

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

PAULO ROBERTO NASSAR DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO PERINATAL DE GESTAÇÕES
COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA GRAVE**

TESE DE DOUTORADO

Rio de Janeiro
2011

AVALIAÇÃO PERINATAL DE GESTAÇÕES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA GRAVE

PAULO ROBERTO NASSAR DE CARVALHO

Tese de Doutorado apresentada como pré-requisito final para obtenção do título de Doutor 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

À Mariana, amor da minha vida.

Ao Eduardo e à Beatriz, nossos frutos.

Eles fazem minha vida parecer importante.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Nádía e Paulo, que me deram minha identidade, formação, e foram sempre os meus maiores incentivadores. Sem eles nada em minha vida seria possível.

Aos meus orientadores e professores: Maria Elisabeth Lopes Moreira e Laudelino Marques Lopes. Bebeth me fez descobrir a Neonatologia. Laudelino sedimentou “meu lado obstétrico”.

Aos professores membros da banca examinadora: Marcus Vasconcellos e Renato Sá. O primeiro me fez enxergar a Obstetrícia como especialidade. Ao Renato agradeço pelos anos de convivência profissional, pessoal e a oportunidade de aprender no dia a dia.

Aos colegas do corpo clínico e aos funcionários administrativos do Centro Diagnóstico da Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra, que participaram ativamente deste estudo. Sem eles esta Tese seria impossível.

Aos amigos do Setor de Medicina Fetal do IFF, pela paciência e interlocução constante neste período. Aleksandra Arume, bolsista TEC TEC, esteve conosco durante grande parte dessa Tese.

Aos médicos e gestantes que concordaram em participar deste trabalho.

*“Não há cura para o nascimento e a morte,
a não ser usufruir o intervalo”*

GEORGE SANTAYANNA

RESUMO

CARVALHO, P.R.N. **Avaliação Perinatal de Gestações com Insuficiência Placentária Grave.** 2011. 112 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

A avaliação gestacional e no período pós-parto de gestações acometidas por insuficiência placentária grave e de início precoce constitui a principal temática dessa Tese. A nossa população é formada por gestantes e fetos prematuros com alterações de fluxo sanguíneo identificadas ao Doppler entre 24 e 33 semanas de idade gestacional, constituindo uma coorte de estudo iniciada em 2002 (e que continua em andamento). Para avaliarmos elementos relacionados à predição de parâmetros de morbiletalidade perinatal, optamos por dividir os objetivos em duas etapas, cada qual apresentada distintamente no formato de um artigo científico. O primeiro artigo se propõe a avaliar o desempenho do SNAPPE-II como preditor de gravidade pós-natal em uma amostra de recém nascidos (RN) prematuros com alto-risco para asfixia. Apesar de ser um escore de avaliação de risco amplamente utilizado na neonatologia, o SNAPPE-II ainda não havia sido testado especificamente em uma população com as características da nossa. A construção de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para mortalidade e complicações neonatais adversas, definidas como: hemorragia periventricular-intraventricular graus 3 ou 4; retinopatia da prematuridade estádios 3 ou 4; leucomalácia periventricular e broncodisplasia pulmonar mostrou a efetividade do SNAPPE-II em 86 RN prematuros com Doppler alterado. A segunda etapa dessa Tese corresponde a avaliação do desempenho da fórmula de estimativa de peso fetal (EPF), desenvolvida por Hadlock *et al.*, comparando a EPF da última ultrassonografia gestacional com o peso ao nascimento. Até onde alcança nossos conhecimentos, o presente estudo foi o primeiro na América Latina a avaliar a utilização da referida fórmula em uma amostra altamente seletiva de fetos prematuros por insuficiência placentária grave. Cem fetos foram estudados. Análise descritiva, correlação de Pearson e teste α de Cronbach foram realizados. O erro médio absoluto (EMA) foi comparado com zero utilizando-se o teste-*t*, sendo encontrado um valor de $14.2 \pm 9.1\%$ para toda a coorte estudada. Um EMA de $22,8 \pm 15,5\%$ foi encontrado para o grupo de fetos com crescimento normal e de $8.0 \pm 10.9\%$ para aqueles com crescimento intrauterino restrito. Não houve diferença significativa entre os grupos. Concluímos que a fórmula de Hadlock *et al.* tem uma boa acurácia na EPF em gestações com insuficiência placentária grave e de início precoce.

Palavras-chave: Morbidade Perinatal; Mortalidade perinatal; Insuficiência placentária; Ultrasonografia Doppler; Doenças do prematuro; Prematuridade; Peso fetal.

ABSTRACT

The main subject of this Thesis is the perinatal assessment of pregnancies affected by severe placental insufficiency of early onset. Our population consists of pregnant women and preterm fetuses with abnormal blood flow Doppler identified between 24 and 33 weeks of gestation age. This cohort was initiated in 2002 and is still in progress. To evaluate factors related to the prediction of perinatal mortality and morbidity, we divided the objectives of this Thesis into two stages, displayed in two scientific articles. The first article proposes to evaluate the performance of SNAPPE-II as a predictor of postnatal severity in a sample of newborns (NB) at high risk for asphyxia. Although be a risk assessment score widely used in neonatology, the SNAPPE-II had not yet been tested specifically in a population with ours characteristics. The ROC curves (Receiver Operating Characteristics) for mortality and adverse neonatal outcome (ANO) demonstrated the effectiveness of SNAPPE-II in the prediction of 86 premature NB with altered Doppler. ANO was defined as periventricular-intraventricular hemorrhage; (2) retinopathy of prematurity stage 3 or 4; (3) periventricular leukomalacia; (4) bronchopulmonary dysplasia; (5) necrotizing enterocolitis. The second stage of this thesis proposes to evaluate the performance of Hadlock *et al.* formula for estimating fetal weight (EFW) comparing with birth weight. This study was the first in Latin America to assess the use of this formula in a highly selective sample of preterm fetuses with severe placental insufficiency. One hundred fetuses were studied. Descriptive analysis, Pearson correlation and Cronbach's α test were employed. The mean absolute error (MAE) was compared with zero using t-test. A value of $14.2 \pm 9.1\%$ was found for the entire cohort. A MAE of $22.8 \pm 15.5\%$ was found for the group of fetuses with normal growth and $8.0 \pm 10.9\%$ for those with intrauterine growth restriction. There was no significant difference between groups. We conclude that the Hadlock's formula has a high accuracy in the EFW in pregnancies with severe placental insufficiency of early onset.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de abreviaturas e siglas	xi
Lista de figuras	xiii
1- INTRODUÇÃO.....	13
2- QUADRO TEÓRICO.....	17
2.1- Circulação fetal.....	17
2.2- Respostas cardiovasculares do feto à hipoxia	19
2.3 – Dopplervelocimetria.....	22
2.3.1- Dopplerfluxometria arterial.....	22
2.3.2- Dopplervelocimetria venosa.....	26
2.4 – Idade gestacional e peso fetal.....	32
2.4.1- Papel da idade gestacional e do peso ao nascer nos resultados perinatais	32
2.4.2- Estimativa de peso fetal	35
2.5 – Predição de gravidade pós-natal: uso do SNAPPE-II.....	36
3 – JUSTIFICATIVA	41

	10
4 - OBJETIVOS.....	43
5- PACIENTES E MÉTODOS.....	44
6- ARTIGOS SUBMETIDOS À PUBLICAÇÃO.....	52
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
APÊNDICE I.....	108
APÊNDICE II.....	111
ANEXO I.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
A	Sístole Atrial
ACM	Artéria Cerebral Média
AIG	Adequado para Idade Gestacional
AU	Artéria Umbilical
BDP	Broncodisplasia Pulmonar
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cefálica
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
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
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HPI	Hemorragia Periventricular Intraventricular
HCO ₃ ⁻	Íon Bicarbonato
IG	Idade Gestacional
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
IFF	Instituto Fernandes Figueira

LA	Líquido Amniótico
LPV	Leucomalácia Periventricular
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RDP	Retinopatia da Prematuridade
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RN	Recém Nato
S	Sístole Ventricular
S/A	Relação Sístole Ventricular / Contração Atrial
S/D	Relação Sístole Diástole
SNAPPE-II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-II</i>
TRUFFLE	<i>Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe</i>
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VCI	Veia Cava Inferior
VU	Veia Umbilical
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 01	Desenho da circulação central do feto	19
Figura 02	Gráfico correlacionando as alterações biofísicas fetais com o grau de oxigenação do feto	22
Figura 03	Figura demonstrando espectros de onda normal e alterados da artéria umbilical à dopplervelocimetria	26
Figura 04	Diagrama do sonograma da dopplervelocimetria do ducto venoso	28
Figura 05	Figura demonstrando espectros de onda normal e alterados do ducto venoso à dopplervelocimetria	30
Tabela 01	Variáveis incluídas no escore de gravidade SNAPPE-II	37

A moderna avaliação biofísica fetal, notadamente o uso da dopplervelocimetria e o aperfeiçoamento da ultrassonografia, contribuíram de forma considerável para a evolução do entendimento da insuficiência placentária e seus efeitos deletérios sobre o concepto. A insuficiência placentária constitui a principal causa de crescimento intrauterino restrito (CIUR), uma vez que incide em cerca de 3% do total de gestações¹.

Em casos de restrição do crescimento fetal causado por insuficiência placentária, as modificações observadas na dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU) espelham o grau de comprometimento funcional da placenta. A diminuição do componente da velocidade diastólica da AU começa a ocorrer quando um terço dos vasos vilosos placentários encontra-se pobremente perfundido². Com o agravamento da insuficiência placentária, para que o componente diastólico da AU atinja valores zero ou reverso, faz-se necessário que pelo menos que 60 a 70% da árvore vilosa esteja com seu fluxo comprometido³.

A partir da década de 1990 o estudo dos vasos venosos ao Doppler tem se mostrado uma ferramenta cada vez mais valiosa no entendimento e acompanhamento de fetos que já apresentam alteração de fluxo da AU^{4,5}. Dentre os vasos venosos mais importantes destacamos o ducto venoso (DV) por apresentar papel fundamental na regulação do sangue oxigenado oriundo da placenta. Em circunstâncias normais 20 a 30% deste sangue passa pelo DV ao coração esquerdo. Os outros 70 a 80% do fluxo sanguíneo seguem através do fígado principalmente para o átrio direito E deste, via ducto arterioso, chega

à aorta descendente voltando para a placenta através das artérias umbilicais. Em fetos comprometidos há uma inversão do volume de fluxo sanguíneo que passa pelo DV oriundo da veia umbilical. Dessa forma, encontramos o desvio de 70% do fluxo de sangue através do DV 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 em humanos⁵⁻⁷. A veia cava inferior (VCI) e a veia umbilical (VU) são os outros vasos venosos mais estudados⁸.

A progressiva obliteração das arteríolas do sistema viloso terciário, encontrada na insuficiência útero-placentária determina uma alteração na oxigenação e nutrição do conceito, que por sua vez desencadeia mecanismos de proteção fetal, possibilitando que o feto sobreviva por períodos moderadamente longos de restrição de oxigênio sem descompensação de órgãos vitais, particularmente cérebro e coração⁹.

Dessa forma, as alterações da dopplervelocimetria arterial e venosa estão acompanhadas da alteração de outros marcadores biofísicos da gestação, também tradicionalmente associados ao bem-estar fetal e identificados ao exame ultrassonográfico. A diminuição do crescimento placentário; do volume de líquido amniótico (LA); da tendência de ganho de peso e a identificação do crescimento fetal restrito intra-uterino são alguns destes marcadores^{10,11}.

Quando o LA encontra-se diminuído (oligoidramnia), na ausência de ruptura das membranas e malformações do aparelho urinário, é classicamente associado à diminuição da capacidade de filtração dos rins fetais. Esse

fenômeno é entendido como uma resposta a hipoxemia crônica e uma tentativa de se manter uma distribuição preferencial do fluxo sanguíneo para órgãos fetais considerados essenciais, tais como coração e sistema nervoso central^{12,13} Sendo assim, a oligidramnia, dentro desse modelo de agravo fetal, é vista como um marcador de comprometimento fetal crônico¹⁴.

Por sua vez, a estimativa do peso fetal abaixo do esperado para Idade gestacional (IG) na ultrassonografia é sabidamente associada a resultados perinatais adversos¹⁵. No que diz respeito ao peso de nascimento, quando se analisa a morbidade, as maiores taxas ocorrem em conceptos entre 500 e 750g, caindo progressivamente a cada extrato de 250g. A taxa de sobrevivência neonatal é de 55% entre 501 e 750g, aumentando significativamente para 88% quando avaliada a faixa de peso de 751 a 1000g. Por fim, a sobrevivência chega a cerca de 95% dos casos após o peso alcançar um limite igual ou superior a 1000g e a IG respectivamente de 28 e 30 semanas para fetos femininos e masculinos^{16,17,18}.

Quando os fenômenos acima descritos ocorrem no segundo trimestre ou precocemente no terceiro trimestre estamos diante de um quadro de insuficiência placentária de início precoce. Sua gravidade é proporcional a estimativa de peso do feto e dos achados encontrados à dopplervelocimetria, correspondendo a uma das principais causas de natimortalidade¹⁹. A interrupção da prenhez, pode por vezes favorecer o conceito tendo em vista que ainda não se encontra disponível nenhum tratamento intra-uterino comprovadamente eficaz²⁰.

A Tese de Doutorado ora apresentada representa a continuidade e o aprofundamento de uma linha de pesquisa em insuficiência placentária grave e de início precoce já desenvolvida por nós desde novembro de 2002 e alvo da nossa Dissertação de Mestrado defendida no IFF/FIOCRUZ²¹.

2.1- Circulação Fetal

Classicamente sabe-se que a circulação placentária é o meio mantenedor da oferta de oxigênio (O_2) e nutrientes necessários para o desenvolvimento do conceito²². O sistema circulatório central do feto é altamente adaptável e tem todas suas características orientadas para garantir que o sangue oxigenado proveniente dos vilos placentários atinja o cérebro e o coração com saturação máxima de O_2 ²³.

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^{24,25}.

O ducto venoso é um vaso em forma de trompete, 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 arterial²⁶.

Haugen et al., em 2004, estudando gestações não complicadas próximas do termo, corroboram os achados de Kiserud al., os quais identificaram que 20% a 30% do sangue oriundo da veia umbilical são desviados pelo ducto venoso até o forame oval, em circunstâncias normais^{27,6}. 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 feto²⁸.

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 sanguíneo 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 arterioso²⁹.

