (%)	5 (20,0)	19 (27,9)	0,611
ILA, cm, mediana (mín. a máx.)	8,2 (2,2 a 17,0)	7,3 (0,1 a 17,2)	0,223

LA, líquido amniótico; ILA, índice de líquido amniótico.

^a Cardiotocografia não realizada nos casos com idade gestacional precoce.

^b Qui-quadrado para tendências.

Tabela 3 – Análise univariada dos parâmetros da dopplervelocimetria de acordo com o óbito neonatal em gestações com insuficiência placentária

Doppler	Óbito (n = 25)	Vivo (n = 68)	p
Fluxo diastólico em AU			
Presente	3 (12,0)	52 (76,5)	< 0,001
Diástole zero	14 (56,0)	11 (16,2)	
Diástole reversa	8 (32,0)	5 (7,4)	
AU			
IP	2,9 (1,8 a 13,1)	1,7 (0,8 a 4,9)	< 0,001
IP escore zeta	10,4 (4,0 a 92,7)	4,9 (-1,5 a 24,8)	< 0,001
ACM			
IP	1,1 (0,8 a 1,7)	1,2 (0,7 a 2,4)	0,562
IP escore zeta	-2,3 (-3,6 a -0,7)	-2,4 (-4,9 a 0,6)	0,706
PVS	52,0 (22,7 a 77,8)	50,1 (22,4 a 93,7)	0,808
PVS-MoM	1,4 (0,6 a 2,1)	1,1 (0,5 a 2,0)	0,012
RCP			
RCP	0,4 (0,1 a 0,7)	0,7 (0,2 a 1,7)	< 0,001
RCP escore zeta	-3,2 (-4,8 a -2,3)	-3,2 (-5,6 a -0,9)	0,621
DV			
IPV	1,2 (0,5 a 2,9)	0,8 (0,3 a 2,6)	< 0,001
DV escore zeta	3,6 (-1,3 a 16,0)	0,6 (-3,1 a 13,9)	< 0,001

Dados expressos em n (%) ou mediana (mínimo a máximo).

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

Tabela 4 – Variáveis independentes identificadas no modelo de regressão logística múltipla com eliminação pelo procedimento stepwise de fatores associados com o óbito neonatal em gestações com insuficiência placentária

Variável	OR	IC 95%	Coefficiente	Erro-padrão	p
IG no parto	0,45	0,310 a 0,657	-0,796	0,192	< 0,001
IP da AU (escore zeta)	1,14	1,003 a 1,291	0,129	0,065	0,046
Constante	-	-	21,902	-	-

IG, idade gestacional; AU, artéria umbilical, IP, índice de pulsatilidade, OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

Discussão

O presente estudo analisou os fatores associados ao óbito neonatal em gestações com insuficiência placentária, precocemente diagnosticada, e constatou que o desfecho óbito neonatal associou-se de forma independente com a idade gestacional em que ocorre o nascimento e o IP da AU (escore zeta). Os parâmetros dopplervelocimétricos da avaliação da ACM não demonstraram ser fator independente para o evento estudado. Na presente população, a prematuridade e o comprometimento do território placentário demonstraram papel determinante no prognóstico de sobrevivência do recém-nascido. Os dados sugerem que o grau de vasodilatação da circulação cerebral não exerceu influência na sobrevivência, que parece ser dependente do grau de comprometimento da circulação feto-placentária.

Cruz-Martinez et al.¹⁹ analisam parâmetros da circulação cerebral de fetos pequenos para a idade gestacional e concluem que, antes do início da indução do parto, as anormalidades no Doppler cerebral identificam os casos de risco para a cesárea de emergência e a acidose neonatal. Entretanto, os autores não comparam seus resultados com a mortalidade neonatal. A respeito da RCP, o estudo mostra que a redução dos valores tem maior sensibilidade que a análise da vasodilatação pela interpretação do IP da ACM na predição da cesárea de emergência. Adicionalmente, os autores realizam análise da perfusão tecidual, e este parâmetro não mostra associação com os objetivos finais, indicando que, apesar das alterações no Doppler da circulação cerebral, a perfusão, efetivamente, não se modifica. Talvez isso justifique o fato de o Doppler da ACM não ter sido identificado no presente estudo como fator independente no prognóstico de sobrevivência fetal. Apesar da vasodilatação, a proteção do sistema nervoso central fetal não seria tão efetiva a ponto de ser fator independente que influenciasse a mortalidade neonatal. A análise da presente casuística não mostrou associação entre os resultados do IP da ACM fetal e a mortalidade neonatal.

