

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

PAULO ROBERTO NASSAR DE CARVALHO

**ANÁLISE DO DUCTO VENOSO EM FETOS COM
CENTRALIZAÇÃO DE FLUXO SANGÜÍNEO:
AVALIAÇÃO DE REPERCUSSÕES PERINATAIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***Rio de Janeiro*
2005**

**ANÁLISE DO DUCTO VENOSO EM FETOS COM
CENTRALIZAÇÃO DE FLUXO SANGÜÍNEO:
AVALIAÇÃO DE REPERCUSSÕES PERINATAIS**

PAULO ROBERTO NASSAR DE CARVALHO

Dissertação de Mestrado apresentada como pré-requisito final para obtenção do título de Mestre na Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

Orientador: PROF^a DR^a MARIA ELISABETH LOPES MOREIRA

Co-orientador: PROF DR LAUDELINO MARQUES LOPES

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que deram a minha identidade.

À Mariana, que faz minha vida parecer importante.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores e professores: Maria Elisabeth Lopes Moreira e Laudelino Marques Lopes.

Aos professores membros da banca examinadora: Renato A. Moreira de Sá e José Maria de A. Lopes.

À FIOCRUZ, pelo incentivo financeiro prestado.

Aos colegas do corpo clínico e aos funcionários administrativos do CPDT e da Clínica Perinatal Laranjeiras, que participaram ativamente, direta ou indiretamente, deste estudo.

Aos amigos do Setor de Medicina Fetal do IFF, pela paciência e interlocução constante neste período.

Aos médicos e gestantes que concordaram em participar deste trabalho.

“Toda ciência seria supérflua, se a aparência exterior e a essência das coisas coincidissem diretamente”.

KARL MARX

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de abreviaturas e siglas	viii
Lista de Figuras	x
1- INTRODUÇÃO.....	08
2- QUADRO TEÓRICO.....	13
2.1- Circulação Venosa Fetal.....	13
2.2- Respostas Cardiovasculares do Feto à Hipoxia	16
2.3 - Avaliação pela Dopplerfluxometria dos Mecanismos de Defesa Fetal.....	18
2.4- Dopplerfluxometria de Ducto Venoso e Resultados Perinatais	20
3 – JUSTIFICATIVA	26
4 - OBJETIVOS.....	27
5- PACIENTES E MÉTODOS.....	28
6- ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO.....	36
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
APÊNDICE I.....	68
APÊNDICE II.....	70
APÊNDICE III.....	71
APÊNDICE IV.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
A	Sístole Atrial
AIG	Adequado para Idade Gestacional
BE	<i>Base Excess</i>
C	Centígrados
CCN	Comprimento Cabeça Nádega
CF	Comprimento do Fêmur
CFR	Crescimento Fetal Restrito
Cm	Centímetro
CPDT	Centro Pré-natal de Diagnóstico e Tratamento
CPL	Clínica Perinatal Laranjeiras
CTG	Cardiotocografia Basal
D	Final da Diástole
DBP	Diâmetro Bi-Parietal
DUM	Data da Última Menstruação
DV	Ducto Venoso
E	Enchimento Ventricular
E/A	Relação Enchimento Ventricular / Sístole Atrial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GIG	Grande para Idade Gestacional
HIC	Hemorragia Intra Craniana
HCO ₃ ⁻	Íon Bicarbonato
Hz	Hertz
ILA	Índice de Líquido Amniótico
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
MHz	Megahertz
PCO ₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PI	Índice de Pulsatilidade
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional

PO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
RI	Índice de Resistência
RN	Recém Nato
S	Sístole Ventricular
S/A	Relação Sístole Ventricular / Sístole Atrial
S/D	Relação Sístole Diástole
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Desenho da circulação fetal central.	8
Figura 02	Diagrama do sonograma da dopplerfluxometria do ducto venoso.	14
Figura 03	Dopplerfluxometria do ducto venoso sonograma alterado.	15
Figura 04	Diagrama demonstrando a proposta de delineamento de estudo.	22

A evolução tecnológica observada desde a introdução da ultrasonografia por Donald Mac Vicar & Brown em 1958 como método diagnóstico em obstetrícia tem permitido avanços consideráveis na compreensão do feto como paciente e o surgimento de uma nova subespecialidade médica: a Medicina Fetal. Este ramo da obstetrícia busca não somente o entendimento da fisiologia e fisiopatologia do feto, mas também a intervenção e o tratamento intra-útero de diversas patologias. Sua finalidade maior é, portanto, criar e fornecer subsídios para que em conjunto com a neonatologia alcance-se o melhor resultado perinatal possível.

Vários são os fatores que complicam a gestação. Sabe-se que 10 a 20% das gravidezes podem ser consideradas como de alto-risco para o feto, podendo-se alcançar a ominosa taxa de 50% de mortalidade anteparto nestas gestações, o que representa um sério problema de saúde em obstetrícia (MONTENEGRO & REZENDE FILHO, 2005). Na maioria das vezes, as complicações fetais estão associadas a trocas útero-placentárias deficientes, já que o crescimento fetal e sua boa oxigenação dependem da adequada perfusão do espaço intervilo (MONTENEGRO et al., 1986). O conceito agredido pela insuficiência útero-placentária pode morrer antes, durante ou depois do parto. A interrupção da prenhez por vezes favorece o produto, livre então, do ambiente inóspito intra-uterino (MONTENEGRO & REZENDE FILHO, 2005).

Variável que desempenha papel fundamental no resultado perinatal é a idade gestacional. Sabe-se, há muito, que quando mais precoce for a ofensa,

mais graves serão as conseqüências para o conceito com influência significativa na sua morbiletalidade, bem como no gasto financeiro dispendido. MEIS *et al*, em 1995, avaliaram as causas de prematuridade, concluindo que 1/3 dos partos prematuros medicamente necessários, têm nas hemorragias placentárias e nas desordens hipertensivas as suas principais indicações. Estima-se nos Estados Unidos, que um pequeno número de partos pré-termos (7%), seja responsável por 1/3 do total de despesas com recém nascidos durante o primeiro ano de vida e que o gasto médio com infantes nascidos com menos de 1500 gramas ultrapasse 16,8 vezes aqueles com peso maior de 2500 gramas, em igual período de tempo (CUNNINGHAM *et al*, 2001).

A probabilidade de óbito neonatal é extremamente elevada até 25 semanas (acima de 80%), apresentando queda significativa por semana até 33 semanas de gestação (COPPER *et al.*, 1993). Quando se analisa a morbidade as maiores taxas ocorrem em conceptos entre 500 e 750 g ao nascimento, caindo progressivamente a cada extrato de 250 g (FANAROFF *et al.*, 1995). A taxa de sobrevida neonatal é de 41% entre 500 e 750 g, aumentando significativamente para 85 % quando avaliada a faixa de peso de 751g a 1000 g (CUNNINGHAM *et al.*, 2001).

O risco da prematuridade está associado ao da asfixia grave, com ambos levando a elevados índices de morbiletalidade perinatal e de longo prazo (BASCHAT *et al.*, 2000).

O uso da dopplerfluxometria na avaliação do bem-estar fetal foi primeiramente relatado em 1977 com observação da artéria umbilical de vinte fetos em Dublin por FITZGERALD & DRUMM. Desde então, vários estudos

demonstraram associações estatisticamente significativas entre padrões de ondas anormais do Doppler e complicações gravídicas como pré-eclâmpsia, parto pré-maturo e aumento do índice de cesarianas (FLEISCHER et al., 2000; SCHULMAN et al., 1987; MONTENEGRO et al., 1988; BECKER et al, 2002). Resultados perinatais adversos em vigência de alterações dos índices da artéria umbilical como: crescimento fetal restrito, baixos índices de Apgar e aumento da mortalidade perinatal estão bem documentados na literatura médica (MONTENEGRO et al., 1988; WLADIMIROFF et al., 1987; TRUDINGER et al., 1987).

O avanço tecnológico dos aparelhos de ultra-som, bem como a necessidade de perinatologistas encontrarem parâmetros não invasivos fidedignos, que reflitam o equilíbrio ácido-básico fetal têm levado ao aumento de pesquisas com dopplerfluxometria em vasos venosos do feto. Os mais estudados até o momento são o ducto venoso (DV), a veia cava inferior (VCI) e a veia umbilical (SÁ, 2001; SÁ et al., 2003). A idéia de se estudar os vasos venosos veio da observação, já há uma década, de que as alterações do Doppler arterial em fetos gravemente acometidos por CIUR eram seguidas de modificações do fluxo venoso precordial (DV e VCI) (BASCHAT, 2004).

O ducto venoso humano desempenha um papel importante na circulação do sangue oxigenado oriundo da placenta. Em circunstâncias normais 20 a 30% deste sangue é desviado pelo DV para o coração esquerdo (KISERUD et al, 2000; KISERUD et al 1992). Os outros 70 a 80 % do fluxo sangüíneo seguem através do fígado principalmente para o átrio direito, deste, via ducto arterioso, chega à aorta descendente voltando para a placenta

através das artérias umbilicais. Em fetos comprometidos mais de 70% do sangue oriundo da veia umbilical é desviado através do ducto venoso para manter o suprimento de oxigênio adequado para órgãos vitais, como cérebro, coração e glândulas supra-renais, estando a perfusão hepática reduzida a 30 %, segundo estudos em animais e humanos (EDELSTONE & RUDOLPH 1979; KISERUD et al., 1994).

MÜLLER et al. (2002) consideraram a avaliação do DV em gestações de fetos com diástole zero ou reversa como um parâmetro a ser considerado na determinação da interrupção da gestação e na predição de resultados neonatais precoces. Estes autores relataram associação significativa entre a análise do DV e alterações do pH arterial, *base excess (BE)* arterial, hemorragia intraventricular e mortalidade (MÜLLER et al., 2002).

BASCHAT (2004) comparando estudo de sua autoria (BASCHAT et al., 2001) com os de Bilardo et al. (2004) e Ferrazzi et al. (2002), todos longitudinais, observou que 40 % dos fetos portadores de CIUR, com deteriorização do comprometimento intra-uterino, apresentavam índices de DV aumentados uma semana antes do parto. Esta taxa aumentou para 60% dos fetos, quando considerado o intervalo de um dia antes do parto, o que segundo o autor, ressalta a importância do estudo do DV em gestações de alto risco (BASCHAT, 2004).

A associação entre os achados do Doppler de DV e os resultados de médio e longo prazo ainda são pouco explorados na literatura obstétrica, estando mais reservados ao estudo do Doppler arterial (SCHREUDER et al 2002, LEY et al 1996, LOPES et al 2004).

Tendo como base as informações acima expostas, ficamos estimulados a investigar a análise do Doppler de DV na avaliação de repercussões neonatais em fetos prematuros com centralização de fluxo sanguíneo.

2.1- Circulação Venosa Fetal

A circulação fetal começa na placenta com a coalescência dos vasos na inserção do cordão umbilical. O cordão umbilical é formado por duas artérias e uma veia, que ao penetrarem no abdômen fetal divergem imediatamente. A veia umbilical, que carrega sangue oxigenado, ascende adjacente à parede abdominal até o fígado onde se divide em seio portal e ducto venoso. O primeiro oferece ramos para porções hepáticas que acabarão por confluir para VCI, enquanto o DV age como um *shunt*, levando sangue diretamente da veia umbilical para VCI, evitando a microcirculação hepática (CUNNINGHAM et al., 2001; RUDOLPH, 1983).

O ducto venoso é um vaso em forma de trompeta, com um terço do diâmetro da veia umbilical, que funciona exclusivamente no período fetal, sendo uma das três derivações que garantem a chegada do sangue oxigenado da veia cava ao cérebro e coração. As outras são o forame oval e o ducto arterial (HUISMAN et al., 1992).