A circulação fetal central está exposta em detalhes na Figura 1, abaixo³⁰:

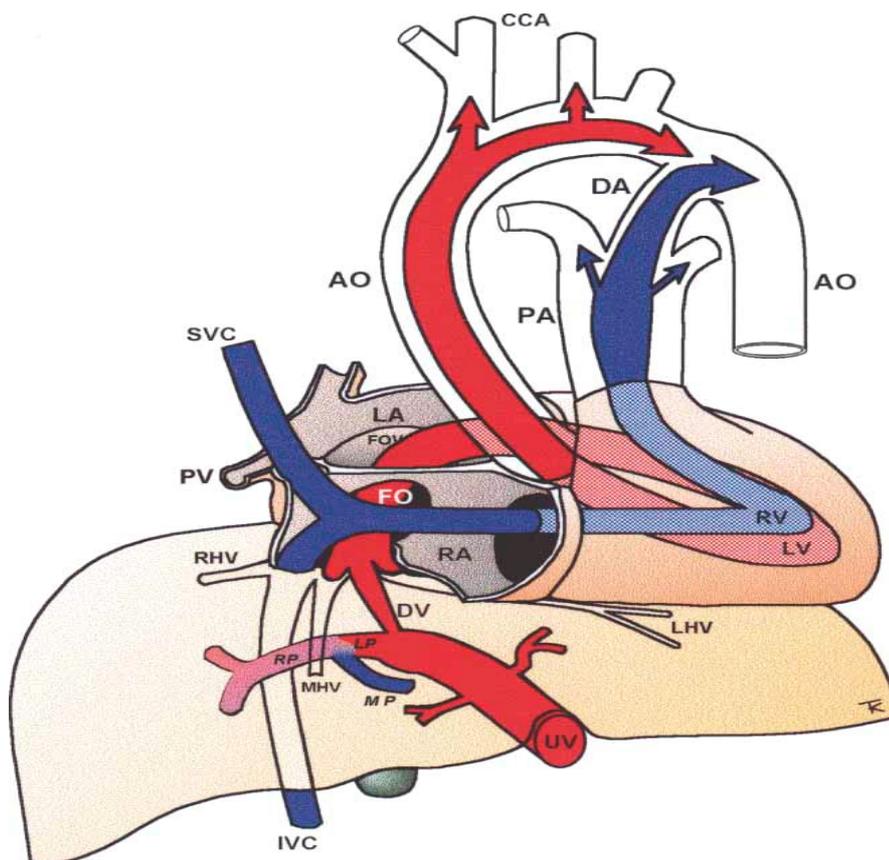


Figura 1- Circulação fetal central. O vermelho representa o sangue bem oxigenado proveniente da veia umbilical (UV), percorrendo o ducto venoso (DV), forame oval (FO), ventrículo esquerdo (VE) e aorta ascendente (AO). A representação em azul corresponde ao sangue pouco oxigenado proveniente da veia cava 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 (Adaptado de KISERUD et al., 2004³⁰).

Dessa forma, podemos observar que a circulação fetal central funciona como dois sistemas em paralelo, porém complementares, que terão importância fundamental nos mecanismos de adaptação do feto ao insulto hipoxêmico crônico²².

2.2- Respostas cardiovasculares do feto à hipoxia

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. A atividade parassimpática está aumentada três a cinco vezes e a atividade simpática dobra, 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 à custa do feito inotrópico cardíaco³¹.

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, mantendo nestes o *status* de normoxia, fenômeno conhecido como centralização de fluxo sanguíneo. 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^{31,32}

Nessa fase 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 normais³³. Em gestações 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 fetal²⁸.

Com o aprofundamento do quadro há um agravo progressivo na função cardíaca do conceito, 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 a acidemia fetal⁹. Caso o insulto acidêmico persista o desfecho final será a natimortalidade.

Como já previamente citado, a introdução da dopplervelocimetria no estudo da circulação arterial e venosa do feto permitiu aumentar sobremaneira o entendimento e a evolução das respostas cardiovasculares do feto à hipoxia. O Doppler, dessa forma, identifica a resposta cardiovascular a hipoxia e

acidose progressiva, ajudando a discriminar o feto com CIUR de causa placentária, daquele feto pequeno, porém constitucionalmente normal³⁴.

A Figura 2, a seguir, demonstra a sequencia mais comumente esperada de alteração de parâmetros Doppler e de outros eventos biofísicos, relacionados com o grau de oxigenação do conceito e sua função cardíaca, em gestações acometidas por insuficiência placentária progressiva³⁵.

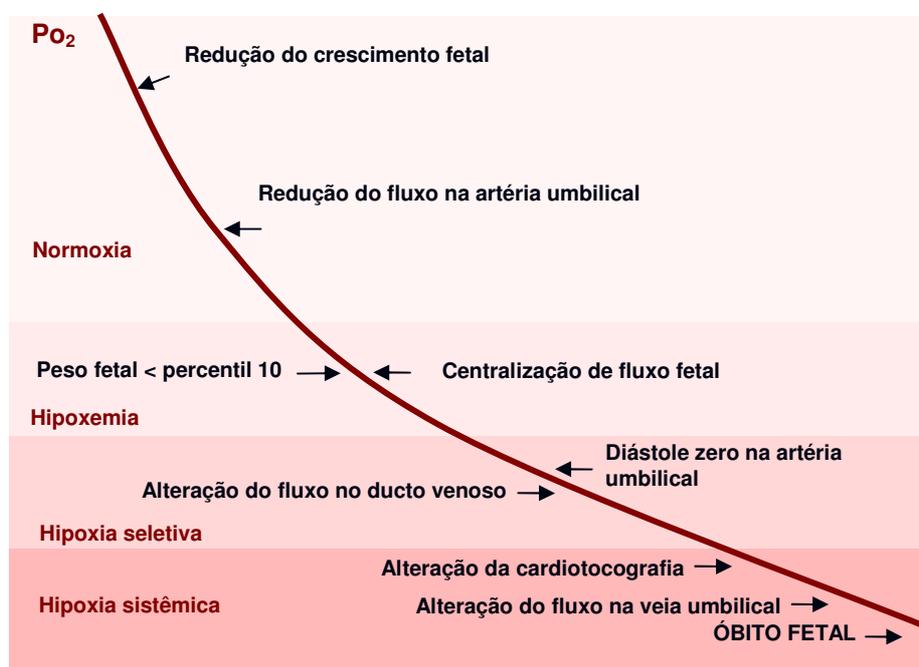


Figura 2 – Gráfico demonstrando a alteração do peso fetal e da dopplervelocimetria relacionados ao grau de oxigenação do conceito. (Adaptado de Chaves Netto, H & Sá, RAM. *Obstetrícia Básica*, 2007³⁵).

2.3- Dopplervelocimetria

2.3.1- Dopplervelocimetria arterial

O uso da dopplervelocimetria na avaliação do bem-estar fetal foi primeiramente relatado em 1977 com observação da artéria umbilical de vinte

fetos em Dublin por Fitzgerald & Drumm ³⁶. Desde então, vários estudos demonstraram associações estatisticamente significativas entre padrões de ondas anormais do Doppler e complicações gravídicas como pré-eclâmpsia, parto prematuro, baixo peso ao nascer e aumento do índice de cesarianas ^{37,38}. Resultados perinatais adversos em vigência de alterações dos índices da artéria umbilical tais como CFR, baixos índices de Apgar, aumento da morbimortalidade perinatal e tempo de internação na UTI neonatal estão bem documentados na literatura médica ³⁹⁻⁴¹.

Apesar de ser uma técnica relativamente nova na avaliação do bem estar fetal a dopplervelocimetria já foi mais avaliada por estudos randomizados do que qualquer outro teste biofísico. Uma revisão sistemática realizada 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 até 29% da mortalidade perinatal global destas gestações⁴². Está bastante evidente na literatura obstétrica a efetividade do Doppler da artéria umbilical em melhorar os resultados perinatais de gestações acometidas por CIUR e/ou pré-eclâmpsia^{43,44}.

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 sanguínea pode ser identificado pelo Doppler, através da relação do fluxo sanguíneo umbilical e cerebral, este é usualmente avaliado através da insonação da

artéria cerebral média (ACM) ³⁹. Quando a relação dos índices Doppler entre a AU e ACM encontra-se maior do que 1, dizemos que a circulação sanguínea fetal encontra-se centralizada. Tal fato se dá à custa de um aumento da resistência ao fluxo de sangue na AU e um relaxamento na ACM. A alteração do Doppler das artérias umbilical e cerebral média tem sido associada a estágios ainda considerados precoces da insuficiência placentária ⁴⁵.

Com a consolidação da dopplervelocimetria como um método de avaliação do bem-estar fetal, houve uma melhor compreensão das alterações hemodinâmicas intracardíacas em fetos com CIUR. 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 contração atrial (A), ou seja, a diminuição da relação E/A nas válvulas átrio-ventriculares ³⁶. Outro fato relevante é o aumento no tempo de velocidade de pico na artéria aorta e diminuição na pulmonar e o aumento relativo do débito cardíaco esquerdo, associado ao decréscimo do direito ^{47,48}. Essas alterações intracardíacas são compatíveis com o desvio preferencial de fluxo para o coração esquerdo com o intuito de melhorar a perfusão cerebral na hipoxemia crônica. 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 CIUR gravemente acometidos observa-se uma queda gradual do débito cardíaco, sugerindo uma deterioração progressiva da função cardíaca com conseqüente aumento do enchimento cardíaco ³³.

Trabalho recente se propôs a avaliar a sequência de progressão das anormalidades ao Doppler arterial e venoso de gestações acometidas com CIUR e insuficiência placentária precoce. Quando os resultados do Doppler foram analisados, três categorias de deteriorização foram encontradas: (i) de insuficiência placentária leve na qual somente a AU e relação umbílico/cerebral eram afetadas; (ii) de insuficiência placentária grave e de início precoce, onde as alterações do Doppler evoluíam rapidamente até as alterações consideradas mais tardias, como a onda “A” zero ou reversa do DV e a pulsação da VU; e (iii) um modelo intermediário onde as alterações ocorriam até os parâmetros finais do Doppler, porém com uma progressão mais lenta e com um início mais tardio. Observou-se que quando as alterações de fluxo iniciavam-se ao redor de 30 semanas a evolução era mais benigna do que quando em IG mais precoces. Os autores enfocam o fato de que grupos de fetos com comportamento de evolução de alterações de fluxo ao Doppler distinto podem e devem ter uma vigilância antenatal também distinta, fato esse que é aceito por outros pesquisadores ^{49,50}. Mari e Picconi, em artigo de revisão, também dividem grupos de fetos com CIUR em três categorias diferentes, de acordo com o grau de deteriorização de parâmetros encontrados ao Doppler nas artérias umbilical, cerebral média, ducto venoso e veia umbilical. Os autores referem ainda, que em sua casuística, quando o DV isoladamente apresenta fluxo reverso está associado a 50% de mortalidade perinatal ⁵¹.

A figura 3 demonstra a onda de fluxo normal da AU e ondas alteradas em padrões crescentes de gravidade:

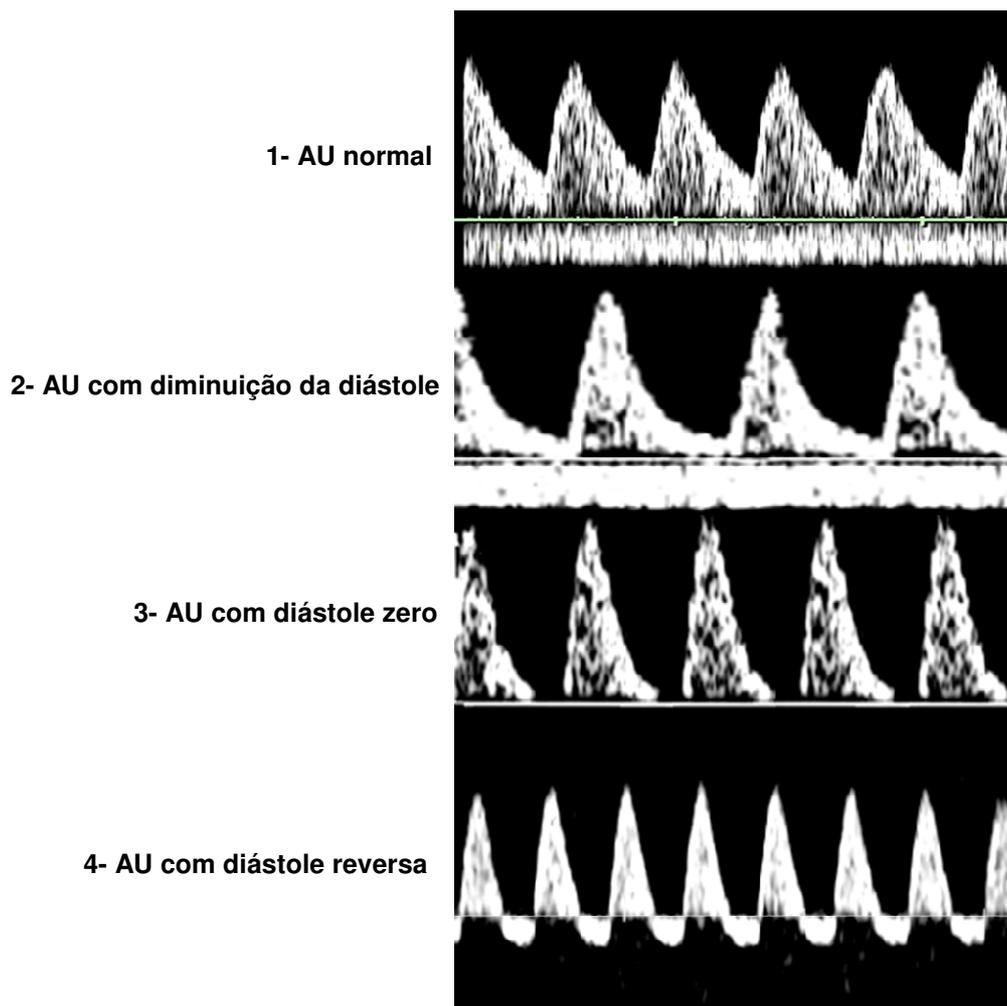


Figura 3 – Figura demonstrando espectro de onda normal da artéria umbilical (AU) em 1, seguido de alterações de fluxo crescentes da mesma artéria ao Doppler (2,3 e 4). (Arquivo do Autor)

2.3.2- Dopplervelocimetria Venosa

O avanço tecnológico dos aparelhos de ultrassom, bem como a necessidade de obstetras e neonatologistas encontrarem parâmetros não invasivos que funcionassem como preditores fidedignos da morbiletalidade perinatal, levou ao aumento do interesse de pesquisas com dopplervelocimetria de vasos venosos do feto. Os mais estudados até o momento são o DV, a VCI e a VU⁸. A idéia de se estudar os vasos venosos

veio da observação, já há mais de 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) ⁵².

Estudos com o Doppler venoso demonstram em fetos comprometidos um aumento do fluxo reverso na veia cava inferior durante a contração atrial¹, 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 observado um aumento da relação sístole ventricular/ sístole atrial (S/A), pela redução dos componentes A nas ondas de Doppler ⁵³. No final da década de 1990, um estudo prospectivo, acompanhou vários parâmetros de Doppler arterial (artéria umbilical e cerebral média) e venosos (VU 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 valor preditivo positivo de 80% e o valor preditivo negativo de 93% ⁵⁴. Como previamente citado, a importância do DV no mecanismo regulador da circulação fetal em fetos sob insulto hipoxêmico nos fará, dentre os vasos venosos, a dar destaque ao mesmo.

Kiserud et al. (1991) foram os primeiros a estudar o DV, bem como a sugerirem que o aumento do índice de pulsatilidade (IP) indicaria sinais de comprometimento fetal ⁵⁵.

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

¹ A contração atrial é identificada na análise espectral de vasos venosos como “onda A”. Tal parâmetro não é encontrado no estudo dos vasos arteriais ao Doppler.

