



Marta David Rocha de Moura

**Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na
síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no
período neonatal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, projeto MINTER (FMB-Unesp/ESCS-FEPECS-DF) para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dra. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Margotto.

Botucatu - SP

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **SELMA MARIA DE JESUS**

Moura, Marta David Rocha de

Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no período neonatal / Marta David Rocha de Moura. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu , Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo

Capes: 40103005

1. Hipertensão na gravidez.

Palavras-chave: Hipertensão gestacional; Prognóstico; Recém-nascido prematuro; Ultrassonografia Doppler.

Esta dissertação foi desenvolvida com apoio financeiro da Escola Superior de Ciências da Saúde, mantida pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) além de bolsista do Programa de Iniciação Científica da mesma instituição.

(Processo 08/84)

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Lívia e Heitor minha alegria, inspiração diária para o meu crescimento pessoal e profissional a vocês meus grandes amores dedico toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Mario Rocha e Elza David Rocha, pela vida, pelos ensinamentos de dignidade e a confiança inabalável, vocês se doaram por inteiros e renunciaram muitas vezes aos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Muito obrigada por tudo.

Ao meu esposo, Marcos Donizetti de Moura, pela companhia, pelos conselhos, pela paciência, pela atenção que só vem daquele que está disposto a compartilhar toda a vida.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Lígia Rugolo pelo incentivo e por ter desempenhado com tanta competência o seu papel de orientar a confecção dessa dissertação.

À Prof^o Dro Paulo R. Margotto, uma dos grandes responsáveis por eu ter chegado até aqui, pela ajuda, pela confiança e por ter cuidado com tanta atenção da minha formação profissional.

À Márcia Pimentel de Castro, minha companheira de trabalho, pela grande ajuda durante todo o mestrado uma amizade verdadeira em todos os momentos.

Aos meus colegas de mestrado do Programa MINTER, em especial, Denise Cidade e João Vilela companheiros de aventura, viagens, por compartilhar sonhos e conquistas.

Ao Prof Adriano Dias pela ajuda na análise estatística e o bom humor nos momentos de desespero.

Aos meus bolsistas de Iniciação Científica Mônica e Frederico pela atenção e compreensão.

Aos meus pequenos pacientes, indivíduos tão frágeis, mas que carregam em si uma força inabalável de vida que eu possa cada dia mais servir de instrumento para o seu restabelecimento.

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”

Albert Einstein

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

ARTIGO DE REVISÃO.....	7
Resumo	8
Abstract	9
DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO.....	10
AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA	12
DEFECOS PERINATAIS.....	14
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

CAPÍTULO II

DISSERTAÇÃO.....	19
RESUMO	20
ABSTRACT.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	22
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	23
3. RESULTADOS	24
4. DISCUSSÃO	25
5. CONCLUSÃO.....	30

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
---	-----------

ANEXO.....	36
-------------------	-----------

Anexo 1. Protocolo de Pesquis.....	37
Anexo2 . Protocolo Comitê de Ética em Pesquisa	40
Anexo 3. Protocolo de alteração de Título no Comitê de Ética em Pesquisa	41
Anexo 4 Termo de Outorga e Aceitação de Apoio Financeiro ao Projeto nº 08/34	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das gestantes nos 2 grupos de estudo.....	30
Tabela Tabela 2. Características dos recém-nascidos nos 2 grupos de estudo.....	30
Tabela 3. Características dos recém-nascidos nos 2 grupos de estudo.....	31
Tabela 4. Alterações ecotransfontanelares nos primeiros 5 dias de vida	31

CAPÍTULO I
ARTIGO DE REVISÃO

Hipertensão Arterial na Gestação importância do seguimento materno no desfecho neonatal

Hipertensão Arterial na Gestação importância do seguimento materno no desfecho neonatal

RESUMO

Os dados do Ministério da Saúde mostram a hipertensão na gestação como a maior causa de morte materna no Brasil sendo assinalada também como a maior causa de óbito fetal ou do recém-nascido. Esses alarmantes dados nacionais mostram a importância do conhecimento desta patologia gestacional tanto para obstetras como neonatologistas.

Dentre as síndromes hipertensivas gestacionais, especial atenção deve ser dada à pré-eclâmpsia ou doença hipertensiva específica da gravidez que ocorre como forma isolada ou associada à hipertensão arterial crônica, pois esta está ligada aos piores resultados maternos e perinatais.

O adequado controle pré-natal com seguimento rigoroso da gestante é a única forma de reduzir a mortalidade materna e perinatal. O uso de recurso de imagem como a dopplervelocimetria permite ao examinador diagnosticar insuficiência placentária e avaliar as condições circulatórias materno-fetal de forma segura e não invasiva.

A decisão pela antecipação do nascimento nestas circunstâncias nem sempre é uma proposta segura. A equipe médica e familiares devem estar ciente dos riscos que um recém nascido além de prematuro, apresenta na maioria das vezes grave restrição do crescimento intrauterino.

A UTI Neonatal deve estar preparada para oferecer cuidado intensivo e multiprofissional que permita diagnóstico e tratamento das mais variadas complicações, bem como a disponibilidade de recursos tecnológicos avançados são fundamentais para a melhoria dos resultados neonatais, tanto na sobrevivência, como na qualidade de vida.

Hypertension in Pregnancy importance of maternal follow up for neonatal outcome

ABSTRACT

Data from the Ministry of Health showed that hypertension in pregnancy as a major cause of maternal death in Brazil is also noted as a major cause of stillbirth or newborns death. These alarming national data show the importance of knowledge of this gestation pathology to obstetricians and neonatologists.

Among the hypertensive disorders of pregnancy special attention should be given to pre-eclampsia this hypertensive disorders of pregnancy can occurs as isolated or associated with chronic hypertension, can cause the worse maternal and perinatal outcomes.

Only with a adequate prenatal and a close maternal follow up it is the only way to reduce maternal and perinatal mortality. The use of image resource as the dopplervelocimetria allows the examiner to diagnose and assess the placental maternal-fetal circulatory conditions safely and noninvasively.

The decision to anticipation of the birth in these circumstances is not always a safe proposal. Medical staff and family members should be aware of the risks of a premature newborn that often presents severe intrauterine growth restriction.

The NICU should be prepared to offer intensive care and multidisciplinary staff prepare to diagnosis and treatment of various complications, as well as the availability of advanced technological resources are critical to the improvement of neonatal outcomes not only in survival but in quality of life too.

Hipertensão Arterial na Gestação importância do seguimento materno no desfecho neonatal

A Síndrome Hipertensiva Gestacional é uma importante complicação da gestação, estando entre as principais causas de morbimortalidade materna e fetal em especial nos países em desenvolvimento. ^{1,2}

Os dados do Ministério da Saúde mostram a hipertensão na gestação como a maior causa de morte materna no Brasil, sendo responsável por cerca de 35% dos óbitos com uma taxa de 140 - 160 mortes maternas/100.000 nascidos vivos. ^{1,2}

Em relação à mortalidade perinatal, a taxa nacional é de 150/1000 partos, se forem considerados os diagnósticos de prematuridade, sofrimento fetal, crescimento fetal restrito, a hipertensão está assinalada como a maior causa de óbito fetal ou do recém-nascido (RN). ^{1,2}

Esses alarmantes dados nacionais mostram a importância do conhecimento desta patologia gestacional tanto para obstetras como neonatologistas.

O consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) publicado em 1990 e reafirmado em 2000 é claro em defender a necessidade de diferenciar a hipertensão que antecede a gravidez, daquela que é uma condição específica da mesma. Na primeira, a elevação da pressão arterial é o aspecto fisiopatológico básico da doença, a segunda é resultado da má adaptação do organismo materno à gravidez, sendo a hipertensão uma manifestação clínica de um distúrbio sistêmico materno. Sendo assim, fica clara a diferença do impacto dessas duas condições, sobre a gestante e o feto, bem como a necessidade de diferentes estratégias de seguimento e propostas terapêuticas. ^{3,4}

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico de hipertensão arterial na gravidez é feito quando os níveis pressóricos são iguais ou superiores a 140/90 mmHg. ^{1,2,3}

A Síndrome Hipertensiva da Gestação pode ser classificada em quatro formas distintas:

- 1) pré-eclâmpsia/eclâmpsia (doença hipertensiva específica da gravidez) quando a hipertensão arterial surge após 20 semanas de gestação e está associada à proteinúria ($\geq 0,3\text{g}$ de proteína em urina de 24 horas ou ≥ 2 cruces em uma amostra urinária);
- 2) hipertensão crônica (de qualquer etiologia) quando identificada antes da gestação ou antes de 20 semanas de gestação;
- 3) pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crônica: quando a paciente previamente hipertensa desenvolve proteinúria após 20 semanas de gestação;
- 4) hipertensão gestacional quando a manifestação ocorre após a 20^a semana de gestação.

