



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA CRISTINA SOUSA DE MELO

***Índice cerebroplacentário na vigilância de fetos com restrição
de crescimento intrauterino***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. SOFIA ISABEL VARGAS CABRITA RODRIGUES

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM DE SOUSA BARROS

MARÇO/2017

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS	3
3. DESENVOLVIMENTO	4
3.1. RCIU: da dificuldade no diagnóstico à dificuldade na vigilância	4
3.2. ICP como marcador de desfechos perinatais adversos	6
3.2.1. Cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador	8
3.2.2. pH baixo nos vasos do cordão umbilical	11
3.2.3. Admissão a uma UCIRN	13
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	16
AGRADECIMENTOS	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

LISTA DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACM – Artéria Cerebral Média

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists (Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia)

AIG – Adequado para a Idade Gestacional

AU – Artéria Umbilical

DV – Ducto Venoso

EPF – Estimativa de Peso Fetal

FP – Falso Positivo

IC – Intervalo de Confiança

ICP – Índice Cerebroplacentário

IG – Idade Gestacional

IP – Índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

LA – Líquido Amniótico

MoM – Múltiplos da Mediana

OR – Odds Ratio

ρ – Nível de significância

PB – Perfil Biofísico

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

R – Coeficiente de Correlação

R^2 – Coeficiente de Determinação

RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Colégio Inglês de Obstetrícia e Ginecologia)

S/D – Sistólico/Diastólico

SOGC – Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Colégio Canadano de Obstetrícia e Ginecologia)

UCIRN – Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-nascidos

VIQ – Amplitude Interquartil

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o papel do Índice Cerebroplacentário (ICP) na predição de desfechos perinatais adversos em fetos com Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU), com destaque para a cesariana por estado fetal não tranquilizador, pH baixo nos vasos do cordão umbilical e necessidade de admissão a UCIRN. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na consulta de artigos através de pesquisa em três bases de dados. Dos estudos selecionados, foi possível concluir que a exploração Doppler da artéria umbilical e da artéria cerebral média permite avaliar o estado de oxigenação fetal e que o rácio entre parâmetros da circulação nestes dois vasos - ICP - é uma ferramenta adicional na avaliação de desfechos perinatais adversos. O ICP é apontado, pela maioria dos estudos, como um marcador mais sensível de compromisso fetal do que a estimativa de peso fetal isolada, tendo interesse tanto em fetos pequenos como em fetos com peso adequado para a idade gestacional. Apesar de ainda existirem algumas limitações no seu uso, nomeadamente na construção de informação normativa, a maioria dos estudos recomenda a inclusão deste índice nos protocolos de conduta do seguimento de fetos com RCIU, a par com outros indicadores.

Palavras-chave: Restrição de Crescimento Intrauterino; Índice Cerebroplacentário; Pequeno para a Idade Gestacional; Desfechos Perinatais; Cesariana Urgente; pH baixo; Admissão a Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-nascidos

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the role of Cerebroplacental Ratio (CPR) in the prediction of adverse perinatal outcomes in fetuses with Fetal Growth Restriction (FGR), with particular focus on cesarean section by nonreassuring fetal state, low fetal pH and NICU admission. This is a bibliographic review based on an electronic research through three databases. From the selected studies, it was possible to conclude that the Doppler exploration of the umbilical and middle cerebral arteries enables the assessment of the fetal oxygenation state and that the ratio between these two vessels - CPR - is an additional tool in the evaluation of adverse perinatal outcomes. It has therefore been suggested that CPR is a more sensitive marker of fetal commitment than fetal weight estimation alone, with relevance in both Small for Gestational Age (SGA) and Adequate for Gestational Age (AGA) fetuses. Although there are still some limitations in its use, namely in the development of normative information, most studies recommend the inclusion of this index in the guidelines of follow-up of fetuses with FGR, along with other indicators.

Keywords: Fetal Growth Restriction; Cerebroplacental Ratio; Small for Gestational Age; Perinatal Outcomes; Urgent Cesarean Section; Low pH; Neonatal Intensive Care Unit Admission

1. INTRODUÇÃO

A Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) é uma entidade obstétrica definida como a incapacidade do feto em atingir o seu potencial de crescimento máximo geneticamente determinado,¹ frequentemente associada a disfunção placentar. No entanto, o verdadeiro potencial de crescimento de um feto nem sempre é fácil de estimar e, por isso, é aceite definir um feto restrito quando a sua estimativa de peso é inferior ao percentil 10² calculado para uma dada Idade Gestacional (IG), comparando o crescimento fetal com a população em que se insere.³ Contudo, apesar da RCIU resultante da insuficiência placentar ser responsável por cerca de metade das mortes intrauterinas em países desenvolvidos e dos fetos sobreviventes apresentarem maior risco de alterações do neurodesenvolvimento³ entre outras complicações a curto e longo prazo, uma Estimativa de Peso Fetal (EPF) inferior ao percentil 10 não se traduz, na maioria dos casos, num feto patologicamente restrito. Efetivamente, a definição baseada na EPF engloba também fetos constitucionalmente pequenos, sem restrição patológica e sem disfunção placentar. Por outro lado, uma EPF superior ao percentil 10 não tem que ser sinónimo de bem-estar fetal,³ e muitos grupos de trabalho concentram esforços para diminuir desfechos desfavoráveis nesta população de possível insuficiência placentar oculta.