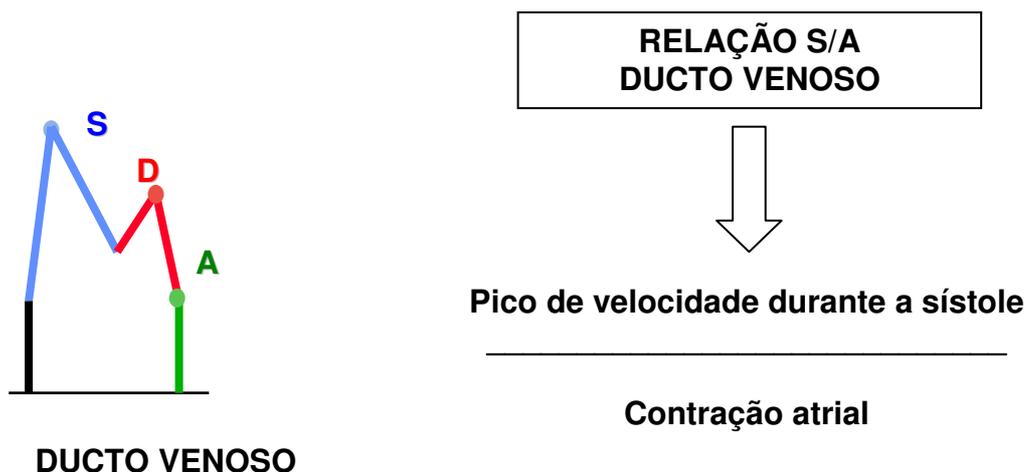


Figura 4 – Diagrama do sonograma da dopplervelocimetria do ducto venoso. Onde S – sístole ventricular / D – diástole ventricular / A – sístole atrial.

A onda de velocidade de fluxo no DV é considerada unidirecional e trifásica, com a onda A sempre positiva em condições normais durante a gestação⁵⁶. Em fetos com centralização de fluxo sanguíneo 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 cardíaca⁵⁷.

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 (CTG) tornar-se não reativa^{58,59}. 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^{59,60}. Rizzo et al. (1996) consideram o DV como um bom marcador para hipoxemia, enquanto a VCI estaria, de forma mais tardia, associada à acidemia fetal⁶¹. Estudo prospectivo onde CTG, líquido amniótico e IP arterial e venoso de 110 fetos foram avaliados identificou que a

short-term variation da CTG 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* fetal⁶².

Estudo multicêntrico com 70 gestações com CFR interrompidas entre 26 e 33 semanas encontrou resultados perinatais adversos 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 média⁶⁰. Estudo publicado em dezembro de 2010, identificou a alteração de índices relacionados ao desempenho do coração, ao índice de pulsatilidade (IP) do istmo aórtico e ao IP do DV. Foi observada uma linearidade da sequência de alterações, sendo que o IP do DV foi o índice que se alterou mais tardiamente⁶³.

Baschat em 2004, comparando estudo de sua autoria com os de Bilardo et al. (2004) e Ferrazzi et al. (2002), todos longitudinais, observou que 40% dos fetos portadores de CIUR, com aumento do grau de comprometimento intra-uterino ao Doppler, 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 risco⁶⁴.

Recente revisão sistemática com meta-análise se propôs a avaliar a acurácia do Doppler de DV na predição de comprometimento fetal e neonatal em gestações com insuficiência placentária. Apesar das observações técnicas sobre a heterogeneidade da população estudada, os autores consideram a

realização do DV como um teste útil no manuseio das gestações de alto risco. O DV anormal obteve uma razão de verossimilhança de 4,21 (IC 95% 1,98-8,96) para mortalidade perinatal ⁶⁵. Um estudo multicêntrico randomizado controlado está em andamento na Europa, com o acrônimo de TRUFFLE (*Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe*), e se propõe a fazer uma análise comparativa da dopplervelocimetria do DV e da CTG basal como parâmetros de interrupção da gestação. Tal estudo poderá em breve fornecer dados com maior grau de confiabilidade científica a respeito dessa importante questão obstétrica⁶⁶.

A figura 5, a seguir, mostra o fluxo do DV normal e com graus crescentes de anormalidade à dopplervelocimetria.

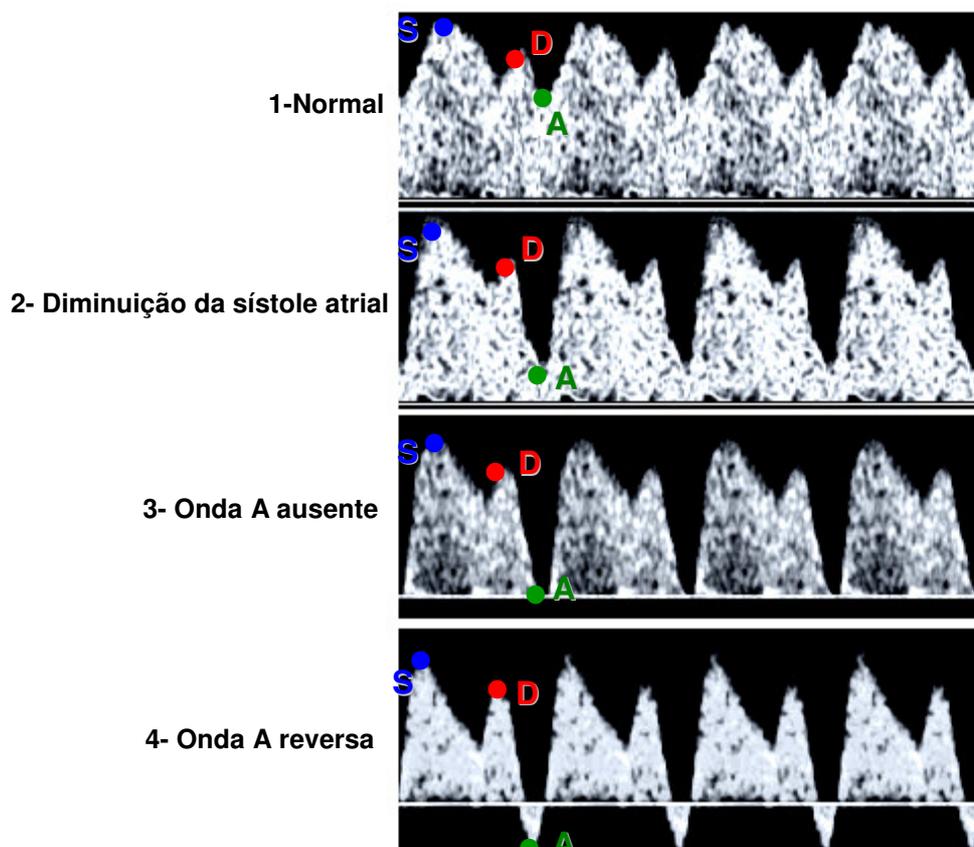


Figura 5 – A figura mostra a onda de DV normal (1), seguida por espectro de ondas representativas de níveis crescentes de anormalidade do DV ao Doppler(2,3,4). Onde S – sístole ventricular / D – diástole ventricular / A – sístole atrial. (Adaptado de Baschat, 2010 ²²)

Apesar do reconhecimento da importância do DV no estudo de gestações com insuficiência placentária grave, há o entendimento por grande parte dos autores, que a avaliação do Doppler de DV como parâmetro de interrupção da gestação, deve ser feita em conjunto com outras variáveis do Doppler, em particular, e biofísicas, no geral ⁶⁷. Dois editoriais de duas importantes revistas obstétricas ressaltaram as limitações inerentes ao emprego atual da dopplervelocimetria. Ambos os editores observam que o uso do Doppler da artéria umbilical para se identificar as gestações de alto-risco está bem estabelecido na literatura obstétrica, mas que as pesquisas para se identificar um parâmetro ao Doppler que determine o momento do parto ainda não se concluíram. O Doppler do DV é questionado por prever somente cerca de 40% dos casos de RN sem sequelas no momento da alta da UTI, em um intervalo de menos de 24 horas entre a sua alteração e o parto ^{68,69}. Outros autores concordam que até o momento atual nenhum teste isolado parece despontar como superior aos demais na determinação do momento do parto de fetos com CFR grave e que a decisão deste momento, especialmente em gestações com menos de 32 semanas, permanece no campo da abordagem empírica ⁷⁰.

Nossa opinião vem de encontro com a dos pesquisadores citados no parágrafo anterior. Concordamos que devemos acrescentar à avaliação do Doppler arterial e venoso a pesquisa de outros parâmetros biofísicos para aumentar o poder de predição dos resultados perinatais. A complexidade das gestações acometidas por insuficiência placentária grave e precoce exige a

busca do máximo de informações possíveis, com finalidade de aumentar o grau de entendimento das mesmas.

2.4 - Idade gestacional e peso fetal

2.4.1 - Papel da idade gestacional e do peso ao nascer nos resultados perinatais

Variáveis que desempenham influência fundamental no resultado perinatal são a idade gestacional (IG) e o peso fetal (PF) ao nascimento. Sabe-se, há muito, que quando mais precoce for a ofensa, mais graves serão as conseqüências para o concepto com influência significativa na sua morbiletalidade, bem como no gasto financeiro despendido. A probabilidade de óbito neonatal é extremamente elevada até 25 semanas, quando apresenta taxa de 57% entre os nascidos vivos, caindo progressivamente até cerca de 1% com 33 semanas de gestação^{71,72,73}. 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 indicações⁷⁴. O custo econômico imediato da prematuridade nos Estados Unidos responde por metade do total de gastos relacionado aos cuidados neonatais, no ano de 2003¹⁷. No mesmo país, um pequeno número de partos pré-termos (7%) é responsável por 1/3 do total de despesas com recém nascidos durante o primeiro ano de vida. Sabe-se que o gasto médio com bebês nascidos com menos de 1500 gramas ultrapassa 16,8 vezes aqueles com peso maior de 2500 gramas, em igual período de tempo¹⁷.

Apesar de não ser o alvo da nossa tese, os dados acima expostos fornecem uma idéia do custo social e financeiro do RN prematuro de baixo peso. Sem dúvida alguma tal fato adiciona mais elementos a necessidade de entender as alterações fetais do Doppler de uma forma conjunta com a IG e a expectativa de peso ao nascer, uma vez que esse grupo de fetos constitui uma causa importante de prematuridade medicamente indicada, para fins de se evitar a natimortalidade^{75,76}.

Baschat em artigo de revisão destaca a importância do impacto da idade gestacional na avaliação de resultados perinatais em fetos com Doppler de AU alterado e alto risco para hipoxemia, estando casos mais gravemente comprometidos sobrepostos a idade gestacional mais precoce⁵². Ou seja, o risco da prematuridade está associado ao da asfixia grave com ambos contribuindo para elevados índices de morbiletalidade perinatal e de longo prazo⁷⁷. Deve-se ressaltar que o grau de resposta a hipoxemia é IG dependente, podendo ser incompleta em fetos muito imaturos, pois depende do amadurecimento do sistema nervoso simpático e de outros reguladores neuro-normonais⁷⁸.

Estudo prospectivo, multicêntrico, envolvendo 12 centros acadêmicos com a avaliação de 604 gestações de fetos com CFR e Doppler de artéria umbilical alterado ressaltou a importância da IG e do peso ao nascer como preditores de resultados neonatais. A IG, quando analisada em curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*), foi considerada o fator mais importante para a sobrevivência do RN após 27 semanas e seis dias (sensibilidade 68,5% e especificidade de 68,8%) e com significativa importância a partir de 26

semanas e 06 dias. Os autores reportam o aumento médio de sobrevida de 2% ao dia de permanência dentro do útero entre 24 e 27 semanas de IG. Similarmente, o peso ao nascer quando maior que 800g fornece a melhor evidência de sobrevida intacta (sensibilidade 71,9% e especificidade de 67,1%). Quando o peso ao nascimento encontra-se abaixo de 600g está associado com 2/3 morte ou mortalidade grave antes da alta. Os autores destacam a relevância da dopplervelocimetria do DV especialmente entre as IG de 27 e 32 semanas, quando se mostrou o único parâmetro cardiovascular com significância estatística em relação às variáveis neonatais de morbidade e mortalidade. Os autores ressaltam, ainda, que a onda A zero ou reversa do DV pode ser considerada um parâmetro confiável para se recomendar a interrupção da gestação em fetos com CFR grave, quando esta se encontra com mais de 27 semanas de IG.

O referido estudo merece destaque por se tratar do maior trabalho longitudinal já conduzido até o momento, com alto grau de confiabilidade científica, e que se propõe a avaliar preditores neonatais em gestações de alto risco⁷⁹.

Em nosso meio, Sá (2007) e da Silva (2007) estudaram, junto com outros autores, o emprego do cálculo do Z-score do peso pela IG ao nascimento bem como sua estimativa antenatal, através da ultrassonografia, em gestações de fetos com centralização de fluxo ao Doppler^{80,81}. O principal argumento a favor do uso do Z-escore do peso fetal e não do peso em gramas, é que aquele minimiza os efeitos relacionados à IG e ao sexo na avaliação do risco perinatal. Estudo conduzido em 52 gestações com fetos de muito alto

risco para asfixia identificou que o Z-score do peso para IG apresentava uma associação maior com mortalidade neonatal do que o fluxo zero ou reverso da artéria umbilical e do que a relação S/A do DV⁸⁰.

2.4.2- Estimativa de peso fetal

A monitorização do crescimento fetal é uma das medidas básicas de avaliação do bem-estar da gestação. Anormalidades do crescimento fetal estão associadas ao aumento dos índices de morbimortalidade perinatal, influenciando a condução da gestação, bem como a programação do momento do parto^{82,83}. A precisão da estimativa de peso fetal possui importância ainda maior na programação do parto de gestações acometidas por insuficiência placentária grave de início precoce⁶⁵.

A primeira tentativa de predição do peso fetal usando medidas sonográficas foi realizada em 1964 por Willocks et al., baseada somente no estudo do diâmetro biparietal (DBP). Apesar do índice de concordância ser considerado inaceitável para os padrões atuais, era significativamente melhor do que aqueles obtidos pela simples palpação do abdômen materno⁸⁴. Desde então, vários pesquisadores fizeram esforços para melhorar a acurácia da predição do peso fetal⁸⁵⁻⁸⁸. Atualmente se dá preferência pelas fórmulas que incorporam uma combinação de medidas de fácil reprodução, como DBP; circunferência cefálica (CC); circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF). Estudo recente que comparou 29 fórmulas distintas em 441 gestações identificou que aquelas que usavam em seu cálculo uma combinação de todos os parâmetros antropométricos acima citados

apresentavam a menor média de erro absoluto de estimativa de peso fetal (EPF) ⁸⁹.

Apesar da maioria dessas fórmulas já terem sua eficácia comprovada pelo uso clínico há mais de duas décadas, podemos observar críticas por parte de alguns autores no que diz respeito ao seu emprego em situações especiais, tais como em fetos com CIUR devido insuficiência placentária grave de início precoce. Esse fato levou ao desenvolvimento de fórmulas para cálculo de peso de fetos pequenos para IG⁹⁰⁻⁹³. Contudo, a questão de qual a melhor fórmula a ser utilizada nessas gestações ainda permanece em aberto na literatura obstétrica, uma vez que as proporções do feto com CIUR são diferentes que as do feto normal ⁹⁴.