HAUGEN et al. (2004), estudando gestações não complicadas próximas do termo, corroboram os achados de KISERUD et al. (2000), os quais identificaram que 20% a 30% do sangue oriundo da veia umbilical são desviados pelo ducto venoso até o forame oval. Estes resultados divergem dos de TCHIRIKOV et al. (1998), que relataram um desvio de fluxo médio de 43% , o que reservaria ao DV um papel ainda maior na circulação do feto.

O sangue oriundo da VCI abdominal não se mistura com o sangue bem oxigenado do DV quando se encontram na porção torácica da VCI, observando-se duas correntes de fluxo distintas. Este fato ocorre provavelmente por dois mecanismos: em função da alta velocidade do fluxo sangüíneo do DV e da diferença de saturação de oxigênio entre os dois fluxos. Estas duas correntes permanecem sem se misturar no átrio direito onde a *crista dividens* orienta o sangue do DV para o forame oval e deste para o átrio esquerdo. No átrio esquerdo mistura-se a grande quantidade de sangue oriundo da VCI, através do forame oval, com uma menor porção de sangue proveniente das veias pulmonares. Do átrio esquerdo o sangue ganha o ventrículo esquerdo e deste a aorta. Este sangue mais oxigenado é distribuído para cabeça, coronárias e extremidades superiores antes de se misturar com àquele oriundo do ducto arterioso (REZENDE, 2005) (Figura 1).

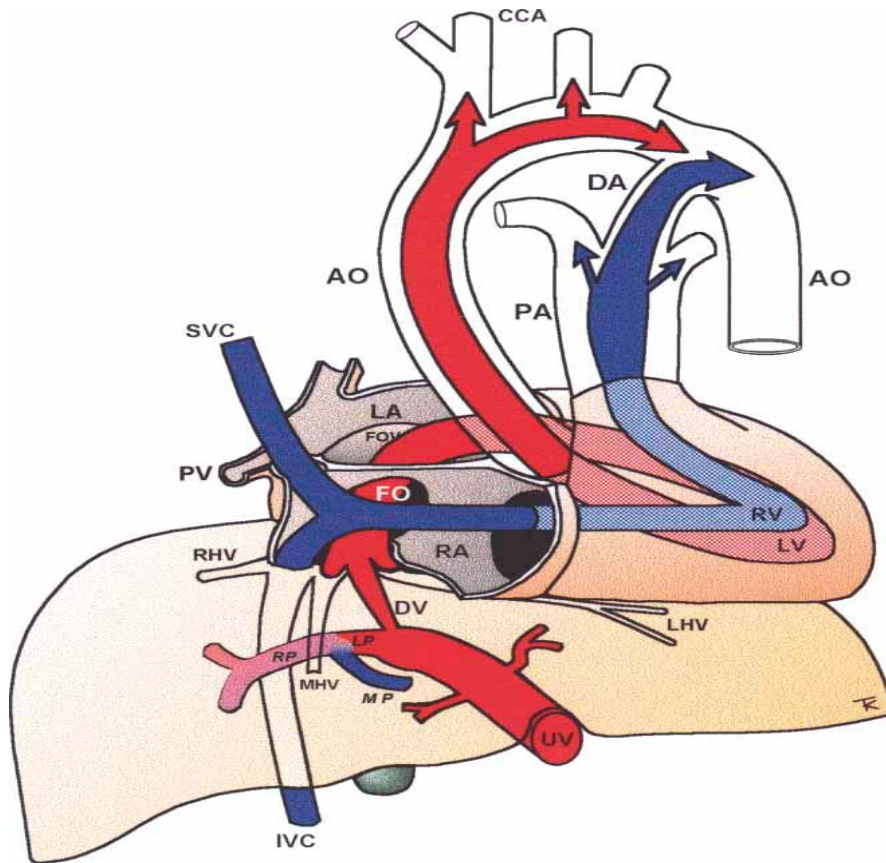


Figura 01- Circulação fetal central. O vermelho representa o sangue bem oxigenado proveniente da veia umbilical (UV), percorrendo o ducto venoso (DV), forame oval (FO), ventrículo esquerdo (VE) e aorta ascendente (AO). A representação em azul corresponde ao sangue pouco oxigenado proveniente da veia cava inferior e superior (IVC e SVC), que direciona o sangue para o átrio direito (RA), ventrículo direito (RV), artéria pulmonar (PA) e ducto arterioso (DA), alcançando a aorta descendente. CCA, artéria carótida comum; FOV, válvula do forame oval; LHV, veia hepática esquerda; LP, ramo portal esquerdo; MHV, veia hepática média; MP, tronco portal principal; PV, veia pulmonar; RHV, veia hepática direita; RP, ramo portal direito (KISERUD et al., 2004).

2.2- Respostas cardiovasculares do feto à hipóxia

A manutenção da normalidade da função cardiovascular fetal é extremamente complexa e depende da inter-relação de mecanismos vasculares, nervosos e hormonais. Quando instituída a hipoxia e a hipercapnia fetal há o estímulo conjunto de quimiorreceptores centrais (sistema nervoso central) e periféricos (arco aórtico e seio carotídeo). O estímulo dos receptores centrais e carotídeos determina hipertensão e taquicardia leve, enquanto dos receptores aórticos bradicardia. Como os receptores carotídeos são menos sensíveis que os aórticos, usualmente observamos como resultado final a hipertensão e a bradicardia (FINEMAN et al., 2004). A atividade parassimpática está aumentada três a cinco vezes e a atividade simpática dobra, esta ocasionando uma elevação da resistência vascular periférica. Nota-se, então, uma redução da frequência cardíaca, com manutenção do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo umbilical, provavelmente às custas do feito inotrópico cardíaco (FINEMAN et al., 2004; MONTENEGRO & REZENDE FILHO, 2005).

A atividade α - adrenérgica possui papel fundamental, dentre os mecanismos de defesa do feto, pois será responsável pela vasoconstrição de vísceras (principalmente intestino, rins, pulmões e fígado) e musculatura com o objetivo de garantir fluxo sanguíneo preferencial aos órgãos vitais e placenta, mantendo nestes o *status* de normoxia, fenômeno conhecido como centralização de fluxo. Além disso, em vigência de hipoxia fetal também estão elevadas as concentrações de substâncias vasoativas, como a vasopressina, a β - endorfina e o fator natriurético atrial. A primeira contribui para aumentar a pressão arterial durante a hipoxia, reduzindo o fluxo sanguíneo umbilical e

intestinal. A segunda aumenta a constrição de rins e demais sistemas periféricos. O último parece agir sobre a pós-carga ventricular direita, promovendo vasodilatação pulmonar (FINEMAN et al., 2004; MONTENEGRO & REZENDE FILHO, 2005). O aumento da pós-carga parece ser restrito ao ventrículo direito, identificando-se uma diminuição da pós-carga ventricular esquerda, justificando a diminuição da resistência vascular cerebral e o aumento da resistência placentária em fetos com crescimento fetal restrito (CFR) quando comparados a controles normais (RIZZO & ARDUINI, 1991).

A resposta a hipoxemia é idade gestacional dependente, podendo ser incompleta em fetos muito imaturos, pois depende do amadurecimento do sistema nervoso simpático e de outros reguladores neuro-hormonais (JENSEN et al., 1999).

Em fetos com CFR o aumento das catecolaminas no plasma e no líquido amniótico pode explicar o desvio do fluxo sanguíneo da circulação hepática para o DV, favorecendo a chegada de sangue oxigenado ao ventrículo esquerdo, cérebro e coração. Em contrapartida a redução do fluxo hepático pode explicar, em parte, a paralisação do ganho ponderal fetal (TCHIRIKOV et al., 1998).

A hipoxemia leva a um aumento do hematócrito fetal e conseqüentemente da sua viscosidade sanguínea, o que dificulta a passagem de sangue pela rede hepática de baixa velocidade. Por outro lado, a alta velocidade do DV é menos afetada pelo aumento do hematócrito, favorecendo o desvio de fluxo da veia umbilical (KISERUD, 2001).

Com o aprofundamento do quadro há um agravo progressivo na função cardíaca do concepto, passando a apresentar diminuição da velocidade de fluxo de saída dos ventrículos, bem como alteração de fluxo na VCI. O próximo estágio envolve a diminuição do retorno do sangue da placenta ao coração aumentando o grau de hipoxia, do metabolismo anaeróbio e determinando, por conseguinte acidemia fetal (ARDUINI et al., 1993).

2.3- Avaliação pela Dopplerfluxometria dos mecanismos de defesa fetal

A progressiva obliteração das arteríolas do sistema viloso terciário, encontrada na insuficiência útero-placentária determina uma alteração na oxigenação e nutrição do concepto, que por sua vez desencadeia mecanismos de proteção fetal, possibilitando o mesmo a sobreviver por períodos moderadamente longos de restrição de oxigênio sem descompensação de órgãos vitais, particularmente cérebro e coração (ARDUINI et al., 1993).

Com a introdução da dopplerfluxometria em obstetrícia o fenômeno da centralização do fluxo sanguíneo nos fetos, passou a ser estudada de forma mais precisa e não invasiva, sendo possível avaliar os primeiros sinais defensivos do feto. WLADIMIROFF et al. (1987), foram os pioneiros no uso do Doppler para o estudo da relação entre a centralização e o CFR. O desvio preferencial do sangue para o cérebro, leva a um crescimento normal do pólo cefálico, em detrimento do crescimento deficiente das outras partes do concepto, o que chamamos de CFR assimétrico. Esse mecanismo de

redistribuição sangüínea pode ser identificado pelo Doppler, através da relação dos fluxos sangüíneos umbilical e cerebral.

A dopplerfluxometria, apesar de ser uma técnica relativamente nova na avaliação do bem estar fetal já foi mais avaliada por estudos randomizados do que qualquer outro teste biofísico. Revisão sistemática realizada em 2002 pela *Cochrane Library* observou que o uso do Doppler na avaliação da artéria umbilical de fetos de gestações de alto risco é responsável pela redução de 29% da mortalidade perinatal global destas gestações (NEILSON & ALFIREVIC, 2002). Isto corrobora a importância do uso deste método para avaliação das gestações de risco e dos fetos comprometidos.

O Doppler permitiu, ainda, a melhor compreensão das alterações hemodinâmicas intracardíacas em fetos com CFR. Observa-se nestes conceitos um aumento das propriedades de enchimento ventricular, com diminuição da relação entre o pico correspondente ao enchimento ventricular rápido (E) e a sístole atrial (A), ou seja, a diminuição da relação E/A nas válvulas átrio-ventriculares (RIZZO et al., 1988). Outro fato relevante é o aumento no tempo de velocidade de pico na artéria aorta e diminuição na pulmonar (RIZZO et al., 1990) e o aumento relativo do débito cardíaco esquerdo, associado ao decréscimo do direito (AL-GHAZALI et al., 1989). Essas alterações intracardíacas são compatíveis com o desvio preferencial de fluxo para o coração esquerdo com o intuito de melhorar a perfusão cerebral. Nos estágios iniciais da doença, o suprimento de oxigênio pode permanecer próximo da normalidade, apesar da redução da troca útero-placentária. Contudo, em fetos com CFR gravemente acometidos observa-se uma queda

gradual do débito cardíaco, sugerindo uma deterioração progressiva da função cardíaca e conseqüente aumento do enchimento cardíaco (RIZZO & ARDUINI, 1991).