É há muito reconhecido o papel da exploração Doppler da Artéria Umbilical (AU) e da Artéria Cerebral Média (ACM) na avaliação do estado de oxigenação fetal. Mais recentemente, o rácio entre parâmetros da circulação nestes dois vasos – Índice Cerebroplacentário (ICP) – foi apontado em vários estudos como um marcador melhor relacionado com a insuficiência placentar e, conseqüentemente, um melhor marcador de compromisso fetal do que o peso à nascença. Este índice, quando alterado, parece associar-se a pH baixo na gasometria umbilical, cesarianas urgentes mais frequentes e maior taxa de admissão a UCIRN, entre outros desfechos desfavoráveis.⁴ Apesar do ICP ter sido descrito na década de 80,⁵ ainda não é utilizado rotineiramente na prática clínica, tendo lugar em poucos protocolos, apenas na orientação de

fetos com EPF inferior ao percentil 10. No entanto, perante insultos placentares tardios em que o feto possa, até então, ter ganho peso suficiente para ser considerado Adequado para a Idade Gestacional (AIG),³ pode já existir redistribuição cerebral e, conseqüentemente, os mesmos riscos de uma restrição de crescimento intrauterino, apesar do peso ser adequado. Desta forma, o ICP vem afirmar-se como uma ferramenta obstétrica adicional para distinguir de entre os fetos Pequenos para a Idade Gestacional (PIG) e AIG os que são verdadeiros restritos e que, por isso, se apresentam verdadeiramente em risco.

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão bibliográfica acerca do papel preditivo do ICP nos desfechos perinatais adversos em fetos com RCIU, no sentido de o poder integrar e valorizar em protocolos de vigilância obstétrica. A análise incide sobre desfechos mais frequentemente avaliados na bibliografia disponível: cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador, pH baixo nos vasos do cordão umbilical e admissão a uma UCIRN.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Na pesquisa da literatura foram usadas três bases de dados: PubMed, Portal de Periódicos da CAPES/MEC e Wiley Online Library e foram incluídos estudos de março de 1999 a maio de 2016. A pesquisa de artigos foi realizada entre agosto e outubro de 2016. Usaram-se os seguintes termos de pesquisa para identificar estudos apropriados: “intrauterine growth restriction”, “cerebroplacental ratio”, “perinatal outcomes”, “cesarean section”, “nonreassuring fetal status”, “low pH”, “acid-base status” e “admission to neonatal intensive care units”. Foram aceitas apenas artigos em língua inglesa e espanhola.

Os estudos prospectivos ou retrospectivos que referiam a avaliação de desfechos perinatais de fetos com RCIU através do ICP foram selecionados após análise dos resumos. Estudos em gestações gemelares foram excluídos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. RCIU: da dificuldade no diagnóstico à dificuldade na vigilância

A RCIU é definida como a incapacidade de um feto atingir o seu potencial máximo de crescimento geneticamente determinado, tendo em conta o seu sexo e a sua raça.¹ Subjacente a esta definição está o facto de que qualquer patologia que consiga interferir suficientemente com o desenvolvimento fetal e/ou placentar pode alterar esse potencial de crescimento geneticamente predeterminado pelas características parentais e causar RCIU.⁶ Na prática clínica em Obstetrícia, esta entidade traduz-se por uma EPF inferior ao percentil 10 para a IG, com base em curvas de crescimento adequadas à população.⁷ Na verdade, a utilização desta definição permite que sejam utilizados como sinónimos os termos RCIU e PIG, embora este último termo englobe os verdadeiros RCIU e os fetos constitucionalmente pequenos. Os conceitos RCIU e PIG distinguem-se do ponto de vista etiológico e fisiopatológico e, principalmente, no que diz respeito ao risco de ocorrência de acontecimentos perinatais adversos. Na prática, um feto com peso ao nascimento inferior ao percentil 10 pode ser PIG mas não ter tido RCIU⁸ e um recém-nascido com um peso ao nascimento superior ao percentil 10 pode ter RCIU, o que faz com que a distinção semântica entre os dois conceitos não se traduza na linear aplicabilidade clínica.

A RCIU afeta cerca de 24% de recém-nascidos por ano¹ e complica 10 a 15% de todas as gestações.⁹ Para a sua etiologia contribuem fatores maternos, fetais e genéticos. Cerca de dois terços das RCIU estão relacionados com o ambiente materno/ fetal, nomeadamente por insuficiência placentar associada a disfunção da perfusão feto-placentar. Esta disfunção da perfusão feto-placentar resulta em hipóxia e acidose na circulação fetal,^{1, 7, 10} à qual o feto responde adaptando a sua circulação de forma a preservar os níveis de oxigénio e nutrientes em órgãos nobres como o cérebro (“brain-sparing”). Efetivamente, perante um quadro de insuficiência placentar, a resistência placentar aumentada leva a um aumento da resistência

sistêmica, com a vasodilatação das artérias cerebrais a causar uma diminuição do débito do ventrículo esquerdo que, conseqüentemente, resulta numa mudança preferencial do débito cardíaco em favor deste ventrículo, no sentido de aumentar o suprimento de sangue para o cérebro. E, apesar de ser este um mecanismo protetor contra a hipóxia crônica, o seu efeito prolongado pode alterar a estrutura e função da vascularização cerebral.⁷ Todo este ambiente agressivo leva a que os fetos com RCIU tenham um risco de mortalidade perinatal aproximadamente 4 a 8 vezes superior, sendo que fetos sobreviventes com RCIU têm maior morbidade a curto e longo prazo.¹¹ A curto prazo ressalta-se a asfixia perinatal, aspiração de mecônio, hipotermia, hipo/ hiperglicemia, hipocalcemia, policitemia, icterícia, intolerâncias alimentares, enterocolite necrotizante, sépsis tardia, entre outros. A longo prazo, estes fetos têm maior risco de desenvolver hipertensão pulmonar persistente e anomalias cognitivas e do neurodesenvolvimento, assim como diabetes *mellitus* do tipo 2, doença cardiovascular e obesidade.^{12, 13} Constituindo uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatal, a RCIU reflete um problema major de saúde pública.¹⁴ Estima-se que em cerca de 50% dos nados-mortos de causa inexplicada possa estar envolvida uma RCIU não detetada.¹⁰