2.5 - Predição de gravidade pós-natal: uso do SNAPPE-II

Muitas vezes, em gestações acometidas por insuficiência placentária grave com alteração de fluxo ao Doppler, as informações obtidas no período antenatal, por mais criterioso que seja o seu escrutínio, são insuficientes para o correto aconselhamento perinatal. Um aumento na qualidade dessas informações pode ser alcançado quando se incorporam, além dos dados obtidos durante a gravidez, informações relevantes pós-natais.

Vários sistemas de estimativa de gravidade do RN foram desenvolvidos a partir do início dos anos 1990, com o objetivo de avaliar os resultados em UTIs neonatais ^{95,96}. Tal avaliação permite, além da predição do *status* clínico do RN, uma comparação entre o desempenho das próprias UTIs por médicos e pesquisadores⁹⁷. Mais recentemente, uma segunda geração de escores de

predição de gravidade em RN foi validada com a proposta de tornar a estimativa de gravidade do RN mais simples e prática, reduzindo o número e a complexidade das variáveis estudadas^{98,99}. Nesse último grupo encontra-se o SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension-II*).

A tabela 1 abaixo expõe, de forma completa, as variáveis mensuradas pelo SNAPPE-II:

	Escore	
Pressão Arterial Média	>29 mm Hg	0
	20–29 mm Hg	9
	<20 mm Hg	19
Temperatura Corporal	>35.6°C	0
	35–35.6°C	8
	<35°C	15
Peso ao Nascer	<999 g	0
	750–999 g	10
	<750 g	17
PIG <3º percentil	não	0
	sim	12
razão PO ₂ /FiO ₂	>2.49	0
	1–2.49	5
	0.3–0.99	16
	<0.3	28
Menor pH Sérico	>7.19	0
	7.10–7.19	7
	<7.10	16
Débito Urinário	>0.9 ml/kg/h	0
	0.1–0.9 ml/kg/h	5
	<0.1 ml/kg/h	18
Convulsões Múltiplas	não	0
	sim	19
Índice de Apgar aos 5 min	>7	0
	<7	18
PIG = Pequeno para Idade Gestacional		

Tabela 1 – Variáveis pós-natais incluídas no escore de gravidade SNAPPE-II

Em 2001 Richardson et al. propuseram e validaram o SNAPPE-II como escore de risco de admissão na UTI neonatal. Foi, na verdade, uma proposta de simplificação das 34 variáveis originalmente necessárias para a realização do SNAPPE descrito por Richardson et al. em 1993^{96,99}. Outra modificação significativa reside no fato das variáveis serem colhidas nas primeiras 12 horas e não nas primeiras 24 horas após a entrada na UTI neonatal, com o objetivo de minimizar a interferência do tratamento instituído. Diferentemente de outros sistemas de escore, o SNAPPE-II incorpora variáveis não fisiológicas no seu cálculo¹⁰⁰. Peso ao nascimento, tipo somático conforme IG e índice de Apgar aos 5 minutos estão presentes na avaliação do SNAPPE-II porque são fatores de riscos perinatais bem conhecidos^{101,102}.

Contudo, alguns eventos tardios, tais como a enterocolite necrotizante, podem levar a uma interpretação equivocada do teste, em particular em RNs pesando menos de 1500g (muito baixo peso), o que aumenta a taxa de mortalidade em grupos de fetos anteriormente classificados como de bom prognóstico^{97,99}. É importante lembrar que fetos prematuros sujeitos a acidose, como aqueles com Doppler alterado, são considerados como de risco para desenvolvimento de enterocolite necrotizante, entre outras complicações¹⁰³. Esse fenômeno é explicável pela própria dinâmica de redistribuição de fluxo sanguíneo observada nestes fetos, com um baixo suprimento para as vísceras, a favor de um desvio preferencial para os órgãos nobres¹⁰⁴.

Estudo nacional conduzido na Universidade Federal do Rio Grande do Sul com 494 RNs demonstrou que o SNAPPE-II apresentou um desempenho levemente superior, mas não estatisticamente significativo, quando comparado

com o peso ao nascer e com outros cinco escores de avaliação de risco de morte durante o período de internação na UTI neonatal ¹⁰⁵. Pesquisa realizada na mesma instituição brasileira acima citada teve como objetivo avaliar o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (RDP), como complicação neonatal. Foram estudados 304 RNs com peso ao nascer menor que 1500g ou IG menor que 32 semanas, sendo identificado que para cada ponto obtido no cálculo do SNAPPE-II haveria um aumento de 2,4% na chance de se desenvolver RDP ¹⁰⁶.

Os escores de avaliação de risco a admissão têm sido cada vez mais utilizados em subgrupos de RNs, permitindo o enfoque de situações clínicas específicas em amostras pequenas de pacientes, sujeitos a eventos raros. Citamos como exemplos, a predição de mortalidade entre bebês com hérnia diafragmática congênita e a avaliação do impacto do uso do sulfato de magnésio antenatal ^{107,108}. Até onde sabemos, não foi realizada, até o presente momento, nenhuma pesquisa que analisasse o desempenho do SNAPPE-II em RN de muito alto risco para asfixia neonatal.

Fetos com a alteração do índice de pulsatilidade do ducto venoso são de alto risco para possibilidade de internação em UTI neonatal, PH arterial menor que 7.10 ao nascimento e morbidade neonatal, independente da idade gestacional no parto ¹⁰⁹. 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 ^{110,111}. A observação de uma redução do gradiente de oxigênio em fetos pré-termo com CIUR e

centralização de fluxo sanguíneo confirma que estes fetos estão centralmente hipóxicos e que a baixa resistência vascular cerebral devido à hiperperusão, pode ocasionalmente levar a hemorragia local¹¹². A prematuridade, por si só parece não estar relacionada a alterações da gasometria arterial, como observou trabalho comparando 1872 nascimentos pré-termos, com 1924 partos a termo¹¹³.

A insuficiência placentária grave é uma condição que pode levar a sérias alterações hemodinâmicas, de crescimento, e de oxigenação do concepto, aumentando significativamente o risco de morbimortalidade perinatal. A avaliação de parâmetros biofísicos intrauterinos como volume do LA, estimativa de peso fetal, dopplervelocimetria da artéria umbilical e do ducto venoso tem sido utilizada em países desenvolvidos e entre nós, como ferramentas importantes na identificação de grupos de fetos com maior potencial para complicações neonatais^{75,76,80,114,115}. Sabe-se que o emprego de escores como SNAPPE-II, durante a admissão em UTIs neonatais, possui papel relevante na identificação de recém-natos com risco de complicações durante o período de internação^{99,100}.

O que torna pertinente o presente trabalho é a observação do uso na prática clínica de instrumentos biofísicos fetais e de escores de risco neonatais em todas as gestações, inclusive naquelas de alto risco. A utilização das ferramentas supracitadas é feita em uma população extremamente selecionada de fetos e RNs, possuidores de características próprias, nas mesmas condições que na população geral, de baixo risco. Tal fato pode levar a um aumento da margem de erro do método empregado nesse grupo específico de fetos e RNs.

O Instituto Fernandes Figueira (IFF) e a Clínica Perinatal Laranjeiras (CPL) são considerados maternidades de nível terciário no atendimento a gestante e seu feto. Como desempenham um papel de referência formal e

informal para gestações de alto risco, no município do Rio de Janeiro, julgamos serem locais adequados para a realização e desenvolvimento dessa pesquisa.

Esperamos que o estudo agora proposto colabore para o aumento da segurança no aconselhamento perinatal de gestações acometidas por insuficiência placentária e alteração ao Doppler. Visamos também contribuir na avaliação de condutas que já possam estar incorporadas na prática clínica.

Objetivo geral:

- Avaliar parâmetros relacionados à predição de morbimortalidade perinatal em uma coorte de fetos e RNs prematuros com alterações de fluxo sanguíneo ao Doppler devido à insuficiência placentária grave de início precoce.

Objetivos específicos²:

- Avaliar o desempenho do SNAPPE-II como preditor de gravidade pós-natal em uma população de RN prematuros com alto-risco para asfixia, identificada ao Doppler antenatal;
- Avaliar o desempenho da estimativa de peso fetal pela fórmula de Hadlock⁸⁵ em uma população de fetos prematuros com alteração de fluxo sanguíneo ao Doppler;

² Considerando-se a opção por apresentar os resultados dessa Tese na forma de artigos, os objetivos específicos estarão estruturados na seção “Artigos Submetidos à Publicação”, separadamente, no corpo de cada artigo.

5.1 Pacientes

Ambiente de Pesquisa

O estudo foi realizado com pacientes referenciadas ao Setor de Medicina Fetal do Instituto Fernandes Figueira e à 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 do parto até a data de alta das Unidades Terapia Intensiva (UTIs) neonatais das referidas instituições, buscando-se complicações imediatas ou tardias.

População estudada

A população base é composta de gestantes e fetos que apresentaram centralização do fluxo sanguíneo ao Doppler com idade gestacional entre 24 e 33 semanas completa. A avaliação da dopplervelocimetria, ultrassonografia antenatal, parto e atendimento neonatal foram integralizados nas unidades em apreço.

A população de estudo é definida como o subgrupo da população base que inclui indivíduos cujos resultados foram observados e documentados e cujos dados serão colhidos. Além disso, a população de estudo deve se enquadrar dentro dos critérios de inclusão e exclusão adiante propostos ¹¹⁶.

³ Considerando-se a opção por apresentar os resultados dessa Tese na forma de artigos, a presente seção fornecerá um panorama geral da metodologia utilizada para construção do trabalho e acompanhamento da coorte de fetos e RNs. Detalhes metodológicos específicos estarão estruturados na seção “Artigos Submetidos à Publicação”, no corpo de cada artigo.

5.2 - Metodologia

Delineamento do estudo

Para cumprir os objetivos específicos propostos, nosso estudo foi dividido em duas etapas distintas.

Na primeira etapa do trabalho foi realizado um estudo de acurácia, que consiste na avaliação do desempenho do escore de risco SNAPPE-II na população de estudo. Essa avaliação foi realizada através da construção de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para as principais complicações neonatais adversas. Foi definido como resultados neonatais adversas além da mortalidade, o desenvolvimento de pelo menos um dos seguintes diagnósticos: Hemorragia Periventricular-Intraventricular (HPI) graus 3 ou 4; RDP estádios 3 ou 4; Leucomalácia Periventricular (LPV) e Broncodisplasia Pulmonar (BDP) durante o período de internação na UTI¹¹⁷.

Foi calculada a estatística descritiva da população com média e desvio-padrão para as variáveis contínuas e percentagens para as variáveis discretas.

A construção da curva ROC teve como objetivo estabelecer a melhor combinação de especificidade e sensibilidade do SNAPPE-II para cada variável estudada e também para todas em conjunto, com cálculo da área sob a curva. Foram calculados pontos de corte para cada variável objetivando explorar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do SNAPPE-II para cada variável.

A segunda etapa proposta é avaliar o desempenho da fórmula de estimativa de peso fetal, desenvolvida por Hadlock *et al.*, em nossa população de fetos, comparando a EPF da última ultrassonografia gestacional com o

peso ao nascimento. A referida fórmula foi escolhida por ser uma das mais frequentemente utilizadas em sistemas operacionais de aparelhos de ultrassonografia. A EPF é feita a partir da medida de quatro parâmetros antropométricos de uso comum na prática obstétrica, circunferência abdominal (CA); comprimento do fêmur (CF); circunferência cefálica (CC) e diâmetro biparietal (DBP), através da fórmula:

$$\log_{10} \text{ peso} = 1,3596 + 0,0064(\text{HC}) + 0,0424(\text{AC}) + 0,174(\text{FL}) + 0,00061(\text{BPD})(\text{AC}) - 0,00386(\text{AC})(\text{FL})$$

Todas as ultrassonografias foram realizadas em um período de até cinco dias antes do parto, limite classicamente aceitável para uma correta EPF⁸⁵.

Ainda dentro dessa etapa do estudo foi discutido o desempenho da fórmula em fetos que apresentaram CFR e fetos com crescimento adequado para idade gestacional. Foi adotado como definição de CFR o peso ao nascer menor que dois desvios padrões abaixo da média para IG¹¹⁸.

Nós assumimos que o CFR e a possível maior gravidade de alterações encontradas no estudo da dopplervelocimetria dessas gestações podem ser um fator de confundimento para o ultrassonografista.

Da mesma forma que na etapa anterior, foi calculada a estatística descritiva da população com média e desvio-padrão para as variáveis contínuas e percentagens para as variáveis discretas.

O teste de *Chi*-quadrado de Pearson foi utilizado para análise univariável de variáveis dicotômicas. Para comparar a diferença entre EPF e o peso ao nascimento foi utilizado o teste-*t* pareado. O coeficiente α de Cronbach foi

utilizado para avaliação da consistência interna. A correlação de Pearson entre os grupos foi calculada.

O estudo estatístico foi realizado, em ambas as etapas do nosso, trabalho utilizando-se o programa *SPSS statistical software, version 13.0* (SPSS, Chicago, IL, USA). Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$.

Consentimento informado

O consentimento pós-informado por escrito foi obtido de todas as gestantes participantes. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ sob o registro 037/03 (APÊNDICE I).

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 (FIGO) em 1976 e ratificada por exames ultrasonográficos realizados antes de 20 semanas de gestação ¹¹⁹.

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 da artéria umbilical acima do 95º percentil para idade gestacional ¹²⁰.

IV. Fetos com centralização de fluxo sanguíneo ao Doppler (índice de pulsatilidade da AU maior que na ACM)³⁹.

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 referentes às gestantes de fetos centralizados, dos referidos fetos e recém-nascidos selecionados segundo os critérios acima propostos. Utilizamos com este objetivo uma planilha de coleta de dados, planejada exclusivamente para este fim (APÊNDICE II), dividida nas seguintes seções:

5.2.1 - Variáveis maternas:

Idade da gestante

Data do parto;

Presença de incisura bilateral nas artérias uterinas;

Uso de corticóide antenatal para amadurecimento pulmonar do feto.

5.2.2- Variáveis fetais:

Dopplervelocimetria de artéria umbilical;

Índice de Pulsatilidade da artéria umbilical;

Ducto Venoso com fluxo normal ou alterado;

Relação S/A do Ducto Venoso;

IG no momento do diagnóstico de centralização de fluxo sangüíneo;

IG no momento do parto;

Tempo decorrido entre o diagnóstico de centralização de fluxo sangüíneo e o parto.

5.2.3 - Variáveis referentes ao parto (Obstétricas):

Presença de malformações associadas;

Presença de alguma complicação no momento do parto que possa influenciar no prognóstico neonatal, como por exemplo: dificuldade de extração ou descolamento de placenta.

5.2.4- Variáveis do recém nascido, colhidas no primeiro exame neonatal:

Vitalidade neonatal;

Sexo, se masculino, feminino ou indeterminado;

IG pelo índice de Ballard ¹²¹;

Comprimento em centímetros;

Perímetro cefálico em centímetros;

Peso em gramas;

Índice de Apgar no 1º, 5º minutos após o nascimento¹²²;

Necessidade reanimação na sala de parto, caso necessário se houve necessidade de intubação oro-traqueal;

Tipo somático, se adequado, pequeno ou grande para IG;

Gasometria da veia umbilical.

