

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Juliana Xavier Santos de Roma Borges

Doppler de Artéria Cerebral Média e vitalidade fetal

**Vitória
2016**

JULIANA XAVIER SANTOS DE ROMA BORGES

Doppler de Artéria Cerebral Média e vitalidade fetal

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade Federal do Espírito Santo a fim de obter o certificado de conclusão do Programa de Residência Médica em USG em Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Dr. Luiz Cláudio França

Co-orientador: Dra Tatiana Có Gomes de Biase

Vitória

2016

JULIANA XAVIER SANTOS DE ROMA BORGES

Doppler de Artéria Cerebral Média e vitalidade fetal

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade Federal do Espírito Santo a fim de obter o certificado de conclusão do Programa de Residência Médica em USG em Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Dr. Luiz Cláudio França

Co-orientador: Dra Tatiana Có Gomes de Biase

Aprovado sem restrições pela banca examinadora:

Dr. Justino Mameri Filho
Universidade Federal do Espírito Santo

Dr. Cleverson Gomes do Carmo Júnior
Universidade Federal do Espírito Santo

Dr. Luiz Cláudio França
Universidade Federal do Espírito Santo

Dra Tatiana Có Gomes de Biase
Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, 24 de novembro de 2016

Resumo

O estudo Doppler da artéria cerebral média (ACM) tem despertado interesse científico nas últimas décadas quanto ao seu papel na avaliação de resultados perinatais adversos, quando avaliada isoladamente. Essa revisão de bibliografia buscou através de pesquisa eletrônica em portais de periódicos, trabalhos científicos que avaliassem esse papel. Foram selecionados 14 artigos, dentre eles 13 estudos observacionais e 1 revisão sistemática com meta-análise. Dos 13 estudos observacionais, 9 apontaram que a ACM tem valor na predição de resultados perinatais adversos e 4 estudos concluíram que não.

A revisão sistemática com meta-análise (Morris *et al*) foi publicada em 2012 como a primeira que abordava esse tema, e ainda hoje permanece a única. Seus resultados evidenciaram que o Doppler da artéria cerebral média não tem acurácia para prever resultados adversos quando avaliada isoladamente. Apesar dos 9 artigos observacionais indicarem que a artéria cerebral média tem utilidade na predição de resultados perinatais adversos, os mesmos possuíam pontos fracos na qualidade dos estudos, número total de fetos estudados e grau de recomendação científica menores que a revisão sistemática. Não há, portanto, nível de evidência para recomendar o uso isolado da ACM na predição de resultados perinatais adversos. Porém observa-se forte tendência de que os índices dopplervelocimétricos da ACM possam sim ter valor na predição de resultados adversos em fetos pequenos para a idade gestacional (população avaliada em todos os 9 artigos que apontaram sua utilidade). Diante disso é incontestável que estudos randomizados com grande número de fetos estudados são necessários para melhor avaliação do tema.

Palavras chave: Artéria Cerebral Média, Doppler, resultados perinatais adversos.

Abstract

The Doppler study of the middle cerebral artery (MCA) has aroused scientific interest in the last decades regarding its role in the evaluation of adverse perinatal outcomes, when evaluated in isolation. This literature review sought through electronic research in periodical portals, scientific papers that evaluated this role. Out of 14 paper studied, 13 are observational studies and 1 of them is a systematic review with meta-analysis. Of the 13 observational studies, 9 showed out that the ACM has a value in the prediction of adverse perinatal outcomes and 4 studies concluded that no.

The systematic review with meta-analysis (Morris *et al*) was published in 2012 as the first to address this topic, and still remains the only one. Their results showed that Doppler of the middle cerebral artery is not accurate to predict adverse outcomes when evaluated alone. Although the 9 observational articles indicated that the middle cerebral artery is useful in to prediction adverse perinatal outcomes, the same had weaknesses in the quality of the studies, total number of fetuses studied and degree of scientific recommendation lower than the systematic review. There is therefore no level of evidence to recommend the isolated use of ACM to prediction adverse perinatal outcomes. However, a strong tendency was observed that the Doppler velocimetric indexes of the ACM may have value in the prediction of adverse results in small fetuses for gestational age (population evaluated in all 9 articles that indicated its usefulness). Given this, it is undeniable that randomized studies with a large number of fetuses studied are necessary for a better evaluation of the theme.

Keywords: Middle Cerebral Artery, Doppler, perinatal wellbeing

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Deus, Senhor da minha vida, por mais essa vitória, que consagro à Ele.

Ao meu esposo Alex, por tanto apoio e incentivo. Aos meus filhos, o maior presente que Deus nos deu. Aos meus pais e meus irmãos que sempre me apoiaram. A todos familiares e amigos pelo carinho, apoio e torcida de sempre.

A todos os professores, preceptores, plantonistas e residentes da maternidade do HUCAM, que contribuíram de forma tão importante na minha formação.

Em especial agradeço à Dra Tatiana, que com tanto carinho, paciência e competência me ensinou diariamente a nobre arte da ultrassonografia, transformando e enriquecendo meus conhecimentos teóricos na ginecologia e obstetrícia através de outros olhos. Agradeço também ao Dr Sérgio Cassaro e a Dra Lorena Galaes que tanto contribuíram com minha formação e aprendizado. Ao Dr. França, pelo apoio que foi muito além de correções e orientação acadêmica, nos ensinou a usar da sabedoria na aplicação dos nossos conhecimentos e experiência. Ao Dr. Justino, Dr Cleverson que prontamente me apoiaram na elaboração e apresentação desta monografia.

À Geovana e Marli por todo incentivo, paciência, torcida e carinho durante toda a residência.

Juliana Xavier Santos de Roma Borges

Lista de Abreviaturas:

ACM - artéria cerebral média

AIG - adequado para a idade gestacional

AU - artéria umbilical

DP- desvio padrão

DUM - data da última menstruação

DV - ducto venoso

E - especificidade

IC - intervalo de confiança

IG - idade gestacional

IP - índice de pulsatilidade (escola inglesa)

IPV - índice de pulsatilidade de veias

IR- índice de resistência ou de Pourcelot (escola francesa)

LR - likelihood ratio

PVS - pico de velocidade sistólica

RCP - relação cerebroplacentária

RVP - razão de verossimilhança positiva

RVN - razão de verossimilhança negativa

S - sensibilidade

SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

S/D - relação sístole/diástole (escola americana)

SNC - Sistema Nervoso Central

U/C - relação umbílico-cerebral

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Correlação entre o Doppler, ILA, cardiocografia e perfil hemodinâmico fetal.	05
Tabela 2-	Gravidez de alto risco.	09
Tabela 3-	Características a respeito do parto e período neonatal de acordo com o Doppler da ACM.	10