Embora exista risco teórico de lesão tecidual pelo emprego da ultrasonografia, nenhum efeito biológico em mamíferos foi confirmado na freqüência de utilização para fins médicos. Com a introdução da dopplerfluxometria associada ao ultra-som, houve aumento da potência na realização de exames. Por esta razão a *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu diretrizes de intensidade de energia limitando a menos de 94 mW/cm^2 durante o exame fetal (HARMAN, 2000). Pesquisas em animais indicam o uso seguro do Doppler a temperaturas abaixo de $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$, o que inclui a sua utilização obstétrica (BARNETT & KOSSOFF, 1998).

2.4-Dopplerfluxometria de Ducto Venoso e Resultados Perinatais

Existe normalmente a identificação de dois picos de velocidade sangüínea, na avaliação ao Doppler, da circulação venosa sistêmica fetal. O primeiro (onda S) corresponde ao enchimento do átrio durante a sístole ventricular, podendo ser explicado pela redução da pressão no átrio causado pelo relaxamento da parede atrial e pelo movimento para baixo das válvulas átrio-ventriculares durante a contração ventricular. O segundo pico de velocidade (onda D) ocorre no início da diástole, correspondendo à abertura das válvulas átrio-ventriculares e ao enchimento inicial dos ventrículos. Por

último, ao final da diástole, ocorre uma redução na velocidade sangüínea devido à contração atrial (onda A) (GUDMUNDSSON, 1999).

O diagrama abaixo demonstra, de forma didática, a onda normal do ducto venoso:

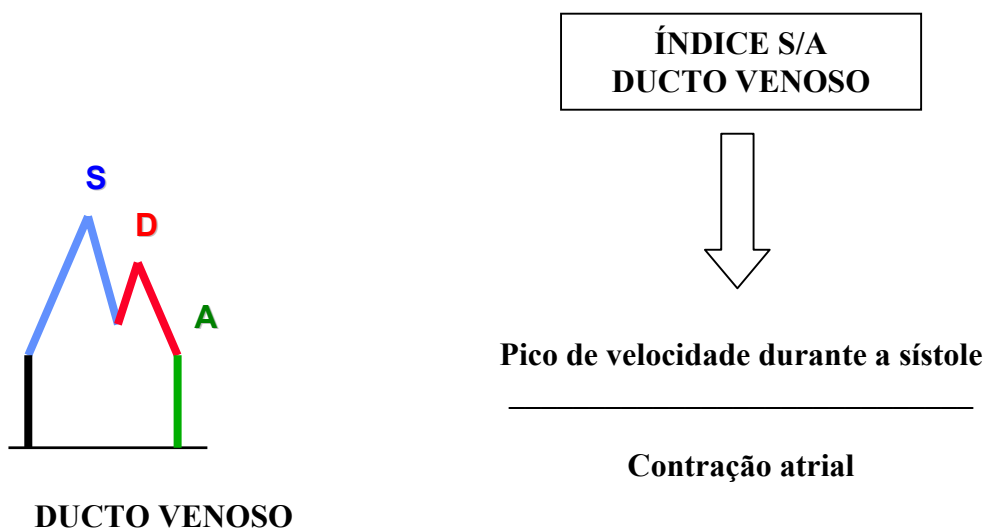


Figura 02 – Diagrama do sonograma da dopplerfluxometria do ducto venoso. Onde S – sístole ventricular / D – diástole ventricular / A – sístole atrial.

A onda de velocidade de fluxo no DV é considerada unidirecional e trifásica, com a onda A sempre positiva em condições normais durante a gestação (HECHER et al., 1994). Em fetos com centralização de fluxo sangüíneo duradoura pode haver uma diminuição progressiva do fluxo durante a contração atrial, com aprofundamento da onda A do DV. Este fato ocorre devido o aumento da pós-carga e diminuição da função cardíaca. A presença de fluxo zero ou reverso na onda A é o início da manifestação da falência cardíaca (HARMAN & BASCHAT, 2003).

A figura a seguir demonstra uma onda de ducto venoso alterada:

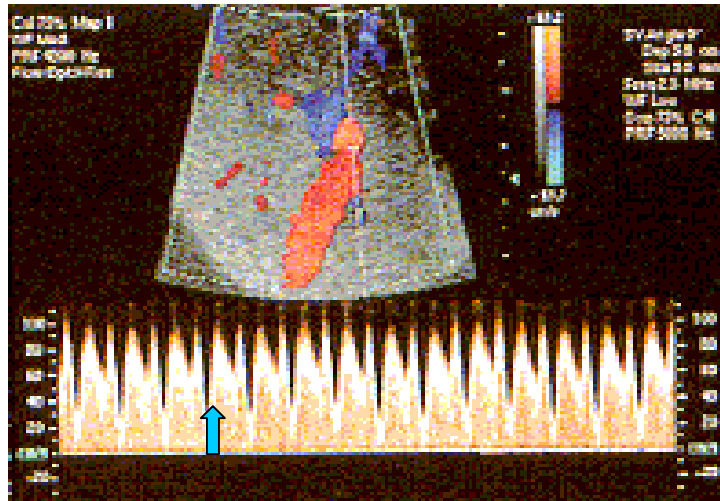


Figura 3 – Ducto venoso alterado. A seta azul demonstra o aprofundamento da onda A.

KISERUD et al. (1991) foram pioneiros no estudo do DV e os primeiros a sugerirem que o aumento da sua pulsatilidade indicaria sinais de comprometimento fetal.

Estudos com o Doppler venoso demonstram em fetos comprometidos um aumento do fluxo reverso na veia cava inferior durante a contração atrial, sugerindo um alto índice de pressão no átrio esquerdo. A ampliação do fluxo reverso na veia cava e no ducto venoso está relacionada com a deteriorização da função cardíaca fetal, sendo observada um aumento da relação sístole ventricular/ sístole atrial (S/A), pela redução dos componentes A nas ondas de Doppler (RIZZO et al., 1994).

A alteração da relação S/A do DV tem sido apontada como um sinal precoce de acidemia, que pode ocorrer até 16 dias antes da cardiocotografia

tornar-se não reativa (HECHER & HACKELOER, 1997; FERRAZZI et al. 2002). A alteração da relação S/A do DV ocorre temporalmente antes do fluxo reverso da artéria umbilical, da alteração do pico da artéria pulmonar, do fluxo reverso no DV, e finalmente do decréscimo da velocidade de pico da artéria aorta (FERRAZZI et al., 2002; BILARDO et al., 2004). RIZZO et al. (1996) consideram o DV como um bom marcador para hipoxemia, enquanto a VCI estaria, de forma mais tardia, associada a acidemia fetal (RIZZO et al., 1996).

Em estudo transversal, HECHER et al. (1995), avaliaram 108 gestações de alto risco entre 23 e 42 semanas de idade gestacional, identificando alta taxa de mortalidade perinatal em fetos com fluxo zero ou reverso do ducto venoso (cinco em oito).

Em estudo prospectivo, OZCAN et al. (1998), acompanharam vários parâmetros de Doppler arterial (artéria umbilical e cerebral média) e venosos (veia umbilical e DV). O DV anormal (onda A zero ou reversa) foi o único com associação significativa com aumento da mortalidade perinatal e baixos índices de Apgar. Em relação a mortalidade perinatal, a sensibilidade encontrada foi de 80%, a especificidade de 93%, o VPP de 80% e o VPN de 93%.

HECHER et al. (2001) analisaram prospectivamente 110 fetos. Foram avaliados: CTG, ILA e IP arterial e venoso. A *short-term variation* e o IP do DV foram considerados como importantes indicadores de interrupção da prenhez antes de 32 semanas de idade gestacional, por refletirem modificações mais agudas do *status* fetal.

BILARDO et al. (2004), conduziram estudo multicêntrico com setenta gestações acometidas com CFR e término entre 26 e 33 semanas. Resultados

perinatais adversos foram encontrados em 18 recém-natos (26%). O IP venoso do DV foi considerado o melhor preditor de resultados neonatais adversos, apresentando uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 60% quando 2 desvios padrões acima da média.

BASCHAT (2004), em artigo de revisão, ressalta o impacto da idade gestacional na avaliação de resultados perinatais, estando casos mais severamente comprometidos sobrepostos a idade gestacional mais precoce. O DV é visto pelo autor como ferramenta fundamental no acompanhamento de fetos com CFR.

Fetos com asfixia e restrição do crescimento estão relacionados com maiores taxas de complicações perinatais, tais como: aumento das taxas de aspiração de mecônio, hipoglicemia, membrana hialina, atraso do desenvolvimento e natimortalidade (BERNSTEIN & GABBE, 1996; STERNE et al., 2001). A observação de uma redução do gradiente de oxigênio em fetos pré-termo com CFR e centralização de fluxo sanguíneo, confirma que estes fetos estão centralmente hipóxicos e que a baixa resistência vascular cerebral devido a hiperperfusão, pode ocasionalmente levar a hemorragia local (I STEINER et al., 1995). A prematuridade, por si só parece não estar relacionada a alterações da gasometria arterial, como observaram DICKINSON et al. em 1992, comparando 1872 nascimentos pré-termos, com 1924 partos a termo. Estudo recente identificou que a alteração do índice de pulsatilidade do ducto venoso é fator preditivo para possibilidade de internação em UTI neonatal, PH arterial menor que 7.10 ao nascimento e morbidade neonatal, independente da idade gestacional no parto (FIGUERAS et al., 2003).

Graves complicações neonatais também estão diretamente ligadas a presença de asfixia perinatal no feto comprometido. A encefalopatia neonatal está sempre associada à asfixia quando o dano cerebral é amplo. Estima-se que mau prognóstico (morte e seqüelas) está associado com 25 a 100 % dos casos de encefalopatia neonatal moderadas a severas (ZUPAN et al., 2003). Alguns autores não vêem a determinação dos índices de Apgar e da acidose ao nascimento como fatores preditivos para o comprometimento cerebral em longo prazo (RUTH & RAIVIO, 1988), contudo apesar da controvérsia, a maioria dos autores identifica uma forte correlação entre o desenvolvimento neurológico e o grau de acidemia perinatal (SOOTHILL et al., 1992; MARSAL et al., 1994).

A acidose também é considerada fator de mau prognóstico para perfuração intestinal em fetos prematuros, devido o desenvolvimento de enterocolite necrotizante (WANG, et al. 2002). Este fenômeno é explicável pela própria dinâmica de redistribuição de fluxo sangüíneo observada nestes fetos com um baixo suprimento para as vísceras, a favor de um desvio preferencial para os órgãos nobres (HOFSTAETTER et al., 2002).

A avaliação do ducto venoso vem sendo usada em países desenvolvidos e entre nós, como uma importante ferramenta na identificação de grupos de fetos com maior potencial para complicações neonatais (VINTZILEOS et al., 1992; NORDSTRÖM & ARULKUMARAN, 1998; SÀ, 2001; CARVALHO et al., 2004).

Reveste-se de importância o estudo agora proposto para avaliar se o Doppler de ducto venoso está associado com variáveis perinatais de morbimortalidade do recém nato, em gestações com fetos prematuros centralizados. A identificação das variáveis possivelmente acometidas fornecerá informação adicional para programação do momento de interrupção da gestação, com melhor manuseio do pequeno paciente intra e extra útero, melhorando conseqüentemente nossos resultados finais.

A Clínica Perinatal Laranjeiras (CPL) é considerada uma maternidade de nível terciário no atendimento a gestante e seu feto. Como desempenha um papel de referência formal e informal para gestação de alto-risco, no Município do Rio de Janeiro, julgamos ser um local adequado para a realização e desenvolvimento desta pesquisa.

Objetivo geral:

- Avaliar a associação entre a anormalidade do DV e variáveis perinatais em fetos prematuros centralizados.