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

Presença de convulsão neonatal;

HPI identificada na ultrassonografia neonatal de acordo com o grau de gravidade;

Desenvolvimento de leucomalácia;

Necessidade de uso e número de doses de surfactante;

Necessidade de respirador;

Uso de amina;

Identificação de disfunção miocárdica pela ecocardiografia;

Gasometria de admissão na UTI neonatal;

Desenvolvimento de enterocolite;

Mortalidade durante o período de internação na UTI e caso positivo,
tempo de vida em dias;

Número de dias de internação na UTI neonatal;

Cálculo do escore de SNAPPE-II.

O cálculo do índice do SNAPPE-II foi colhido nas primeiras 12 horas após a admissão na UTI neonatal, seguindo as recomendações originais⁹⁹.

**ARTIGO SUBMETIDO E ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA
“Journal of Perinatal Medicine”⁴**

TÍTULO:

“SNAPPE -II application in newborns with very low birth weight: evaluation of adverse outcomes in severe placental dysfunction.”

⁴ Em virtude da submissão dos artigos em periódicos que adotam a língua inglesa, os mesmos encontram-se escritos em inglês.

Devido à transferência de direitos autorais, optamos por apresentar os artigos na forma dos manuscritos pertencentes aos autores, e não em sua versão final, pertencente à editora.

No Anexo I consta o *Abstract* do artigo acima citado, pronto para publicação.

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the ability of the admission Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension-II to predict adverse outcome among premature very low birth weight infants with abnormal Doppler blood flow in the uterus secondary to severe placental insufficiency of early onset.

Methods: A total of 86 neonates, weighing between 360 and 1498 g, were studied. Descriptive statistics of the population were reported. The areas under the Receiver Operating Characteristics curves for the SNAPPE-II were calculated. The calibration of the model was assessed using the technique of Hosmer-Lemeshow. Adverse outcome was defined as mortality or the development of the following diagnoses: (1) periventricular-intraventricular hemorrhage stage 3 or 4 ; (2) retinopathy of prematurity stage 3 or 4; (3) periventricular leukomalacia ; (4) bronchopulmonary dysplasia ; (5) necrotizing enterocolitis.

Results: The SNAPPE-II area under curve was 0.86 (95% CI: 0.78-0.94) for mortality and 0.76 (95% CI: 0.65-0.86) for the prediction of adverse outcomes. Analyzing each morbidity variable, the SNAPPE-II AUC varied between 0.51 for necrotizing enterocolitis and 0.72 for periventricular-intraventricular hemorrhage.

Conclusion: SNAPPE-II shows accuracy in the prediction of adverse outcome for this highly selective group of very low birth weight infants compromised by severe placental insufficiency.

Keywords: Doppler; neonatal morbidity; premature; severity score; very low birth weight.

INTRODUCTION

Several scoring systems have been developed since the early 1990s to assess neonatal outcomes [22,19]. These scores serve to predict the clinical status of newborns and to allow a comparison between performances of different neonatal intensive care units (NICUs) by physicians and researchers [13]. Recently, a second generation of newborn illness severity scores, such as the SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension-II), were validated with the purpose of making the evaluation process simpler and more reliable and reducing the numbers and the complexity of the studied variables [15, 17]. As an admission score, SNAPPE-II was designed to characterize the mortality risk within the first 12 hours in the NICU, but some late events could lead to the misinterpretation of the test, in particular for infants weighing < 1500 g (VLBW) [13, 15, 17].

Placental dysfunction has been recognized as a vascular disorder associated with intrauterine growth restriction, VLBW, prematurity and fetal cardiovascular deterioration, which may lead to acidemia, stillbirth and neonatal morbimortality [3, 6, 12, 23]. The effects of this disease on fetal blood flow are well documented by Doppler ultrasound examination of several vessels. The assessment by dopplervelocimetry of the umbilical artery (UA) for placental function evaluation, of the middle cerebral artery (MCA) for favored brain

perfusion and of the ductus venosus (DV) for cardiac effects, provides essential information about the repercussions of severe placental dysfunction [23].

The objective of the present study was to evaluate the performance of the admission SNAPPE-II score for predicting adverse outcome among premature VLBW infants with in utero abnormal Doppler blood flow secondary to severe placental insufficiency of early onset.

PATIENTS AND METHODS

Data were collected prospectively between November 2002 and November 2009 from a cohort of newborns admitted to the NICU at two Brazilian institutions in Rio de Janeiro (Clínica Perinatal Laranjeiras and Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ). The SNAPPE-II scores were calculated from data obtained during the first 12 hours following the original evaluation recommendations [17].

Pulsed-wave Doppler ultrasound studies were performed with two color Doppler systems (Voluson 730, GE Medical Systems, USA and HDI 4000, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA). A 2-5 MHz curvilinear probe was used with spatial peak temporal average intensities of <100 mW/cm² in both imaging and Doppler modes. The high pass filter was set at 100 Hz. During each examination, Doppler measurements were obtained from UA, MCA and DV by previously described methods [2, 20, 25]. The presence of brain sparing reflex (BSR) was considered when the MCA Doppler pulsatility index (PI) reached more than 2 standard deviations (SD) below the gestational age mean. All patients had their last examination within 24 hours prior to the delivery.

The indications for delivery were left to the discretion of the attending obstetrician, with no direct participation of the researchers. These indications included the evaluation of several parameters such as maternal disease (severe pre-eclampsia/HELLP syndrome) and fetal well-being deterioration evaluated by venous Doppler indices, cardiotocography and fetal biophysical profile. All fetuses were delivered by cesarean section.

Inclusion criteria were VLBW newborns with a gestational age between 24 and 33 completed weeks, with premature birth due to severe placental dysfunction identified by Doppler abnormalities in fetal vessels.

Exclusion criteria were neonates that died or that were discharged from the NICU less than 24 hours after admission; late admissions (> 12 hours from birth); multiple pregnancy; and congenital malformation.

Adverse outcome was considered as mortality or development of severe morbidity during the length of stay in the NICU. Severe postnatal morbidity was defined as the presence of one or more of the following diagnoses: (1) periventricular-intraventricular hemorrhage (PIH) grade 3 or 4; (2) retinopathy of prematurity (ROP) stage 3 or 4; (3) periventricular leukomalacia (PVL); (4) bronchopulmonary dysplasia-need for oxygen at 36 weeks of corrected gestational age (BPD); (5) necrotizing enterocolitis (NE) [24].

The study was approved by the local ethics committee, and all the women provided their informed consent to participate.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of the population with the median and range for continuous variables and percentages for discrete variables were calculated.

Receiver Operating Characteristics (ROC) curves plotting the sensitivity on the y-axis against false-positives (1 – specificity values) on the x-axis for all cutoff values were developed. Each cutoff value was established according to the best combination between the sensitivity and specificity of the SNAPPE-II for mortality and postnatal morbidities. The areas under the ROC curves (AUC) for the SNAPPE-II were calculated for the comparison between this score and the adverse outcome variables. AUCs were also considered for GA and birth weight (BW). These variables have a well documented association with poor perinatal outcome in fetuses with a high risk for asphyxia [3, 4, 5, 14]. In order to assess the applicability of the SNAPPE II in this specific population, an adjustment was made using logistic regression model of mortality and other morbidities used in this study (responses variables) on the SNAPPE II (explanatory variable). The calibration of the model, or the extent to which a model predicts an outcome, was measured by comparing the mortality and morbidities observed with that expected, using the Hosmer Lemeshow Test of Goodness of Fit. All calculations were carried out with SPSS Statistical Software, version 10.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 86 fetuses and newborns that fulfilled the research criteria were included in the study. Adverse outcomes during NICU stay occurred in 49 subjects (57%), including 18 (20.9%) deaths, 11 (12.8%) PIH grade 3 or 4, 21

(24.4%) ROP grade 3 or 4, 20 (23.3%) BPD and 8 (9.3%) NE. No case of periventricular leukomalacia was reported.

Table 1 shows the basic characteristics of the neonates.

Figure 1 displays the ROC curve comparing the ability of SNAPPE-II, GA and BW to identify mortality and all adverse outcomes. The SNAPPE-II AUC was 0.86 (95% CI: 0.78-0.94), while 0.18 and 0.05 were the AUCs for GA and BW, respectively, in the evaluation of mortality. In the prediction of adverse outcomes, SNAPPE-II AUC was 0.76 (95% CI: 0.65-0.86), while 0.20 for GA and 0.18 for BW.

Figure 2 shows the performance of SNAPPE-II in the identification of each morbidity variable. The SNAPPE-II AUC was 0.72 (95% CI: 0.56-0.88) for PIH; 0.70 (95% CI: 0.56-0.83) for ROP; 0.70 (95% CI: 0.57-0.82) for BPD and 0.51 (95% CI: 0.28-0.75) for NE.

The median scores for infants with adverse outcomes versus without adverse outcomes are described in table 2. The cut-offs used for each variable to explore sensitivity, specificity, PPV and NPV are described in table 3.

The tested calibration, estimated by Hosmer Lemeshow Test was considered satisfactory for the mortality ($p = 0,369$), BPD ($p= 0,164$), ROP ($p=0,429$) and PIH ($p=0,642$) .

DISCUSSION

Neonatal outcome is a frequent serious concern for perinatal physicians. Parents ask about prognosis when they have a high risk pregnancy or a

preterm infant, and comprehensive knowledge about these issues is crucial for medical decisions about therapeutic options. Several times, information about pregnancy-related problems is not sufficient for an accurate neonatal prognosis, and the use of obstetric and neonatal variables together can improve the accuracy of this type of information.

The population assessed in the present study differs from those used for other SNAPPE-II studies because it was composed strictly of fetuses with a very high risk for asphyxia, as identified by Doppler abnormalities [10, 11]. All fetuses presented with BSR, and the majority of them had UA absent or reversed blood flow and DV alterations. These findings are typical of progressive and severe early-onset placental dysfunction, and they provide important information to aid in the clinical decisions regarding the timing of the delivery [3, 5, 21, 23]. Nevertheless, the prevention of stillbirth through premature iatrogenic delivery is not an indicator of a successful result during the stay in the NICU. The search for new afterbirth parameters to predict adverse outcome in newborns compromised by severe placental insufficiency is therefore justified.

Unlike other scoring systems, the SNAPPE-II incorporates independent nonphysiologic information in its calculation [26]. Birth weight, small for gestational age (SGA) status and Apgar score at 5 minutes are present in the SNAPPE-II measurement because they are well known perinatal risk factors[16,19]. The inclusion of these parameters makes this score appropriate for the evaluation of a high risk population and explains its better performance

in ROC analysis for the prediction of adverse outcomes when compared with other traditional variables such as GA and BW.

ROC analysis provides a measure of the accuracy of a test. By convention, a useful clinical test has an area under the curve greater than 0.5. The greater the area under the curve, the better the screening test. An AUC with values between 0.5 and 0.7 indicates moderate accuracy, and values greater than 0.7 indicate high accuracy. Many tests used in clinical practice fall within these intervals, as in the present study [1,9]. The SNAPPE-II score was able to predict mortality and all adverse outcomes (AUC > 0.7) and proved to be efficient enough to predict severe complications, such as PIH, ROP and BPD during the stay period in the NICU (AUC between 0.5-0.7). Although the SNAPPE-II ROC analysis was not able to predict the development of NE (AUC of 0.51 with 95% CI: 0.28-0.75), there was no impact on the overall prediction of adverse outcomes, because in the present sample, NE was always associated with other complications or death.

The findings of our study are in conformity with a large recent publication that included 1467 infants born before the 28th week of gestational age in 14 institutions. This study concluded that SNAPPE-II was accurate enough to predict death in their population, with a prediction close to 30% [8]. The same group, in another study, considers that babies are not equivalent in their vulnerability to adversities, despite their similar gestational age [7]. This statement makes clear the necessity for new research focusing on specific populations, like in the present study, because the characteristics of prematurity certainly differ from the majority of larger series.

Our study shows that SNAPPE II score had a good performance as a predictor of mortality and other severe outcomes in a highly selective sample of preterm infants due to severe placental insufficiency identified by Doppler abnormalities, but we need to point out the weakness of this study: a small sample size and large gestational age range. Another point needed to be considered is a high incidence of mortality and morbidity justified by a cohort of patients with high risk for developing adverse outcomes.

In conclusion, the SNAPPE-II score shows good accuracy for the prediction of adverse outcome during the length of stay in NICU of VLBW premature infants due to severe placental insufficiency identified by Doppler abnormalities. The application of SNAPPE-II to a highly selective sample had the purpose of verifying whether the test was adequate for the evaluation of newborns with this specific clinical condition, to provide neonatologists with reliable information. We are aware that such information should not be used in a serial manner or be incorporated into a decision-making algorithm. Others studies with large patient populations and different methodology are necessary before this test can be used as a guide in clinical practice.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was support in part by FAPERJ.

REFERENCES

1- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007;96:644-7.

2- 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.

3- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109:253-61

4- Baschat AA, Gembuch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harmann, CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 407-13.

5- Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth- restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2004; 23 : 111-8.

6- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:119-25

7- Dammann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban KC, O'Shea TM, et al. ELGAN Study Investigators. SNAP-II and SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: the ELGAN study. *Neonatology.* 2010;97:71-82.

8- Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN, et al.; ELGAN Study Investigators. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124:e1001-6.

9- Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29:1043-51.

10- Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A, Aguiar WW, Silveira RC, Procianoy RS. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica*. 2009;223:177-82.

11- Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi Fet al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:419-22.

12- 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.

13- Lim L, Rozycki HJ. Postnatal SNAP-II scores in neonatal intensive care unit patients: relationship to sepsis, necrotizing enterocolitis, and death. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:415-19.

14- Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Carvalho PR, Lopes LM, Ville Y. Predicting adverse neonatal outcome in severe fetal compromise: a pivotal role for estimated fetal weight Z scores. *Prenat Diagn* 2007; 27:1129-32.

15- Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; UK Neonatal Staffing Collaborative Group. CRIB-II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;361:1789–91.

16- Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, Rapoport I, Dhanireddy R, El-Mohandes AA, Harkavy K, Subramanian KN. A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000; 105:1051-7.

17- Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92–100.

18- Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993; 91:617-23

19- Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993;91:969-75.

20- Rizzo G, Capponi 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 Gynecol*. 1996;7:401-10.

21- 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;25:573-9.

22- The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-98.

23- Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:160-7.

24- Vermont Oxford Network Database. Release 14.0, 2009. Manual of Operations for Infants Born in 2010, 50-91.