Lista de Figuras

Figura 1 -	Gráfico de barras apresentando os critérios de qualidade dos estudos.	15
Figura 2 -	Gráfico das razões de verossimilhança positiva e negativa para o Doppler da Artéria Cerebral média (ACM) e predição do comprometimento do bem-estar fetal (desfecho perinatal adverso).	15

Lista de Anexos

Anexo 1-	Tabela do projeto diretrizes CFM/AMB - níveis de evidência científica por tipo de estudo e grau de recomendação.	22
Anexo 2 -	Tabela das revistas científicas das publicações dessa revisão de literatura e seus fatores de impacto.	23

Sumário

1. Introdução-----	01
2. Material e Métodos-----	06
3. Resultados e Discussão -----	07
4. Conclusão-----	17
5. Referências Bibliográficas-----	18
6. Anexos -----	22

1. Introdução

O efeito Doppler clássico é um fenômeno físico observado nas ondas sonoras quando emitidas ou refletidas por um objeto que está em movimento com relação ao observador. Esse efeito consiste na variação da frequência e comprimentos de ondas quando há uma velocidade relativa entre fonte e observador (receptor). Johann Christian Doppler foi o físico e matemático austríaco que descreveu teoricamente pela primeira vez o efeito, que leva seu nome, em 1842. A primeira comprovação experimental foi obtida por Buys Ballot, em 1845, numa experiência em que uma locomotiva puxava um vagão com vários trompetistas.

Após a descrição teórica do efeito Doppler em 1842, a sua utilização de forma ampla em medicina levou quase cento e quarenta anos. O ultrassom em tempo real com Doppler surgiu em 1980. Em medicina diagnóstica, o ultrassom foi utilizado pela primeira vez em 1940 e o primeiro uso da ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia foi publicado pelos alemães Hofmann e Holländer Weiser em 1966.

Clinicamente esse princípio do efeito Doppler é usado para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos. As hemácias em movimento dentro dos vasos sanguíneos, ao encontrarem uma onda sonora, comportam-se como corpos refletivos. O estudo por meio do Doppler registra o movimento do sangue no sistema cardiovascular.

A introdução do Doppler ao estudo ultrassonográfico complementou e enriqueceu a avaliação, antes, restritamente morfológica, com informações funcionais, através da identificação dos vasos e análise da velocidade do fluxo sanguíneo nos territórios por eles irrigado. Na obstetrícia, essa correlação fisiopatológica entre a imagem ultrassonográfica, estudo Doppler e achados clínicos vem revolucionando a assistência perinatal e possibilitando avaliações diagnósticas e condutas antes impossíveis.

No início da utilização da ultrassonografia as perguntas eram: há gravidez? O feto está vivo? Quantos fetos há? Qual a posição desse feto? Hoje, as perguntas vão muito além dessas e buscam respostas que assegurem o bem-estar materno-fetal em diversos aspectos, através de avaliações morfológicas e funcionais do feto, útero e placenta.

O estudo Doppler pode, por exemplo, avaliar a circulação uterina e trazer informações sobre o risco de pré-eclâmpsia grave precoce e restrição de crescimento (Harrington et al 1996; Alves et al 2009). Em relação à circulação fetal e placentária, o Doppler pode indicar sinais de insuficiência placentária e sofrimento fetal, alterações hemodinâmicas e redistribuição de fluxo, anemia, como também auxiliar na elucidação de diagnósticos morfológicos além desses funcionais.

Nas gestações de alto risco que cursam com insuficiência placentária o Doppler da artéria umbilical (AU) já tem seu importante papel definido, pois o fluxo alterado na mesma reflete alterações de resistência ao fluxo sanguíneo na placenta, que pode estar aumentada por: placentação inadequada, infartos placentários, trombozes. O acometimento da placenta e a conseqüente resistência aumentada ao fluxo em suas vilosidades compromete a troca de nutrientes e oxigênio, comprometendo assim o crescimento do feto, gerando hipóxia progressiva, acidemia e óbito fetal. A esse acometimento da função nutritiva e de troca gasosa placentária, denominou-se insuficiência placentária e o seu diagnóstico é determinado pelo aumento nos índices de resistência e pulsatilidade da artéria umbilical acima do percentil 95 (Maeda *et al* 2010).

Quando essa alteração placentária ocorre precocemente, antes das 32 semanas (Savchev *et al* 2014), temos os fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) de início precoce (Small for Gestacional Age - SGA early-onset), também descritos como CIUR assimétricos (Crescimento Intra-Uterino Restrito / IUGR - Intrauterine Growth Restriction). Quando essa insuficiência placentária ocorre mais tardiamente, acima de 32 semanas, temos os fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) de início tardio (Small for Gestacional Age- SGA late-onset) ou CIUR simétricos. A classificação de fetos PIG, abrange não apenas aqueles com restrição de crescimento mas também aqueles fetos constitucionalmente pequenos e saudáveis, uma consideração importante que não é discriminada na maioria dos estudos. A prevalência de fetos pequenos para a idade gestacional está em torno de 3 a 10% de todas as gestações e sua causa pode ser materna, fetal ou placentária.

O estudo Doppler feto-placentário pode ajudar nesse diagnóstico diferencial (Savchev *et al* 2014), pois naqueles fetos constitucionalmente

pequenos e saudáveis não haverá alteração no fluxo da artéria umbilical. Já nos fetos com restrição de crescimento o estudo da circulação feto-placentária estará alterado. O estudo da artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM) e a relação entre elas pode nos indicar a centralização fetal e sinais de sofrimento fetal.

A avaliação da relação entre AU e ACM pode ser feita de duas formas de acordo com a preferência do autor, sendo uma apenas o inverso da outra. Uma forma é a relação umbílico-cerebral, que divide o IR (índice de resistência) ou IP (índice de pulsatilidade) da AU pelo IR ou IP da ACM, e o valor normal é < 1 (relação U/C normal: $AU/ACM < 1$). Essa é a relação habitualmente usada no Brasil. Outra forma é a chamada relação cerebroplacentária, que divide o IP ou IR da ACM pelo IP ou IR da AU e o valor normal é > 1 (CPR - cerebroplacental ratio: $ACM/AU > 1$) (Arbille et al 1987). Em todas as publicações desse levantamento bibliográfico os autores usaram a relação cerebroplacentária (CPR). Quando essa relação está alterada temos a centralização fetal.

A centralização fetal (brain sparing effect) ocorre quando há aumento da resistência ao fluxo sanguíneo na placenta, diminuindo assim a velocidade do sangue nas artérias umbilicais (aumento dos índices dopplervelocimétricos da AU) e comprometendo a obtenção de nutrientes e oxigênio pelo feto, que, como defesa, redistribui sua circulação a fim de preservar órgãos nobres (cérebro, coração e adrenais) em detrimento da perfusão de pulmão, rins, baço, esqueleto e musculatura periférica, postergando ao máximo o óbito fetal. Na centralização, ocorre então, aumento da resistência na AU e diminuição da resistência na ACM, ou seja, uma vasodilatação cerebral.