Objetivos específicos:

- Verificar a associação entre o resultado da dopplerfluxometria de ducto venoso com variáveis relacionadas ao nascimento;
- Verificar a associação entre o resultado da dopplerfluxometria de ducto venoso com variáveis neonatais de morbimortalidade, relacionadas por sistemas ou órgãos acometidos;

5.1 Pacientes

Ambiente de Pesquisa

O estudo foi realizado com pacientes referenciadas ao Setor de Medicina Fetal de Clínica Perinatal Laranjeiras (Centro Pré-Natal de Diagnóstico e Tratamento – CPDT), oriundas de diversas instituições da cidade do Rio de Janeiro e da clínica privada. Os recém-nascidos foram acompanhados até o 28º dia pós-parto na UTI neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras, buscando-se complicações neonatais imediatas ou tardias.

População estudada

A população base é composta das gestantes cujos fetos apresentaram centralização do fluxo sangüíneo com idade gestacional entre 25 semanas e 33 semanas completas, com avaliação da dopplerfluxometria, parto e atendimento neonatal integralizados na instituição em apreço.

A população de estudo foi definida como o subgrupo da população base que inclui indivíduos cujos resultados foram observados e documentados e cujos dados foram colhidos. Além disso, a população de estudo se enquadrou dentro dos critérios de inclusão e exclusão propostos (FLETCHER et al, 1991).

5.2 - Metodologia

Delineamento do estudo

Foi realizado estudo observacional, seccional, com os dados colhidos de forma prospectiva. Foram analisados gestantes e fetos com centralização do fluxo sanguíneo e idade gestacional entre 25 semanas e 33 semanas completas, referenciados a CPL. Os desfechos estudados foram desfechos relacionados com morbimortalidade perinatal.

O diagrama a seguir demonstra o acima exposto:

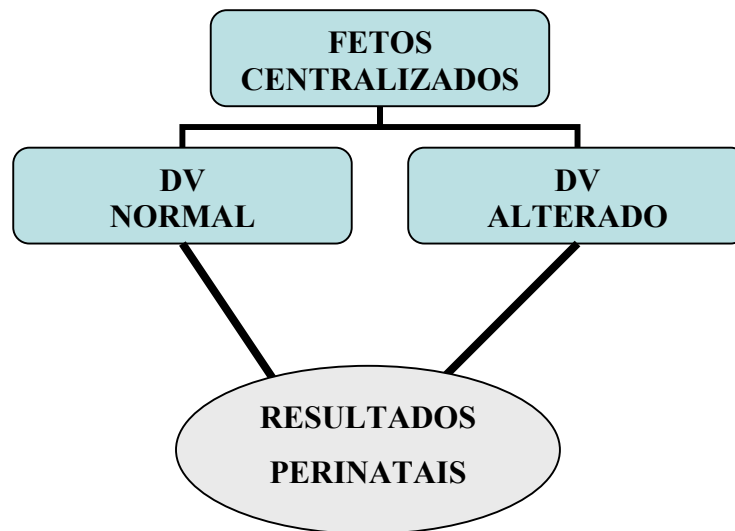


Figura 4 – Diagrama demonstrando a proposta de delineamento de estudo.

Consentimento informado

Foi solicitada a todas as pacientes participantes do estudo autorização através de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE I) para acesso as informações contidas em prontuários da própria e de seu recém-nato.

Como a dopplerfluxometria do ducto venoso já era empregado de forma regular na instituição estudada antes do início da pesquisa, foi solicitada a autorização do chefe de serviço para acesso aos dados em prontuários a partir de dezembro de 2002 até a data de início do estudo. (APÊNDICE II).

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ sob o registro 037/03 (APÊNDICE III).

Critérios de inclusão:

I. Idade gestacional correta – as gestantes selecionadas vêm a apresentar idade gestacional calculada em semanas completas pela data da última menstruação (DUM), através de critério adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e referendada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia em 1976 (REZENDE, 2005) e ratificada por exames ultra-sonográficos realizados antes de 20 semanas de gestação (ROBINSON & FLEMING, 1975; HADLOCK et al., 1982).

II. Gestação única com ausência de malformações fetais identificáveis durante o pré-natal e/ou durante o período de internação do recém nascido na UTI neonatal.

III. Índice de pulsatilidade (PI) da artéria umbilical acima do 95º percentil para idade gestacional (ARDUINI & RIZZO, 1990).

IV. Fetos com centralização de fluxo sangüíneo ao Doppler (PI da AU>ACM).

V. Último exame de Doppler realizado a menos de 24 horas do parto.

VI. Parto cesáreo na ausência de trabalho de parto ativo ou complicações obstétricas.

Critérios de exclusão:

I. Complicações referentes ao parto que possam influenciar no resultado perinatal (Ex: hemorragias e dificuldade de extração)

II. Desconhecimento das condições do parto ou da assistência neonatal imediata.

Variáveis estudadas:

Foram colhidos dados dos registros de exames e prontuários médicos da CPL referentes às gestantes de fetos centralizados, aos referidos fetos e recém-nascidos que tenham sido selecionados segundo os critérios acima propostos. Utilizamos com este objetivo uma planilha de coleta de dados, planejada exclusivamente para este fim (APÊNDICE IV), dividida nas seguintes seções:

Variáveis maternas.

Variáveis fetais

Variáveis referentes ao parto (Obstétricas)

Variáveis do recém nascido, colhidos no primeiro exame neonatal.

Variáveis do recém nascido, por sistemas acometidos, colhidos durante o período de internação na UTI.

As variáveis maternas incluíram as variáveis abaixo listadas:

1.1) Idade: número de anos completos da gestante na data do parto.

1.2) Idade gestacional no momento do diagnóstico de centralização fetal.

1.3) Tempo decorrido entre o diagnóstico de centralização e o nascimento.

1.4) Patologias de base que influenciaram na indicação da interrupção da gestação.

As variáveis fetais são os que se seguem, no momento do diagnóstico:

2.1) Ducto venoso: considerando-se normal ou alterado, de acordo com a relação S/A para a referida idade gestacional, conforme curva de normalidade desenvolvida por SÁ et al., em 2000. A identificação do ducto venoso se deu através da identificação do *sinus* portal através da secção transversal do abdômen fetal ou por plano médio-sagital do feto, movendo-se o feixe até a origem do vaso (istmo do ducto), onde foi posicionada a janela do Doppler pulsátil. Foram consideradas para análise as identificações de pelo menos 05 ondas satisfatórias (HECHER et al.,1995; RIZZO et al., 1992; BASCHAT, 2003).

2.2) Incisura bilateral: presença ou ausência.

2.3) PI da artéria umbilical.

2.4) Presença ou ausência de diástole zero na artéria umbilical.

2.5) Presença ou ausência de diástole reversa na artéria umbilical.

Os dados obstétricos correspondem às seguintes variáveis:

3.1) Idade gestacional na data do parto.

3.2) Tipo de parto: cesariana.

3.3) Complicações referentes ao parto: qualquer intercorrência durante o trabalho de parto ou no parto (Hemorragias, distócias, etc.)

3.4) Uso de corticóide durante a gestação.

Finalizamos com as variáveis referentes aos recém nascidos, colhidas durante o período neonatal ou até a alta, caso esta ocorra antes de 28 dias de vida. Divide-se em variáveis referentes ao primeiro exame neonatal e variáveis por sistemas acometidos, sendo estas colhidas ao longo do período de internação.

Variáveis colhidas no primeiro exame neonatal:

4.1) Vitabilidade: atendendo às condições de vida ou morte do concepto no momento do nascimento.

4.2) Peso: registrado em gramas e obtido no primeiro exame do RN.

4.3) Comprimento: registrado em cm.

4.4) Perímetro cefálico: registrado em cm.

4.5) Tipo somático: classificado em adequado para idade gestacional (AIG), pequeno para idade gestacional (PIG) ou grande para idade gestacional (GIG), segundo a escala de Alexander (ALEXANDER et al., 1996).

4.6) Gênero: masculino ou feminino.

4.7) Idade gestacional quando no nascimento: avaliada pelo método de Ballard (BALLARD et al., 1991).

4.8) Índice de Apgar.

4.9) Necessidade de reanimação na sala de parto.

4.9.1) Necessidade de ventilação de O₂

4.9.2) Necessidade de entubação oro-traqueal.

4.10) Dados de gasometria: obtido de amostra da veia umbilical, na sala de parto, interessando o PH, *base excess* (BE) e pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂) e bicarbonato (RUTH & RAIVIO, 1988).

Variáveis colhidas por sistemas acometidos, durante o período de internação na UTI ou período de vida do RN.

5.1) Dados de gasometria: obtido da primeira gasometria colhida após a admissão na UTI neonatal, interessando os mesmos parâmetros citados no item 4.10.

5.2) Ocorrência de convulsão (WILLIAMS & SINGHT, 2002).

5.3) Laudos de ultra-sonografia transfontanela interessando hemorragia intracraniana (HIC) e leucomalácia

5.4) Necessidade de uso de surfactante

5.5) Número de doses de surfactante.

5.6) Necessidade de uso de aminos.

5.7) Laudos de ecocardiografia enfocando disfunção miocárdica.

5.8) Primeiro hematócrito do recém-nato.

5.9) Ocorrência de enterocolite necrotizante (WANG, et al., 2002).

5.10) Tempo decorrido entre o início da dieta e a dieta plena.

5.11) Perda de peso nos primeiros dois dias de vida.

5.12) Óbito neonatal, registrando-se o tempo de vida do recém-nato.

5.13) Tempo de permanência na UTI neonatal em dias.

Os fetos foram divididos em 2 grupos. O grupo 1, com 26 fetos (63,4%), reservado àqueles com centralização de fluxo sanguíneo, sem alteração da relação S/A do DV e o grupo 2, contendo 15 fetos (36,6%), com centralização de fluxo e relação S/A do DV alteradas. As variáveis estudadas foram colhidas na sala de parto e durante todo o período neonatal (28 dias de nascido).

Para estudo estatístico utilizamos análise de variância para variáveis contínuas com distribuição normal e testes não paramétricos para as variáveis contínuas com distribuição diferente da normal. Os testes de Chi-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para analisar as associações entre as variáveis categóricas. Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada

utilizando-se o programa *SPSS statistical software, version 10.0* (SPSS, Chicago, IL, USA).

ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA “REVISTA
BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA”

**“ANÁLISE DO DUCTO VENOSO EM FETOS COM
CENTRALIZAÇÃO DE FLUXO SANGÜÍNEO:
AVALIAÇÃO DE REPERCUSSÕES PERINATAIS”**

OBJETIVO: Avaliar a associação da relação sístole ventricular / atrial (S/A) do DV com resultados perinatais em fetos prematuros com centralização de fluxo ao Doppler.

MÉTODOS: O estudo foi delineado como um estudo observacional, seccional, com os dados colhidos de forma prospectiva. Foram estudados 41 fetos centralizados com idade gestacional entre 25 e 33 semanas completas. Os recém-nascidos foram acompanhados até o 28º dia pós-parto na UTI da Clínica Perinatal Laranjeiras, buscando-se complicações neonatais. Os parâmetros perinatais avaliados foram: natimortalidade; neomortalidade; convulsão; hemorragia intraventricular; necessidade de surfactante; uso de respirador; disfunção miocárdica; enterocolite necrotizante e permanência na UTI por período superior ao neonatal.

RESULTADOS: Dos 41 fetos estudados entre novembro de 2002 e julho de 2005, 26 (63,4 %) não apresentaram alteração da relação S/A do DV, enquanto 15 (36,6%) fetos cursaram com a relação S/A do DV alteradas ($>3,6$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade gestacional ao nascimento e índice Apgar menor que 7 no 5º minuto. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grupo com DV alterado e mortalidade neonatal ($p=0,049$), nas demais variáveis estudadas não foi observada diferença estatística entre os 2 grupos.