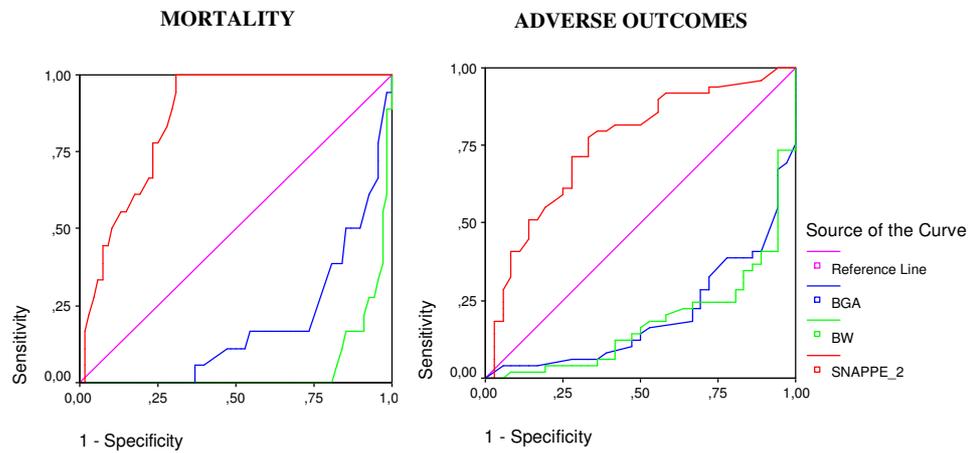
25- Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:471-5.

26- Zupancic JA, Richardson DK, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Escobar GJ; Vermont Oxford Network SNAP Pilot Project Participants. Revalidation of the Score for Neonatal Acute Physiology in the Vermont Oxford Network. *Pediatrics*. 2007;119:156-63.

Table 1 – Characteristics of the studied sample (median and range or percentage)	
Birth weight (g)	772 (360-1498)
Gestational age (weeks)	28.0 (24 – 33)
Birth weight < 3 rd percentile	55 (63.9%)
Male gender	48 (55.8%)
Apgar score < 7 at 5 min	9 (10.5%)
Antenatal betametasona	80 (93.0%)
Use of surfactant	60 (72.1%)
Mechanical ventilation	56 (67.4%)
Doppler UA - AREDV	58 (68.6%)
Doppler DV – abnormal S/A	32 (38.8%)
Doppler DV - RAV	7 (8.3%)
SNAPPE-II	32 (0-96)
Length of stay in NICU (days)	63 (2-349)

Number (%), median (range). UA – umbilical artery, AREDV – absent and reversed end diastolic velocity, RAV – reversed a-wave.

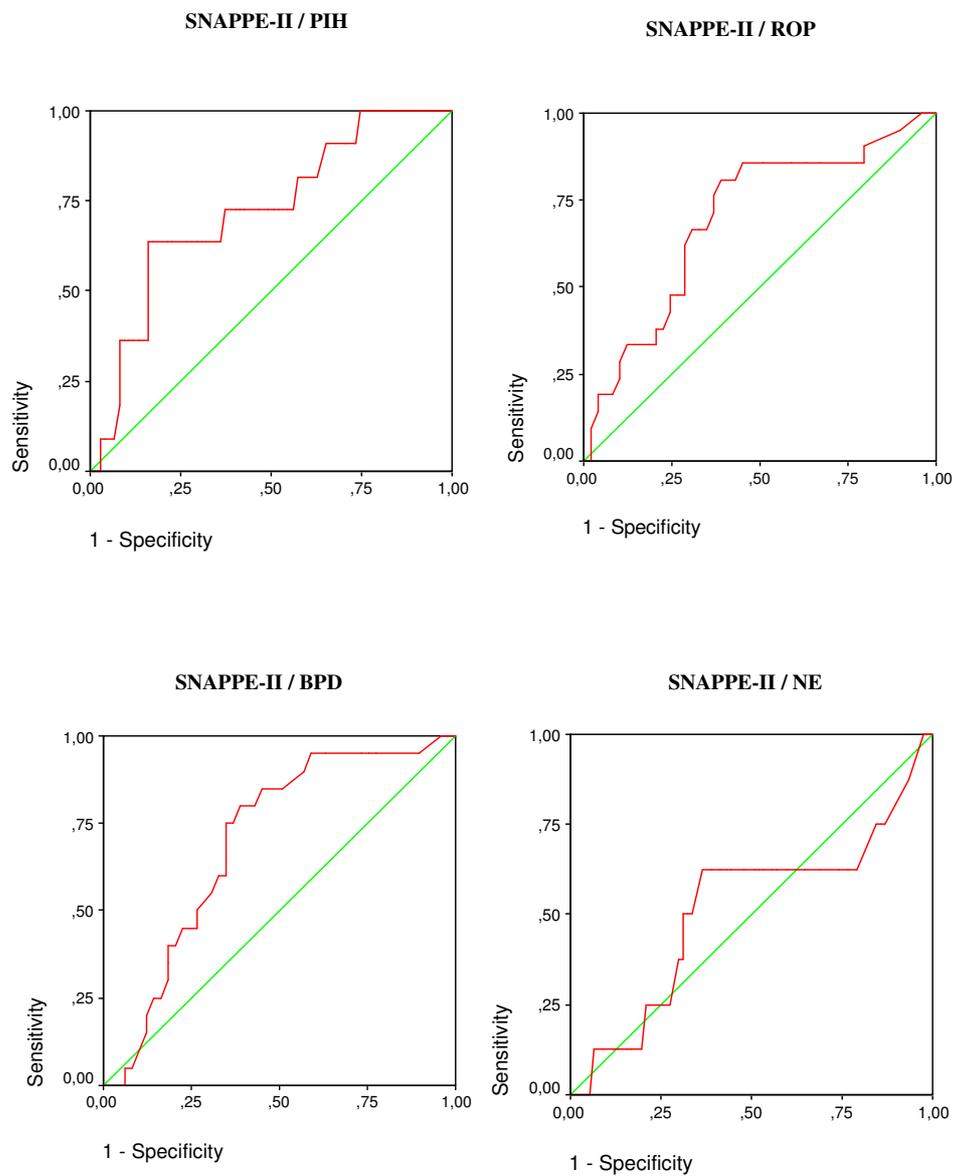
Figure 1



SNAPPE-II - Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension-II, BGA – birth gestational age, BW – birth weight.

Figure 1- Receiver Operating Characteristics curves illustrating the ability of SNAPPE-II, Gestational Age and Birth Weight to predict mortality and total adverse outcome.

Figure 2



SNAPPE-II - Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension-
 II, PIH- periventricular-intraventricular hemorrhage, ROP- retinopathy of
 prematurity, BPD-broncopulmonary dysplasia, NE- necrotizing enterocolitis.
 Figure 2- Receiver Operating Characteristics curves illustrating the ability of
 SNAPPE-II to predict morbidities, represented by the red lines. The green lines
 represent the references lines.

Table 2. Median and range of SNAPPE II score for patients with and without adverse outcomes

outcome	With adverse outcome	Without adverse
	Median – range	Median – range
Mortality	59 (36-90)	25 (0-96)
BPD	34 (5-74)	20 (0-96)
PIH	41 (15-74)	24 (0-96)
ROP	34 (5-78)	20 (0-96)

Table 3. Cut-offs of SNAPPE II score, sensitivity specificity, PPV and NPV used of each variable

	Cut-offs	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Mortality	42	83,3	72,1	44,1	94,2
BPD	28	75,1	65,3	46,9	86,5
PIH	39	72,7	62,7	22,2	94,0
ROP	25	81,0	61,2	47,2	88,2

PPV – Positive predictive value

NPV – Negative predictive value

Contributors List:

Dr P R N Carvalho conceived the idea for the paper, performed the statistical analysis and prepared the first draft of the manuscript.

Dr M E L Moreira designed the study and supervised the collection data during NICU length of stay.

Drs R A M Sá and L M Lopes participated in the development of the protocol, data analysis and drafting of the manuscript.

All of the authors contributed to the revising of the manuscript for intellectual content and gave their final approval of the version submitted for publication.

ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA:

“The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine”

TITLE: Evaluation of Hadlock’s formula in premature fetuses with severe Doppler abnormalities

Authors:

Nassar Carvalho PR, Moreira Sa R, Gomes Jr SC, Lopes LM, Moreira ME

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the performance of Hadlock's formula for predicting birth weight in a population of premature fetuses with abnormal Doppler blood flow secondary to early onset severe placental insufficiency.

Methods: Data were collected from a cohort of mothers and fetuses who were born in two Brazilian institutions. Inclusion criteria for the fetuses were 24 and 33 weeks of completed gestation and the presence of the brain sparing reflex (BSR) with Doppler umbilical artery abnormalities. Paired *t*-test was used to evaluate the mean percentage error (MPE). The Cronbach's α test was used to measure the reliability.

Results: A total of 100 fetuses and newborns fulfilled the research criteria; 65 (65%) of the fetuses showed an absent UA or reversed end-diastolic velocity, and 38% showed ductus venosus abnormalities. The analysis of the MPE revealed a satisfactory performance of the estimation of fetal weight (EFW) for the entire cohort ($14.2 \pm 9.1\%$).

Conclusion: The EFW represents a cornerstone in the management of the interruption of pregnancies with severe early-onset placental dysfunction. Our data illustrates that Hadlock's formula was accurate for the prediction of birth weight in a group of fetuses with severe Doppler abnormalities.

Keywords: Fetal weight, dopplervelocimetry, intrauterine growth restriction, prematurity, placental insufficiency, brain sparing reflex, ductus venosus.

INTRODUCTION

Placental dysfunction is recognized as a vascular disorder associated with intrauterine growth restriction (IUGR), prematurity and fetal cardiovascular deterioration, and it may lead to acidemia, stillbirth and neonatal morbimortality [1, 2, 3]. The decision of timing delivery before 34 weeks in preterm fetuses with umbilical artery (UA) Doppler abnormalities remains a controversial topic in obstetrics [4]. This choice is typically based on several factors, including, the biophysical profile, cardiotocography, venous Doppler abnormalities and ultrasound estimation of fetal weight (EFW) [5,6].

The first attempt to predict fetal weight using ultrasound measurements was conducted in 1964 [7]. Since that time, many researchers have made efforts to improve the accuracy of ultrasound weight prediction. Formulae were developed by combining reproducible measurements of fetal structures, such as biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC) and femur length (FL) [8-12].

Although the accuracy of existing formulae is considered acceptable in most clinical situations, some authors have criticized the use of some formulae in special conditions, including cases of severe IUGR caused by placental dysfunction. This led to the development of specific calculations for smaller sized fetuses [13-16]. However, because the majority of ultrasound software systems currently employ traditional formula techniques, such as the Hadlock formula [8], it is essential to test the usefulness of these formulae in estimating fetal weight in a population with a very high risk for IUGR.

This study had two aims. First, the performance of the Hadlock formula for predicting birth weight in a population of premature fetuses with abnormal Doppler blood flow secondary to severe placental insufficiency of early onset was evaluated. In addition, the performance of the same formula was assessed in two different groups, by discriminating the IURG group fetuses and comparing them to the fetuses with normal growth,. We assumed that IUGR and Doppler abnormalities can function as important confounding factors to the examiner in the EFW.

METHODS

Data were collected from a cohort of mothers as well as fetuses who were born in 2 Brazilian institutions (Clínica Perinatal Laranjeiras and Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ) between November 2002 and November 2010.

Inclusion criteria were the following: fetuses with a gestational age between 24 and 33 completed weeks determined by last menstrual period and a sonographic examination prior to 20 weeks of gestation; UA Doppler PI values greater than 2 standard deviations (SDs) above the gestational mean values; and the presence of the brain sparing reflex (BSR). Exclusion criteria were multiple pregnancies and the presence of a congenital malformation.

Ultrasound and pulsed-wave Doppler assessments were performed with three different machines (Voluson 730, GE Medical Systems, USA; HDI 4000, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA; Accuvix XQ, Medison CO., Korea). All ultrasound examinations were performed by physicians with at least two years of training in obstetric ultrasound.

EFW was calculated using the formula described by Hadlock *et al.*; this formula includes four anthropometric parameters and is commonly used in clinical practice ($\log_{10} \text{ peso} = 1.3596 + 0.0064(\text{HC}) + 0.0424(\text{AC}) + 0.174(\text{FL}) + 0.00061(\text{BPD})(\text{AC}) - 0.00386(\text{AC})(\text{FL})$) [8]. The measurement of BPD, CA and FL were based on previously described methodologies (10,17,18). The HC was measured on the same plane of BPD, along the external table. The amniotic fluid index (AFI) was used to estimate amniotic fluid volume and was categorized as a dichotomous variable according normal or abnormal values (19). Fetal growth restriction was defined as a birth weight less than 2 SDs below the mean birth weight for gestational age (20).

For Doppler assessment, a 2-5 MHz curvilinear probe was used with spatial peak temporal average intensities of $<100 \text{ mW/cm}^2$ in both imaging and Doppler modes. The high pass filter was set to 100 Hz. During each examination, Doppler measurements were obtained from the UA, the middle cerebral artery (MCA) and the ductus venosus (DV) using previously described methods [21-23]. The presence of the BSR was considered when the MCA Doppler pulsatility index (PI) reached more than 2 SDs below the gestational age mean [22]. The ductus venosus ratio between systole ventricular and atrial contraction (DV-S/A) was considered to be abnormal when values exceeded 3.6, according to the local curve. (24)

The last Doppler examination was conducted in all patients within 24 hours prior to delivery. The last ultrasound weight estimation was performed no more than 5 days before delivery in each patient.

Descriptive statistics of the population, including the median and range for continuous variables and the percentages for discrete variables, were calculated. Pearson *chi*-square tests were employed to perform univariate analyses of dichotomous variables. The mean percentage error (MPE) was compared to 0 using paired *t*-tests. The percent error in the EFW was calculated using the following formula: Percent error = $(BW - EFW) \times 100 / EFW$. The Cronbach's α test was used to measure the internal consistency, or reliability, of the measurements. Pearson's correlations were also calculated. Statistical significance was defined as *P*-values < 0.05. All statistical analyses were conducted using SPSS Statistical Software, version 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

The study was approved by the local ethics committee.

RESULTS

A total of 110 pregnancies were recruited through a longitudinal observation cohort during the study period. Of these, 100 fetuses and newborns fulfilled the research criteria and were included in the present study. All fetuses were born by Cesarean section, except stillborns, who were born vaginally. To better analyze the results the cohort was divided into two groups: fetuses with normal growth (42%) and those with restricted growth (58%).

Table 1 shows the basic study population characteristics at the time of the birth.

TABLE1

Pearson *chi*-square univariate analyses were performed to compare the presence or absence of IUGR with the following measures: 1) AFI; 2) UA absent or reversed end-diastolic velocity (UA-AREDV); and 3) DV- abnormal S/A. A statistically significant difference between groups was observed for the AFI (P -value < 0.001), with the IUGR group showing a higher frequency of oligohydramnios. Abnormalities in Doppler measurements (UA-AREDV and DV-abnormal S/A). were also more common in the IUGR fetuses, with a P -value = 0.002 for both studied variables.

An analysis comparing EFW with birth weight illustrated that the mean absolute percent error for the entire cohort was $14.2 \pm 9.1\%$ at our institutions. This overestimation did not differ significantly from zero ($P = 0.121$, paired t -test). The mean absolute error was $22.8 \pm 15.5\%$ for fetuses who had normal growth and $8.0 \pm 10.9\%$ for growth restricted fetuses. The consistent overestimation observed in the normal growth and growth restricted groups still did not differ significantly from zero with P -values of 0.150 and 0.467, respectively. In Table 2, the standard errors, confidence intervals (CI) of differences and the correlations between groups are illustrated.