Dentre as síndromes hipertensivas gestacionais especial atenção deve ser dada à pré-eclâmpsia ou doença hipertensiva específica da gravidez que ocorre como forma isolada ou associada à hipertensão arterial crônica, pois esta associa-se aos piores resultados maternos e perinatais. ^{4,5,6}

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que se trata de uma patologia multifatorial, que acomete vários órgãos maternos, na qual fatores imunológicos, genéticos e ambientais estão envolvidos para a sua instalação. ^{7,8,9}

Em uma gestação normal, as artérias espiraladas uterinas que são vasos de alta resistência, sofrem o processo de invasão trofoblástica transformando-se em vasos de baixa resistência para prover a adequada implantação e crescimento do feto. ¹⁰

Nas mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, a invasão trofoblástica não ocorre ou ocorre de maneira inadequada, resultando em vasos de alta resistência e circulação placentária com baixo fluxo. A isquemia placentária e a hipóxia determinam lesão do endotélio vascular, agregação plaquetária bem como obstrução do fluxo sanguíneo placentário. A hipóxia placentária também aumenta a produção de peróxidos lipídicos que prejudicam a síntese de prostaciclina, um potente vasodilatador. A síntese do óxido nítrico, que tem efeito vasodilatador parece também estar alterada na pré-eclâmpsia. ^{7, 8, 9,10}

A pré-eclâmpsia é uma doença peculiar uma vez que ocorre principalmente em primigestas. Em países desenvolvidos acomete cerca de 6% das gestantes, sendo 2- 3 vezes mais frequente em países subdesenvolvidos. As manifestações clínicas podem ser caracterizadas pelo desenvolvimento gradual de hipertensão, proteinúria e edema generalizado. ^{7,10,11}

A eclampsia e a síndrome HELLP são consideradas formas graves da pré-eclampsia. Eclampsia é diagnosticada quando surgem convulsões tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, na ausência de doenças neurológicas que a justifiquem. A síndrome HELLP foi relatada pela primeira vez na década de 50, mas somente em 1982 Weinstein definiu o acrônimo HELLP, em que H significa hemólise, EL elevação das enzimas hepáticas e LP plaquetopenia. ¹¹

Sibai et al definiram os parâmetros laboratoriais para a caracterização desta evolução grave da pré-eclampsia ¹²:

Hemólise:

- Esfregaço de sangue periférico com presença de esquizócitos;
- Dosagem de bilirrubinas totais >1,2 mg/dL;
- Desidrogenase láctica (LDH) >600 U/L;
- Elevação de enzimas hepáticas;
- Desidrogenase láctica (LDH) >600 U/L;
- Aspartato aminotransferase sérica (AST ou TGO) >70 U/L
- Plaquetopenia
- Contagem de plaquetas <100.000/mm³

AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA

O adequado controle pré-natal com seguimento rigoroso da gestante é a única forma de reduzir a mortalidade materna e perinatal. O uso de recurso de imagem como a ecografia associada ao efeito Doppler é um recurso diagnóstico de grande valor em obstetrícia. A avaliação da vitalidade fetal pela dopplervelocimetria é, sem dúvida, de grande utilidade em gestações de risco para elevada morbidade e mortalidade como as síndromes hipertensivas. ^{13,14,15}

A avaliação hemodinâmica da circulação placentária a partir das artérias umbilicais foi descrita pela primeira vez por Fitzgerald e Drumm em 1977, e desde então, a dopplervelocimetria das artérias umbilicais, a partir de 24 semanas de gestação, tem sido apontada como um exame relevante nos cuidados pré-natais de gestantes de risco. ^{15,16}

O uso da dopplervelocimetria permite ao examinador medir a velocidade de fluxo, resistência vascular e as condições circulatórias materno-fetal de forma segura e não invasiva.

A dopplervelocimetria permite avaliar a circulação:

materna, pelo estudo das artérias uterinas;

feto-placentária, pela análise das artérias umbilicais;

fetal, pela análise de fluxo nas artérias cerebral média, aorta abdominal, renais, ducto venoso e seio transversos.¹³

É importante considerar que a dopplervelocimetria das artérias umbilicais é um importante método de diagnóstico nas gestações que cursam com insuficiência placentária. Sendo assim é um método propedêutico empregado não só nas síndromes hipertensivas, mas também no *diabetes mellitus* tipo I e tipo II, nas trombofilias congênitas e adquiridas, em gestantes cardiopatas, nas colagenoses e pneumopatias restritivas.¹³

Os achados ecográficos na dopplervelocimetria das artérias umbilicais são descritos como:

- ausência de fluxo na diástole (DZ)
- fluxo diastólico reverso (DR)

Estas alterações denotam importante grau de insuficiência placentária e relacionam-se com altas taxas de morbidade e mortalidade perinatal.¹³ Assim, quando são detectados fetos com essas alterações, recomenda-se a interrupção da gestação, independente da idade gestacional.^{13, 14, 15, 17}

A decisão pela antecipação do nascimento nestas circunstâncias nem sempre é uma proposta segura. A equipe médica deve estar ciente dos riscos da assistência a um RN que além de ser prematuro, apresenta na maioria das vezes grave restrição do crescimento intrauterino. A UTI Neonatal deve estar preparada para oferecer cuidado intensivo terciário. O atendimento multiprofissional que permita diagnóstico e tratamento das mais variadas complicações, bem como a disponibilidade de recursos tecnológicos avançados são fundamentais para a melhoria dos resultados neonatais, tanto na sobrevivência, como na qualidade de vida.

DESFECHOS PERINATAIS

É classicamente referido na literatura que na situação de grave insuficiência placentária, como a causada pela hipertensão arterial materna, o feto sofre com a hipoxia e apresenta como mecanismo de defesa redistribuição de seu fluxo sanguíneo privilegiando órgãos nobres. Entretanto, esse mecanismo de defesa é autolimitado.^{18,19}

O uso da dopplervelocimetria no estudo da circulação útero-placentária, em particular da artéria umbilical, permite caracterizar os casos de insuficiência placentária, identificar e classificar as alterações em DZ e DR, situação esta associada a elevado número de mortes perinatais e graves morbidades nos sobreviventes.^{17,18}

Madazli et al encontraram 40% de mortalidade perinatal em gestações complicadas por restrição do crescimento fetal e ainda, os fetos com DZ ou DR que não tiveram suas gestações interrompidas foram a óbito intra-útero em até três semanas (mediana de 7 dias)²⁰.