Apesar da prevalência e da morbimortalidade associadas, a vigilância obstétrica associada à RCIU não é uniforme a nível internacional¹⁵ nem mesmo a nível nacional. Referências internacionais em Obstetrícia como o ACOG,¹³ o RCOG,¹⁶ a SOGC¹⁷ e o Instituto Clínic de Barcelona¹⁸ encontram consenso num diagnóstico ecográfico da RCIU pela determinação da EPF, através da combinação dos parâmetros biométricos do feto (Diâmetro Biparietal, Perímetro Cefálico, Perímetro Abdominal e Comprimento do Fémur). No entanto, se para o RCOG e o ACOG, um perímetro abdominal ou EPF inferior ao percentil 10 constituem uma indicação de nível A para o diagnóstico de um feto com crescimento restrito, para o Instituto Clínic de Barcelona existe RCIU quando a EPF é inferior ao percentil 3 ou entre o percentil 3 e 10 quando se associa a alteração do fluxo cérebro-umbilical ou das artérias

uterinas. Uma definição de consenso apoiada por um painel de conceituados especialistas, publicada em 2016, também conclui que a RCIU se traduz numa EPF inferior ao percentil 10 com alterações Doppler concomitantes, onde é feita referência ao ICP.¹⁹ Também na vigilância da RCIU existe falta de consenso a nível dos protocolos vigentes. Se as orientações para a avaliação seriada da biometria fetal, do Líquido Amniótico (LA) e do Perfil Biofísico (PB) são uniformes, a extensão da avaliação Doppler carece de concordância. Neste aspeto, o ACOG não vê benefício adicional no estudo Doppler de outros vasos para além da AU. Já o RCOG e a SOGC consideram essencial o estudo Doppler da AU na monitorização da RCIU, atribuindo algum valor ao estudo de outros vasos fetais, como a ACM ou o Ducto Venoso (DV) (indicações de nível A, C e baseadas na evidência clínica). Apenas o Instituto Clínic já aponta o ICP como uma ferramenta útil na vigilância de fetos com RCIU, considerando que este deve ser avaliado em todas as visitas. Apesar de alguns protocolos ainda não refletirem o papel do Doppler, a fluxometria surge, na maior parte dos estudos, como a melhor forma de vigilância destes fetos.

3.2. ICP como marcador de desfechos perinatais adversos

Inicialmente reportado por Arbeille et al. em 1987, o ICP permite quantificar as adaptações circulatórias fetais ao relacionar os índices Doppler da ACM com os da AU.²⁰ Na presença de hipóxia, o ICP representa a interação entre as alterações no fluxo sanguíneo cerebral, manifestadas por um fluxo diastólico aumentado resultante da dilatação cerebrovascular, e uma resistência placentar aumentada, com um fluxo diastólico diminuído na AU. Quando estas alterações ocorrem, refletem-se numa diminuição do Índice de Pulsatilidade (IP) ou do Índice de Resistência (IR) da ACM e num aumento dos mesmos parâmetros na AU.⁵ Consequentemente, também para o cálculo do ICP, o IP e o IR têm sido os parâmetros mais utilizados. Com o uso do IR, a onda Doppler é representada numa escala de 0 a 1 e apresenta uma relação linear com a IG. Por outro lado, considera-se que o uso do IP permite a análise

contínua da onda Doppler numa gama mais extensa de padrões de onda, apresentando uma relação quadrática com a IG. Por refletir tanto o estado placentar como a resposta fetal, o ICP tem sido reportado como sendo um índice Doppler mais sensível na previsão de acontecimentos perinatais adversos.²⁰ Efetivamente, o ICP pode já estar diminuído perante índices de pulsatilidade dos componentes individuais (AU e ACM) ainda dentro dos limites da normalidade.²¹ Por ser tão promissor, vários estudos têm sido realizados acerca do seu papel, principalmente no que diz respeito à ocorrência de desfechos perinatais adversos como o padrão cardiotocográfico anormal, a existência de líquido meconial, a cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador, a acidose neonatal e a admissão a uma UCIRN. A relevância do tema justifica uma análise mais detalhada dos desfechos com superior frequência relativa na literatura: cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador, baixo pH nos vasos do cordão umbilical e admissão a uma UCIRN.

3.2.1. Cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador

Uma das situações potencialmente associadas à RCIU é a cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador. O sofrimento fetal relativo, anterior ao parto, pode desencadear um compromisso fetal importante apenas pela redução da perfusão feto-placentar resultante das contrações uterinas normais.²²

Estudos prospectivos²³⁻³⁰ realizados principalmente no 3º trimestre de gestação, mostraram que o ICP pode ser uma ferramenta valiosa no que diz respeito à previsão da necessidade de realização de cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador. I. Babic et al.²³ demonstraram haver uma relação estatisticamente significativa ($p < 0.05$) entre um ICP anormal (IP ACM/IP AU inferior ao percentil 5) e a necessidade de cesariana urgente. No entanto, esta relação só foi observada em fetos com RCIU precoce (inferior a 33 semanas e 6 dias). O mesmo se observou no estudo de Ray O. Bahado-Singh et al.,²⁴ que demonstrou haver uma relação estatisticamente muito significativa entre a cesariana urgente por *stress* fetal e um ICP (IP ACM/IP AU) inferior a 0.5 MoM ($p < 0.001$) que, apesar disso, não se verificou em fetos com idade gestacional superior a 34 semanas. M. Makhseed et al.²⁵ concluíram que uma maior percentagem de mães cujos fetos tiveram um ICP (IR ACM/IR AU) inferior a 1.05 necessitaram de ser submetidas a cesariana por estado fetal não tranquilizador, assim como verificado no estudo de Cruz-Martinez et al.²⁶ quando o ICP (IP ACM/IP AU) estava abaixo do percentil 50 (46.7% de cesarianas no grupo de ICP considerado anômalo versus 22.0% de cesarianas no grupo com ICP normal). Este último estudo verificou que no subgrupo de fetos com ACM normal, a incorporação do ICP permitiu identificar 2 grupos com diferentes riscos de cesariana por estado fetal não tranquilizador (37.8% versus 20.4%; $p = 0.01$) concluindo que o ICP diminuído tem maior sensibilidade para predizer uma cesariana por estado fetal não tranquilizador do que a vasodilatação da ACM. Habek et al.²⁷ vem corroborar os resultados dos estudos acima, tendo descrito uma elevada frequência de cesarianas em fetos restritos com um