TABLE 2

Figure 1 illustrates the distribution of BWs and EFWs, in grams. Results are grouped by the fetuses with the presence or absence of IUGR.

FIGURE 1

To investigate a potential source of error, we divided the cohort according to gestational age. We observed an asymmetric distribution of EFWs compared with birth weights in the group of fetuses whose gestational age was less than 28 weeks. There was agreement among fetuses that were born at greater than 28 weeks gestation, with a Cronbach's α test of 0.951. This fact is exposed graphically in Figure 2.

FIGURE 2

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study in Latin America that evaluates the use Hadlock's formula in a highly selective sample of fetuses who were premature because of severe placental insufficiency.

In the calculations of error within a normal distribution, a characteristic of an unbiased estimator is a measure that is as close to zero as possible with constant variability. Our study indicates that there were no statistically significant differences in EFW among fetuses with and without IUGR. However, less MPE in the IUGR group was detected. This is in accordance with two previous studies that demonstrated the consistency of the same formula for predicting birth weight among small for gestational age and very low birth weights fetuses (25,26).

In contrast to other recent studies, our sample was not comprised exclusively of fetuses with IUGR, but with severe Doppler abnormalities (27). These two groups of fetuses share the same pathophysiological mechanism and iatrogenic delivery, based in Doppler findings, is many times employed to preserve the perinatal viability. This avoids the development of IUGR, which

typically develops if gestation is allowed to continue. In the present study, all fetuses had BSRs, 65% of fetuses had Doppler UA-AREDV and 38% of fetuses had DV alterations. We expected that these severe changes may influence the EFW measurements by the examiner, once the estimation of a weightless fetus could represent an increased theoretical risk in case of non-intervention and consequent stillbirth. Thus, the severity of Doppler changes could function as a confounding factor for the examiner. This was not confirmed by our data. In contrast, a discrete non-statistically significant increase in agreement rate was observed in the EFW of the IUGR group, which was the group with the most severe Doppler abnormalities.

The amniotic fluid volume estimation did not play a significant role in our study. Furthermore, the statistically significant presence of oligohydramnios in the IUGR group did not affect the accuracy of the EFW in both groups. This finding is consistent with results from others studies (28,29). We also think that the ultrasound-to-delivery interval did not have a significant influence in the present study because all evaluations were conducted less than 5 days before delivery. This is less than the traditional limit of a 7 day ultrasound-to-delivery interval.

A systematic review of ultrasound EFW shows that the operator's experience and equipment quality are considered to be of considerable importance for the accurate prediction of fetal weight. In contrast, according to the same review, maternal body mass index apparently does not have a significant influence on this type of prediction (30). These parameters were not considered in the present study, which may represent a study limitation.

In conclusion, the EFW represents a cornerstone in the management of pregnancies with severe early-onset placental dysfunction and a high risk of perinatal death (1,31). Our data illustrates that Hadlock's formula (8) provides adequate accuracy for birth weight prediction in a group of fetuses with severe Doppler changes, and it can be used to assess these pregnancies in clinical practice.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was support in part by FAPERJ.

REFERENCES

1- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 253-261

2- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:119-125

3- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:564-570.

4- Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Evidence-based approach to umbilical artery Doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: an update. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53: 869-878.

5- Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 160-167.

6- Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 39-43.

7- Willocks J, Donald I, Duggan TC, Day N. Foetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964; 71: 11-20.

8- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements -a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 333-337.

9- Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984 Feb; 150: 535-540.

10- Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975; 82: 689-697.

11- Sabbagha RE, Minogue J, Tamura RK, Hungerford SA. Estimation of birth weight by use of ultrasonographic formulas targeted to large-, appropriate-,

and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160:854-860.

12- Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142: 47-54.

13- Mielke G, Pietsch-Breitfeld B, Salinas R, Risse T, Marzusch K. A new formula for prenatal ultrasonographic weight estimation in extremely preterm fetuses. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40: 84-88.

14- Scott F, Beeby P, Abbott J, Edelman D, Boogert A. New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas. *J Ultrasound Med.* 1996; 15: 669-672.

15- Thurnau GR, Tamura RK, Sabbagha R, Depp OR 3rd, Dyer A, Larkin R, Lee T, Laughlin C. A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetuses less than thirty-four weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 557-561.

16- Weiner CP, Sabbagha RE, Vaisrub N, Socol ML. Ultrasonic fetal weight prediction: role of head circumference and femur length. *Obstet Gynecol.* 1985; 65: 812-817.

17- Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J Ultrasound Med.* 1982; 1: 145-150.

18- O'Brien GD, Queenan JT, Campbell S. Assessment of gestational age in the second trimester by real-time ultrasound measurement of the femur length. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 540-545.

19- Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med.* 1987; 32:540-542.

20- Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003; 111(6 Pt 1):1253-1261.

21-Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18:165-172.

22- Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 471-475.

23- Rizzo G, Capponi 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 Gynecol.* 1996; 7: 401-410.

24- Sá RAM, Chaves Netto H, Amim Jr J, Bornia RB, Silva NR, Cunha AA. Ductus venosus velocimetry in normal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 28.

25- Blumenfeld YJ, Lee HC, Pullen KM, Wong AE, Pettit K, Taslimi MM. Ultrasound estimation of fetal weight in small for gestational age pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23:790-793.

26- Jouannic JM, Grangé G, Goffinet F, Benachi A, Carbrol D. Validity of sonographic formulas for estimating fetal weight below 1,250 g: a series of 119 cases. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 254-258.

27- Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, Kingdom J. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35: 442-448.

28- Scott F, Beeby P, Abbott J. Accuracy of estimated fetal weight below 1,000 g. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996; 36:129-132.

29- Meyer WJ, Font GE, Gauthier DW, Myles TD, Bieniarz A, Rodriguez A. Effect of amniotic fluid volume on ultrasonic fetal weight estimation. *J Ultrasound Med.* 1995;14:193-197.

30- Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 80-89

31- Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Carvalho PR, Lopes LM, Ville Y. Predicting adverse neonatal outcome in severe fetal compromise: a pivotal role for estimated fetal weight Z scores. *Prenat Diagn* 2007; 27:1129-32.

Table 1 – Characteristics of the studied sample (median and range or percentage)	
Maternal Age (years)	30 (17-45)
Birth weight (g)	782 (315-1670)
Gestational age (weeks ⁺ days)	28 ⁺ 2 (24 ⁺ 2 -33 ⁺ 0)
Birth weight < 2 SD	58 (58%)
Male gender	53 (53%)
Abnormal AFI	56 (56%)
Doppler UA - AREDV	65 (65%)
Doppler DV – abnormal S/A	38 (38%)
Doppler DV - RAV	9 (9%)
Stillborns	5 (5%)

Number (%), median (range).SD- standard deviations, AFI- amniotic fluid index, UA – umbilical artery, AREDV – absent and reversed end diastolic velocity, DV- ductus venosus, S/A -systole ventricular and atrial contraction ratio, RAV – reversed a-wave.

	Mean (SEM)	95% CID	<i>P-value</i>	Correlation
EFW/ Total BW	14.2 ($\pm 9.1\%$)	-3.8/32.3	0.121	0,963
EFW/ BW > 2 SD	22.8 ($\pm 15.5\%$)	-8.6/54.2	0.150	0,945
EFW/ BW < 2 SD	8.0 ($\pm 10.9\%$)	-13.9/30.0	0.467	0,962

Table 2. BW – birth weight, EFW – estimated fetal weight, SD – standard deviations from the mean for gestational age, SEM – standard error of the mean, CID – confidence interval of the difference

Figure1

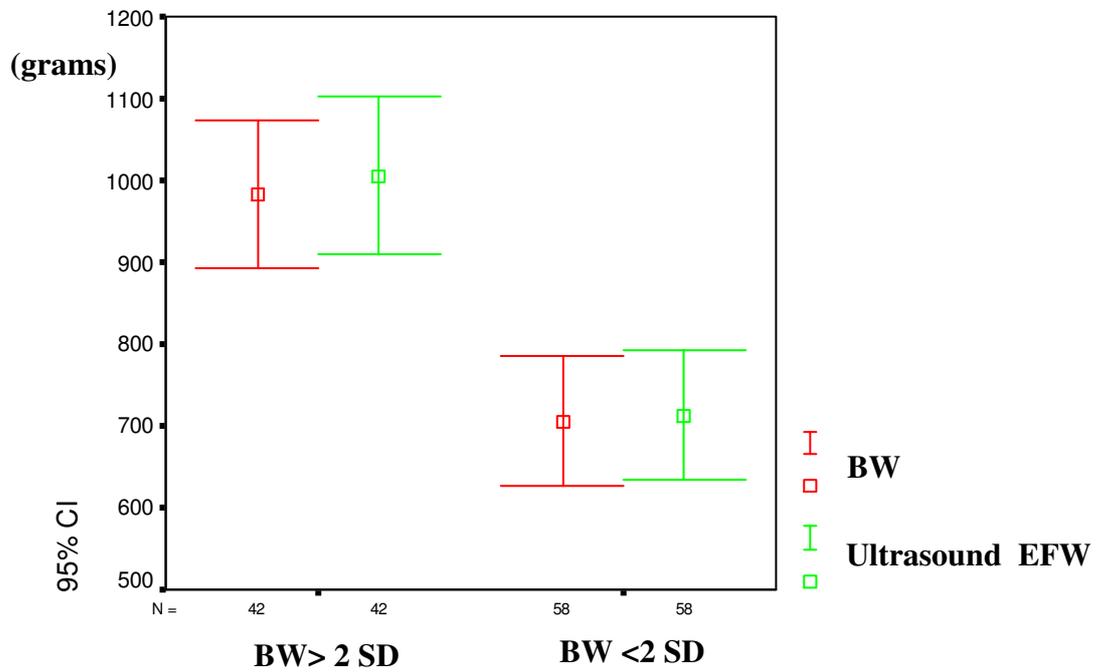


Figure 1- BW – birth weight, EFW – estimated fetal weight, 2 SD – 2 standard deviations from the mean for gestational age, N- absolute number, CI – confidence interval

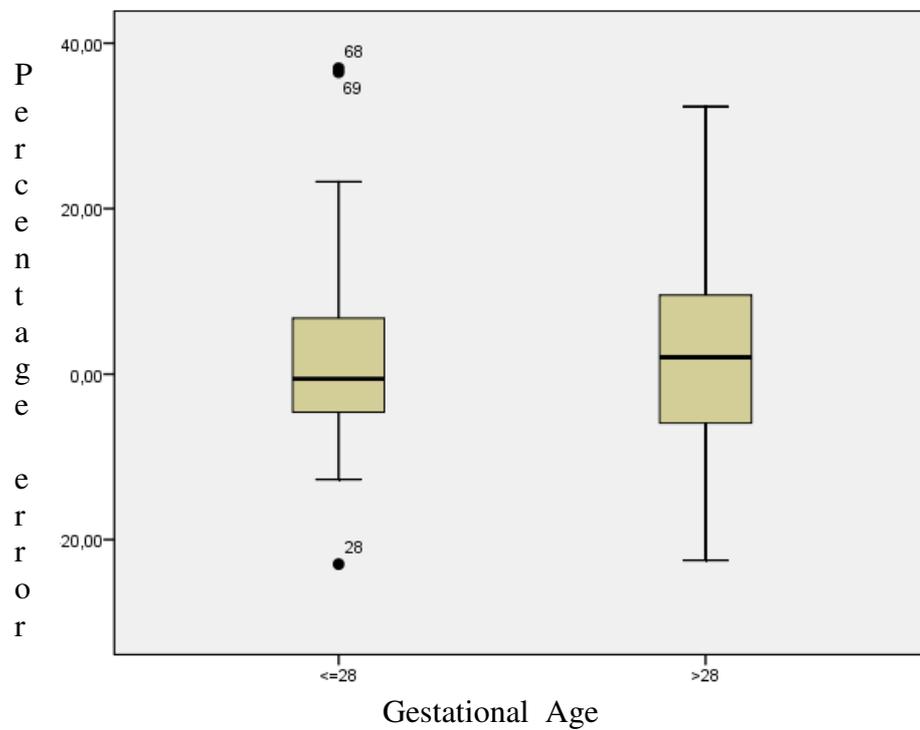
Figure 2

Figure 2- Boxplot graphic distribution of the percentage error, in comparison to birth weight, divided into two groups according gestational age.

Como visto nas seções introdutórias, essa Tese focaliza questões de grande relevância na área de perinatologia. A prevalência relativamente frequente de fetos com alterações ao Doppler associado à insuficiência placentária grave de início precoce conduz, em muitos casos, a necessidade do parto prematuro medicamente indicado com a finalidade de se evitar a natimortalidade. Nossa população distingue-se de outras da literatura por ser exclusivamente constituída por gestações únicas com término entre 24 e 33 semanas de IG^{52,59,64}.

Para melhor avaliação da contribuição que essa Tese oferece para literatura obstétrica e neonatal voltamos à justificativa do documento e aos objetivos propostos. Duas vertentes distintas de pesquisa foram traçadas para preencher lacunas do conhecimento relacionadas às gestações de alto-risco fetal.

Uma das grandes questões que envolvem o parto prematuro é a predição de morbimortalidade neonatal, importante tanto no que diz respeito à avaliação do grau de complexidade clínica do RN quanto ao aconselhamento familiar em geral. Na primeira parte do nosso estudo avaliamos a escala do SNAPPE-II, amplamente utilizada para mensuração de risco à admissão de RN em UTIs neonatais. Nossos resultados demonstraram uma boa acurácia do SNAPPE-II em uma população de RN de muito baixo peso e de alto risco para asfixia, identificado no período pré-natal à dopplervelocimetria. Isso encoraja

pesquisas adicionais com esse direcionamento, particularmente considerando amostras mais abrangentes.

A EPF constitui um verdadeiro divisor de águas para obstetras e neonatologistas, no que diz respeito ao correto planejamento da interrupção de gestações prematuras com alteração de fluxo grave ao Doppler ^{79,80,115}. A segunda vertente do estudo aborda o uso da fórmula de cálculo de peso fetal de Hadlock *et al.* ⁸⁵. Apesar de amplamente utilizada na prática clínica não identificamos outros estudos na literatura que aborde seu uso exclusivamente em uma população de fetos com a característica da nossa, ou seja, com alterações graves à dopplervelocimetria. Não encontramos, após análise do erro médio absoluto, diferença estatisticamente significativa da EPF e do peso ao nascer entre o grupo de fetos com CIUR e os de crescimento normal, o mesmo acontecendo quando avaliamos a gravidade de alterações ao Doppler.

Sob o ponto de vista científico, o diálogo com a literatura e o ineditismo dos achados supracitados reforça a necessidade de estudos adicionais das questões ora levantadas. Encaramos, dessa forma, os dois artigos apresentados no corpo dessa Tese como parte de uma linha de pesquisa em avaliação biofísica de gestações acometidas por insuficiência placentária grave que não se findará com a conclusão do nosso doutoramento.