Estudos nacionais também mostram prognóstico sombrio em gestações com alteração do fluxo sanguíneo fetal. Yamamoto et al documentaram mortalidade de 63,8% em casos de DR. Neto et al, relataram mortalidade perinatal de 64,6% (31/48), mortalidade neonatal precoce de 32,6% (14/43) e tardia de 27,9% (12/43).²¹

Os sobreviventes apresentam complicações atribuídas à vasoconstrição persistente em determinados órgãos. A restrição do crescimento intrauterino (RCIU) é um sinal clínico de hipoxemia fetal crônica e estes fetos ao nascer são os classificados com pequenos para a idade gestacional.²²

Torrance et al avaliaram 187 prematuros PIG com e sem sinais de RCIU, nascidos de mães com e sem hipertensão e verificaram que os RN PIG com alterações a dopplervelocimetria das artérias umbilicais (DZ e DR) filhos de mães com síndrome HELLP apresentaram maior risco de desenvolver síndrome da angústia respiratória (OR 5,6; 95% IC 1,7 – 18,9), maior gravidade da síndrome da angústia respiratória (OR 6,7; 95% IC 1,2 – 38,5) e maior necessidade de surfactante (OR 5,3, 95% IC 1,1 – 24,4), em comparação aos filhos de mães normotensas, o que mostra efeito deletério da doença materna na maturidade pulmonar fetal.²³

Outro achado comum em RN de mães hipertensas com DZ ou DR é o Apgar baixo ao nascimento, o que deve ser interpretado com cuidado uma vez que nem sempre reflete asfixia. O índice de Apgar sofre interferência de vários fatores, em especial a prema-

turidade e anomalias congênitas. O estudo de Neto et al mostrou por meio de regressão logística que o Apgar de 1º minuto foi capaz de prever o óbito neonatal com sensibilidade de 75%, especificidade de 76,6% e acurácia de 75,6%.¹⁷

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por distensão abdominal, vômitos biliosos e hematoquezia, que em suas formas mais graves pode evoluir para peritonite, pneumoperitônio e choque séptico. A incidência é inversamente proporcional à idade gestacional, acometendo 5 a 15% dos recém-nascidos prematuros²⁴. Hackett et al documentaram que episódios de hipóxia fetal crônica, podem estar associados ao aparecimento da doença.²⁵

Bashiri et al em estudo transversal encontraram associação significativa entre enterocolite necrosante e pré-eclâmpsia leve (11,8 vs 2,6%, $p = 0,04$); pré-eclâmpsia grave (35,5 vs 12,9%, $p = 0,01$) e hipertensão crônica (29,4 vs 5,7%, $p < 0,001$), sugerindo que a hipertensão materna é fator de risco para o desenvolvimento da enterocolite em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso.²⁶

O prognóstico neurológico dos RN prematuros de mães com hipertensão arterial ainda é controverso na literatura. Paul et al não observaram diferença na incidência de hemorragia intraventricular (HIV) ou leucomalacia periventricular.²⁷ Valcamonico et al investigaram a relação da DZ ou DR com o desenvolvimento intelectual na idade escolar em um pequeno grupo de 11 crianças com histórico de restrição do crescimento intra-uterino e documentaram que as alterações de fluxo sanguíneo em artéria umbilical é um bom preditor para o risco de lesão cerebral, mas não para problemas cognitivos na idade escolar.²⁸

CONCLUSÃO

A síndrome hipertensiva gestacional é uma importante causa de mortalidade materna no Brasil. Essa doença é responsável por grande número de partos prematuros uma vez que a interrupção da gestação parece ser opção mais segura para a mãe e o feto, nos casos graves,

O rigoroso controle pré-natal e o uso da dopplervelocimetria das artérias umbilicais parece ser uma opção segura de seguimento destas gestantes de alto risco. A decisão de antecipação do parto deve sempre levar em consideração os riscos elevados de mortalidade e morbidade neonatal.

É inquestionável a necessidade de uma equipe neonatal apta a ministrar assistência de nível terciário a esses RN que além de prematuros, frequentemente apresentam importante restrição do crescimento intrauterino. O atendimento multiprofissional que permita diagnóstico e tratamento das mais variadas complicações, bem como disponibilidade de recursos tecnológicos avançados são fundamentais para a melhoria dos resultados neonatais, tanto na sobrevivência, como na qualidade de vida destes recém-nascidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde/FUNASA/CENEP.Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>.
2. Associação Médica Brasileira. Projetos diretrizes. hipertensão na gravidez [sitio na Internet]. 2003 [citado 2005 jul 11]. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>.
3. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: S1-S2
4. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effects on the fetus and newborn. Neoreviews 2011; 12: 198-206.
5. Chaim SRP, Oliveira SMJV, Kimura AF. Pregnancy-induced hypertension and the neonatal outcome. Acta Paul Enferm 2008; 21: 53-8.
6. Oliveira CA, Lins CP, Sá RAM, Netto HC, Bornia RG, Silva NR et al. Síndrome hipertensiva na gestação e repercussões perinatais. Rev Bras.Saúde Matern Infant. 2006; 6: 93-8.
7. Peraçoli JC, Parpinelli MA Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27: 627-34.
8. Teng,Y.C, Lin Q D, Lin J.H, Ding, C. W, Zuo, Y. Coagulation and fibrinolysis related cytokine imbalance in preeclampsia: the role of placental trophoblasts. J Perinat Med 2009; 37: 343-8.
9. MikoE,Szere dayL,BarakonyiA,JarkovichA,VargaP,Szekeres-BarthoJ.Immunoactivation in preeclampsia: Vdelta2+ and regulatory T cells during the inflammatory stage of disease. J Reprod Immunol 2009; 80: 100-8.

10. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57: 598-618.
11. Pascal IF. Hipertensão e Gravidez. *Rev Bras Hipertens* 2002; 9: 256-261.
12. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 311-6.
13. RPV Francisco, M Zugaib. Análise crítica da dopplerfluxometria para avaliação da vitalidade fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30: 163-6
14. RPV Francisco, RMY Nomura, S Miayadahira, M Zugaib. Diástole zero ou reversa à Dopplerfluxometria das artérias umbilicais- Artigo de Revisão. *Rev Ass Med Brasil* 2001; 47: 30-6.
15. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD000073. Review.
16. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1.
17. Neto MM, Carvalho FHC, Mota RMS, Alencar Junior CA. Fatores preditores para óbito neonatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical *Rev Bras Ginecol Obstet* [online]. 2010; 32: 352-8.
18. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 559.e1-4.
19. Teramo, K. A. and J. A. Widness (2009). "Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia." *Neonatology* 2009; 95: 105-16.
20. Madazli R. Prognostic factors for survival of growth -restricted fetuses with absent end – diastolic velocity in the umbilical artery. *J Perinatol* 2002; 22: 286-90.
21. Yamamoto RM, Francisco RPV, MiayadahiraS, Chuba CC, Zugaib M. Fatores prognósticos para o óbito perinatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22: 353-63.

22. Crispi F, Dominguez C, Llurba E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E: Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 201-7.
23. Torrance HL, Mulder EJ, Brouwers HA, van Bel F, Visser GH. Respiratory outcome in preterm small for gestational age fetuses with or without abnormal umbilical artery Doppler and/or maternal hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 613-21.
24. Vieira MTC, Lopes JMA Fatores associados à enterocolite necrosante *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 159 -64.
25. Hackett A, Campbell S, Gamsu H. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, hemorrhage and neonatal morbidity. *BMJ* 1987; 294: 13-6.
26. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 404-7.
27. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 1998; 15: 381-6.
28. Valcamonico A, Accorsi P, Battaglia Soregaroli M, BerettaM, Frusca T. Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age European *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 23-8.

CAPÍTULO II
DISSERTAÇÃO

Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no período neonatal

Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no período neonatal

RESUMO

Objetivo: avaliar as características clínicas, a morbidade e mortalidade de recém-nascidos prematuros nascidos de mães hipertensas em função da presença ou não de alterações na dopplervelocimetria da artéria umbilical.

Métodos: Estudo prospectivo, envolvendo RN prematuros entre 25 e 33 semanas de idade gestacional, nascidos de mães hipertensas submetidas à dopplervelocimetria da artéria umbilical nos 5 dias que antecederam o parto no Hospital Regional da Asa Sul, Brasília - Distrito Federal, entre 1º de novembro de 2009 e 31 de outubro de 2010. Os RN foram estratificados em dois grupos, conforme o resultado da dopplervelocimetria: G1= alterada, com Diástole Zero (DZ) ou Diástole Reversa (DR) e G2= normal. As características maternas, medidas antropométricas ao nascimento, morbidades e mortalidade neonatal foram comparadas entre os dois grupos.

Resultados: Foram estudados 92 RN, assim distribuídos: G1=52 RN e G2=40 RN. Em G1 a incidência de RN pequenos para idade gestacional (PIG) foi significativamente maior, com risco relativo de 2,46 IC 95%: 1,65 – 3,65 ($p < 0.001$). Neste grupo os RN permaneceram mais tempo em ventilação mecânica e tiveram maior necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida. A mortalidade neonatal foi maior em G1, com risco relativo de 1,63; IC 95%: 1,19 – 2,22.