No período fetal 80% da circulação cerebral é feita pelas artérias cerebrais médias (Pastore 2006) e por isso é o vaso de escolha para avaliação da circulação cerebral do feto. Além disso, é um vaso de fácil estudo pelo Doppler, obtendo-se bons ângulos de insonação sem dificuldade técnica (espera-se no mínimo um ângulo de insonação $< 60^\circ$, mas na ACM geralmente se consegue angulação $< 20^\circ$). Estudo comparativo entre a cerebral média e anterior vem demonstrando não haver vantagem da segunda sobre a primeira (Oros et al 2010), reforçando assim que a ACM deve permanecer sendo o vaso de escolha para o estudo do SNC do feto.

Em condições normais seu fluxo é de alta resistência, ao contrário da artéria umbilical que tem baixa resistência. Essa relação se inverte quando ocorre a centralização fetal: ACM fica com índices mais baixos que a umbilical. Montenegro e cols. classificaram evolutivamente a centralização fetal (Pastore 2006; Montenegro 1994), de acordo com os gases sanguíneos fetais e provas de vitalidade, em normoxêmica (pO_2 normal no SNC e coração), hipoxêmica (pO_2 baixa no SNC e coração) e descentralização (hipercapnia e alterações terminais no Doppler - diástole reversa na AU, ducto venoso alterado, pulsação na veia umbilical, ACM com índices paradoxalmente altos pela perda dos mecanismos de defesa).

Isfer e cols classificaram a centralização fetal em outros três estágios (Pastore 2006; Isfer 1996): Pré-centralização, centralização hemodinâmica e centralização clínica (clássica e máxima). Na pré-centralização o fluxo na umbilical e cerebral ainda são normais, podendo haver discreta vasodilatação cerebral, mas a pO_2 já está levemente diminuída na periferia. Na centralização hemodinâmica a insuficiência placentária já se implantou, a AU tem índices limítrofes ou já alterados e ACM está alterada. Na centralização clínica clássica há a evolução do estágio anterior com comprometimento progressivo da vitalidade fetal. Todos os parâmetros do Doppler estão alterados, oligodramnia e piora da pO_2 e acidemia - é a transição entre a centralização normoxêmica e hipoxêmica. A cardiotocografia pode ainda estar normal se não houver hipóxia cerebral. Na centralização clínica máxima a centralização atinge seu máximo ainda às custas da vasodilatação cerebral compensatória, mas com hipoxemia generalizada e início de hipercapnia. A partir daí o feto evolui para a fase de descompensação cardiocirculatória ou descentralização, em que o feto está agônico, todos os parâmetros alterados e paradoxalmente ACM com índices novamente elevados pela perda do reflexo vasodilatador de defesa. A tabela 1 a seguir resume bem essas avaliações.

Tabela 1- Correlação entre o Doppler, ILA, cardiocografia e perfil hemodinâmico fetal.

	Pré-centralização	Centralização hemodinâmica	Centralização Clínica clássica	Centralização Clínica máxima	Descentralização
AUT	Limite ou alterado	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado
AU	Normal	Limite / anormal	Anormal	Diástole Zero	Diástole reversa
ACM	Normal/vasodilatação	Anormal	Anormal	Anormal	Padrão Paradoxal
PHF	Normal	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado
ILA	Normal	Normal/diminuído	Oligoâmnio	Oligoâmnio acentuado	Oligoâmnio acentuado
CTG	Normal	Normal	Alterada	Alterado	Terminal

(Pastore 2006. Cap 35. Dopplervelocimetria na gestante hipertensa. pág 521)

Sabe-se que os índices dopplervelocimétricos da ACM podem variar e até ficarem alterados por fatores que não estão relacionados ao sofrimento fetal, como por exemplo: jejum materno, sono fetal, contrações uterinas, oligodramnia, compressão do pólo cefálico, fase de crescimento cerebral e até o fator racial e paridade (Pastore 2006, Akolekar 2015). Nos fetos de mães asiáticas e nas nulíparas os índices dopplervelocimétricos da ACM podem ser menores que em outras raças e multíparas, respectivamente (Akolekar *et al.* 2015). Porém, na tabela acima, que ilustra resumida e esquematicamente as alterações evolutivas desse processo de sofrimento fetal, observa-se que, inicialmente, a ACM pode ser a única alteração visualizada, antes mesmo da umbilical.

Surge então uma pergunta, a qual foi a motivação desse estudo e revisão da literatura: teria, a artéria cerebral média (ACM), papel importante na descoberta precoce desse processo evolutivo de sofrimento fetal, mesmo que avaliada isoladamente da artéria umbilical? Teria a ACM papel importante na predição de resultados perinatais adversos?

Diante da importância do tema, o objetivo dessa revisão foi buscar evidências científicas sobre o uso do estudo Doppler isolado da Artéria Cerebral Média (ACM) na avaliação do bem-estar perinatal.

2. Material e Métodos

A pesquisa bibliográfica para essa revisão de literatura foi feita de forma atenciosa e criteriosa nos portais de periódicos e sites acadêmicos com a seguinte busca para os títulos: "Middle Cerebral Artery Doppler to predict perinatal wellbeing"; "Middle Cerebral Artery Doppler to predict perinatal outcome" ; "Doppler de Artéria Cerebral Média e vitalidade fetal".

As buscas também foram feitas nos sites específicos da Cochrane, Pubmed, Scielo, Bireme e google acadêmico, usando como palavras-chave: Doppler; Middle Cerebral Artery; perinatal wellbeing or perinatal outcome; systematic review; meta-analysis; diagnostic accuracy.

Após leitura do título e resumo de todas as publicações encontradas foram selecionadas aquelas que realmente descreviam sobre o tema estudado e feito a aquisição da publicação na íntegra. Após a leitura dos artigos completos também foram selecionados outros através das referências bibliográficas dos primeiros.

3. Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico apresentou em torno de 600 resultados nos diversos portais de busca. Porém, como a grande maioria desses resultados mostravam publicações não afins ao tema do estudo, apenas pelo fato de citarem alguma das palavras-chave no texto e não no título, optou-se por submeter esses resultados aos filtros de pesquisa, limitando as palavras-chave ao título dos artigos. Foram então selecionadas cerca de 40 publicações para leitura completa. Após o estudo dos artigos apenas 14 desses (13 estudos observacionais e 1 revisão sistemática com meta-análise), de fato respondiam ao problema proposto pelo estudo.