- 1) Montenegro CAB, Rezende Filho J. Crescimento intra-uterino restrito. In: Rezende Obstetrícia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.479- 484.
- 2) Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 (1):31-8
- 3) Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1989; 161(4): 1055-60.
- 4) Kiserud T, Eik-Nes SH, Blass HG, Hellevik LR. Foramen ovale : an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. Ultrasound. Obstet. Gynecol 1992; 2 (6): 389-96.
- 5) Kiserud T, Eik-Nes SH, Blass HG, Hellevik LR, Simenseen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in seriously growth-retarded fetus. Ultrasound Obstet. Gynecol 1994; 4(2):109-14.
- 6) Kiserud T, Rasmussen S, Skultad S. Blood flow and degree of shunting, through the ductus venosus in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1 Pt 1):147-53.
- 7) Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to brain and heart in fetal lambs. Am J Physiol 1979; 237(6):H724-9.
- 8) Sá RAM, Lopes LM, Chaves Netto H, Barreto MJV, Cabral ACV. Dopplerfluxometria do Ducto Venoso - Relação com a Gasometria em Fetos

Prematuros com Centralização de Fluxo Sangüínea. RBGO 2003; 25 (4): 261-68.

9) 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* 1993; 168 (n.1 pt. 1):43-50.

10) Liston R, Sawchuck D, Young D, editors. SOGC 2007; Clinical Practice Guideline Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline, n 197.

11) Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Evidence-based approach to umbilical artery Doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: an update. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53 (4):869-78.

12) Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120 (6): 817–24.

13) Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150 (3): 245–9.

14) Manning FA. Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38 (1): 26–44.

15) Baschat AA, Nyberg DA, Abuhamad A, Ville Y. Ultrasound assessment of abnormal fetal growth. *Semin Perinatol* 2004; 28 (1): 3-22.

16) Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DIK, Shankaran S, Doovan EF, Ehrenkranz RA, et al. 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* 1995; 173 (5): 1423-28.

17) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Preterm birth. In: *Williams Obstetrics*, United States of America: McGraw-Hill; 2010. p. 804-831.

18) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196 (2):147.e1-8.

19) Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005; 331 (7525):1113-7.

20) Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23(6):741-9.

21) Carvalho, PRNC. Análise do ducto Venoso em Fetos com Centralização de Fluxo Sangüíneo: Avaliação de Repercussões Perinatais. Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher – Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, 2005.

22) Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):858-68.

23) Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn*. 2004 30;24 (13):1049-59.

24) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Fetal Growth and Development. In: Williams Obstetrics, United States of America: McGraw-Hill; 2010. p. 78-106.

25) Rudolph CD, Meyers RL, Paulick RP, Rudolph AM. Effects of ductus venosus obstruction on liver and regional blood flows in the fetal lamb. *Pediatr Res.* 1991;29(4 Pt 1):347-52.

26) Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus - a Doppler study. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18(1):33-7.

27) 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.* 2004; 24(6):599-605.

28) Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schroder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (5): 943-49.

29) Montenegro CAB, Rezende Filho J, Cotta-Pereira G. O Desenvolvimento In: Rezende Obstetrícia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.50- 61.

30) Kiserud T, Chedid G, Rasmussen S. Foramen ovale changes in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(2):141-6.

31) Fineman JR, Clyman RI. Fetal cardiovascular physiology. In: Creasy RK, Resnik R. Maternal fetal medicine. 5. ed., Philadelphia: Saunders; 2009. p.159-170.

32) Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6 (10):1367-77.

33) Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4): 876-82.

34) Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2000 Oct;19(10):661-5.

35) Sá RAM, Chaves Netto H. Sofrimento Fetal Crônico. In: *Obstetrícia Básica.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2007. p 613-622.

36) Fitzgerald DE, Drumm JE. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultra-sound: a new method. *Br Med J* 1977; 2(6100):1450-1.

37) Schulman H. The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(4):889-93.

38) Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezaml 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* 2002; 30(5):388-94.

39) 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 (5): 705-9.

40) Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high risk pregnancy. Randomized controlled trial. *Lancet* 1987; 1(8526): 188-90.

41) Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3 Pt 2): 1213-8.

42) Alfrevic Zarko, Neilson James P. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, 2010, Art. No. CD000073 DOI: 10.1002/14651858.CD000073.pub1 [2011 Feb 13].

43) Alfrevic, Z, Neilson, JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1379.

44) American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. *ACOG Practice Bulletin* 12. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2000.

45) Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33 (1): 39-43.

46) 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* 1988; 95 (1): 65-9.

47) 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* 1990; 97 (7):. 603-7.

48) Al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (6): 697-704.

49) Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32 (2):160-7.

50) Mari G, Hanif F, Drennan F, Kruger M.: Staging of intrauterine growth restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1469-1477.

51) Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32 (3): 182-9.

52) Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth- restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2004; 23 (2): 111-8.

53) Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini G. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum. Dev* 1994; 39 (1):15-22.

54) Ozcan T, Sbracia M, D'ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1998; 12 (1): 39-44.

55) Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338 (8780):1412-4.

56) Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4 (5): 381-90.

57) Harman, C. R.; Baschat, A. A.: Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin. Obstet. Gynecol* 2003; 46 (4): 931-46.

58) Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1997; 9 (3) 152-61.

59) 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 (2): 140-46.

60) Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2004;. 23 (2):119-25.

61) Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Fetal functional Echocardiography. In: Fleisher A C, Manning F, Jeanty P, Romero R, editors. Sonography in Obstetrics and Gynecology: principles & practice. Stamford: Appleton & Lange; 1996. p. 329-42.

62) 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 (6):564-70.

63) Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation with aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]

64) Baschat AA, Güclü S, Kush ML, Gembuch U, Weiner CP, HARMANN 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 (1) : 277-84.

65) Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):3-12.

66) Lees C, Baumgartner H. The TRUFFLE study--a collaborative publicly 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(2):105-7.

67) Diemert A, Hecher K. Severely abnormal flow patterns in the ductus venosus in the presence of otherwise normal fetal Doppler parameters in two cases of severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(5):605-7.

68) Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction: a test in search of a purpose? *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):250-2.

69) Trudinger B. Doppler: more or less? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29 (3): 243-6.

70) Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (2): 497-509.

71) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005 6;352(1): 9-19

72) McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):35-41.

73) Copper RI, Goldenberg RI, Creasy RK, Dubard MB, Davis RO, Entman SE, et al. A multicenter study of preterm birth-weight and gestational-age specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (1): 78-84.

74) Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands E, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (2): 597-602.

75) Carvalho PRNC, Moreira MEL, Sá RAM, Cosmos Y, Lopes LM. Estudo do sonograma do ducto venoso em fetos com centralização hemodinâmica: avaliação de repercussões perinatais. *RBGO* 2006;28 (4): 238-43.

76) Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25 (6): 573-9.

77) Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harmann, CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (5): 407-13.

78) Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84 (2):155-72.

79) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction *Obstet Gynecol* 2007;109 (2 Pt 1):253-61.

80) Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Carvalho PR, Lopes LM, Ville Y. Predicting adverse neonatal outcome in severe fetal compromise: a pivotal role for estimated fetal weight Z scores. *Prenat Diagn* 2007; 27(12):1129-32.

81) da Silva FC, de Sá RA, de Carvalho PR, Lopes LM. Doppler and birth weight Z score: predictors for adverse neonatal outcome in severe fetal compromise. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:15.

82) Creasy RK, Resnik R. Intrauterine Growth Restriction. In: *Maternal fetal medicine*. 5. ed., Philadelphia: Saunders; 2009. p.634-650.

83) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Fetal Growth Disorders. In: *Williams Obstetrics*, United States of America: McGraw-Hill; 2010. p. 842-858.

84) Willocks J, Donald I, Duggan TC, Day N. Foetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1964; 71: 11-20.

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

86) Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984 Feb; 150: 535-40.

87) Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975; 82: 689-97.

88) Sabbagha RE, Minogue J, Tamura RK, Hungerford SA. Estimation of birth weight by use of ultrasonographic formulas targeted to large-, appropriate-, and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160:854-60.

89) Scioscia, M, Vimercati, A, Ceci, O, et al. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography: a critical appraisal of its accuracy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:57.

90) Mielke G, Pietsch-Breitfeld B, Salinas R, Risse T, Marzusch K. A new formula for prenatal ultrasonographic weight estimation in extremely preterm fetuses. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40: 84-8.

91) Scott F, Beeby P, Abbott J, Edelman D, Boogert A. New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas. *J Ultrasound Med.* 1996; 15: 669-72.

92) Thurnau GR, Tamura RK, Sabbagha R, Depp OR 3rd, Dyer A, Larkin R, Lee T, Laughlin C. A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetuses less than thirty-four weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 557-61.

93) Weiner CP, Sabbagha RE, Vaisrub N, Socol ML. Ultrasonic fetal weight prediction: role of head circumference and femur length. *Obstet Gynecol.* 1985; 65: 812-7.

94) Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 80-9

95) The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342 (8865):193-8.

96) Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91(3): 617-23.

97) Lim L, Rozycki HJ. Postnatal SNAP-II scores in neonatal intensive care unit patients: relationship to sepsis, necrotizing enterocolitis, and death. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(6): 415-9.

98) Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. UK Neonatal Staffing Collaborative Group. CRIB-II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003; 361(9371): 1789–91.

99) Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138 (1):92–100.

100) Zupancic JA, Richardson DK, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Escobar GJ. Vermont Oxford Network SNAP Pilot Project Participants. Revalidation of the Score for Neonatal Acute Physiology in the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2007;119 (1): e156-63.

101) Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, et al. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 1993; 91(5):969-75.

102) Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, Rapoport I, Dhanireddy R, El-Mohandes AA, et al. A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000; 105 (5): 1051-7.

103) Wang YH, Su BH, Wu SF, Chen AC, Lin TW, Lin HC. et al. Clinical analysis of necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in premature infants. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43 (4): 199-203.

104) Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obst Gynecol* 2002; 20 (3): 233-9.

105) Zardo MS, Procianoy RS. Comparison between different mortality risk scores in a neonatal intensive care unit *Rev Saúde Pública* 2003; 37(5): 591-6.

106) Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A, Aguiar WW, Silveira RC, Procianoy RS. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica* 2009; 223 (3):177-82.

107) Deering SH, Stagg AR, Spong CY, Abubakar K, Pezzullo JC, Ghidini A. Antenatal magnesium treatment and neonatal illness severity as measured by the Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(2):151-5.

108) Skarsgard ED, MacNab YC, Qiu Z, Little R, Lee SK; Canadian Neonatal Network. SNAP-II predicts mortality among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2005; 25 (5):315-9.

109) Figueras F, Martínez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. 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* 2003; 21(3): 250-255.

110) Baschat AA, Galan H, Ross M, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe, S.G., editor. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. New York: Churchill-Livingstone Publishers; 2007. p.771-814.

111) Sterne G, Shields LE, Dubinsky TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. *J Clin Ultrasound* 2001; 29 (3): 146-51.

112) Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffner KH, Gregg A, Weiner CP. Growth deficient fetuses with absent or reverse umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. *Early Hum Dev* 1995; 41 (1): 1-9.

113) Dickinson JE, Eriksen NL, Meyer BA, Parisi VM. The effect of preterm birth on the umbilical cord blood gases. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (4): 575-78.

114) 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* 2003;18 (3):163-9.

115) Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1213-8.

116) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editors. *Introdução*. In: *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artmed; 1996. p. 11-29.

117) Vermont Oxford Network Database. Release 14.0, 2009. Manual of Operations for Infants Born in 2010, 50-91.

118) Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003; 111(6 Pt 1):1253-61.

119) Montenegro CAB, Rezende Filho J. Idade da Gestação e Data Provável do Parto In: Rezende Obstetrícia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.166- 167.

120) Arduinil D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18 (3): 165-72.

121) Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.

122) Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953; 32(4):260-7.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO**APROVADO PELO CEP-IFF/FIOCRUZ SOB REGISTRO Nº 037/03**

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO
APROVADO PELO CEP-IFF/FIOCRUZ SOB REGISTRO Nº 037/03

Página 2

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO
APROVADO PELO CEP-IFF/FIOCRUZ SOB REGISTRO Nº 037/03

Página 3

APÊNDICE II**Ficha de levantamento de fetos centralizados: DV/correlação pós-natal**

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 (28º DIAS/ ALTA UTI)**27. Neurológico:**

27.1 Convulsão : Sim Não 27.2 USG fontanela: 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

37. SNAPPE – II : _____

Observações: _____

de Gruyter
ReferenceGlobal

Home Browse Search
Browse > Journals > Journal of Perinatal Medicine

Journal of Perinatal Medicine Search Journal Go Advanced Search

Current Issue All Issues Ahead of Print About this Journal

Ahead of Print

Next Article > Add to Bookshelf Email Track Citations Download to Citation Mgr

SNAPPE-II application in newborns with very low birth weight: evaluation of adverse outcomes in severe placental dysfunction

Paulo Roberto Nassar Carvalho^{1,2}
 Maria Elizabeth Lopes Moreira^{1,3}
 Renato Augusto Moreira Sà^{1,3}
 Laudelino Marques Lopes^{1,4}

¹Clinica Perinatal Barra, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
²Department of Neonatology, Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
³Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil
⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Saint Joseph Health Care, London, Canada

Corresponding author: Paulo Roberto Nassar Carvalho Clínica Perinatal Barra Av Emb Abelardo Bueno 201 Barra da Tijuca 22775-040 Rio de Janeiro RJ Brazil

Citation Information. Journal of Perinatal Medicine, Volume 0, Issue 0, Page -, ISSN (Online) 1619-3997, ISSN (Print) 0300-5577, DOI: 10.1515/JPM.2010.141

Publication History: Received: 10/6/2010; revised: 19/9/2010; accepted: 24/9/2010; published online: 11/02/2011

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the ability of the admission Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension-II (SNAPPE-II) to predict adverse outcome among premature very low birth weight (BW) infants with abnormal Doppler blood flow in the uterus secondary to severe placental insufficiency of early onset.

Methods: A total of 86 neonates, weighing between 360 and 1498 g, were studied. Descriptive statistics of the population were reported. The areas under the receiver operating characteristics curves for the SNAPPE-II were calculated. The calibration of the model was assessed using the technique of Hosmer-Lemeshow. Adverse outcome was defined as mortality or the development of the following diagnoses: (1) periventricular-intraventricular hemorrhage (PIH); (2) retinopathy of prematurity stage 3 or 4; (3) periventricular leukomalacia; (4) bronchopulmonary dysplasia; (5) necrotizing enterocolitis (NEC).

Results: The SNAPPE-II area under curve was 0.86 (95% CI: 0.78-0.94) for mortality and 0.76 (95% CI: 0.65-0.86) for the prediction of adverse outcomes. Analyzing each morbidity variable, the SNAPPE-II AUC varied between 0.51 for NEC and 0.72 for PIH.

Conclusion: SNAPPE-II shows accuracy in the prediction of adverse outcome for this highly selective group of very low BW infants compromised by severe placental insufficiency.

Keywords: Doppler, neonatal morbidity, premature, severity score, very low birth weight.

Article Tools

View Citations In PubMed
 Related Articles PubMed
 Search Simple Search Advanced Search
 All books and journals
 This title
 This issue Search

Most Downloaded Articles

1. Guidelines for the management of postterm pregnancy
 Giancarlo Mandruzzato, Zarko Alifreic, Frank Chervenak, Amos Gruenbaum.