Conclusão: Em RN prematuros de mães hipertensas com alteração na dopplervelocimetria da artéria umbilical a restrição do crescimento intra-uterino é frequente e o prognóstico neonatal pior, com alto risco de morte.

Palavras Chaves: recém-nascido prematuro, ultrassonografia Doppler, hipertensão gestacional, prognóstico.

Changes of blood flow in the umbilical artery in pregnancy hypertension syndrome pregnancy and the implication in neonates period

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical characteristics, morbidity and mortality of premature newborn infants born to hypertensive mothers according to umbilical artery Doppler waveform.

Methods: A prospective study enrolled premature infants between 25 and 33 weeks' gestation, born to hypertensive mothers who had umbilical artery velocimetry studies performed within 5 days of delivery, at the Hospital Regional da Asa Sul, Brasilia - Distrito Federal, between November 1, 2009 and October 31, 2010. The newborns were divided into two groups according to results of doppler velocimetry: G1= absent end-diastolic velocity waveform or reversed end-diastolic velocity waveform, and G2= normal doppler velocimetry. Maternal characteristics, anthropometric measures at delivery, morbidity and death within 28 days of life were compared between the two groups.

Results: 92 newborns were studied, divided into two groups: G1 n= 52 and G2= 40 NB There was a higher incidence of small for gestational age (SGA) in G1, with a relative risk 2.46, 95% CI 1.65 to 3.65 (p <0.001). In G1 the neonates spent more time on mechanical ventilation and the use of oxygen at 28 days of life was more frequent. Neonatal mortality was higher in G1, with a relative risk 1.63, 95% CI: 1.19 to 2.22.

Conclusion: Premature infants born to hypertensive mothers with absent end-diastolic velocity waveform or reversed end-diastolic velocity waveform in umbilical artery are frequently growth restricted at birth and have worst neonatal outcome with high risk of death.

Keywords: infant, premature; ultrasonography, Doppler; hypertension, pregnancy induced; prognosis.

Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no período neonatal

1. INTRODUÇÃO

A ecografia associada ao efeito do Doppler é um recurso diagnóstico de grande valor em obstetrícia, para monitorização de gestações de alto risco, possibilitando analisar o perfil de velocidade de fluxo, resistência vascular e as condições circulatórias materno-fetal.^{1,2,3,4}

A avaliação hemodinâmica da circulação placentária a partir das artérias umbilicais foi descrita pela primeira vez por Fitzgerald em 1977, e desde então, a dopplervelocimetria das artérias umbilicais, a partir de 24 semanas de gestação, tem sido apontada como um exame relevante nos cuidados pré-natais^{3,4}.

O achado ecográfico de ausência de fluxo na diástole (DZ) e o fluxo diastólico reverso (DR) na artéria umbilical denotam importante grau de insuficiência placentária e relacionam-se com altas taxas de morbidade e mortalidade perinatal^{3,5,6}. Assim, quando são detectados fetos com essas alterações indicativas de grave insuficiência placentária, recomenda-se a interrupção da gestação, independente da idade gestacional. Entretanto, essa decisão não é fácil uma vez que a redução do risco de óbito intra-útero resulta no aumento do risco de complicações graves e óbito no período neonatal, especialmente em gestações com menos de 34 semanas^{5,6,7,8}.

A síndrome hipertensiva é a complicação clínica mais frequente na gestação, que acomete 10 a 22% das gestantes, manifesta-se predominantemente como pré-eclampsia^{9,10} e tem importante participação na etiologia da insuficiência placentária grave resultando em DZ ou DR¹⁻¹⁰.

A etiologia da hipertensão arterial que se manifesta na gestação ainda não está esclarecida, mas há evidências que a combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais alteram a invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas sendo então responsáveis pela fisiopatologia da doença.^{11,12}

O presente estudo visa avaliar as características clínicas, a morbidade e mortalidade de recém-nascidos (RN) prematuros entre 25 e 33 semanas nascidos de mães hipertensas em função da presença ou não de alterações de fluxo sanguíneo na artéria umbilical.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo longitudinal prospectivo, envolvendo prematuros entre 25 e 33 semanas e 6 dias de idade gestacional, nascidos vivos de mães com síndrome hipertensiva gestacional e submetidas à ecografia com dopplervelocimetria no serviço de obstetrícia do Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, no período de 1º de novembro de 2009 a 31 de outubro de 2010. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde sob o protocolo nº 359/09.

Foram excluídos os RN portadores de malformações múltiplas, os filhos de mães com doenças crônicas autoimunes e os RN transferidos da sala de parto para outros serviços.

A síndrome hipertensiva gestacional foi definida pela presença de pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg e classificada em: hipertensão gestacional quando a manifestação ocorreu após a 20ª semana de gestação; pré-eclâmpsia se a hipertensão foi diagnosticada após 20 semanas de gestação e associada à proteinúria ($\geq 0,3$ g de proteína em urina de 24 horas ou ≥ 2 cruzes em uma amostra urinária); hipertensão arterial crônica quando identificada antes da gestação ou antes de 20 semanas de gestação; pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica quando a paciente previamente hipertensa desenvolveu proteinúria após 20 semanas de gestação¹².

Em todas as gestantes hipertensas a ecografia gestacional com dopplervelocimetria das artérias umbilicais foi realizada até cinco dias antes do parto. Utilizou-se para o exame equipamento de ecografia Aloka modelo SSD 5500 Pro Sound com transdutor de 24Hz. O exame foi realizado por via transabdominal com a paciente em posição semi-sentada. A avaliação da artéria umbilical por dopplervelocimetria foi realizada em alça livre de cordão na porção próxima à inserção placentária, para evitar detecção superestimada da DZ ou DR

Conforme o resultado da dopplervelocimetria foi constituído os dois grupos de estudo: G1= RN com DZ ou DR e G2= RN com dopplervelocimetria normal.

Foram avaliadas as seguintes variáveis maternas: idade, paridade, idade gestacional, classificação das síndromes hipertensivas, doenças prévias e intercorrências gestacionais, corticoterapia antenatal e via de parto.

Os desfechos neonatais foram considerados desde o nascimento até o 28º dia de vida ou óbito, incluindo: Apgar no 1º e 5º minutos, necessidade de reanimação em sala de parto, medidas antropométricas: peso (g), comprimento (cm) e perímetro cefálico (cm);

classificação do peso à idade gestacional sendo considerados pequenos para idade gestacional (PIG) quando o peso esteve abaixo do percentil 10, conforme critério de Lubchenco et al¹³ e Margotto¹⁴, a partir de 29 semanas.

Na evolução neonatal foram investigadas: necessidade de segunda dose de surfactante exógeno, síndrome da angústia respiratória (diagnóstico clínico, radiológico e gasométrico), hemorragia pulmonar (diagnóstico clínico-radiológico), sepse neonatal precoce (diagnóstico clínico nas primeiras 72 horas de vida), enterocolite necrosante (diagnóstico clínico-radiológico), displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio aos 28 dias de vida) e alterações na ecografia transfontanelar.

A ecografia transfontanelar foi realizada na primeira semana de vida e repetida até o 28º dia de vida, com equipamento ALOKA SSD 1400 e transdutor 5,5Htz. Foram consideradas as alterações: hiperecogenicidade periventricular persistente, leucomalácia periventricular cística e hemorragia intraventricular nos seus diferentes graus^{16,17} Para o estudo foi considerado a pior imagem descrita no período.

Na análise estatística dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS 16. Utilizou-se mediana e quartis para variáveis contínuas e as categóricas foram expressas em número e proporção de eventos. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o Teste de Mann-Whitney (para variáveis contínuas com distribuição assimétrica), Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher (para variáveis categóricas). A regressão logística foi utilizada para avaliar a influência do peso de nascimento no óbito neonatal.

Medidas de associação como risco relativo com seus respectivos intervalos de confiança foram calculadas para avaliar a contribuição das alterações de fluxo na morbidade e mortalidade neonatal. Adotou-se como nível de significância o valor $p < 0,05$ e o intervalo de confiança de 95% sendo significativo aquele intervalo que não contivesse a unidade.