A publicação mais antiga dessa revisão de bibliografia foi de 1996 e a mais recente de 2016, notando-se portanto que pelo menos há duas décadas se buscam respostas relacionadas ao papel da ACM na predição de resultados perinatais adversos.

Dos 13 estudos observacionais, 9 concluíram que a ACM tem algum valor na predição de resultados perinatais adversos e 4 concluíram que não. Porém, todos reconhecem que estudos maiores são necessários, visto que possuem pontos fracos que limitam seu nível de evidência científica.

Os dois pontos principais que limitam o nível de evidência dos 13 estudos são:

1) amostra populacional : o estudo com maior número de pacientes teve 325 fetos e o menor 30. Além disso, 10 dos 13 artigos estudaram apenas fetos CIUR e sem a ponderação e diagnóstico diferencial entre CIUR assimétrico, CIUR simétrico e fetos pequenos constitucionais.

2) nenhum estudo foi experimental, todos foram estudos observacionais.

A maioria usou critérios de avaliação muito semelhantes descritos a seguir :

- consideraram resultados perinatais adversos: cesareana de urgência, admissão na UTIN, tempo de permanência na UTIN, índices de Apgar no 1º e/ou 5º minuto abaixo de 7, acidemia ao nascimento (pH do cordão umbilical < 7,20), morbidade neonatal e necessidade de procedimentos invasivos (SARA, enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular).

- estudaram gestações de alto risco, o que por sinal limita seus achados apenas à essa população.
- idade gestacional determinada pela DUM, confirmada por USG de primeiro trimestre ou apenas pela segunda opção.
- estudo Doppler em tempo inferior a 7 dias do parto, no máximo.
- fetos sem cromossomopatias.
- medida Doppler da AU: alça livre de cordão umbilical.
- medida Doppler da ACM: porção proximal e angulação < 30° ou menor.
- ultrassonografistas selecionados e experientes.
- registro do Doppler por 3 a 5 ciclos uniformes, feto em repouso e apnéia.
- a maioria dos estudos usou IP (índice de pulsatilidade), apenas 2 estudaram o pico de velocidade sistólica da ACM (PVS ACM)
- índices dopplervelocimétricos aferidos através do traçado automático.
- ACM alterada: índices abaixo do percentil 5.
- AU alterada: índices acima do percentil 95.
- Pequeno para a idade gestacional: peso de nascimento < percentil 10.

A seguir segue breve esquematização desses 13 estudos:

a) Artigos que encontraram utilidade no uso da ACM como preditora de resultados perinatais adversos:

- 1) Alatas *et al* (1996). Estudo observacional feito na Turquia com 237 pacientes de forma prospectiva, abrangendo gestações normais (162) e de alto risco (75) de 24 semanas até o parto. Usaram o IP da ACM e sua relação com resultados perinatais adversos. Nas gestações normais o IP baixo da ACM só teve relação estatisticamente significativa com o resultado adverso de desenvolvimento de CIUR (3,88 vezes maior o risco). Já nas gestações de alto risco (que incluíam diversas patologias- vide tabela 2) foi encontrado relação estatisticamente significativa entre IP ACM baixo com: CIUR (risco 20 vezes maior) e Apgar baixo no 1° e 5° minuto e pH baixo no cordão

umbilical (risco 11 vezes maior para os dois últimos). A tabela 2 apresenta as características das pacientes de alto risco incluídas no estudo de Alatas *et al* (1996).

Tabela-2: Gravidez de alto risco

Indicações	N
Morte perinatal prévia	7
História obstétrica deficiente	8
Diabetes mellitus	10
Parto prematuro anterior	6
Hipertensão	38
Aborto espontâneo recorrente	5
Hepatite crônica ativa	1
Total	75

Concluíram que a ACM não é adequada como método de rotina no pré-natal para predição de resultados adversos, mas que nas populações de alto risco a ACM pode ser útil na avaliação do desfecho perinatal, especialmente se associada à artéria umbilical (AU). Pontos fracos desse estudo: população de alto risco com patologias variadas e amostra populacional relativamente heterogênea entre os grupos, havendo um número muito maior de gestações normais do que de alto risco.

- 2) Hershkovitz *et al* (2000). Estudo prospectivo feito na Inglaterra com 47 fetos PIG acima de 35 semanas. Usaram o IP da ACM. Desses 47 fetos, 34 com IP AU normal e 13 com IP AU anormal. Dos 34 fetos com AU normal 9 tinham IP ACM alterado; dos 13 fetos com AU alterada 7 tinham IP ACM alterado. Somaram todos os fetos com ACM alterada (9+7 = 16) na avaliação, vide tabela 3 a seguir:

Tabela-3: Características a respeito do parto e período neonatal de acordo com o Doppler da ACM.

Doppler ACM	Redistribuição n=16	Normal n = 31	P
Idade gestacional (semanas ± DP)	36,45 ± 1,1	38,8 ± 1,42	< 0,001
Peso ao nascer (gramas ± DP)	1745 ± 255,9	2416 ± 306,8	< 0,001
Parto Vaginal	4	20	< 0,05
Indução do parto	5	6	NS
Cesareanas	11	11	NS
Apgar 5 min < 7	1	0	NS
Admissão na UTIN	4	0	= 0,01

Em sua conclusão ilustram a superioridade da ACM sobre a AU na avaliação de fetos FIG no 3º trimestre, observando-se diferença estatisticamente significativa entre ACM normal e alterada nos critérios de via de parto, peso ao nascer e idade gestacional. Os fetos com IP ACM alterado tiveram maior número de cesareana, parto abaixo de 37 semanas e baixo peso. Alertam sobre a possibilidade de redistribuição de fluxo cerebral poder ocorrer na presença de AU normal e que a relação cerebroplacentária deve ser vigiada. Porém admitem que estudos maiores são necessários.

- 3) Mari *et al* (2007). Estudo retrospectivo feito nos Estados Unidos da América com 41 fetos CIUR abaixo de 32 semanas. Tiveram como objetivo a avaliação da ACM, AU e Ducto Venoso (DV). Nenhum desses vasos teve relação com morbidade perinatal. Apenas a idade gestacional, o PVS da ACM e DV com onda a reversa tiveram relação estatisticamente significativa com mortalidade fetal. Sugerem a necessidade de estudo prospectivo com um grande número de fetos.
- 4) Mari *et al* (2007). Estudo retrospectivo feito nos Estados Unidos e Itália com apenas 30 fetos FIG. O objetivo era avaliar a relação da ACM (IP e PVS) e AU com resultados adversos. Concluíram que, em fetos FIG, a avaliação do IP ACM + PVS ACM fornecem mais informações do que a medida de apenas um deles. Observaram também que a elevação do Pico de velocidade sistólica da ACM (PVS ACM) é melhor preditor de

mortalidade do que o IP ACM e propõem que o PVS ACM deva ser avaliado quando a AU estiver alterada. Esse artigo está incluído nos estudos compilados na revisão sistemática que será descrita após os estudos observacionais.

- 5) Nanthakamon *et al* (2010). Estudo retrospectivo feito na Tailândia com 297 fetos CIUR de 24 a 42 semanas. Usaram o IP da ACM. O objetivo era avaliar o prognóstico da ACM nos fetos com AU normal. Dividiram esses fetos em 3 grupos: grupo 1 com AU e ACM normais (218 fetos); grupo 2 com AU normal e ACM alterada (26 fetos); grupo 3 com AU alterada/diástole zero ou reversa(53 fetos). Um ponto fraco desse estudo foi o grande número de partos prematuros nesse último grupo em comparação com o maior número de partos a termo no grupo 2. Apesar disso, não foi considerado importante essa falha porque nessa revisão o interesse maior é no resultado do grupo 2: AU normal e ACM alterada. Conclusões desse estudo quanto ao grupo 2: Fetos FIG com AU normal mas ACM alterada tiveram resultados perinatais piores do que aqueles com AU e ACM normais. Isso demonstra importância na vigilância da hemodinâmica fetal desses casos, pois segundo esse achado a ACM pode prever resultados adversos mesmo com a AU normal. Também reforçaram em sua conclusão que fetos FIG com AU alterada tem morbi-mortalidade maior do que os com AU normal. Dentre os 11 estudos observacionais, esse foi o melhor e mais consistente resultado favorável ao uso da ACM como preditora de resultados adversos, visto que comparou especificamente os casos com AU normal e ACM alterada. Porém, especificamente esse grupo de interesse abrangia apenas 26 fetos.

- 6) Hemlata *et al* (2011). Estudo prospectivo feito na Índia com 121 fetos CIUR de 28 a 41 semanas. O objetivo foi comparar IP ACM e AU na predição de resultados adversos em fetos CIUR (71 casos) e fetos saudáveis/AIG (50 casos). As conclusões foram: fetos CIUR com Doppler normal tem menor risco de resultados perinatais adversos do que aqueles com Doppler alterado. O peso médio de nascimento dos

neonatos com Doppler alterado foi menor. Em termos de sensibilidade e valor preditivo para resultados perinatais adversos em fetos CIUR, a ACM alterada foi melhor que a artéria umbilical (AU).

- 7) Niigaki (2013). Estudo prospectivo feito no Brasil que avaliou 91 fetos com insuficiência placentária, entre 26 e 37 semanas, estudando o IP da ACM na predição de acidemia ao nascimento. Desses 91 fetos estudados, 47 tiveram acidemia ao nascimento e 44 não. Observaram correlação estatisticamente significativa para predição de acidemia ao nascimento em: IP AU, IP ACM, IPV ducto venoso e relação cerebroplacentária (RCP).
- 8) Bonilla (2014). Estudo observacional realizado na Colômbia com 325 fetos FIG. Desses, 149 fetos com IP ACM baixo e 179 com IP ACM normal. Os resultados foram: fetos com vasodilatação de ACM tem 2 vezes mais risco de parto prematuro, 1,4 vezes mais risco de serem internados em UTIN e 2 vezes mais risco de morte do que aqueles com ACM normal. Concluíram portanto que a vasodilatação isolada da ACM em fetos FIG tem relação estatisticamente significativa com mal prognóstico perinatal. Porém finalizam as recomendações sugerindo estudos maiores com amostra aleatória para explorar a população geral.
- 9) Gupta *et al* (2016). Estudo observacional feito na Índia com 40 fetos CIUR de 28 a 36 semanas, com AU alterada. Avaliaram o IP e PVS da ACM para prever resultados adversos, com o objetivo de comparar as duas formas de estudar a artéria cerebral média. ACM alterada teve relação com resultados perinatais adversos, tanto no IP quanto no PVS, porém esse último foi mais específico. Observaram que o PVS da ACM teve melhor valor preditivo positivo e especificidade do que o IP da ACM. Em contrapartida o IP da ACM teve melhor sensibilidade e valor preditivo negativo. Observaram também que o aumento do PVS ACM pode ser uma evolução para uma fase fetal pré-terminal e sugerem que, se anormal, o feto seja rigorosamente monitorado.

Observaram que estudos seriados são melhores do que uma medida apenas e concluem que, o PVS da ACM parece ser um indicador confiável para resultado perinatal adverso em fetos CIUR.

b) Artigos que não encontraram utilidade no uso da ACM como preditora de resultados perinatais adversos:

- 1) Gutierrez *et al* (2009). Estudo observacional transversal realizado no México com 220 fetos CIUR. O objetivo foi determinar o valor preditivo da ACM e AU para resultados perinatais adversos em fetos CIUR. Concluíram que a AU tem melhor valor preditivo que a ACM.
- 2) Baptista *et al* (2012). Estudo observacional retrospectivo realizado em Portugal com 35 fetos CIUR simétricos (único estudo q especifica isso), todos com AU normal. Foram divididos em grupo A - ACM alterada (3 fetos) e grupo B - ACM normal (32 fetos). Essa diferença entre os grupos é um ponto fraco importante, pois o segundo tem número muito maior que o primeiro. Seus achados demonstraram que a ACM isolada não tem valor preditivo para resultados perinatais adversos.
- 3) Nomura *et al* (2013). Estudo observacional prospectivo realizado no Brasil com 93 gestantes com insuficiência placentária, abaixo de 34 semanas. O objetivo foi estudar o papel da ACM na sobrevida neonatal. Observaram que apenas a prematuridade e o grau de insuficiência placentária (AU) foram fatores independentes que tiveram relação com óbito neonatal. A ACM não teve relação estatisticamente significativa com a sobrevida.
- 4) Padmini *et al* (2016). Estudo observacional prospectivo realizado na Índia com 80 gestantes com pré-eclâmpsia abaixo de 30 semanas, estudando o IP ACM e CPR. O objetivo foi avaliar o valor preditivo da AU e ACM para resultados perinatais adversos em gestantes com pré-eclâmpsia. Concluíram que o IP da AU e a CPR foram os índices

mais sensíveis. A ACM isolada não teve valor preditivo para resultados adversos.

c) Revisão sistemática e meta-análise - Morris et al (2012)

Essa revisão teve como objetivo avaliar a acurácia da artéria cerebral média (ACM) na predição do bem-estar perinatal. Publicação de julho de 2012 numa revista internacional com um bom fator de impacto (FI: 1,662 - anexo 2). Essa foi a primeira revisão sistemática sobre o tema e até então permanece a única.

Avaliaram 35 estudos de 1992 a 2011, sendo 16 artigos antes de 2000 e 19 artigos depois de 2000. Um total de **4.025 fetos** sendo testados através da construção de 105 tabelas 2x2. A partir das tabelas foram calculados intervalos de confiança (IC) de 95% para os estudos individuais de sensibilidade (verdadeiro positivo), especificidade (verdadeiro negativo) e razão de verossimilhança (likelihood ratio). A razão de verossimilhança pode ser positiva (RVP/LR+) ou negativa (RVN/LR-) e foi recomendada por grupos de medicina baseada em evidência por serem clinicamente mais significativa que especificidade e sensibilidade. Uma boa razão de verossimilhança tem valores >10 nos casos de RV positivo e $< 0,10$ nos casos de RV negativo.

Razão de verossimilhança positiva: um resultado positivo é mais provável de ser verdadeiro positivo do que falso positivo. Razão de verossimilhança negativa: um resultado negativo é mais provável de ser verdadeiro negativo do que falso negativo.

Observaram que a maioria dos estudos ocorreram no 3º trimestre (32), sendo 10 estudos no 2º trimestre e 6 estudos no pós-datismo. Trinta (85%) estudos ocorreram em gestações de alto risco, 2 com população de baixo risco, 1 não selecionada, 1 mista e 1 não classificou. Desses 30 estudos em gestantes de alto risco, 17 tinham suspeita de CIUR, 4 tinham hipertensão e 5 ambas as situações. Vinte estudos com gestações únicas, 14 em que as gestações múltiplas não foram excluídas e 1 estudo com gestações múltiplas. Apenas 19 dos 35 estudos excluíram fetos com anormalidade cromossômica.

A figura 1 apresenta as deficiências na qualidade dos 35 estudos da revisão e a figura 2 ilustra alguns dos achados da mesma (RV + e -).

Figura 1 - Gráfico de barras apresentando os critérios de qualidade dos estudos:

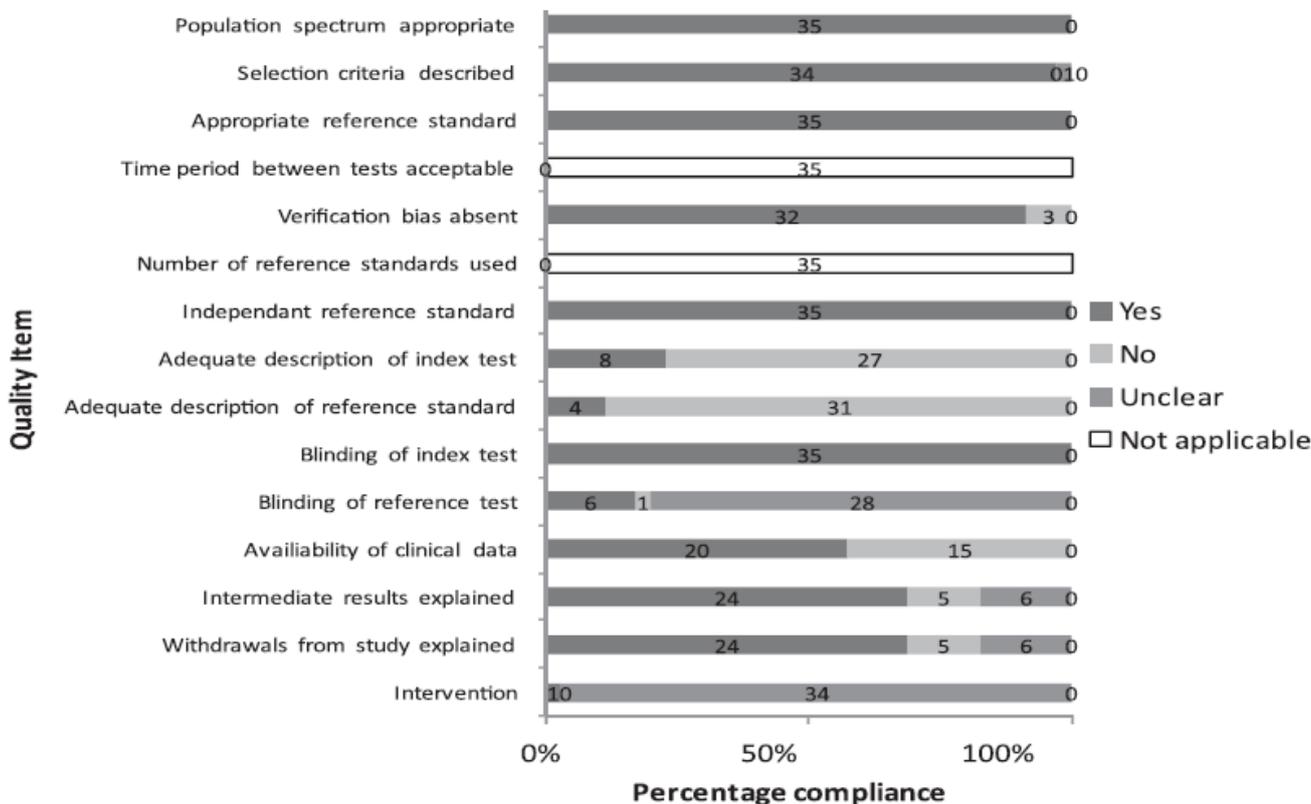
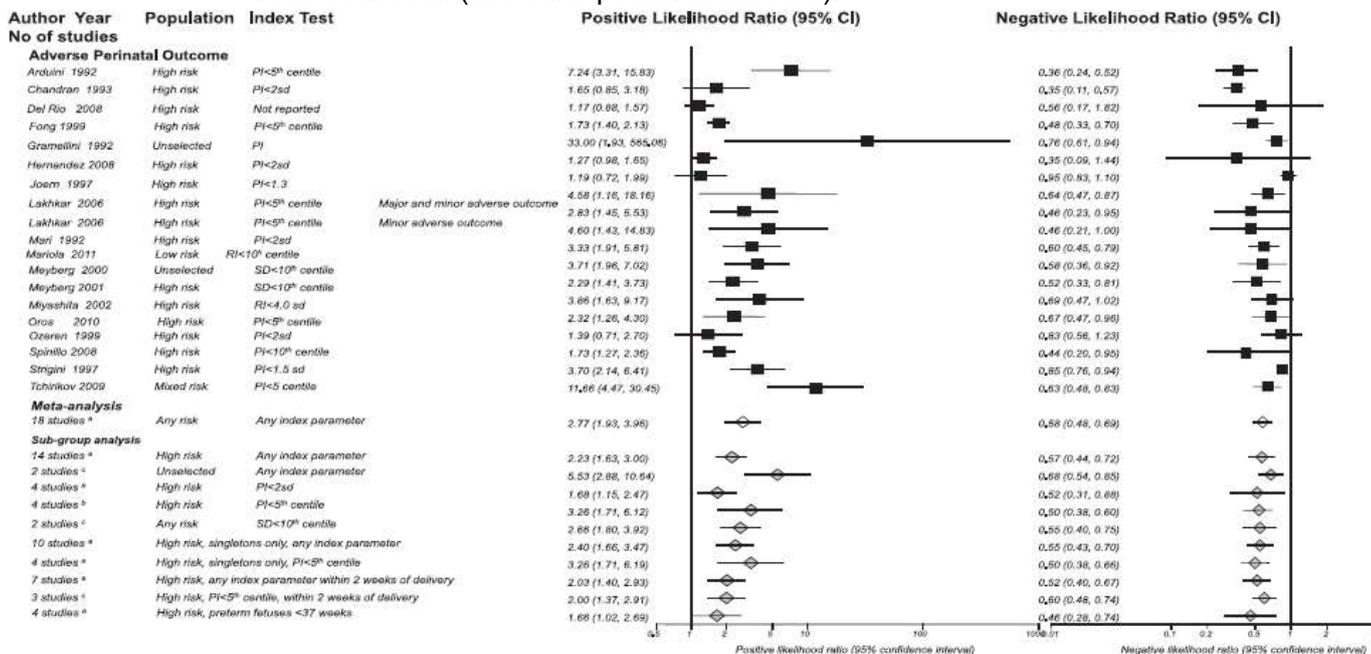


Figura 2- Gráfico das razões de verossimilhança positiva e negativa para o Doppler da Artéria Cerebral média (ACM) e predição do comprometimento do bem-estar fetal (desfecho perinatal adverso):



Key: CI confidence interval; PI pulsatility index; sd standard deviation; RI resistance index; SD systolic diastolic ratio.

^a Bivariate meta-analysis ^b random effects modeling ^c fixed effects modeling

Fizeram essas análises da ACM com vários fatores: resultados perinatais adversos, índices de Apgar, pH do cordão umbilical, necessidade de ressuscitação neonatal, admissão em UTIN, complicações neonatais, CIUR, morbidade e mortalidade. Nenhum deles obteve bons valores de verossimilhança.

Na conclusão final descrevem: "De forma decepcionante, o Doppler de artéria cerebral média (ACM) teve uma baixa acurácia preditiva geral."

A ACM alterada teve acurácia limitada para prever resultados perinatais adversos. Sugeriram a realização de grandes estudos experimentais randomizados para ampliar essa avaliação.

4. Conclusão

Teria a artéria cerebral média (ACM) papel importante na descoberta precoce do processo evolutivo de sofrimento fetal, mesmo que avaliada isoladamente da artéria umbilical? Teria a ACM papel importante na predição de resultados perinatais adversos? Essas foram as perguntas que motivaram essa revisão e a resposta foi encontrada considerando a qualidade, tipo e tamanho dos estudos, seu nível de evidência científica e conseqüentemente o grau de recomendação, assim também como o fator de impacto das revistas de publicação (anexo 2).

A revisão sistemática com meta-análise supera todos os outros estudos em nível de evidência e seus achados possuem portanto maior grau de recomendação (anexo 1). Então, mesmo tendo sido encontrado um número maior de artigos que apontam a ACM como um instrumento válido na predição de resultados perinatais adversos (9 dos 14), os pontos fracos e vieses dos mesmos, tipo de estudo (todos estudos observacionais), volume menor de fetos testados (mesmo que todos fossem somados) e, conseqüentemente, o menor nível de evidência dos mesmos, os seus achados tem menor valor científico, menor grau de recomendação.

Não há, portanto, nível de evidência científica para recomendar **o uso isolado da artéria cerebral média (ACM)** como preditora de resultados perinatais adversos. Porém nota-se uma forte tendência de que a artéria cerebral média alterada possa ter relação com morbi-mortalidade perinatal em fetos pequenos para a idade gestacional e que ensaios clínicos randomizados com grande amostra populacional são necessários para corroborar ou não esses achados.

Apesar de fora do escopo dessa revisão, diante dessa tendência de utilidade da ACM na avaliação da vitalidade fetal, é importante citar que relação cerebroplacentária (CPR) tem evidenciado melhor acurácia na predição de resultados perinatais adversos e também tem sido o foco de muitos estudos em busca de achados que possam ajudar na avaliação da vitalidade fetal. Foram incluídos nas referências seis artigos a respeito da CPR (Bahado-Singh *et al* 1999, Jain *et al* 2004, Ebrashy *et al* 2005, Maeda *et al* 2010, Bakalis *et al* 2015 e Akolekar *et al* 2015).

5. Referências Bibliográficas

Akolekar, R., Sarno, L., Wright, A., Wright, D., Nicolaides, K. H. *Fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effects of maternal characteristics and medical history*. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2015**; 45, 402–408

Akolekar, R.; Syngelaki, D. M.; Gallo, D. M.; Poon, L. C.; Nicolaides, K. H. *Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome*, *Ultrasound Obstet Gynecol* **2015**; 46, 82–92.

Alatas, C.; Aksoy, E.; Akarsu, C.; Yakın, K.; Baheci, M. *Prediction of perinatal outcome by middle cerebral artery doppler velocimetry*, *Arch Gynecol Obstet* **1996**, 258: 141-146.

Alves, J. A. G, Costa, F. S. *Doppler das artérias uterinas de primeiro trimestre na predição de pré-eclâmpsia*. *Femina*. **2009**; 37, 10.

Amaral, W. N.; Santos, H. C. O. *A História da Ultrassonografia no Brasil*. 1º ed. Projeto gráfico: contato comunicação. Goiânia. 2012.

Arbille, P; Roncin, A; Benson, M; Pourcelot, L. *Exploration of the fetal cerebral flow by duplex Doppler linear array system in normal and pathological pregnancies*. *Ultrasound Med Biol* **1987**, 13, 329 –337.

Bahado-Singh, R. O.; Kovanci, E.; Jeffres, A.; Oz, U.; Deren, O.; Copel, J.; Mari, G. *The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction*, *Am J Obstet Gynecol*. **1999**, 180, 3, 750-756.

Bakalis, S.; Akolekar, R.; Gallo, D. M.; Poon, L. C.; Nicolaides, K. H. *Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome*, *Ultrasound Obstet Gynecol* **2015**; 45: 409–420.

Baptista, E.; Domingues, A.; Marta, E.; Moura, P. *Perinatal outcome of late-onset small-for-gestational-age fetuses with abnormal middle cerebral artery Doppler fluxometry: preliminary results*, 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Poster abstracts - P08.16, Coimbra University Hospital, Portugal - **2012**.

Bonilla, L. C. Índice de pulsatilidad de arteria cerebral media como predictor para desenlaces desfavorables en fetos pequeños para la edad gestacional. Trabalho para obtenção do título de sub-especialista em Medicina Materno Fetal. Programa de Especialização em Medicina Materno Fetal Faculdade de Medicina Bogotá D.C. **2014**, 79 f.

Ebrashy, A.; Azmy, O.; Ibrahim, M.; Waly, M.; Edris; A. *Middle Cerebral/Umbilical Artery Resistance Index Ratio as Sensitive Parameter for Fetal Well-being and Neonatal Outcome in Patients with Preeclampsia: Case-control Study*, Croat Med J. **2005**;46, 5, 826-831.

Gupta, S.; Sharma, S. h., mundliya, R.; Ratanoo, L. *Utility of doppler derived middle cerebral artery: peak systolic velocity and pulsatility index in prediction of perinatal outcomes of IUGR pregnancies*, Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. **2016**;5(9):3017-3021

Gutiérrez, G. R.; Hernández, G. L. R.; Rodríguez, R. M.; Ponce de León, A. L. P.; Salim, P. C. *Valor predictivo de la flujometría Doppler de las arterias umbilical y cerebral media con los resultados perinatales en fetos con restricción del crecimiento intrauterino*, Ginecol Obstet Mex **2009**;77(1):19-25.

Harrington, K; Cooper, D; Lees C; Hecher, K; Campbell, S. *Doppler. Ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby*. Ultrasound Obstet Gynecol. **1996**, 7, 3, 182-188.

Hemlata, D.; Kumar, K. H., Anupama, D. *Middle Cerebral Artery Doppler Indices Better Predictor for Fetal Outcome in IUGR*, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, **2011**, 166 - 171.

Hershkovitz, R.; Kingdom, J. C. P.; Geary, M.; Rodeck, C. H.. *Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler*, Ultrasound Obstet Gynecol **2000**; 15: 209-212.

Isfer, E. V.; Sanches, R.C.; Saito, M. *Perfil Hemodinâmico fetal modificado*. In: *Eds. Medicina fetal: Diagnóstico pré-natal e conduta*. Rio de Janeiro: Revinter, **1996**; 297-360.

Jain, M.; Farooq, T.; Shukla; R. C. *Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome*. International Journal of Gynecology and Obstetrics **2004**, 86, 384–385

Maeda, M. F. Y.; Nomura, R. M. Y.; Niigaki, J. I.; Miyadahira, S.; Zugaib, M. *Relação cerebroplacentária e acidemia ao nascimento em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34^a semana de gestação*. Rev Bras Ginecol Obstet. **2010**; 32, 10, 510-515

Maeda, M.F.Y.; Nomura, R.M.Y.; Niigaki, J.I.; Miyadahira, S.; Zugaib, M. *Relação cerebroplacentária e acidemia ao nascimento em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34^a semana de gestação*. Rev Bras Ginecol Obstet. **2010**, 32, 10, 510-515.

Mari, G.; Hanif, F.; Treadwell, M. C.; Kruger, M. Gestational Age at Delivery and Doppler Waveforms in Very Preterm Intrauterine Growth-Restricted Fetuses as Predictors of Perinatal Mortality, J Ultrasound Med **2007**; 26:555–559.

Mari, G.; Hanif, F.; Treadwell, M. C.; Kruger, M.; Cosmi, E.; Santolaya-Forgas, J. *Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses*, Ultrasound Obstet Gynecol **2007**; 29: 310–316

Montenegro, C. A.; Rezende, J. F.; Silva, L. G. *Centralização fetal*. Femina. **1994**; 22, 203-215

Morris, R.K.; Say, R.; Robson, S.C.; Kleijnen, J.; Khan, K.S. *Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing*, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. **2012**, 165, 141–155.

Nanthakomon, T.; Uerpaiojkit, B. *Outcome of small-for-gestational-age fetuses according to umbilical artery Doppler: Is there any yield from additional middle cerebral artery Doppler?* The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, **2010**; 23(8): 900–905.

Niigaki, J. I. *Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal na predição da acidemia no nascimento em gestações com insuficiência placentária*. **2013**. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP - **2013**.

Nomura, R. M. Y.; Niigaki, J. I. ; Horigome, F. T. ; Francisco, R. P. V.; Zugaib, M. *Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal e outros parâmetros de vitalidade fetal na sobrevivida neonatal em gestações com insuficiência placentária*, rev. assoc. med. bras. **2013**;59(4):392–399.

Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Padilla, N., Meler, E., Hernandez-Andrade, E., Gratacos, E. *Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler*. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2010**; 35, 456–461

Padmini, C. P.; Priyanka D.; Chaitra R.; Adithya, M. S. *Role of Doppler indices of umbilical and middle cerebral artery in prediction of perinatal outcome in preeclampsia*, *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* **2016**;5(3):845-849

Pastore, A. R. *Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia*. Reimpressão revisada **2006**. Rio de Janeiro. Editora Revinter Ltda.**2006**; pag. 500 e 503.

Savchev, S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. *Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction*. *Fetal Diagn Ther.* **2014**, 36, 2, 99-105.

6. Anexos

Anexo 1: Tabela do projeto diretrizes CFM/AMB - níveis de evidência científica por tipo de estudo e grau de recomendação.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001					
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes desde o início da doença Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20% Critério Prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível $\geq 2b$
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado Critério Prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte Exploratória com bom padrão de referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (<i>outcomes research</i>) Estudo Ecológico	Observação de Evoluções Clínica (<i>outcomes research</i>)		Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível $\geq 3B$	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível $\geq 3B$
	3B	Estudo Caso-Controlle		Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Série de Casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Anexo 2 - Tabela das revistas científicas das publicações dessa revisão de literatura e seus fatores de impacto e outros(30 referências)

Revista científica/ outros	Fator de impacto (FI)	Estudos (14 artigos)	Outras referências
Am J Obstet Gynecol	4,681	0	1
Ultrasound Obstet Gynecol	4,254	2	5
Fetal Diagn Ther	2,70	0	1
Ultrasound Med Biol	2,298	0	1
European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology	1,834	1 (review)	0
Arch Gynecol Obstet	1,680	1	0
J Ultrasound Med	1,544	1	0
Croat Med J.	1,483	0	1
Int J Reprod Contracept Obste Gynecol	0,786	2	0
International Journal of Gynecology and Obstetrics	0,786	0	1
The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine	0,77	1	0
Rev Assoc Med Bras	0,56	1	0
The Journal of Obstetrics and Gynecology of Índia	0,24	1	0
Ginecol Obstet Mex	0,18	1	0
Rev Bras Ginecol Obstet (RBGO)	0,1947	0	2
Femina	–	0	2
22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	–	1	0
Pós-graduação/título especialista medicina fetal	–	1	0
Livros (Pastore; Isfer; Amaral)	–	0	3
Dissertação de mestrado	–	1	0