A análise de fetos com insuficiência placentária é feita habitualmente pela dopplervelocimetria da AU, que passa a demonstrar aumento progressivo da resistência ao território placentário. Isso influencia de forma direta o crescimento fetal, pois a disfunção progressiva traz prejuízos à nutrição do concepto. Assim, o peso fetal estimado e o grau de comprometimento da circulação placentária são parâmetros-chave na tomada de decisão para o momento mais oportuno para a resolução dessas gestações. No presente estudo, a análise do grau de comprometimento das diferentes circulações foi efetuada pela análise do escore zeta, isto é, sobre o parâmetro do número de desvios-padrões que o valor obtido se afasta da média para determinada idade gestacional. Essa análise procurou corrigir a influência da idade gestacional na interpretação dos diferentes resultados de Doppler.

A mortalidade neonatal depende de vários fatores, relacionados ou não ao parto. Sabe-se que, quanto melhor a condição do recém-nascido, melhores resultados neonatais. No entanto, a manutenção da gestação, apesar da centralização da circulação fetal, parece não influenciar na sobrevivência pós-natal. Resultados diversos deste são observados por Odibo et al.²⁰, que analisam casos de restrição de crescimento

intrauterino e investigam o impacto da RCP utilizando os valores de referência específicos para a idade gestacional. Esses autores concluem que a RCP anormal apresenta associação com resultados perinatais adversos. Argumentam que a RCP incorpora ambos os dados: da circulação placentária (artéria umbilical) e da resposta cerebral fetal (ACM). Ao comparar limites específicos para a idade gestacional com valores de corte, os autores concluem que a eficiência dos modelos é semelhante na predição de resultados adversos. Na análise da mortalidade perinatal, não são apresentados modelos específicos de predição somente para este parâmetro, o que dificulta a comparação com o presente estudo. Outros estudos que também analisam o valor prognóstico da RCP em fetos com crescimento restrito demonstram que este parâmetro é preditivo de alterações na FCF e de hospitalização prolongada do neonato²¹⁻²³.

A análise univariada dos parâmetros da circulação cerebral fetal demonstrou que a vasodilatação da ACM não se relaciona com a mortalidade neonatal, o mesmo ocorrendo com a análise por escore zeta. A associação constatada com a RCP parece ser influenciada pelos valores da artéria umbilical, o que ficou comprovado quando se efetuou a análise multivariada. No entanto, dado inovador revelado nesta pesquisa refere-se à associação significativa do PVS-ACM com a sobrevivência neonatal. Os casos que evoluíram para óbito apresentaram maiores valores de velocidade máxima, analisados pelo número de MoM. Este aumento pode estar relacionado a alterações hemodinâmicas graves em que ocorre alteração do fluxo no istmo da aorta, conforme hipótese de Mari et al.²⁴, que, em casos de fetos com crescimento restrito, apontam essa anormalidade como indicativa de piora da condição circulatória fetal. Esses autores concluem que elevados valores do PVS-ACM predizem a mortalidade perinatal e podem ser úteis na avaliação de fetos com Doppler da AU anormal. Pela análise longitudinal dos resultados da dopplervelocimetria da ACM, os autores sugerem que o IP da ACM apresenta-se inicialmente anormal na maioria dos fetos, mas observam aumento do IP da ACM com tendência à normalização antes do parto ou do óbito fetal. Pela análise do PVS-ACM, os autores constataam um padrão bem definido, com progressivo aumento com o avanço da idade gestacional, e tendência de leve redução logo antes do parto ou do óbito fetal. No presente estudo, o grupo de fetos que evoluíram para óbito neonatal apresentou maior mediana nos valores do PVS-ACM, quando comparados com o grupo com sobrevivência. No entanto, o aumento é discreto, o que diferiu do descrito por Mari et al.²⁴ Estudos adicionais são necessários para esclarecer este aspecto.

O Doppler da artéria umbilical é método que avalia essencialmente a função placentária^{1,8}. O comprometimento do leito placentário, que se refletiu no aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e consequente redução na velocidade diastólica da artéria umbilical, é fator que influenciou o prognóstico neonatal. Quando caracterizado qualitativamente, verificou-se associação com o óbito neonatal, o mesmo ocorrendo na análise do escore zeta do IP. O grau de disfunção placentária, quantitativamente representado pelo escore zeta do IP da AU, restou como fator independente que influenciou na sobrevivência neonatal, e é parâmetro que, juntamente com a idade gestacional, deve ser utilizado na prática clínica para

ajustar as condutas quanto ao melhor momento da resolução das gestações complicadas pela insuficiência placentária.

A circulação venosa fetal foi investigada pelo Doppler do DV. No presente estudo, o IP do DV apresentou associação significativa com a mortalidade neonatal na análise univariada, mas não permaneceu como fator independente na regressão logística. As anormalidades na circulação venosa²⁵ associam-se com a acidemia no nascimento²⁶ e com o acometimento da função cardíaca fetal^{27,28}, o que demonstra ser indicativo de casos de maior gravidade.

A insuficiência placentária é complicação da gravidez que cursa com elevada mortalidade neonatal, principalmente quando existe a necessidade da interrupção da gestação em idades gestacionais precoces¹⁶. Além da prematuridade ser fator importante para a sobrevida neonatal, verifica-se que o grau de comprometimento da circulação placentária, analisada pelo IP da AU, também influenciou de forma independente nesse prognóstico. Em conclusão, o presente estudo demonstra que os parâmetros dopplervelocimétricos de avaliação da circulação cerebral fetal associam-se com a mortalidade neonatal na análise univariada. Entretanto, pela análise multivariada, a prematuridade e o grau de comprometimento da circulação placentária foram os fatores independentes relacionados ao desfecho, em gestações que cursam com a insuficiência placentária.

Suporte financeiro

Bolsa de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) para a aluna Flávia Tiemi Horigome.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat Med.* 2010;38:239–46.
- Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:481–7.
- Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84:656–63.
- 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;108:956–69.
- Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:471–5.
- Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol.* 1992;79:605–10.
- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:564–70.
- Cruz-Martinez R, Figueiras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:845–55.
- Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson SF, et al. brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. *J Perinat Med.* 2006;34:318–22.
- Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal PO2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21:861–70.
- Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;79:416–20.
- Thiebaugeorges O, Ancel PY, Goffinet F, Bréart G, for the EIPAGE group. A population-based study of 518 very preterm neonates from high-risk pregnancies: prognostic value of umbilical and cerebral artery Doppler velocimetry for mortality before discharge and severe neurological morbidity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:69–76.
- Jain M, Farooq T, Shukla RC. Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86:384–5.
- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:124–7.
- Maeda Mde F, Nomura RM, Niigaki JI, Miyadahira S, Zugaib M. Relação cerebroplacentária e acidemia ao nascimento em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34ª semana de gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32:510–5.
- Mari G, Hanif F, Treadwell MC, Kruger M. Gestational age at delivery and Doppler waveforms in very preterm intrauterine growth-restricted fetuses as predictors of perinatal mortality. *J Ultrasound Med.* 2007;26:555–9.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Dahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342:9–14.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163–8.
- Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011;117:618–26.
- 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;24:1223–8.
- Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180 (3 Pt 1):750–6.
- 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;91:233–7.
- 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.* 2011;37:1433–7.
- 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;29:310–6.

-
25. Ortigosa C, Nomura RM, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal venous Doppler in pregnancies with placental dysfunction and correlation with pH at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2620-4.
 26. 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;16:407-13.
 27. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:254. e1-8.
 28. Nomura RM, Cabar FR, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiac troponin T as a biochemical marker of cardiac dysfunction and ductus venosus Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:33-6.