3. RESULTADOS

No período de um ano 108 RN prematuros menores que 34 semanas, nascidos de mães hipertensas submetidas à ecografia com Doppler, preencheram os critérios de inclusão no estudo, entretanto 16 RN foram excluídos. Foram estudados 92 RN, dos quais 52 pertencentes ao grupo 1 (DZ ou DR) e 40 RN no grupo 2 (dopplervelocimetria normal). Dentre as alterações na dopplervelocimetria, diástole zero ocorreu em 81% (42 casos) e diástole reversa em 19% (10 casos).

Na tabela 1 estão descritas as características clínicas e as morbidades apresentadas pelas gestantes. A pré-eclampsia foi significativamente mais freqüente em G1 e a hipertensão crônica mais freqüente em G2. Parto cesáreo foi a principal via de nascimento nos dois grupos. Não houve diferença entre os grupos quanto à idade gestacional e ao uso de corticóide antenatal.

As medidas antropométricas dos RN foram significativamente menores no G1 e nesse grupo houve maior risco de RN pequenos para idade gestacional (PIG), com risco relativo de 2,46 IC 95%: 1,65 – 3,65 ($p < 0.001$). A reanimação em sala de parto, a necessidade de repetição do surfactante, e a morbidade neonatal não diferiram entre os grupos (Tabela 2).

Os recém-nascidos do G1 permanecerem mais tempo em ventilação mecânica, tiveram maior freqüência de uso de oxigênio aos 28 dias de vida e tiveram maior mortalidade no período neonatal com risco de óbito de 1,63; IC 95%: 1,19 – 2,22. (Tabela 2). Todos os RN menores que 600g nasceram de mães com alteração de fluxo sanguíneo em artéria umbilical e foram a óbito até o 28^o dia de vida.

Nessa amostra a regressão logística mostrou que a cada 100 gramas a menos de peso, a chance de óbito aumentou 6,7 vezes (IC95%: 2,0 – 11,3; $p < 0,001$).

As alterações na ecografia transfontanelar até o 5^o dia de vida e a pior imagem ecográfica descrita antes da alta ou óbito não diferiram entre os grupos. (Tabelas 3 e 4).

4. DISCUSSÃO

Nesse estudo a pré-eclampsia foi a manifestação predominante da síndrome hipertensiva da gestação, corroborando dados prévios de literatura.^{11,12} Há que se destacar a diferença entre os 2 grupos de estudo quanto ao tipo de hipertensão materna, com predomínio absoluto de pré-eclampsia em G1, enquanto que a hipertensão crônica ocorreu em um terço das pacientes de G2, sendo essas diferenças significativas.

Esse é um achado importante, pois a pré-eclampsia é atualmente considerada uma doença de 2 estágios, que se inicia com inadequada placentação, redução do fluxo sanguíneo útero-placentário e hipoxia placentária. No segundo estágio ocorre liberação de vários mediadores que causam disfunção endotelial e as manifestações clínicas da doença materna¹⁸. Estudos clínicos e experimentais sugerem que a pré-eclampsia precoce é uma

doença placentária, enquanto que a tardia uma doença sistêmica materna, o que pode explicar o pior prognóstico fetal e neonatal na manifestação precoce (< 32 semanas) da pré-eclampsia^{18,19,20}.

O presente estudo avaliou prematuros menores que 34 semanas de gestação, com mediana de idade gestacional de 30 e 31 semanas em G1 e G2 respectivamente, o que significa que na maioria dos casos a pré-eclampsia foi de manifestação precoce. Isso pode explicar o elevado percentual de alterações na avaliação da vitalidade fetal pela dopplervelocimetria das artérias umbilicais caracterizadas pela presença de DZ ou DR, traduzindo o grave comprometimento da função placentária.

Ray et al²¹ avaliaram os resultados perinatais nas diferentes síndromes hipertensivas e documentaram maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascimento nas pacientes com pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica, quando comparadas à hipertensão gestacional. No presente estudo não foram observados casos de hipertensão gestacional, provavelmente devido ao critério de seleção dos pacientes que se baseou na realização da ecografia com Doppler, exame esse indicado na monitorização de gestações de alto risco de comprometimento fetal, seja pela pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento intra-uterino²².

Os resultados deste estudo confirmam os dados da literatura. O desfecho gestacional nas síndromes hipertensivas que cursam com DZ ou DR é o nascimento de pré-termo com menor peso. A restrição do crescimento intra-uterino é uma das complicações mais frequentes, o que foi confirmado neste estudo em que 2/3 dos RN no grupo 1 foram classificados como pequenos para idade gestacional.

O RN PIG pode ser definido como o conceito que ao nascer apresenta peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional, o que pode traduzir disfunção no crescimento intra-uterino que não permite ao feto atingir, em massa corporal o seu alvo genético^{23, 24,25}.

A Síndrome Hipertensiva, em especial a pré-eclampsia grave, promove insuficiência placentária com risco elevado de restrição do crescimento intrauterino. A avaliação da circulação feto-placentária pela dopplervelocimetria das artérias umbilicais torna-se um exame importante nestas gestações de risco uma vez que a detecção de DZ ou DR está fortemente relacionada à hipóxia intrauterina e elevadas taxas de morbidade e mortalidade perinatais^{24,25,26}.

A literatura mostra altos índices de morbidade e mortalidade em casos de DZ ou DR. Madazli²⁷ encontrou 40% de mortalidade perinatal em gestações complicadas por

restrição do crescimento fetal e os fetos com DZ ou DR que não tiveram suas gestações interrompidas foram a óbito intra-útero em até três semanas (mediana de 7 dias). Estudos nacionais também alertam para o mau prognóstico perinatal em gestações com alterações na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. Yamamoto et al²⁸ documentaram mortalidade de 63,8% em casos de DR. Neto et al⁶, relataram mortalidade perinatal de 64,6% (31/48), mortalidade neonatal precoce de 32,6% (14/43) e tardia de 27,9% (12/43).

Sendo assim, gestações que cursam com estas graves alterações de fluxo devem ser avaliadas com rigor, sendo geralmente necessária a internação das gestantes para criterioso monitoramento, na tentativa de definir o melhor momento para indicar o nascimento, evitando-se assim o óbito intra-útero.

Não há consenso sobre a melhor conduta obstétrica na pré-eclampsia antes de 34 semanas de gestação, pois a conduta expectante pode melhorar o prognóstico neonatal, mas pode não ser segura para a gestante. A idade gestacional, a gravidade da doença materna e a condição de risco fetal são fatores que devem ser considerados na tomada de decisão quanto ao nascimento ¹².

Há que se destacar neste estudo a adequação da conduta obstétrica na indicação do nascimento, predominantemente por cesárea, bem como no elevado percentual de uso de corticóide antenatal, denotando a preocupação do obstetra em melhorar o prognóstico neonatal dos prematuros.

Considerando que a presença de DZ ou DR traduz situação de risco aumentado, em quase três vezes para asfixia fetal^{21,22}, foi inesperado o fato de não haver diferença entre os grupos quanto às condições de vitalidade ao nascer, o que sugere que em G1 o nascimento foi indicado no momento correto e que a assistência neonatal em sala de parto foi adequada.

Outro achado interessante nesse estudo foi o efeito das alterações na dopplervelocimetria na morbidade pulmonar. A ocorrência de DZ ou DR parece não estar ligada a aumento do grau de imaturidade pulmonar, pois não houve maior necessidade de surfactante, nem maior incidência de SAR neste grupo. Porém, esses prematuros permaneceram mais tempo sob ventilação mecânica e tiveram maior dependência de oxigênio aos 28 dias de vida, sugerindo que o achado de alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical leva a maior risco de lesão pulmonar²⁹.

No entanto, estas alterações de fluxo estão intimamente ligadas a RN pré-termos de baixa idade gestacional e baixo peso, que já estão mais sujeitos a maior tempo de ventilação mecânica e conseqüentemente maior risco de displasia bronco pulmonar.

A associação das alterações de fluxo na dopplervelocimetria, bem como da restrição do crescimento intrauterino com risco aumentado de enterocolite necrosante é classicamente descrita na literatura^{30,31,32}, mas não se confirmou neste estudo, no qual esta morbidade neonatal não diferiu entre os grupos, risco relativo 1,4; IC: 0,95 – 2,05. Entretanto, esse resultado deve ser interpretado com cautela devido ao número amostral, que pode ter sido insuficiente para avaliar um desfecho pouco freqüente.