ICP (IR ACM/IR AU) inferior a 1 ($\rho < 0.05$), embora, ainda assim, com menor poder discriminatório que a avaliação do PB ($\rho < 0.01$). Os estudos de Cruz-Martinez et al.²⁸ (OR 2.9 (IC 95% 1.5-5.7; $\rho < 0.001$)) e Jain et al.²⁹ ($\rho = 0.000$), mostraram, mais uma vez, que valores do ICP anormais estão relacionados com aumentos significativos do *stress* fetal, estando na origem de taxas aumentadas de cesariana. Os resultados do estudo de R. Garcia-Simon et al.³⁰ mostraram que foi necessário recorrer a cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador em 17.1% dos fetos com ICP anormal (IP ACM/IP AU inferior ao percentil 5) comparativamente com apenas 7.1% dos fetos com ICP normal ($\rho = 0.016$) (OR 2.57 com IC 95% 1.18-5.61).

Apesar da literatura ser muito favorável à relação entre ICP anormal e risco aumentado de cesariana por estado fetal não tranquilizador, dois estudos prospetivos mostraram que, quer entre as 30 e as 34 semanas de gestação,³¹ quer entre as 35 e as 37 semanas de gestação,³² o \log_{10} MoM do ICP (IP ACM MoM/IP AU MoM) não contribuiu para a predição de *stress* fetal durante o parto que culminasse numa cesariana urgente ($R^2 = 0.150$, $\rho < 0.0001$ ³¹; $R^2 = 0.187$, $\rho < 0.0001$ ³²). Contudo, no grupo das 30-34 semanas, o Valor Preditivo Positivo (VPP) foi maior naqueles com peso à nascença inferior ao percentil 10 (13% versus 7.1%, $\rho < 0.01$).

Quando analisados os estudos retrospectivos, todos³³⁻³⁷ relacionaram positivamente a ocorrência de percentagens mais altas de cesarianas por estado fetal não tranquilizador com ICP mais baixos. No estudo de Simeone et al.,³³ 32% das gestações necessitaram de cesariana por estado fetal não tranquilizador, com ICP anormais (inferiores ao percentil 5) a associarem-se a maior risco de cesariana ($\rho = 0.005$). Também no estudo de Sterne et al.,³⁴ 69% dos fetos pertencentes ao grupo com rácio ACM/AU S/D inferior ou igual a 1 necessitaram de cesariana urgente ou emergente ($R = 0.84$, $\rho < 0.01$). No estudo de Regan et al.,³⁵ 61.3% dos fetos com AU anormal e ICP anormal (< 1.08) apresentaram um estado não tranquilizador que constituiu indicação para cesariana ($\rho < 0.001$), concluindo que este índice é altamente preditivo da

ocorrência deste acontecimento adverso. O grupo de Warsha³⁶ observou que 68.8% dos fetos incluídos no grupo com AU anormal e ICP anormal (IP ACM/IP AU inferior a 1.08) necessitaram de cesariana por estado fetal não tranquilizador: uma percentagem estatisticamente significativa quando comparada com as dos grupos da AU normal (12% de cesarianas por estado fetal não tranquilizador) e da AU anormal mas ICP normal (22.6% de cesarianas por estado fetal não tranquilizador) ($p < 0.001$). Murata et al.³⁷ demonstraram que os fetos com estado fetal não tranquilizador mostraram valores de ICP (IR ACM/IR AU) significativamente mais baixos quando comparados com aqueles com estado fetal tranquilizador (1.05 ± 0.2 versus 1.23 ± 0.2 ; $p = 0.013$), não havendo variação estatisticamente diferente do IR da ACM e do IR da AU entre os dois grupos. Este estudo concluiu também que um valor limite para o ICP de 1.1, baseado nas curvas ROC, providencia a melhor combinação de resultados na previsão da ocorrência de estado fetal não tranquilizador, com sensibilidade de 62.5%, especificidade de 74.5%, VPP de 45.5% e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 85.4%.

3.2.2. pH baixo nos vasos do cordão umbilical

Nos fetos com RCIU, a asfixia perinatal pode ser o resultado de uma hipóxia fetal aguda sobreposta a uma hipóxia fetal crónica.¹²

Vários estudos, quer prospetivos, quer retrospectivos,^{26, 27, 30-32, 34, 38-40} avaliaram a relação entre ICP mais baixos e piores estados ácido-base fetais, através da medição do pH dos vasos do cordão umbilical fetal.

O estudo prospetivo de Habek et al.²⁷ demonstrou que o ICP está estatisticamente relacionado com a presença de acidose neonatal (definida, neste artigo, como pH da artéria umbilical inferior a 7.20) ($p < 0.01$) sendo que, nos casos com ICP (IP ACM/IP AU) inferior a 1, a média do pH da artéria umbilical foi 7.21 ± 0.03 e naqueles com ICP superior a 1, a média do pH foi 7.31 ± 0.0 . Também o estudo de Kessous et al.³⁸ encontrou uma correlação significativa entre o ICP (IP ACM/IP AU) e o pH do cordão umbilical fetal ($p = 0.003$). Ao contrário do que foi descrito para a cesariana por estado fetal não tranquilizador, Bakalis et al.³¹ descrevem, num grupo de fetos entre as 30 e as 34 semanas de gestação, uma contribuição significativa do ICP na predição de um pH da artéria umbilical inferior ou igual a 7.0 (R^2 ajustado = 0.027; $p < 0.0001$) e de um pH da veia umbilical inferior ou igual a 7.1 (R^2 ajustado = 0.0237; $p < 0.0001$); tanto num caso como no outro, o VPP não foi significativamente diferente entre os que nasceram com peso inferior ao percentil 10 e os que nasceram com peso superior ao percentil 10 (3.6% versus 2.2%, $p = 0.490$; 4.1% versus 1.4%, $p = 0.089$). Já no estudo de Akolekar et al.,³² com avaliação entre as 35 e as 37 semanas de gestação, foi descrita uma contribuição significativa do ICP na predição do pH da veia umbilical inferior ou igual a 7.1 (R^2 ajustado = 0.030, $p = 0.001$) mas não do pH da artéria umbilical inferior ou igual a 7.0 (R^2 ajustado = 0.021, $p = 0.015$), com um VPP para o pH da artéria umbilical significativamente