CONCLUSÃO: Os nossos resultados sugerem que a anormalidade do fluxo no DV detectado pelo Doppler não está associada a resultados perinatais adversos, além da mortalidade neonatal. Esta associação pode ser considerada estatisticamente significativa, porém com valor próximo ao limite ($p = 0,049$). O estudo deste vaso pode

ser considerado como um fator adicional na programação do momento da interrupção da gestação em fetos prematuros centralizados.

PALAVRAS CHAVES: Doppler; Ducto Venoso; Resultados perinatais; Crescimento intra-uterino restrito; Sofrimento Fetal.

ABSTRACT

PURPOSE: to evaluate the relationship between S/A ratio in ductus venosus (DV) and perinatal outcome in fetuses with brain sparing reflex.

METHODS: The study was designed as an observational, sectional study with prospective collected data. Forty-one fetuses with brain sparing reflex and gestational age between 25 and 33 weeks were studied. The newborns were observed during neonatal period in the intensive care unit of Clínica Laranjeiras Perinatal in order to find adverse outcomes. Perinatal outcome parameters were: intrauterine death; neonatal mortality; seizures; intraventricular hemorrhage; leukomalacia; need of surfactant; mechanical ventilation; myocardial failure; necrotizing enterocolitis and length of stay.

RESULTS: 41 fetuses with brain sparing reflex were accessed between November 2002 and July 2005. 26 (63,4 %) of these fetuses showed normal DV S/A ratio, the others 15 (36,6%) developed an abnormal DV S/A ratio (>3.6). There was no statistical significance comparing the groups according gestational age at delivery and Apgar score less than 7 at 5 minutes. The only statistically significant association was between abnormal DV S/A ratio and neonatal death ($p = 0,049$). No statistically significant association was observed for others variables studied.

CONCLUSIONS: Our results suggest that abnormal DV blood flow detected by Doppler examination is not associated with adverse perinatal outcome, others than neonatal mortality. This association may be considered statistically borderline ($p = 0,049$). The study of this vessel may be considered as an additional factor in timing the delivery of preterm fetuses with brain sparing reflex.

KEYWORDS: Doppler; Ductus Venosus; Perinatal outcome; Fetal growth restriction; Fetal distress.

INTRODUÇÃO

A decisão do melhor momento para intervir em gestação acometida por crescimento intra-uterino restrito (CIUR) precoce permanece difícil e palco de diversos debates entre especialistas. Até o momento, não existe nenhuma medida terapêutica capaz de reverter o quadro de insuficiência placentária e seu progressivo acometimento sobre o feto. A interrupção da gestação surge como uma alternativa para aquele grupo de pacientes com prognóstico fetal intra-uterino mais reservado¹. No entanto, a antecipação do momento do parto, de forma inapropriada, pode ser extremamente danosa em gestações prematuras, em especial àquelas com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG)².

Tentar prolongar ao máximo a gestação, até o ponto que não se observe danos fetais, parece ser objetivo razoável para que o conceito se beneficie da minimização dos riscos da prematuridade sem que ocorra acometimento efetivo de seus órgãos e sistemas¹.

A dopplerfluxometria da artéria umbilical (AU) tem se mostrado eficaz na melhor identificação e prognóstico perinatal de gestações de alto risco, segundo ensaios clínicos controlados^{3,4}. As alterações de fluxo sanguíneo fetal, causadas pela hipoxemia secundária a insuficiência útero-placentária, são identificadas ao Doppler como um aumento da resistência vascular na artéria umbilical e um decréscimo da mesma no sistema nervoso central. Este mecanismo de defesa fetal visa à perfusão preferencial de sangue bem oxigenado, oriundo do ducto venoso (DV), para cérebro e outros órgãos vitais como coração e supra-renais e recebe o nome de centralização de fluxo sanguíneo quando a resistência da AU supera a da artéria cerebral média (ACM)⁵.

A proposta de estudo dos vasos venosos pela Dopplerfluxometria veio da observação, já há uma década, que as alterações do Doppler arterial em fetos gravemente acometidos por CIUR eram seguidas de modificações do fluxo venoso precordial (DV e veia cava inferior)⁶.

A dopplervelocimetria do DV tem se mostrado uma importante ferramenta na predição de complicações perinatais relacionadas à asfixia, em grupos de fetos portadores de CIUR precoce⁷⁻¹⁰. Rizzo *et al.*(1996) consideram a relação sístole ventricular, contração atrial (relação S/A) do DV como um bom marcador para hipoxemia em fetos com CIUR, em análise de sangue fetal obtida diretamente por cordocentese¹¹.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a associação da relação S/A do DV com resultados perinatais em fetos prematuros com centralização de fluxo ao Doppler.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi delineado como estudo observacional, seccional, com os dados colhidos de forma prospectiva envolvendo uma coorte de fetos centralizados. Os critérios de inclusão foram: (1) idade gestacional entre 25 e 33 semanas completas, confirmada por exame ultrassonográfico realizado antes de 20 semanas de gravidez; (2) índices de pulsatilidade da artéria umbilical acima do 95º percentil para a idade gestacional¹²; (3) fetos com centralização de fluxo sanguíneo ao Doppler (índice de pulsatilidade de $AU > ACM$); (4) gestação única com ausência de malformações (confirmada no período pós-natal); (5) parto cesáreo na ausência de trabalho de parto ativo ou complicações obstétricas.

O Doppler colorido foi realizado com o aparelho Voluson 730 (GE *Medical Systems*, USA), usando um transdutor convexo de 2-5 MHz. O filtro de alta frequência foi ajustado para sensibilidade de 100 Hz. O sonograma da AU foi obtido através da insonação de três seguimentos do cordão umbilical: próximo à inserção abdominal, alça livre e próximo à inserção placentária. Foi considerada a média aritmética destes três seguimentos. A obtenção do sonograma da ACM foi realizada conforme técnica previamente descrita¹³.

A dopplervelocimetria do ducto venoso foi obtida com a gestante em posição de semi-Fowler, em período de repouso absoluto do feto. Sua insonação foi realizada na origem do vaso, a partir da identificação do *sinus* portal em corte de secção transversal ou médio-sagital do abdome feito por meio de ultra-sonografia em 2 dimensões e do Doppler colorido¹⁴. A imagem Doppler foi registrada quando ao menos 5 ondas de velocidade de fluxo foram obtidas com um padrão característico do DV e com sinal constante. Esta abordagem garante um coeficiente de variação menor que 10%¹⁵⁻¹⁷. Foram mensuradas a velocidade de pico durante a sístole ventricular (S) e a velocidade correspondente à contração atrial (A) e calculada a relação S/A. Todos os fetos tiveram a última insonação do DV pelo menos 24 horas antes do parto. Considerou-se a dopplervelocimetria de DV anormal quando a relação S/A foi maior do que dois desvios padrão da média para a nossa população (relação S/A > 3,6)¹⁸.

A interrupção da gestação foi influenciada pela doença materna (pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP) ou deteriorização do bem-estar fetal, avaliada pelo Doppler arterial. A decisão sobre o término da gestação coube exclusivamente ao médico pré-natalista, sem que houvesse interferência direta do examinador.

Os fetos foram divididos em 2 grupos. O grupo 1, com 26 fetos (63,4 %), reservado àqueles com centralização de fluxo sanguíneo, sem alteração da relação S/A do DV e o grupo 2, contendo 15 fetos (36,6%), com centralização de fluxo e relação S/A do DV alteradas. As variáveis estudadas foram colhidas na sala de parto e durante todo o período neonatal (28 dias de nascido).

Para comparação entre os grupos, as variáveis demográficas contínuas dos RN foram analisadas com o Mann-Whitney U teste. O teste de Chi-quadrado e exato de Fisher foram aplicados para analisar as associações entre as variáveis categóricas. Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$. O estudo estatístico foi realizado utilizando-se o programa *SPSS statistical software, version 10.0* (SPSS, Chicago, IL, USA).

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira, sob o número 032/03. Consentimento pós-informado por escrito foi obtido de todas as participantes.

RESULTADOS

Entre novembro de 2002 e julho de 2005 foram examinadas 41 gestações de fetos com centralização de fluxo sanguíneo no Centro Pré-Natal de Diagnóstico Tratamento (CPDT®) e da Clínica Perinatal Laranjeiras. Das gestantes estudadas 20 (48,8%) desenvolveram pré-eclâmpsia como patologia de base, 2 (4,9%) síndrome HELLP e 6 (14,6%) eram portadoras de hipertensão crônica. As variáveis demográficas dos recém-nascidos destas gestações estão representadas na tabela 1.

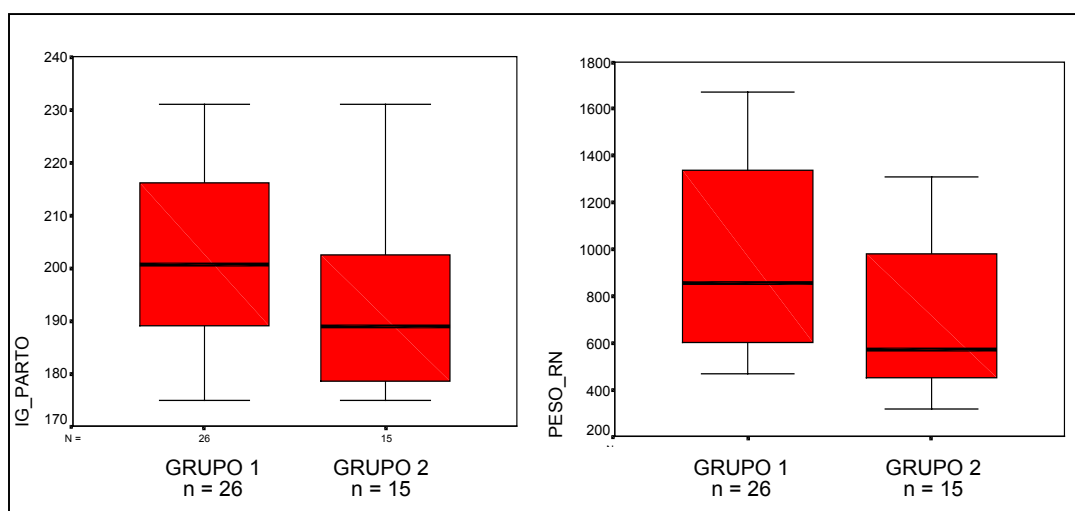
Tabela1- Variáveis demográficas dos recém-nascidos (média, desvio-padrão e mediana)

	Grupo1 n=26 (DV normal)	Grupo2 n=15 (DV Alterado)	p-valor
Idade Gestacional ao nascimento	29sem (+/- 2,5 sem) med 28,2	27,6 sem (+/- 2,4 sem) med 26,5	0,06
Peso ao nascimento	965g (+/- 399g) med = 857g	706g (+/- 334g) med = 570g	0,02*
Apgar 5º min < 7	2 (7,7%)	3 (21,4 %)	0,5

Dados apresentados como números absolutos por grupo ou média (e desvio-padrão). med = mediana. * *p*-valor <0,05. A percentagem indica proporção entre os indivíduos do mesmo grupo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade gestacional ao nascimento ($p = 0,06$) e ao índice de Apgar menor que 7 no 5º minuto ($p = 0,5$). No que diz respeito ao peso ao nascer, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p = 0,02$). A figura 1 representa a variabilidade da idade gestacional e do peso ao nascimento em relação aos 02 grupos.

Figura 1 – *Box plots* da idade gestacional e do peso ao nascer em cada grupo



Representação da variabilidade (mediana e intervalo interquartil) da idade gestacional em semanas e do peso em gramas, ao nascimento nos grupos estudados.

Os parâmetros para avaliação dos resultados perinatais foram divididos em: natimortalidade; neomortalidade; convulsão; hemorragia intraventricular; necessidade de surfactante; uso de respirador; disfunção miocárdica; enterocolite necrotizante e

permanência na UTI por período superior ao neonatal. Um dos RN evoluiu para óbito 1 hora após o nascimento, não chegando a ser internado na UTI neonatal. Este RN não teve seus parâmetros de complicações neonatais incluídos na análise estatística, sendo apenas computado seu óbito.

O sumário destes dados está representado na tabela 2.

Tabela 2- Resultados perinatais

	Grupo 1 (DV normal) n=26	Grupo 2 (DV Alterado) n=15	p-valor
Morte intra-uterina	0	0	
Morte neonatal	2	5	0,049*
Convulsão	0	0	
Hemorragia Intracraniana	2	2	0,43
Surfactante	15	10	0,37
Respirador	14	10	0,23
Disfunção miocárdica	5	5	0,22
Enterocolite necrotizante	2	2	0,43
Internação UTI aos 28 dias de vida**	5	1	0,37

Dados apresentados como números absolutos por grupo. * p-valor <0,05. ** Foram excluídos desta análise os casos de mortalidade neonatal.

Não foi observada diferença estatística entre os 2 grupos quanto as variáveis acima citadas, exceto para mortalidade neonatal. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grupo com ducto venoso alterado e a mortalidade neonatal ($p = 0,049$). Ao excluir da análise os três RN com peso inferior a 400g, não mais se observou diferença da mortalidade neonatal entre os grupos ($p = 0,37$).

DISCUSSÃO

Kiserud *et al.* (1991) foram pioneiros no estudo do Doppler de DV e os primeiros a sugerirem que o aumento da sua pulsatilidade indicaria sinais de comprometimento fetal¹⁴. Desde então, o DV tem ganhado relevância na predição de resultados perinatais adversos e na avaliação do bem-estar de fetos prematuros com CIUR e alteração de fluxo ao Doppler¹⁹⁻²¹.

A alteração da relação S/A do DV tem sido apontada como um sinal precoce de acidemia, que pode ocorrer até 16 dias antes da cardiotocografia (CTG) tornar-se não reativa. A alteração da relação S/A do DV também ocorre temporalmente antes do fluxo reverso da artéria umbilical, da alteração do pico da artéria pulmonar, do fluxo reverso no DV, e finalmente do decréscimo da velocidade de pico da artéria aorta^{22,23}.

Müller *et al.*, em 2002, consideraram a avaliação do DV em gestações de fetos com diástole zero ou reversa como um parâmetro adicional a ser considerado, para determinação da interrupção da gestação e predição de resultados neonatais precoces, estando significativamente correlacionado a alterações do pH arterial, *base excess* (BE) arterial, hemorragia intraventricular e mortalidade neste período²⁴.

Em nosso estudo, foi verificada uma homogeneidade entre os grupos 2 grupos estudados para IG ao nascimento e Apgar menor que 7 no 5º minuto. No entanto, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que diz respeito ao peso de nascimento ($p = 0,02$). Este fato sugere que o déficit de peso encontrado no grupo de fetos com DV alterado pode ser resultante de um maior agravo observado na distribuição do fluxo sanguíneo nestes fetos.

Observamos, no presente trabalho, que o grupo de fetos com relação S/A anormal teve uma maior associação com o aumento da mortalidade neonatal. Contudo, esta associação apresentou um valor limite ($p = 0,049$), que ao retirarmos da análise os

RN com peso inferior a 400g não foi mais encontrada ($p= 0,37$). Esta observação indica que a mortalidade no grupo com DV alterado pode estar relacionada ao extremo baixo peso destes RN, no limiar da viabilidade. Não foi observada associação significativa entre a relação S/A do DV alterado com as demais variáveis estudadas.

O presente trabalho se diferencia de outros na literatura por correlacionar exclusivamente a alteração do DV com parâmetros perinatais de mau prognóstico. Entendemos que este fator ressalta diretamente a importância da relação S/A do DV com os resultados estudados, uma vez que não há o acompanhamento longitudinal da gravidez até a alteração de outros parâmetros considerados tardios para a interrupção da gestação, como é o caso do perfil biofísico fetal e da CTG^{7,8}.

A abreviação do seguimento biofísico da gestação é uma possível causa, ao nosso ver, da ausência de natimortos encontrados no estudo atual e da significância estatística encontrada com a neomortalidade. A extração de fetos mais precoces resulta no nascimento de fetos vivos, porém mais prematuros, o contrário do que encontraram Baschat et al. em estudo com 121 fetos com alteração de fluxo ao Doppler. Estes autores identificaram forte associação com natimortalidade, sem aumento da taxa de neomortalidade²⁵. Diferentemente do trabalho citado, nós limitamos nossas observações a fetos prematuros, com a última avaliação ao Doppler realizada a menos de 24 horas do término da gestação o que permite uma valorização específica do DV em situações de uso clínico corrente, apesar do menor tamanho amostral.

Bilardo *et al.* em estudo multicêntrico com 70 fetos portadores CIUR precoce com IG variando entre 26 a 33 semanas, encontraram correlação entre índices alterados do DV e resultados perinatais adversos, como mortalidade perinatal, hemorragia intracraniana e broncodisplasia pulmonar²¹. Nossos resultados se aproximam destes

autores, somente no que tange a mortalidade neonatal. O tamanho da nossa população inviabiliza outras associações com a alteração do ducto venoso.

Entendemos o tamanho da amostra estudada como o maior fator limitante para uma conclusão mais significativa acerca do emprego da relação S/A do DV em fetos prematuros com centralização de fluxo ao Doppler. No entanto, a seleção de nossa população foi baseada em critérios rígidos de idade gestacional, com todos os fetos centralizados e não apenas com alteração de fluxo na artéria umbilical^{26,27}. A composição de um modelo de análise multivariada para melhor estudo do desfecho principal (mortalidade perinatal) torna-se um objetivo futuro, porém não factível no momento, devido ao número da nossa amostra.

Os nossos resultados sugerem que a anormalidade do fluxo no DV detectado pelo Doppler não está associada a resultados perinatais adversos outros, além da mortalidade neonatal. A associação destas duas variáveis pode ser considerada estatisticamente significativa, porém com valor próximo ao limite ($p = 0,049$). Desta forma entendemos, junto com outros autores, que o estudo do DV pode ser utilizado como um fator adicional a ser considerado na programação da interrupção da gestação de fetos prematuros centralizados^{6-8,26}. Em nossa análise, este dado ganha ainda mais consistência se considerarmos apenas os fetos com estimativa de peso superior a 400g.

Estudo randomizado recente, conduzido pelo *GRIT Study Group*, identificou que obstetras quando incertos sobre o momento de interrupção da gestação em fetos prematuros comprometidos estavam preparados para permitir uma espera de até 4 dias para intervenção²⁸. Este mesmo grupo, em acompanhamento de 2 anos após o nascimento, mostrou uma tendência a complicações neurológicas tardias naqueles fetos frutos de gestação interrompidas mais precocemente, em especial naquelas com menos

de 31 semanas²⁹. Atualmente, um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado com o acrônimo de TRUFFLE (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe), desenhado com o intuito de conseguir amostra representativa de pacientes está tendo significativos problemas, de financiamento, administrativos e em conselhos de ética em alguns dos 20 centros participantes, impedindo seu desenvolvimento³⁰.

Fica claro, então, a atualidade do tema e a necessidade contínua de pesquisas neste campo em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Romero R, Kalache KD, Kadar N. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19:118 – 121.

2-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; 25:573 –579.

3-Neilson J P, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: *The Cochane Library*, Issue 3, 2002; <http://www.update-software.com> (acessado em 15 de junho de 2005).

4-Westergaard HB, Langhoff-Ross J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk

pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17: 466-476.

5-Wladimiroff JW, Van Der Wijngard JAGW, Degani S, Noordam MJ, Van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1987; 69:705-709.

6-Baschat, A.A. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth- restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23: 111- 118.

7-Ferrazzi E, Bellotti M, Bozzo M, Rigano M, Pardi G, Battaglia F, et al. Temporal sequence of changes in fetal velocimetry indices for growth-restricted fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1, part2)p S17.

8-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: 571-577.

9-Sá RAM, Lopes LM, Netto HC, Barreto MJ, Cabral AC. Dopplerfluxometria do Ducto Venoso - Relação com a Gasometria em Fetos Prematuros com Centralização de Fluxo Sangüínea. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25: 261-68.

10-Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, Murta CGV, Santana RM, Torloni MR, et al. Índices veno-arteriais para predição da acidemia fetal ao nascimento em gestações com insuficiência placentária. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 26: 641-647.

11-Rizzo G, Cappohni A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet and Gynecol.* 1996; 7: 401-410.

12-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: 165-72.

13-Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:1262-1270.

14-Kiserud T, Eik-Nes SH, Blass HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338:1412-1414.

15-Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of fetal circulation: arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91:129-38.

16-Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 2: 434-445.

17-Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:561-6.

18-Sá RAM, Netto HC, Amim Jr J et al.: Ductus venosus velocimetry in normal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;70:28.

19-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: 39-44.

20-Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: A longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 564-70.

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

22-Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al.: Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 19: 140 – 46.

23-Hecher, K. Hackeloer, B. J. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997;9: 152-61.

24-Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obst. Gynecol. Scand* 2002; 81, 9: 860.

25-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: 407-413.

26-Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: longitudinal analysis. *Fetal Diagn Ther*, 2003;18:163-169.

27-Baschat A, Güclü S, Kush ML, Gembruch U, Weiner C, Harman CR. Venous Doppler in prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191: 277-84

28-The GRIT Study Group: A randomized trial of timed delivery for compromised preterm fetus: short-term outcomes and Bayesian interpretation. *Br J Obstet Gynecol.* 2003; 110:27-32.

29-The GRIT Study Group. Infant wellbeing at 2 years of age in Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:513-520.

30-Lees C, Baumgartner H. The TRUFFLE study- a collaborative public funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 105-107.

Os resultados do estudo indicam que a alteração da relação S/A do DV está estatisticamente associada à mortalidade neonatal, porém com valor próximo ao limite ($p = 0,049$). Somado a este fato, não foi encontrada nenhuma outra associação do DV anormal com os demais resultados perinatais estudados.

Entendemos o tamanho da amostra estudada como principal fator limitante para composição de um modelo de análise multivariada que permitisse uma conclusão mais significativa acerca do peso do DV alterado sobre o desfecho principal (mortalidade neonatal). No entanto, a seleção de nossa amostra foi baseada em critérios rígidos de idade gestacional e composta exclusivamente por fetos centralizados, diferindo de outros estudos na literatura.

Levando em consideração os dados expostos ao longo desta dissertação, entendemos que o Doppler do DV pode ser utilizado como uma ferramenta adicional a ser empregada na avaliação da interrupção da gestação de fetos prematuros com centralização de fluxo sanguíneo, opinião esta compartilhada por outros autores (BASCHAT, 2004; FERRAZZI et al., 2000; BASCHAT et al., 2001; MÜLLER et al., 2003).

ALEXANDER, G.R; HIMES, J. H.; KAUFMAN, R. B.; MOR, J.; KOGAN, M.: A United States national reference for fetal growth. **Obstet. Gynecol.**, v.87, n.2, p.163-168, 1996.

AL-GHAZALI, W.; CHITA, S. K.; CHAPMAN, M. G.; ALLAN, L. D.: Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 96, n. 6, p. 697-704, June 1989.

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: 165-72.

ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C.: The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Analysis of risk factors. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.168, n.1 pt. 1, p.43-50, Jan. 1993.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILER-WALSMAN, B. L.; LIPP: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **Journal of Pediatrics**. V. 119, n. 3, p. 413-17, 1991.

BARNETT, S. B. & KOSSOFF, G.: Regulations, recommendations and safety guidelines. In: BARNETT, S.B. & KOSSOFF, G.: **Safety of diagnostic ultrasound**. Pearl River: Parthenon, 1998. cap.12, p.121-31.

BASCHAT, A.A.:Doppler application in the delivery timing of the preterm growth- restricted fetus: another step in the right direction. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 23, p. 111- 18, 2004.

BASCHAT, A.A.: Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 22, p.561-6, 2003.

BASCHAT, A. A.; GEMBUCH, U.; HARMANN, C. R.: The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 18, p.571-577, 2001.

BASCHAT, A. A.; GEMBUCH, U.; REISS, I.; GORTNER, L. ; WEINER, C. P.; HARMANN, C. R.: Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 16, n. 5, p. 407-13, Oct. 2000.

BASCHAT, A. A.; GÜCLÜ, S.; KUSH, M. L.; GEMBUCH, U.; WEINER, C. P.; HARMANN, C. R.: Venous Doppler in prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v.191, p. 277-84,2004.

BECKER, R.; VONK; R.; VOLLERT, W.; ENTEZAMI, M.: Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. **J. Perinat. Med.**, v. 30, p. 388-94, 2002.

BERNSTEIN, I. & GABBE, S. G.:Intrauterine growth restriction.In: Gabbe, S.G., editor. **Obstetrics: normal and problem pregnancies**, 3rd ed., New York, Churchill-Livingstone Publishers, p. 863, 1996.

BILARDO, C. M.; WOLF, H.; STIGTER, R. H.; et al.: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, v. 23, p. 119-25, 2004.

CARVALHO, F. H. C.; MORON, A. F.; MATTAR, R.; MURTA, C. G. V.; SANTANA, R. M.; TORLONI, M. R.; KULAY JUNIOR, L.: Índices veno-arteriais para predição da acidemia fetal ao nascimento em gestações com insuficiência placentária. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.26, p. 641-647, 2004.

COPPER, R. I.; GOLDENBERG, R. I.; CREASY, R. K.; DUBARD, M. B.; DAVIS, R. O.; ENTMAN, S. E.; IAMS, J.D.; CLIVER, S.P.: A

multicenter study of preterm birth-weight and gestational-age specific neonatal mortality. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v. 168, n. 1, p. 78-84, Jan. 1993.

CUNNINGHAM, F. G.; MACDONALD, P. C.; GANT, N. F.; LEVENO, K. J. ; GILSTRAP, L. C.; HAUTH, J. C. ; WENSTROM, K. D.: **Williams Obstetrics**, 21 ed, cap 7, p. 129-65, United States of America, McGraw-Hill, 2001.

CUNNINGHAM, F. G.; MACDONALD, P. C.; GANT, N. F.; LEVENO, K. J. ; GILSTRAP, L. C.; HAUTH, J. C. ; WENSTROM, K. D.: **Williams Obstetrics**, 21 ed., cap 27, p. 689-727, United States of America, McGraw-Hill, 2001.

DICKINSON, J. E.; ERIKSEN, N. L.; MEYER, B. A.; PARISI, V. M.: The effect of preterm birth on the umbilical cord blood gases. **Obstet. Gynecol.**, v. 79, n. 4, p. 575-78, Apr. 1992.

EDELSTONE, D. I. & RUDOLPH, A. M.: Preferential streaming of ductus venosus blood to brain and heart in fetal lambs. **Am. J. Physiol.**, v 23, p. H724 – H729, 1979.

FANAROFF, A. A.; WRIGHT, L. L.; STEVENSON, D. IK.; SHANKARAN, S.; DOOVAN, E. F.; EHRENKRANZ, R. A.; YOUNES, N. ; KRONES, S. B.; STOLL, B. J.; TYSON, J. E.; BAUER, C. R.; OH, W.; LENORS, J. A. ; PAPILE, L. A. ;VERTER, J.: Very-low-birth-weight outcomes of National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 173, n. 5, p. 1423-28, Nov. 1995.

FERRAZZI, E.; GEMENTI, P.;BELLOTTI, M., RODOLFI, M.; DELLA PERUTA, S.;BARBERA, A.;GUIDIMI, A.; PARDI, G.: Doppler velocimetry: critical analysis of umbilical, cerebral and aortic references values. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 38, p. 189-96, 1991.

FERRAZZI, E.; BOZZO, M.; RIGANO, S.; BELLOTTI, M.; MORABITO, A.; PARDI, G.; BATTAGLIA, F. C.; GALANS, H. L.:Temporal sequence

of changes in fetal velocimetry indices for growth-restricted fetus. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v.182 (1,part2) pS17, 2000.

FERRAZZI, E.; BOZZO, M.; RIGANO, S.; BELLOTTI, M.; MORABITO, A.; PARDI, G.; BATTAGLIA, F. C.; GALANS, H. L.:Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the growth-restricted fetus. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 19, p. 140-46, 2002.

FIGUERAS, F.; MARTÍNEZ, J. M.; PUERTO, B.; COLL, O.; CARARACH, V.; VANRELL, J. A: Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 21, p. 250-255, Mar. 2003.

FINEMAN, J. R.; CLYMAN, R. I.; HEYMANN, M. A.: Fetal cardiovascular physiology. In: CREASY, R.K & RESNIK R.: **Maternal fetal medicine**. 5. ed., Philadelphia, Saunders, cap. 13, p. 169-80, 2004.

FITZGERALD, D. E. & DRUMM J. E.: Non invasive measurement of human fetal circulation using ultra-sound: a new method. **Br. Med. J.** V. 2, n. 6100, p. 1450-53, Dec. 1977.

ROMERO, R. ; GONÇALVES, L. F.; GHEZZI, F.; MUÑOS, H.; COHEN, J.; GOMEZ, R.; MAZOR, M. In: FLEISCHER, A.; MANNING, F A.; JEANTY, P.; ROMERO. R.: **Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia**. 5. ed., cap 15, p. 311-29, Rio de Janeiro, Revinter, 2000.

FLETCHER , R. H., FLETCHER, S.W., WAGNER, E.H.:Introdução. In: **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. 3 ed. Porto Alegre, Artmed, p. 11-29, 1996.

GUDMUNDSSON, S.: Importance of venous flow assessment for clinical decision –making. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.84, p. 173-178, 1999.

HADLOCK, F.P.; HARRIST, R. B.; DETER, R. L. : Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. **A. J. R.**, v. 138, p. 875-882, 1982.

HARMAN, C. R.; BASCHAT, A. A.: Arterial and venous Dopplers in IUGR. **Clin. Obstet. Gynecol**, v. 46, n. 4, p. 931-46.

HARMAN, C: Ultra-sonografia Doppler. In: FLEISCHER, A.; MANNING, F A.; JEANTY, P.; ROMERO. R.: **Ultra- sonografia em Obstetrícia e Ginecologia**. 5. ed., cap 12, p. 223-249, Rio de Janeiro, Revinter, 2000.

HAUGEN, G.; KISERUD, T.; GODFREY, K; CROZIER, S.; HANSON, M.: Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 24, p. 599-605, 2004.

HECHER, K., CAMPBELL, S, SNIJDERS, R., NICOLAIDES K.: Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 4, n.5, p.381-90, 1994

HECHER, K., CAMPBELL, S., DOYLE, P.; HARRINGTON, K.; NICOLAIDES K.: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow studies. **Circulation**, v. 91 (1), p. 129-38, 1995.

HECHER, K. HACKELOER, B. J.: Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 9. p. 152-61, 1997.

HECHER, K., BILARDO, C. M., STIGTER, R. H., VILLE, Y., HACKEELOER, B. J., KOK, H. J., SENAT, M. V., VISSER, G. H.: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: A longitudinal study. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, v. 18, p. 564-70, 2001.

HOFSTAETTER, C.; GUDMUNDSSON, S.; HANSMANN, M.: Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. **Ultrasound Obst. Gynecol**. v. 20, p. 233-39, 2002.

HUISMAN, T. W. A.; STEWART, P. A.; WLADIMIROFF, J. W.: Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus – A Doppler study. **Ultrasound Med Biol.**, v. 18, p. 33-37, 1992.

JENSEN, A.; GARNIER, Y.; BERGER, R.: Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** v.84(2), p. 155-72, 1999.

KISERUD, T.; EIK-NES, S. H.; BLASS, H. G.; HELLEVIK L. R.: Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. **Lancet**; v. 338 , n. 8780, p. 1412-14, 1991.

KISERUD, T. ; EIK-NES, S. H. ; BLASS, H. G.; HELLEVIK L. R.: Foramen ovale : an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. **Ultrasound. Obstet. Gynecol.**, v.2, p. 389-96., 1992.

KISERUD, T.; EIK-NES, S. H.; BLASS, H. G.; HELLEVIK L. R.; SIMENSEEN B.: Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in seriously growth-retarded fetus. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.4, p. 109-14, 1994.

KISERUD, T.; RASMUSSEN, S.; SKULTAD, S. Blood flow and degree of shunting, through the ductus venosus in the human fetus: **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.182, p. 147-53, 2000.

KISERUD, T.: The ductus venosus. **Seminars in Perinatology.**, v.25, n.1, p. 11-20, 2001.

KISERUD, T.; CHEDID, G.; RASMUSSEN, S.: Foramen ovale changes in growth-restricted fetuses. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, v. 24, p. 141-46, 2004.

LEY, D.; TIDEMAN, E.; LAURIN, J.; BJERRE, I.; MARSAL, K.: Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years age. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v 8, p. 160-65, 1996.

- LOPES, L. M.; SÁ, R. A. M.; CARVALHO, P. R. N.; LOBATO, G.: Propedêutica em fetos prematuros com crescimento intra-uterino restrito. **Femina**, v. 32, n.7, p. 599-603, 2004.
- MARSAL, K.; GUDMUNDSSON S.; STALE, H. : Doppler velocimetry in monitoring fetal health during late pregnancy . In: Kurjak A.; Chervenak F., editors. **The fetus as patient**. New York, p. 455-75, 1994.
- MEIS, P. J.; MICHIELUTTE, R.; PETERS, T. J.; WELLS, H. B.; SANDS, E.; COLES, E. C.; JOHNS, K. A. Factors associated with preterm birth in Cardiff. Indicated and spontaneous preterm birth. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 173, n. 2, p 597-602, 1995.
- MONTENEGRO, C. A. B.; LIMA J. R.; LIMA, M. L. A.; AMIN JUNIOR, J.; REZENDE, J.: Dopplerfluxometria em obstetrícia. **J. Bras. Ginecol.** v 96, n. 8, p. 373-76, Ago. 1986.
- MONTENEGRO, C. A. B.; BORNIA, R. G. B.; LIMA, M. L. A.; AMIM JUNIOR, J.; FONSECA, A. L. A.; LIMA, J. R. : Dopplerfluxometria de artéria umbilical na gestação de alto-risco: importância da diástole zero. **J. Bras. Ginecol.** v.98, n. 3, p.97-105, Mar. 1988.
- MONTENEGRO, C. A. B. & REZENDE FILHO, J.: Gestação de alto-risco. In: REZENDE, J.: **Obstetrícia**. 10 ed., cap. 34, p.1000-1019, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005.
- MÜLLER, T.; NANAN, R.; REHN, M.; KRISTEN, P.; DIETL, J.: Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. **Acta Obst. Gynecol. Scand.** v. 81, l. 9, p. 860, Sep. 2002.
- MÜLLER, T.; NANAN, R.; REHN, M.; KRISTEN, P.; DIETL, J.: Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: longitudinal analysis. **Fetal Diagn. Ther.** v. 18, p.163-169, 2003.

- NEILSON, J. P. & ALFIREVIC, Z.: Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: **The Cochane Library**, Issue 3, Oxford, Update Software, 2002.
- NORDSTÖM, L. & ARULKUMARAN, S.: Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers: a review. **Obst. Gynecol. Surv.**, v. 53, n. 10, p. 645-57, Oct. 1998.
- OZCAN, T., SBRACIA, M., D'ANCONA, R. L., COPEL, J. A., MARI, G.: Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 12, p. 39-44, 1998.
- REZENDE, J.: Abortamento. In: REZENDE, J.: **Obstetrícia**. 10 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, cap. 23, p.749-775, 2005.
- REZENDE, J.: O feto. In: REZENDE, J.: **Obstetrícia**. 10 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, cap. 3, p. 61- 83, 2005.
- RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C.: Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 2, p.434-445, 1992.
- RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C.; MANCUSO, S.: Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 95, n. 1, p. 65-9, Jan. 1988.
- RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C.; MANCUSO, S.: Doppler echocardiographic evolution of time to peak velocity in the aorta and pulmonary artery of small for gestational age fetuses. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.97, n. 7, p. 603-7, July 1990.
- RIZZO, G. & ARDUINI, D.: Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.165,n. 4, pt. 1, p. 876-82, Oct. 1991.

RIZZO, G.; CAPPONI, A.; ARDUINI, D.; ROMANINI, G.: Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. **Early Hum. Dev.**, v. 39, n. 1, p. 15-22, Sept. 1994.

RIZZO, G., ARDUINI, D., ROMANINI, C.: Fetal functional Echocardiography. In: Fleisher A C, Manning F, Jeanty P, Romero R: **Sonography in Obstetrics and Gynecology: principles & practice**. 5. ed., Stamford, Appleton & Lange, c. 16, p. 329-42, 1996.

ROBINSON, H. P. & FLEMING, J. E.: A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 82, n. 9, p. 702-10, Sept. 1975.

RUDOLPH, A. M.: Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. **Hepatology**, v. 3, p. 254-58, 1983.

RUTH, V. J. & RAIVIO, K.O.: Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. **B.M.J.**, v 297, p. 24-7, Jul. 1988.

SÁ, R. A. M.: Dopplerfluxometria de ducto venoso – avaliação da acidemia em fetos prematuros com centralização de fluxo sangüíneo, 90 f. **Tese de Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia**- Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2001.

SÁ, R. A. M.; CHAVES NETTO, H.; AMIM JR., J.; et al.: Ductus venosus velocimetry in normal pregnancy. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 70, n. 1, p. 28, Sep. 2000.

SÁ, R A M; Lopes, L M; Chaves Netto, H. et al. : Dopplerfluxometria do Ducto Venoso - Relação com a Gasometria em Fetos Prematuros com Centralização de Fluxo Sangüínea. **R.B.G.O.** 25 (4): 261-68, 2003.

SAITO, M.: Bases da anatomia fetal. In: **Tratado de obstetrícia**. 01 ed., FEBRASGO, Revinter, cap. 74, p. 659-671, 2000.

SCHREUDER, A.M.; MCDONELL, M.; GAFFNEY, G.; JONHSON, A.; HOPE , P. L.: Outcome at school age following antenatal detection of

absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery.

Arch. Dis. Child Fetal Neonatal, v 86, p. 108-114, 2002.

SCHULMAN, H.: The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.156, n.4, p. 889-93, Apr. 1987.

SOOTHILL, P. W.; AJAYI, R.A.; CAMPBELL, S.; ROSS, E. M.; CANDY, D. C. A. ; SNIJDERS, R. M.; NICOLAIDES, K. H. : Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 2, p. 80-3, 1992.

STEINER, H.; STAUDACH, A.; SPITZER D., SCHAUFFER, K.H.; GREGG, A.; WEINER, C.P.: Growth deficient fetuses with absent or reverse umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. **Early Hum. Dev.**, v. 41, p. 1-9, 1995.

STERNE, G.; SHIELDS, L.E.; DUBINSKY, T.J.: Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. **J. Clin. Ultrasound**, v. 29, n. 3, Mar./Apr., 2001.

TCHIRIKOV, M.; RYBAKOWSKI, C.; HUNEKE, B.; SCHRODER, H.J.: Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 178, n.5, p. 943-49, May 1998.

TRUDINGER, B. J.; COOK, C. M.; GILES, W. B.; CONNELLY, A.; THOMPSON, R.S.: Umbilical artery flow velocity waveforms in high risk pregnancy. Randomized controlled trial. **Lancet**, v. 1, n. 8526, p. 188-90, Jan. 1987.

VINTZILEOS, A. M.; EGAN, J. F.X.; CAMPBELL, W. A.; RODIS, J. F.; SCORZA, W. E.; FLEMING, A. D.; MCLEAN, D. A.: Asphyxia at birth as determined by cord blood pH measurements in preterm and term gestations: correlation with neonatal outcome. **J. Mat. Fetal Med.**, v.1, n.1, p. 7-13, Jan/Feb. 1992.

WANG, Y. H.; SU, B. H.; WU, S. F.; CHEN, A. C. ; LIN, T.W.; LIN, H. C.; CHEN, W.; PENG, C. T.: Clinical analysis of necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in premature infants. **Acta Paediatr.Taiwan.** V.43, n.4, p. 199-203, 2002.

WILLIAMS, K. P. & SINGH, A.: The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. **Obstet Gynecol.**, v. 100, n. 3, p. 557-60, Sep. 2002.

WLADIMIROFF, J. W.; VAN DER WIJNGARD, J. A. G. W.; DEGANI, S.; NOORDAM, M.J.; VAN EYCK, J.; TONGE, H.M.: Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. **Obstet. Gynecol.**, v.69, n.5, p. 705-709, May 1987.

ZUPAN, S. V.; RAZAFIMAHEFA, H.; CAEYMAEX, L.: Neurological prognosis of term infants with perinatal asphyxia. **J. Gynecol. Obst. Biol. Reprod.** v. 32, 1 S, p. 85-90, Feb. 2003.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: “Análise do Ducto Venoso como marcador antenatal de asfixia em fetos com centralização de fluxo sanguíneo”.

Estamos realizando uma pesquisa para avaliar se o resultado da análise do ducto venoso, exame feito em obstetrícia através da ultra-sonografia Doppler, é um bom indicador da saúde do bebê até o 28º dia após o parto.

Para isto estamos solicitando a sua autorização para incluirmos os resultados de seu exame de dopplerfluxometria na nossa pesquisa, bem como dados referentes a seu parto. Para avaliar se existe uma concordância com a saúde do bebê, também será necessário a colheita de uma pequena quantidade de sangue do cordão umbilical do seu filho. Esta colheita será realizada após o nascimento do bebê do lado do cordão ligado a placenta. A anotação de informações sobre o recém nascido será retirada do prontuário do seu bebê durante o período de internação do mesmo.

Nenhum exame adicional será realizado em você ou em seu filho. Visaremos apenas as informações contidas em prontuário.

As informações obtidas na pesquisa serão analisadas em conjunto com a de outras pacientes, sem identificação de nenhuma de vocês. A divulgação dos dados colhidos será realizada unicamente através de meios científicos.

Você não é obrigada a autorizar o acesso ou divulgação dos dados de seu prontuário, e mesmo após a autorização, esta pode ser revogada a qualquer momento e sem necessidade de qualquer explicação, sem que isto acarrete qualquer prejuízo no seu atendimento ou do seu filho.

É garantido o seu direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais do estudo, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesa pessoal para o participante em qualquer fase da pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

Durante todas as etapas do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Roberto Nassar de Carvalho e pode ser encontrado na Maternidade do Instituto

Fernandes Figueira – Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo (telefone 2553-0052, ramal 5314) ou no Centro Pré-Natal de Diagnóstico e Tratamento da Clínica Perinatal Laranjeiras (telefone 2556-0022, ramais 141 e 142). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (CEP-IFF), pelo telefone 2553-0052 ramal 5127 ou pelo e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das orientações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Análise do Ducto Venoso como marcador antenatal de asfíxia em fetos com centralização de fluxo sanguíneo”.

Eu discuti com o Dr. Paulo Roberto Nassar de Carvalho sobre a minha decisão em participar deste 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. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Data ____/____/____

Assinatura do paciente / Representante Legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido desta paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Como Diretor Médico da Clínica Perinatal Laranjeiras, autorizo ao Dr. Paulo Roberto Nassar de Carvalho, médico ginecologista-obstetra com registro no CREMERJ sob número 52.63829-3 o livre acesso aos dados contidos em prontuários deste serviço como parte integrante de elaboração de seu projeto de dissertação de Mestrado a ser realizado no Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz.

Ressalto que a colheita de dados em prontuário deve versar sobre o objeto de estudo – **Dopplerfluxometria de Ducto Venoso**, cabendo ao aspirante a mestrando resguardar a identidade da paciente, bem como garantir sua divulgação exclusivamente em meios científicos.

Rio de Janeiro, 28 de julho de 2003.

Dr. Laudelino Marques Lopes
CRM :52.29825-6
Diretor de Medicina Materno Fetal
Clínica Perinatal Laranjeiras

AUTORIZAÇÃO DO CEP (A SER ANEXADA)

APÊNDICE IV

1.Nome: _____ 2.PI: _____ 3.Data: _____

4. Ano do parto : _____ 5. Idade: _____

6. Ducto Venoso: Normal Alterado 6.1. Relação S/A : _____

7. Incisura bilateral presente ausente

8. Diástole zero 9. Diástole reversa 10. PI artéria umbilical _____

11. IG – diagnóstico: _____ 12. IG – parto : _____

13. Tempo entre o diagnóstico e o parto : _____ hs

DADOS OBSTÉTRICOS

14. Malformações associadas : Sim Não

15. Tipo de parto: Parto normal Cesariana Parto a fórcepe 16. Intercorrências do parto : Sim Não

DADOS DO RN

17. Vitabilidade: Vivo Nati 18. IG : _____ Ballard

19. Sexo: Masc Fem Indeterm 20. Comprimento: _____ cm 21. Perímetro cefálico : _____ cm

22. Peso RN: _____ 23. Tipo somático: AIG PIG GIG

24. APGAR : 1º min _____ 5º min _____ 10º min _____

25. Necessidade de reanimação (SO) : Sim Não 25.1 O2 (SO) : Sim Não 25.2 TOT (SO) : Sim Não

DADOS DA GASOMETRIA (sangue cordão/ 1ª admissão UTI)

26.1 pH _____ / _____ 26.2 pCO2 _____ / _____ mmHg 26.3 pO2 _____ / _____ mmHg

26.4 BE _____ / _____ mmol/l 26.5 HCO3 _____ / _____

SISTEMAS ACOMETIDOS (ATÉ 28º DIAS)

27. Neurológico:

27.1 Convulsão : Sim Não

27.2 USG transfontanela: 27.2 A: HIC Sim Não 27.2 A.1: Grau _____ 27.2 B: Leucomalácia: Sim Não

28. Respiratório :

28.1 Surfactante: Sim Não 28.2 Número de doses: _____

28.3 Corticóide ante-natal : Sim Não 28.4 : Respirador: Sim Não

28.5: Uso de O2 aos 28 dias de vida: Sim Não

29. Hemodinâmico :

29.1. Uso de Amina : Sim Não 29.2 Eco-cardiografia : Disfunção Miocárdica: Sim Não

30. Hematológico:

30.1 1º Hematócrito : _____ %

31. Gastro-intestinal :

31.1 Enterocolite : Sim Não 31.3 Dias de vida dieta → 100 ml/ Kg / dia : _____

32. Perda de peso 48 hs de vida : Sim Não

33. Mortalidade: Sim Não 35. Tempo de vida: _____ dias 36. Permanência UTI : _____ dias

Observações: _____