Os achados de ecografia transfontanelar não mostraram diferenças entre os dois grupos, porém, no grupo com DZ/DR merece destaque o baixo percentual de exames normais (26,3%), a elevada incidência de hiperecogenicidade (65,8%) nos primeiros 5 dias e maior incidência de dilatação ventricular associada à hiperecogenicidade após os 5 dias. É importante considerar que esta hiperecogenicidade nos primeiros 5 dias de vida pode ser normal. As lesões que perduram após o 14º dia de vida são as que parecem estar mais ligadas a lesão permanente da substância branca.¹³

A hiperecogenicidade pode expressar congestão vascular ou infarto hemorrágico conseqüente a lesões cerebrais isquêmicas. Estes achados podem desaparecer em dias ou semanas¹⁷. Dammann e Leviton³³ chamam de *flares* as imagens hiperecogênicas. Um *flare* é chamado de “curto” quando se resolve em seis dias; “intermediário”, se desaparece entre 7 e 13 dias após o início, e “prolongado”, se desaparece no 14º dia ou mais. Jongmans et al³⁴, estudaram o impacto dos *flares* em RN pré-termo em relação ao estado neurológico e à capacidade motora aos seis anos de vida; não foram observadas diferenças nas habilidades cognitivas em comparação ao RN com ultrassonografia normal, mas na avaliação motora houve significativa diminuição no desempenho daqueles RN em que os *flares* duraram mais de 14 dias.

Todos estes estudos implicam que as hiperecogenicidades transitórias periventriculares ou ecogenicidades parenquimatosas não cavitárias são menos preditivas para lesão cerebral, mas não devem ser tratadas com indiferença, pois provavelmente representam leve leucomalácia periventricular^{34,35}.

Paneth³⁶ sugere incluir a ventriculomegalia no espectro da lesão da substância branca, pois alguns RN com ventriculomegalia podem apresentar espectro de leucomalácia tipo II (densidades periventriculares transitórias evoluindo para pequenos cistos localizados). Tradicionalmente a ventriculomegalia e a hidrocefalia tem sido interpretadas como

sequela de hemorragia intraventricular, mas há evidência cada vez maior que a ventriculomegalia quase sempre reflete algum grau de lesão da substância branca. Esta evidência baseia-se em dados anatomopatológicos (a lesão da substância branca freqüentemente está presente nas crianças que morrem com ventriculomegalia) e de prognóstico (o risco de desenvolvimento anormal nas crianças com ventriculomegalia é semelhante às crianças com lesão da substancia branca).

Valcamonico et al³⁷ investigaram a relação da DZ ou DR com o desenvolvimento intelectual na idade escolar em um pequeno grupo de 11 crianças com histórico de restrição do crescimento intra-uterino e documentaram que as alterações de fluxo sanguíneo em artéria umbilical é um bom preditor para o risco de lesão cerebral, mas não para problemas cognitivos na idade escolar.

O achado mais marcante no presente estudo foi o elevado risco de óbito nos prematuros de gestantes hipertensas com alterações de DZ ou DR, o que levanta a questão: será que o nascimento antecipado nesta circunstância é uma proposta segura, ou estamos apenas adiando o óbito para o período neonatal?

A resposta a esse questionamento não é simples, pois há riscos ao prolongar a gestação quando existe grave comprometimento do fluxo sanguíneo fetal e o feto apresenta restrição de seu crescimento. Neste estudo, o peso de nascimento foi importante fator de risco para óbito, conforme mostrou a regressão logística, cada 100 gramas a menos de peso aumentou em 6,7 vezes a chance de óbito neonatal.

Devido à magnitude do problema, há que se ter a garantia de que quando a interrupção prematura da gestação for a única opção ela deve acontecer nas melhores condições possíveis para que a equipe da UTI Neonatal esteja pronta para oferecer assistência neonatal terciária a esses RN que além de prematuros, frequentemente apresentam restrição importante do crescimento intra-uterino. O atendimento multiprofissional que permita diagnóstico e tratamento das mais variadas complicações, bem como disponibilidade recursos tecnológicos avançados são fundamentais para a melhoria dos resultados neonatais, tanto na sobrevivência, como na qualidade de vida.

Esse estudo tem algumas limitações por ser unicêntrico e com pequeno tamanho amostral, entretanto os resultados encontrados podem ser úteis para balizar as decisões obstétricas, os cuidados neonatais e as expectativas dos familiares frente ao cenário ainda sombrio de gestações complicadas pelas síndromes hipertensivas e com alterações de fluxo em artéria umbilical.

5. CONCLUSÃO

Em prematuros menores que 34 semanas, nascidos de mães hipertensas com diástole zero ou reversa em artéria umbilical a restrição do crescimento intra-uterino é frequente e o prognóstico neonatal é pior, com alto risco de morte.

Tabela 1. Características das gestantes nos 2 grupos de estudo

Características	Mediana (Quartis) ou n (%)		p
	G1 (n= 51)	G2 (n = 33)	
Idade materna em anos	29 (25 - 32)	28 (26 - 32)	0,978
Paridade	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0,863
No de consultas pré-natal	5 (3 - 6)	4 (2 - 5,5)	0,097
Idade gestacional ao parto	30 (28 - 32)	31 (30 - 33)	0,250
Parto cesáreo	48 (94,1%)	31 (94%)	1,000
Gemelaridade	3 (6%)	13 (39%)	0,002*
Pré-eclampsia	43 (84%)	21 (64%)	0,029*
Hipertensão crônica	6 (12%)	11 (33%)	0,003*
Pré eclâmpsia + Hipertensão crônica	2 (4%)	1 (3%)	0,698
Diabetes gestacional	3 (6%)	2 (6%)	0,940
Infecção urinária	1 (2%)	5 (15%)	0,007*
Corioamnionite	1 (2%)	3 (9%)	0,295
Uso de corticóide pré-natal	39 (76%)	33 (100%)	0,795

Tabela Tabela 2. Características dos recém-nascidos nos 2 grupos de estudo

Características	Mediana (Quartis)		p
	G1 (n=52)	G2 (n = 40)	
Peso ao nascer (g)	1005 (789 - 1256)	1357 (1169 - 1660)	0,000*
Comprimento (cm)	36 (33 - 39,6)	40 (36,5 - 41)	0,001*
Perímetro Cefálico (cm)	26,2 (24,5 - 28,0)	28,5 (26,3 - 29,1)	0,001*
Tempo de VM (dias)	2 (0 - 28)	0,5 (0 - 25)	0,034*

VM: Ventilação Mecânica

Tabela 3. Características dos recém-nascidos nos 2 grupos de estudo

Características	n (%)		p	RR	IC95%
	G1 (n=52)	G2 (n = 40)			
Apgar 1 min ≤ 3	13 (25%)	4 (10%)	0,060	1,47	1,04 - 2,07
Apgar 5 min > 6	13 (25%)	3 (7%)	0,050	1,58	1,15 - 2,18
Classificação de PIG	34 (65%)	6 (15%)	0,000*	2,46	1,65 - 3,65
Sexo masculino	24 (62%)	25 (48%)	0,143	1,94	0,84 - 4,51
Reanimação ao nascer	40 (77%)	25 (62%)	0,168	0,72	0,45 - 1,15
2ª dose de surfactante	10 (19%)	6 (15%)	0,782	1,35	0,44 - 4,09
SAR	29 (56%)	20 (50%)	0,675	0,71	0,26 - 1,93
Sepse precoce	20 (38%)	10 (25%)	0,187	1,87	0,76 - 4,65
Necessidade O2 aos 28 dias	17 (33%)	4 (10%)	0,012*	4,37	1,34 - 14,29
Enterocolite necrosante	9 (17%)	3 (7%)	0,166	1,40	0,95 - 2,05
Hemorragia pulmonar	9 (17%)	5 (12%)	0,573	1,46	0,45 - 4,77
Óbito	19 (36%)	4 (10%)	0,003*	1,63	1,19 - 2,22

PIG: Pequeno para a Idade Gestacional SAR: Síndrome da Angústia Respiratória

Tabela 4. Alterações ecotransfontanelares nos primeiros 5 dias de vida

	G1	G2	RR	IC 95%	p
Normal	10 (26%)	17 (45%)	0,65	0,37-1,12	0,149
Hiperecogenicidade	25 (66%)	17 (45%)	1,56	0,95-2,55	0,105
HIV grau 1 e 2	1 (3%)	3 (8%)	0,49	0,09-2,69	0,614
HIV grau 3 e 4	2 (5%)	1 (3%)	1,35	0,59-3,11	1,000
Total	38 (100%)	38 (100%)			

HIV: Hemorragia periventricular

Tabela 5 Alterações ecotranfontanelares após 5 dias de vida até 28 dias.