diferente entre os que nasceram com peso inferior ao percentil 10 e os que nasceram com peso superior ao percentil 10 (10.3% versus 1.1%; $p=0.018$).

Apesar da maior parte da literatura ser consensual na associação entre ICP anômalo e acidose neonatal, alguns grupos não conseguiram tirar as mesmas conclusões. Cruz-Martínez et al.²⁶ não identificaram uma relação significativa entre ICP anormais (IP ACM/IP AU inferiores ao percentil 50) e o risco de acidose neonatal (definida como pH da artéria umbilical inferior a 7.15 e excesso de bases maior que -12 mEq/L). De igual forma, Jing Fu & Per Olofsson³⁹ não demonstraram diferenças estatísticas na acidose do cordão umbilical entre o grupo de fetos com e sem alterações do ICP (IP ACM/IP AU inferior a 1.08 versus IP ACM/IP AU superior a 1.08).

Nos estudos retrospectivos analisados também foi encontrada associação entre ICP mais baixos e piores estados ácido-base fetais, com Morales-Roselló et al.⁴⁰ a concluir que o ICP se correlaciona melhor com o pH do cordão umbilical do que o peso fetal, acrescentando que o ICP é um marcador tão importante de baixo pH nos fetos PIG como nos fetos com peso adequado à idade gestacional. Também Sterne et al.³⁴ mostrou que, quando corrigido para a IG, o ICP anormal (ACM/AU S/D inferior ou igual a 1.0) está relacionado com baixo pH do cordão umbilical à nascença ($p<0.05$, $R=0.76$).

3.2.3. Admissão a uma UCIRN

A alta percentagem de complicações a curto prazo que assombram os fetos com RCIU leva a que muitos destes sejam admitidos a uma UCIRN (aproximadamente 10%). As indicações mais comuns são: complicações respiratórias, hipoglicemia e observação após paragem cardiorespiratória.⁴¹

Vários estudos prospetivos^{20, 24, 25, 30-32, 39} concluíram que há uma relação significativa entre ICP baixos e a admissão a estas unidades. No estudo multicêntrico PORTO,²⁰ 93 dos 146 casos (64%) com ICP (IP ACM/IP AU) inferior a 1 foram admitidos a uma UCIRN e permaneceram, em média, 31 dias. Números significativamente aumentados quando comparados com os 735 fetos com ICP normal (superior a 1), em que apenas 163 (22%) foram admitidos a uma UCIRN, tendo permanecido, em média, 14 dias ($p < 0.0001$). Também o estudo de Makhseed et al.²⁵ demonstrou que 74.3% dos fetos incluídos no grupo com ICP (IR ACM/IR AU) inferior a 1.05 foram admitidos a uma UCIRN e permaneceram por mais tempo ($p < 0.001$). A mesma conclusão se observou no estudo de Ray O. Bahado-Singh et al.,²⁴ que demonstrou haver uma relação estatisticamente muito significativa entre a admissão a uma UCIRN e um ICP anormal (IP ACM/IP AU inferior a 0.5 MoM), com 77.8% dos fetos a permanecerem por mais de 24 horas ($p < 0.001$) e 75% por mais de 10 dias. Estes achados verificaram-se apenas em fetos com idade gestacional inferior a 34 semanas. Também R. Garcia-Simon³⁰ encontrou um aumento significativo de admissões neonatais em fetos com ICP anormal (IP ACM/IP AU inferior ao percentil 5) (37.1% versus 21.3%; $p = 0.028$; OR 2.43 com IC 95% 1.28-4.59).

Apesar de a literatura apontar mais fortemente no sentido de relacionar baixo ICP com aumento da admissão a UCIRN, alguns estudos apresentaram resultados menos encorajadores. Bakalis et al.³¹ demonstraram que, para avaliações entre as 30 e as 34 semanas, o ICP não contribuiu fortemente para a predição da admissão a uma UCIRN (R^2 ajustado = 0.149;

$\rho < 0.0001$), tendo uma taxa de detecção de 25.8% e uma taxa de Falsos Positivos (FP) de 9.5%. O VPP foi, no entanto, maior naqueles fetos com peso à nascença inferior ao percentil 10 comparativamente com aqueles de peso à nascença superior ou igual ao percentil 10 (7.4% versus 1.8%; $\rho < 0.001$). O mesmo foi encontrado entre as 35 e as 37 semanas de gestação³² (R^2 ajustado = 0.034; $\rho < 0.0001$), tendo-se apurado uma taxa de detecção de 33.3% para uma taxa de FP de 13.6%. No entanto, para estas idades gestacionais, não houve diferença significativa entre os grupos de fetos com peso à nascença inferior ao percentil 10 e peso à nascença superior ou igual ao percentil 10 (5.1% versus 2.9%; $\rho = 0.317$). Também Jing Fu & Per Olofsson³⁹ não encontraram diferenças significativas entre fetos com “brain-sparing” e fetos sem “brain-sparing” em relação à entrada numa UCIRN (7.4% versus 9.1%; $\rho = 1.0$).

Conclusões retiradas de estudos retrospectivos^{34-36, 41} estabelecem uma relação positiva entre ICP anormais e maior número de admissões a uma UCIRN. Os resultados obtidos por Warshak et al.³⁶ mostram que 96.3% dos fetos incluídos no grupo com ICP inferior a 1.08 foram admitidos a uma UCIRN. Comparativamente, a admissão só ocorreu em 29.5-35.7% dos fetos pertencentes aos outros 2 grupos do estudo, onde o ICP foi normal ($\rho < 0.001$). Khalil et al.⁴¹ mostraram que, em fetos FIG, os recém-nascidos que necessitaram de ser admitidos a UCIRN tiveram um ICP MoM médio significativamente mais baixo que os que não necessitaram (0.84, VIQ, 0.67-0.99 versus 0.94, VIQ, 0.80-1.09), concluindo que o ICP MoM está significativamente associado ao risco de admissão a uma UCIRN ($\rho < 0.001$). De acordo com a regressão logística multivariada, em fetos FIG, o ICP MoM (OR 0.21; IC 96%, 0.06-0.77; $\rho = 0.018$) foi significativamente e independentemente associado ao risco de admissão a uma UCIRN, com os fetos com ICP MoM mais baixos a terem um maior rácio de admissão a estas unidades comparativamente com os fetos com ICP MoM normais (30.2% versus 12.2%; $\rho = 0.004$). No estudo de Sterne et al.,³⁴ dos 16 fetos incluídos no grupo ACM/AU S/D inferior ou igual a 1.0, todos requereram admissão a uma UCIRN para avaliação e, no estudo de Regan

et al.,³⁵ 77.4% dos fetos incluídos no grupo com AU anormal e ICP inferior a 1.08 foram admitidos a uma UCIRN: um valor significativamente mais alto do que para o grupo com AU normal (12.7%) e AU anormal mas ICP superior a 1.08 (36.0%) ($p < 0.001$).

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Ao revermos a literatura, é possível verificar que a maior parte dos estudos atribui ao ICP um papel importante na monitorização de fetos com RCIU. De facto, tanto em estudos prospetivos como retrospectivos, existe correlação positiva entre ICP anormais e eventos perinatais adversos, nomeadamente no que diz respeito a uma maior frequência de cesarianas urgentes, pH mais baixos nos vasos do cordão umbilical e maior número de admissões a uma UCIRN, identificando fetos com maior morbimortalidade²⁵ e mostrando que este índice é um preditor de eventos adversos mais útil comparativamente com o papel da ACM ou da AU, isoladamente, em fetos restritos.^{30, 37} Desta forma, a maioria dos estudos conclui e recomenda que as medições Doppler do ICP deverão ser incluídas na rotina de seguimento de todos os fetos com suspeita de RCIU, ressaltando a necessidade da construção de protocolos de conduta que incluam não só a EPF, IG, PB, Doppler da AU e ACM mas também do ICP.^{33, 34}

Apesar de grande parte dos estudos terem encontrado uma forte associação entre ICP anormal e resultados perinatais adversos, há autores que não atribuem valor preditivo ao ICP, afirmando que este se correlacionou pobremente com a ocorrência de tais eventos adversos. Neste grupo encontram-se os estudos prospetivos de Bakalis et al.³¹ e Akolekar et al.³² que, no entanto, justificam as conclusões encontradas com o facto dos fetos com RCIU com ICP baixo incluídos na amostra terem nascido frequentemente por cesariana planeada, levando à subestimação da acurácia preditiva do ICP para *stress* fetal durante o parto e pH dos vasos umbilicais baixos.^{3, 31, 32}

É importante referir e sublinhar o facto de que os eventos perinatais são influenciados não só pelos fatores anteparto mas também por muitos fatores confundidores intraparto, independentes da eficiência do ICP, tornando a sua previsão como marcador isolado pobre.^{3, 41.}

Apesar do ICP ter sido descrito há cerca de três décadas e dos diversos estudos que comprovam a sua eficácia, a sua utilidade clínica tem sido limitada por envolver uma técnica Doppler não uniforme e por ainda não haver consenso na construção da informação normativa:

- Diferentes locais de amostra têm sido utilizados com as implicações subjacentes (com o exemplo da ACM, onde o terço médio e distal têm significativamente maiores IP que o terço proximal, embora este varie menos com o comportamento fetal);
- O ICP tem sido construído usando vários índices Doppler (rácio S/D, IR, IP);
- Vários valores de referência (<1, <1.05, <1.08) são utilizados para prever acontecimentos adversos;
- Alguns autores defendem que a validade do ICP pode variar com a IG, sendo mais fiável e preditivo até às 34 semanas de gestação;
- Modelos estatísticos utilizados no tratamento dos dados são distintos (ex. modelo de regressão quadrático, modelo de regressão linear).^{9, 20, 21}

Para além de todas estas variantes, há ainda a acrescentar o facto de a definição de RCIU ser, ela própria, pouco rígida e de esta ser uma entidade com baixa taxa de deteção pré-natal, escassas alternativas de “tratamento” e alta taxa de morbimortalidade.⁴³ Por outro lado, ainda não é conhecido se, e por quanto tempo, num feto pequeno, um ICP diminuído indica uma fase de adaptação cerebral que permite uma recuperação total depois do parto ou se um ICP anormal é o primeiro sinal de descompensação fetal que levará, invariavelmente a lesão cerebral, independentemente do momento do parto.⁴⁴

Como já foi referido anteriormente, existem ainda poucos protocolos que atribuam um lugar ao ICP. E os que o referem, atribuem-lhe apenas papel na vigilância de fetos com EPF inferior ao percentil 10. De facto, este tem sido o limiar usado para definir um feto com

crescimento fetal anormal, baseado em curvas populacionais. Contudo, este limite representa mais uma medida de tamanho fetal do que propriamente de RCIU ou de falha de alcance do potencial genético fetal. Isto é corroborado pelo facto da maioria dos fetos FIG serem apenas constitucionalmente pequenos e não patologicamente restritos e por cerca de 25% dos fetos AIG, apesar de apresentarem peso absoluto adequado, terem anomalias histológicas da placenta, consistentes com insuficiência placentar oculta, representando a maioria dos casos de morte *in utero*.^{3,4,45} Desta forma, uma EPF superior ao percentil 10 não reflete necessariamente o bem-estar fetal nem uma EPF inferior ao percentil 10 é sinónimo, na maioria dos casos, de um feto em risco. Desta maneira, o modelo hemodinâmico emerge como uma nova abordagem na monitorização do crescimento fetal. São já muitos os estudos em fetos AIG que mostram que o ICP se correlaciona melhor com a ocorrência de eventos perinatais adversos nesta população que a EPF isolada: Morales-Roselló et al.^{40,46} concluíram, por estudos retrospectivos, que fetos AIG com ICP anormal se apresentavam com pH neonatal mais baixo que fetos AIG com ICP normal e que este seria capaz de identificar fetos AIG com igual risco de acidemia secundária à insuficiência placentar que fetos FIG, mostrando que este índice se correlaciona melhor com o pH venoso e arterial que a EPF. Khalil et al.⁴⁵ demonstrou que há maior frequência de cesarianas por compromisso fetal em fetos AIG com ICP anormal do que em FIG com ICP normal, indicando que o ICP está mais fortemente associado a compromisso fetal por insuficiência placentar que a EPF. No entanto, só os fetos FIG com ICP anormal foram significativamente admitidos a uma UCIRN. Contudo, os autores sugerem que estes resultados se possam dever ao facto de que os neonatologistas, com alguma facilidade, admitem um recém-nascido a uma UCIRN para monitorização sendo este simplesmente pequeno. Os resultados de Sabdia et al.⁴⁷ vêm corroborar as conclusões de Khalil et al.,⁴⁵ sugerindo que um ICP anormal está associado a maior risco de compromisso intraparto. Também Prior et al.,²² no seu estudo prospetivo, referiu que um valor do ICP alto sugere uma melhor tolerância ao *stress* do parto,

levando a uma menor necessidade de cesariana urgente. Neste estudo, nenhum feto com ICP superior ao percentil 90 necessitou de cesariana por compromisso fetal (VPN 90%). Estes dados alteram os paradigmas do diagnóstico, mudando a convenção do uso da EPF para avaliar fetos em risco e sugerindo que as avaliações Doppler podem ter um papel ainda mais importante. Efetivamente, enquanto os parâmetros Doppler refletem a função da placenta no momento da avaliação, a biometria fetal só reflete essa função (ou disfunção) após um determinado período de latência.

Devemos, então, apontar o ICP como uma ferramenta adicional na identificação de fetos com RCIU em risco de eventos perinatais adversos, nomeadamente cesariana por estado fetal não tranquilizador, pH baixo nos vasos do cordão umbilical e maior admissão a UCIRN. Contudo, não nos podemos esquecer do papel deste índice na identificação de fetos AIG que, apesar do seu peso absoluto ser adequado e, por isso, não serem identificados usando outros métodos de rastreio, se encontram também em risco de desfechos desfavoráveis. A capacidade de fornecer informação preditiva, de forma não invasiva, acerca dos riscos de morbidade neonatal é uma das maiores utilidades da técnica Doppler em geral e esta pode ser usada para aconselhar as utentes e alterar o esquema de vigilância da gravidez.³⁴ O ICP, concretamente, além de ser obtido através desta técnica Doppler, tão familiar para o obstetra, tem a vantagem de ser de fácil interpretação, sem que haja obrigatoriedade de conversão dos rácios obtidos para percentis.⁴⁸

Apesar do ICP apresentar maior sensibilidade que outros parâmetros, é um teste menos específico. E, embora haja autores que defendem que, dada a significância de vários eventos adversos em fetos restritos, um teste com especificidade razoável mas alta sensibilidade pode ser adotado clinicamente,⁴⁹ vários autores têm tentado combiná-lo com outros preditores de desfechos fetais e neonatais adversos, criando novos índices mais sensíveis e específicos, com o objetivo de conseguir evitar o peso de intervenções iatrogénicas como o parto prematuro.^{20.}

⁴⁹Henriette O. Karlsen et al.,⁵⁰ através de um estudo prospetivo longitudinal, observaram que a previsão de eventos perinatais adversos era melhorada combinando os percentis “convencionais” e os percentis “condicionados” do ICP, nomeadamente para a previsão de cesariana por *stress* fetal e admissão a UCIRN. Uma vez que, os percentis “condicionados” incluem a IG e são calculados com base numa medição prévia, as medições obtidas têm um carácter individual e levam em conta o desenvolvimento temporal, o que pode aumentar a especificidade para detetar risco de eventos perinatais adversos. F. Figueras et al.,⁵¹ também através de um estudo prospetivo, desenvolveram um modelo integrado (análise em árvore de decisão) com os melhores critérios de previsão (incluindo ICP, AU e EPF) de eventos perinatais adversos (cesariana urgente por estado fetal não tranquilizador e acidose neonatal) em fetos restritos. O algoritmo mostrou que os fetos que tinham ICP inferior ao percentil 10 tinham um maior risco de eventos adversos (37.5% versus 19.1%; $p=0.049$); para fetos com ICP normal (superior ao percentil 10), um IP da AU superior ao percentil 95 ainda se associou a um risco significativo de desfechos adversos (36.5% versus 15.6%; $p=0.023$); nos fetos com ICP e IP da AU normais, mas com EPF inferior ao percentil 3, ainda se encontrou risco de piores desfechos (30.9% versus 11.4%; $p=0.019$). Este método mostrou sensibilidade de 82.8% (IC 95%, 75.1-88.6%), especificidade de 47.7% (IC 95%, 42.6-52.9%), VPP de 36.2% (IC 95%, 30.8-41.8%) e VPN de 88.6% (IC 95%, 83.2-92.5%). Anthony O. Odibo et al.⁴⁹ criaram, de forma prospetiva, um score ecográfico composto pelo PB, velocidade do pico sistólico da ACM, IP do DV, ICP e avaliação do LA, e concluíram que este, apesar de prever de forma modesta, eventos adversos, tinha uma performance superior que cada componente individual, apresentando uma sensibilidade de 35.1% e uma especificidade de 91.8%.

Existem ainda muitas lacunas a preencher acerca do ICP, principalmente no que diz respeito ao estabelecimento de normas de utilização. É inquestionável a utilidade preditiva do ICP, embora a evidência seja insuficiente quanto ao seu valor isolado. Apesar da mais-valia que

parece ser a integração do ICP nos protocolos de vigilância de fetos com RCIU, mais informação é necessária para entender de que forma é que este índice pode ser melhor aproveitado e utilizado, contribuindo para uma melhor vigilância obstétrica. Neste sentido, a realização de estudos randomizados poderá ter grande relevância.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha orientadora, Dra. Sofia Isabel Vargas Cabrita Rodrigues, pela dedicação e apoio, pelas valiosas sugestões e conhecimentos transmitidos e por tornar possível a concretização deste trabalho. Não poderia ter escolhido melhor.

Agradeço ao Professor Doutor José Joaquim de Sousa Barros, meu coorientador, pela sabedoria trespassada e por ter despertado em mim o gosto pela especialidade.

Finalmente, agradeço à minha mãe, ao meu irmão, à Bárbara e ao Ivo pela leitura atenta e dedicada deste trabalho e pelo apoio incondicional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3977-87.
2. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):460-4.
3. Morales-Rosello J, Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):385-8.
4. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):74-80.
5. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):5-15.
6. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):877-87.
7. Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology.* 2015;108(4):269-76.
8. Waugh J, Kilby M. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. *Hosp Med.* 2001;62(4):214-21.
9. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med.* 2016;44(2):249-56.
10. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130 e1-6.

11. Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(3):233-7.
12. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4037-48.
13. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-33.
14. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290 e1-6.
15. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):655-9.
16. RCOG. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2014.
17. Andrea Lausman JK. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. 2013.
18. Servicio de Medicina Maternofetal ICdG, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Servicio de Obstetricia y Ginecología HSJdD. PROTOCOLO: Defectos del crecimiento fetal. 2014.
19. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-9.
20. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):288 e1-5.

21. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):124-7.
22. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):124 e1-6.
23. I. Babic SA, M. Tulbah, F. Moretti, W. Kurdi. Cerebroplacental ratio and its association with adverse perinatal outcomes in early and late onset intrauterine growth restriction (IUGR). 2015.
24. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-6.
25. Makhseed M, Jirous J, Ahmed MA, Viswanathan DL. Middle cerebral artery to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(2):119-25.
26. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):618-26.
27. Habek D, Hodek B, Herman R, Jugović D, Čerkez Habek J, Salihagić A. Fetal Biophysical Profile and Cerebro-Umbilical Ratio in Assessment of Perinatal Outcome in Growth-Restricted Fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2003;18(1):12-6.
28. R. Cruz-Martinez FF, D. Oros, E. Hernandez-Andrade, E. Gratacos. Prediction of emergency cesarean section for fetal distress after labor induction in term small-for-gestational-age fetuses with Doppler signs of brain sparing. 2010.
29. Jain M, Farooq T, Shukla RC. Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86(3):384-5.

30. Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral Doppler as determinants of adverse perinatal outcome after labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):713-7.
31. Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):409-20.
32. Akolekar R, Syngelaki A, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):82-92.
33. Simeone S, Marchi L, Canarutto R, Pina Rambaldi M, Serena C, Servienti C, et al. Doppler velocimetry and adverse outcome in labor induction for late IUGR. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(3):323-8.
34. 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.
35. Regan J, Masters H, Warshak C. 314: Association between an abnormal cerebroplacental ratio and the development of severe pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;210(1):S164-S5.
36. Warshak CR, Masters H, Regan J, DeFranco E. Doppler for growth restriction: the association between the cerebroplacental ratio and a reduced interval to delivery. *J Perinatol.* 2015;35(5):332-7.
37. Murata S, Nakata M, Sumie M, Sugino N. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1433-7.

38. Kessous R, Aricha-Tamir B, Weintraub AY, Sheiner E, HersHKovitz R. Umbilical artery peak systolic velocity measurements for prediction of perinatal outcome among IUGR fetuses. *J Clin Ultrasound*. 2014;42(7):405-10.
39. Fu J, Olofsson P. Relations between fetal brain-sparing circulation, oxytocin challenge test, mode of delivery and fetal outcome in growth-restricted term fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(3):227-30.
40. Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(2):156-61.
41. Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, Khan N, Papageorghiou A, Bhide A, et al. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):57 e1-7.
42. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small for gestational age neonates and adverse perinatal outcomes by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016.
43. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):300-8.
44. Ghi T, Frusca T, Lees CC. Cerebroplacental ratio in fetal surveillance: an alert bell or a crash sound? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):297-8.
45. Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):54 e1-10.

46. Morales-Rosello J, Khalil A, Alberola-Rubio J, Hervás-Marín D, Morlando M, Bhide A, et al. Neonatal Acid-Base Status in Term Fetuses: Mathematical Models Investigating Cerebroplacental Ratio and Birth Weight. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):55-60.
47. Sabdia S, Greer RM, Prior T, Kumar S. Predicting intrapartum fetal compromise using the fetal cerebro-umbilical ratio. *Placenta.* 2015;36(5):594-8.
48. 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.
49. Odibo AO, Goetzinger KR, Cahill AG, Odibo L, Macones GA. Combined sonographic testing index and prediction of adverse outcome in preterm fetal growth restriction. *Am J Perinatol.* 2014;31(2):139-44.
50. Karlsen HO, Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T, Johnsen SL. Use of conditional centiles of middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio in the prediction of adverse perinatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(6):690-6.
51. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):279-85.