	G1	G2	RR	IC 95%	p
Normal	13 (31%)	11 (30%)	1,03	0,66-1,60	1,000
Hiperecogenicidade	9 (21%)	15 (40%)	0,62	0,36-1,09	0,109
HIV grau 1 e 2	8 (19%)	3 (8%)	1,45	0,94-2,24	0,282
HIV grau 3 e 4	4 (9%)	3 (8%)	1,08	0,54-2,13	1,000
DV+hiperecogenicidade	8 (19%)	5 (13%)	0,73	0,72-1,95	0,724
Total	42 (100%)	37 (100%)			

HIV: Hemorragia intraventricular DV: Dilatação Ventricular

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RPV Francisco, RMY Nomura, S Miaydahira, M Zugaib. Diástole zero ou reversa à Dopplerfluxometria das artérias umbilicais- Artigo de Revisão. Rev Ass Med Brasil 2001; 47: 30-6.
2. RPV Francisco, M Zugaib. Análise crítica da dopplerfluxometria para avaliação da vitalidade fetal. Rev Bras Ginecol Obstet 2008; 30: 163-6.
3. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD000073. Review.
4. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J 1977; 2: 1450-1.
5. Sá RAM, Oliveira CA, Peixoto-Filho FM, Lopes LM predição e prevenção do crescimento intra-uterino restrito. Femina 2009; 37: 511-4.
6. Neto MM, Carvalho FHC, Mota RMS, Alencar Junior CA. Fatores preditores para óbito neonatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical Rev Bras Ginecol Obstet [online]. 2010; 32: 352-8.
7. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 559.e1-4.
8. Toal M, Keating S, Machin G, Dood J, Adamson SL, Windrim RC, Kingdom JC. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abdominal uterine artery Doppler images. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 330-7.
9. Chaim SRP, Oliveira SMJV, Kimura AF. Pregnancy-induced hypertension and the neonatal outcome. Acta Paul Enferm 2008; 21: 53-8.
10. Oliveira CA, Lins CP, Sá RAM, Netto HC, Bornia RG, Silva NR et al. Síndrome hipertensiva na gestação e repercussões perinatais. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2006; 6: 93-8.
11. Peraçoli JC, Parpinelli MA Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27: 627-34.

12. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effects on the fetus and newborn. *Neoreviews* 2011; 12: 198-206.
13. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800
14. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4.413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr (Rio J)* 1995; 75: 11-21
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infant with birth weights less than 1500g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
16. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant: neuropathology and pathogenesis. *Clin Perinatol* 1989; 16: 361-86.
17. Margotto, PR. Lesão neurológica isquêmica e hemorrágica do prematuro: patogênese, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Clínica de Perinatologia* 2002; 2/3: 425-46.
18. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 309-16.
19. Rui-qiong MA, Min-na S, Zi Y. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on feto-placental outcomes in a mouse model. *Chin Med J* 2010; 123: 707-12.
20. Crispi F, Dominguez C, Llorca E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 201-7.
21. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. McMaster Outcome Study of Hypertension in Pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64: 129-43.
22. 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: 869-78.

23. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: Fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Apr 5. [Epub ahead of print]
24. Anshuk D, Neelu S, Suneeta G. Significance of umbilical artery Doppler velocimetry in the perinatal outcome of growth restricted fetuses. *J Obstet Gynecol India* 2010; 60: 38-43.
25. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 407-13.
26. Malhotra N, Chanana C, Kumar S, Roy K, Sharma, JB. Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waves form. *Indian J Med Sci* 2006; 60: 311-7.
27. Madazli R. Prognostic factors for survival of growth -restricted fetuses with absent end – diastolic velocity in the umbilical artery. *J Perinatol* 2002; 22: 286-90.
28. Yamamoto RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Chuba CC, Zugaib M. Fatores prognósticos para o óbito perinatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22: 353-63.
29. Torrance HL, Mulder EJ, Brouwers HA, van Bel F, Visser GH. Respiratory outcome in preterm small for gestational age fetuses with or without abnormal umbilical artery Doppler and/or maternal hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 613-21.
30. Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, Ghidini Al. Doppler predictor of adverse neonatal outcome in growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1007-11.
31. Petersen SG, Wong SF, Urs P, Gray PH, Gardener GJ. Early onset, severe fetal growth restriction with absent or reversed end-diastolic flow velocity waveform in the umbilical artery: perinatal and long-term outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 45-51
32. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, HersHKovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 404-7.

33. Dammann O, Leviton A. Duration of transient hyperechoic images of white matter in very low birth weight infants: a proposed classification. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 2-5.
34. Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age *Arch Dis Child* 1993; 69: 9-13.
35. Resch B, Jammernegg A, Perl E, Maurer U, Muller WD. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 810-5.
36. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 527-9.
37. Valcamonico A, Accorsi P, Battaglia S, Regaroli M, Beretta M, Frusca T. Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 23-8.

ANEXO

ANEXO 1. PROTOCOLO DE PESQUIS

Ficha de Coleta de Dados dos projetos de Minter

() Investigação sobre as taxas de sobrevivência e morbidade de recém-nascidos muito prematuros numa maternidade de um hospital de referência da secretaria de saúde do distrito federal: um estudo de coorte prospectivo

() Alterações do fluxo sanguíneo placentário e hipertensão materna e suas implicações na morbimortalidade neonatal na unidade de neonatologia do hospital regional da asa sul

Número da ficha: _____ Data da coleta: ___/___/___ Pesquisador: _____

Identificação: RN de: _____ Registro: _____

DADOS MATERNOS

Idade: _____ anos Tabagismo () Sim () Não

Gestações: Gesta: _____ Para _____ Aborto _____ Cesaria _____ Número de filhos vivos: _____

Data da última menstruação: ___/___/___ Consultas pré-natais: _____ consultas

Patologias maternas prévias: () Não () Sim quais?: _____

Hipertensão arterial? () Não () Sim Eco gestacional: Data da realização: ___/___/___

Corioamnionite: () Sim () Não

Alteração da fluxo: () DZ () DR () Normal

Intercorrências pré-natais: () Não () Sim Quais? _____

Bolsa rota: () Não () Sim Nº de Horas: _____ Uso de tocolíticos: () Não () Sim

Uso do corticosteróide: () Não () Sim Qual () Dexametasona () Betametasona

Número de cursos: _____ Data do início do curso: ___/___/___ Idade gestacional: _____

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Data e Hora: ___/___/___ Hora: ____:_____

Sexo: () Feminino () Masculino Peso: _____ PC : _____ Estatura: _____

Idade gestacional: _____ () DUM () Eco precoce () Exame Físico

Classificação (Curva de Margotto): () AIG () PIG Simétrico () PIG Assimétrico () GIG

Tipo de parto: () Normal () Cesariana Indicação: _____

Apgar : 1' ___ 5' ___ 10' ___ Reanimação: () Não () Sim Fez uso de:

O2 Inalatório: () Não () Sim Uso de balão e máscara: () Não () Sim

Intubação: () Não () Sim Massagem cardíaca: () Não () Sim

Drogas: () Não () Sim, quais? _____

Uso de surfactante em sala de parto: () Não () Sim

Houve repetição da dose (nos RN <1250g)? () Não () Sim, número de doses: _____

Dias de CPAP nasal: _____ Dias em ventilação mecânica: _____

Escape de ar: () Não () Sim

Oxigênio aos 28 dias: () Não () Sim

Oxigênio com 36 semanas: () Não () Sim

Gravidade da Displasia: () Leve () Moderada () Grave

Doença da membrana Hialina: () Sim () Não

Sepse Precoce: () Sim () Não

Hemocultura : () Negativa () Não realizada () Positiva Germe:

Sepse Tardia : () Sim () Não

Hemocultura : () Negativa () Não realizada () Positiva Germe

Enterocolite necrosante: () Não () Sim Grau: _____

Retinopatia da prematuridade: () Não () Sim Grau: _____

Doença Metabólica Ossea: () Não () Sim Exsanguineotransfusão: () Não () Sim

Canal arterial pérvio: () Não () Sim Tratamento: Ibuprofeno () Não () Sim (Nº de ciclos: ___)

() Cirúrgico

Distúrbio hidreletrolítico: () Não () Sim, quais: _____

Hemorragia Pulmonar: () Não () Sim

Dados ecográficos primeiras 48 h:

Hemorragia peri/intraventricular: () Não () Sim Grau :___

Ecoluscência Periventricular:() Sim () Não Infarto hemorrágico: :() Sim () Não

Hidrocefalo-pós-hemorrágico:() Sim () Não

Leucomalácia Periventricular multicística: :() Sim () Não

Hiperecogenicidade periventricular: :() Sim () Não

PIOR DESCRIÇÃO ECOGRÁFICA:

Hemorragia peri/intraventricular: () Não () Sim Grau :___

Ecoluscência Periventricular:() Sim () Não Infarto hemorrágico: :() Sim () Não

Hidrocefalo-pós-hemorrágico:() Sim () Não

Leucomalácia Periventricular multicística: :() Sim () Não

Hiperecogenicidade periventricular: :() Sim () Não

() Alta Data:___/___/___ Peso: _____ IGPC:_____

() óbito Data:___/___/___ Causa:_____

ANEXO2 . PROTOCOLO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Carta Nº 327/09 - CEP/SES.

Brasília, 29 de outubro de 2009.

Ilmº (a) Senhor(a)

Diretor(a) Do: HRAS/SES-DF

Assunto: aprovação projeto de pesquisa – /09 - CEP/SES/DF

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. que o projeto **Alterações do fluxo sanguíneo placentário e hipertensão materna e suas implicações na morbimortalidade neonatal na Unidade de neonatologia do HRAS**, em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS e suas complementares.

Data da aprovação: 29/10/09.

Pesquisador responsável : MARTA DAVID ROCHA DE MOURA

Os dados serão coletados no (a) DAE/SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à Unidade de Saúde deve seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao Diretor da Unidade de Saúde para os procedimentos administrativos necessários.

Atenciosamente

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria /CEP/SES/DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa

Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedi@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-

ANEXO 3. PROTOCOLO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

AO CEP/SES-DF

CARTA ADMINISTRATIVA

Projeto de pesquisa Nº 359/09

Encaminhamos para conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa a seguinte alteração do Título: "Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical e hipertensão materna e suas implicações na morbidade e mortalidade neonatal na Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da asa Sul" para:

"Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações no período neonatal."

A alteração tem como objetivo unicamente atender normas de publicação. Informo que não houve nenhuma mudança na proposta inicial da pesquisa, permanecendo os mesmos objetivos iniciais e metodologia.

Aguardando manifestação desse Comitê quanto a apreciação e aprovação.

Brasília, 28 de junho de 2011

Pesquisadora: Marta David Rocha de Moura

Orientadora: Dra Ligia Maria S. S. Rugolo

Co-orientador: Dr Paulo Roberto Margotto.

*Recebida a carta administrativa,
em, 28/06/2011*



ANEXO 4 TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO AO PROJETO Nº 08/34



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO A PROJETO DE PESQUISA CIENTÍFICA E OU TECNOLÓGICA Nº 08/2009 - FEPECS

Termo de Outorga e Aceitação de Apoio Financeiro ao Projeto nº 08/34, que entre si celebram o Distrito Federal, por intermédio da Secretaria de Estado de Saúde, a Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde e Marta David Rocha de Moura

O DISTRITO FEDERAL, por intermédio da SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE – SES/DF, inscrita no CNPJ sob o número 00.394.700/0001-08, como INSTITUIÇÃO DE EXECUÇÃO DO PROJETO, a FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, inscrita no CNPJ (MF) sob o nº. 04287092/0001-93, doravante denominada FEPECS, com sede em BRASÍLIA-DF, no SMHN, QUADRA 501 BLOCO “A” CEP 70710-100, como CONCEDENTE, representadas neste ato por JOAQUIM CARLOS DA SILVA DE BARROS NETO, brasileiro, médico, residente e domiciliado nesta Capital, portador da Carteira de Identidade nº 1.380.395 SSP/CE e do CPF nº 243.321.273-15, na qualidade de Secretário de Estado de Saúde do Distrito Federal e de Presidente da FEPECS, com delegação prevista no art. 24, inciso II, do Decreto Distrital nº 26.128, de 19.08.2005, que aprovou o Estatuto da FEPECS, e MARTA DAVID ROCHA DE MOURA, brasileira, médica, portador(a) de CI nº 1127537 SSP/Al e CPF nº 860.174.034-00, como COORDENADOR(A), resolvem celebrar este TERMO DE OUTORGA, em conformidade com a Lei nº 8.666/93, artigos 25 e 116, Decreto Distrital nº 26.851/06, Instrução Normativa da Corregedoria-Geral do Distrito Federal nº 01, de 22 de dezembro de 2005, a Instrução/FEPECS nº 21, de 6 de outubro de 2008, publicada no DODF de 16/10/08, o Edital nº 34, de 17 de setembro de 2009, publicado no DODF de 24/09/09, o Edital nº 39, de 3 de novembro de 2009, publicado no DODF de 9 de novembro de 2009, o processo nº 064.000.346/2009, e com as seguintes cláusulas e condições:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

Conceder apoio financeiro e estabelecer condições para o desenvolvimento das atividades inerentes ao projeto denominado “Alterações do fluxo sanguíneo placentário e hipertensão materna e suas implicações na morbimortalidade neonatal na unidade de neonatologia do HRAS”.

CLÁUSULA SEGUNDA – DA OPERACIONALIZAÇÃO

As ações, metas e etapas do projeto serão desenvolvidas pelo (a) COORDENADOR (A) e pela INSTITUIÇÃO DE EXECUÇÃO DO PROJETO, na



[Handwritten signature]



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



forma do cronograma detalhado das fases de execução, cronograma financeiro e projeto de pesquisa que passam a integrar este **Termo**.

CLÁUSULA TERCEIRA – DO (A) COORDENADOR

O (A) **COORDENADOR (A)** deverá executar o projeto previamente aprovado, sem prejuízo de suas atribuições como participe.

CLÁUSULA QUARTA – DOS RECURSOS FINANCEIROS

O repasse dos recursos financeiros oferecidos pela **CONCEDENTE**, a título de contrapartida, serão feitos em nome do (a) **COORDENADOR (A)**, com vistas à execução das atividades do projeto especificado na **CLÁUSULA PRIMEIRA**, de acordo com o cronograma financeiro e orçamentário.

Os recursos serão repassados pela **CONCEDENTE** ao (a) **COORDENADOR (A)**, conforme quadro adiante:

Valor:	R\$ 12.675,00
Nota de Empenho:	2009NE00564
Esfera:	2
Unidade orçamentária:	23901
Programa de Trabalho:	10571035021750001
Id. Uso:	0
Fonte de Recursos:	100000000
ContraPartida	99999
Natureza de Despesa	339020
Modalidade:	Ordinário

Fica vedada a suplementação de recursos após a assinatura deste Termo de Outorga.

Os recursos financeiros destinados a custeio (R\$ 7.696,00 sete mil seiscentos e noventa e seis reais) e capital (R\$ 4.969,00 - quatro mil novecentos e sessenta e nove reais) serão liberados concomitantemente.

CLÁUSULA QUINTA – DA APLICAÇÃO DOS RECURSOS

Os recursos serão utilizados de acordo com as normas do Distrito Federal, ficando vedado o pagamento de despesas relativas a períodos anteriores e/ou posteriores à vigência deste Termo.

Compromete-se o (a) **COORDENADOR (A)** a:

