UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

RONALDO EUSTÁQUIO DE OLIVEIRA JÚNIOR

**Avaliação de parâmetros morfométricos por meio da ressonância
magnética em fetos com restrição do crescimento**

**Ribeirão Preto
2018**

RONALDO EUSTÁQUIO DE OLIVEIRA JÚNIOR

**Avaliação de parâmetros morfométricos por meio da ressonância
magnética em fetos com restrição do crescimento**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Medicina

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin

**Ribeirão Preto
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira Júnior, Ronaldo Eustáquio de

Avaliação de parâmetros morfométricos por meio da ressonância magnética em fetos com restrição do crescimento/Ronaldo Eustáquio de Oliveira Júnior; orientadora: Alessandra Cristina Marcolin. – Ribeirão Preto, 2018.

79 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Medicina) – Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

1.Ultrassonografia. 2. Ressonância Magnética Fetal. 3. Restrição do Crescimento Intrauterino. 4. Biometria Cerebral. 5. Hipóxia fetal.

Nome: Ronaldo Eustáquio de Oliveira Júnior

Título: Avaliação de parâmetros morfométricos por meio da ressonância magnética em fetos com restrição do crescimento.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Programa de pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia. Área de concentração: Tocoginecologia

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais Ronaldo e Ninha que sempre guiaram os meus passos, não medindo esforços para me possibilitar a melhor educação. São meus exemplos de perseverança, amor, honestidade, carinho e trabalho. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

As minhas irmãs Helen, Herika e Heloise e meus sobrinhos pelo amor e torcida, mesmo à distância. Aos meus cunhados que são também irmãos. Aos meus avós, tios e primos.

Ao Cesar pela presença constante e por sempre me estimular a ir além.

A minha orientadora Prof. Dra. Alessandra, pela amizade, oportunidade, respeito e confiança. Por não me deixar desestimular em meio a tantas dificuldades vividas nesses três anos de pós-graduação. Muito obrigado Ale!

A Dra Sara Reis, por sua disponibilidade nas descobertas na área da radiologia e ressonância fetal e ao Prof. Dr. Ricardo Cavalli pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação.

Ao Prof. Dr. Geraldo Duarte, pelo exemplo e inspiração.

Aos funcionários do setor de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela torcida e apoio para a conclusão deste projeto.

Aos amigos que me acolheram tão bem em Ribeirão, saibam que essa vitória também é de vocês. E aos amigos que deixei em Montes Claros e Belo Horizonte, sei que a torcida foi constante.

Aos preceptores e funcionários do Hospital Universitário Clemente de Faria, em especial Dr. Hubert Caldeira e Dra. Flavia Magaly, pelo grandioso exemplo.

A Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP e aos meus alunos que me possibilitam exercer uma das atividades mais apaixonantes: a docência.

Aos colegas e amigos do HEB, Sinhá Junqueira, HC e Mater.

Às pacientes e seus filhos que colaboraram com este estudo.

RESUMO

OLIVEIRA JUNIOR, R. E. Avaliação de parâmetros morfométricos por meio da ressonância magnética em fetos com restrição do crescimento. 2018. 79 f. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introdução: A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma intercorrência obstétrica de prevalência relevante e altas taxas de morbimortalidade. A ultrassonografia (US) obstétrica ainda é limitada para diagnosticar comprometimento cerebral na RCIU. Por isso, com o intuito de aumentar a acurácia diagnóstica de lesões no encéfalo e comprometimento da criança acometida, surgiram alguns trabalhos utilizando a ressonância magnética (RM), mas com dificuldades técnicas. Sendo assim, são necessários estudos que avaliem o encéfalo de fetos com RCIU e que identifiquem biomarcadores simples de hipóxia crônica e/ou aguda. **Objetivos:** comparar parâmetros morfométricos mensurados por RM do crânio e encéfalo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU. **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte prospectivo que incluiu 13 fetos de gestações únicas, com crescimento adequado e 13 fetos de gestações únicas com RCIU, na relação 1 caso:1 controle, de 26 a 38 semanas de idade gestacional (IG) que foram submetidos à avaliação ultrassonográfica para determinação da biometria, volume de líquido amniótico e Dopplervelocimetria fetal e à RM para avaliação de medidas encefálicas e cranianas. Variáveis relacionadas ao tipo de parto, condições do nascimento e resultados perinatais adversos foram obtidas de prontuários médicos. Para análise estatística foram empregados os testes de Wilcoxon e Chi-quadrado. **Resultados:** as medidas do diâmetro biparietal (DBP) ósseo e cerebral e do diâmetro occipitofrontal (DOF) ósseo de fetos restritos foram menores que as de controles, assim como os percentis desses diâmetros, da circunferência craniana e do DOF cerebral. Observou-se também que a mediana da relação DBP cerebral/cerebelo da população de fetos restritos tendeu a ser menor que a de controles. Além disso, as medidas do líquido cerebroespinal (LCE) extracerebral e seus percentis também foram menores nos fetos restritos. Também há diferenças nas relações DOF ósseo/LCE, DOF cerebral/LCE, DBP ósseo/LCE e DBP cerebral/LCE entre os grupos de fetos estudados. Além disso, as medidas das distâncias interoperculares axiais direita e esquerda foram significativamente menores nos fetos restritos. **Conclusões:** podemos concluir que fetos com RCIU possuem medidas cranianas e encefálicas menores que fetos com crescimento adequado, além de haver redução do LCE extracerebral. Estudos de RM fetal com casuística maior, que permitam análise com regressão logística multivariada e aqueles que avaliem comprometimento neurológico das crianças acometidas são necessários.

PALAVRAS-CHAVE: Ultrassonografia. Ressonância magnética fetal. Restrição do crescimento intrauterino. Biometria cerebral. Hipóxia fetal.

ABSTRACT

OLIVEIRA JUNIOR, R. E. Evaluation of morphometric parameters by magnetic resonance imaging in fetuses with growth restriction. 2018. 79 pgs. The Thesis (Master Degree) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introduction: intrauterine growth restriction (IUGR) is an obstetric intercurrent of relevant prevalence and high morbidity and mortality rates. Obstetrical ultrasonography is still limited to diagnose brain impairment in IUGR. Therefore, in order to increase the diagnostic accuracy of brain lesions and impairment of the affected child, some studies using magnetic resonance imaging (MRI) have emerged, but with technical difficulties. Hence, studies that evaluate the brain of fetuses with IUGR and that identify simple biomarkers of chronic and/or acute hypoxia are needed.

Objectives: to compare morphometric parameters measured by MRI of the skull and brain of fetuses with normal growth and fetuses with IUGR. **Methods:** this was a prospective cohort study that included 13 fetuses with normal growth and 13 fetuses with IUGR from singleton pregnancies, in the ratio 1 case: 1 control, from 26 to 38 weeks of gestational age (GI) who underwent ultrasound evaluation to determine the biometry, amniotic fluid volume and fetal Doppler velocimetry and MRI for evaluation of brain and cranial measurements. Variables related to the type of delivery, birth conditions and adverse perinatal outcomes were obtained from medical records. Wilcoxon and Chi-square tests were used for statistical analysis. **Results:** the measurements of skull and brain biparietal diameter (BPD) and skull occipitofrontal diameter (OFD) of IUGR fetuses were lower than those of controls, as well as the percentiles of these diameters, head circumference and the brain OFD. It has also been observed that the median of the brain BPD/cerebellar diameter ratio of the IUGR fetuses tended to be lower than that of the controls. In addition, measurements of the extracerebral cerebrospinal fluid (CSF) and their percentiles were also lower in IUGR fetuses. There are also differences in the skull OFD/ CSF, brain OFD/ CSF, skull BPD/ CSF and brain BPD/ CSF and extracerebral CSF ratios between the groups of fetuses studied. In addition, measurements of right and left axial interopercular distances were significantly lower in the IUGR fetuses. **Conclusions:** we can conclude that IUGR fetuses have smaller cranial and brain measures than fetuses with normal growth, besides having reduction of extracerebral CSF. Fetal MRI studies with larger number of subjects, allowing analysis with multivariate logistic regression and those which assess neurological impairment of affected children are needed.

KEYWORDS: Ultrasonography. Fetal magnetic resonance imaging. Fetal growth restriction. Brain biometry. Fetal hypoxia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Causas de exclusão de pacientes do estudo	34
Figura 2. Representação, em imagens de ressonância magnética, das aferições dos diâmetros biparietal cerebral	38
Figura 3. Visibilização, por ressonância magnética, do corpo caloso em sua totalidade.....	39
Figura 4. Representação, em imagem de ressonância magnética, da medida da altura e largura da ponte fetal	39
Figura 5. Representação, em imagem de ressonância magnética, da medida do diâmetro transverso do cerebelo	40
Figura 6. Representação, em imagens de ressonância magnética, das medidas da altura, largura e área do vermis cerebelar	40
Figura 7. Representação, em imagem de ressonância magnética, das medidas dos átrios de ambos os ventrículos cerebrais laterais	41
Figura 8. Representação, em imagem de ressonância magnética, das medidas das distâncias interoperculares anteroposterior e craniocaudal	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definições baseadas no consenso para restrição do crescimento intrauterino (RCIU) precoce e tardio na ausência de anomalias congênitas	16
Tabela 2 - Vantagens e limitações da ressonância magnética fetal e da ultrassonografia obstétrica	21
Tabela 3 - Variáveis maternas dos grupos de pacientes estudados	44
Tabela 4 - Variáveis ultrassonográficas fetais dos grupos de pacientes estudados	45
Tabela 5 - Variáveis fetais aferidas pela RM dos grupos de pacientes estudados	46
Tabela 6 - Variáveis relacionadas à resolução da gestação dos grupos de pacientes estudados	48
Tabela 7 - Variáveis relacionadas aos recém-nascidos dos grupos de pacientes estudados.....	49

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	altura cerebelar
ACM	artéria cerebral média
AU	artéria umbilical
AUT	artéria uterina materna
AV	átrio ventricular
CA	circunferência abdominal
CPC	corpo caloso
CC	circunferência craniana
CF	comprimento do fêmur
cm	centímetro
CTI	centro de terapia intensiva
D	direito
DBP	diâmetro biparietal
DBPC	diâmetro biparietal cerebral
DBPO	diâmetro biparietal ósseo
DC	diâmetro cerebelar
DIO	distância interopercular
DOF	diâmetro occipitofrontal
DOFC	diâmetro occipitofrontal cerebral
DOFO	diâmetro occipitofrontal ósseo
DV	ducto venoso
E	esquerdo
EC	extracerebral
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
g	gramas
HCFMRP-USP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo	
IC	índice cefálico
IG	idade gestacional
IMC	índice de massa corporal
IP	índice de pulsatilidade

IR	índice de resistência
ISUOG	Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia
Kg	quilogramas
LC	largura cerebelar
LCE	liquor cerebroespinal
m	metro
máx	máximo
MBLA	maior bolsão de líquido amniótico
min	mínimo
mm	milímetro
n	número de sujeitos
NBAS	<i>Neonatal Behavioral Assessment Scale</i>
PACS	Picture and Archiving Communicating System
PBF	perfil biofísico fetal
PFE	peso fetal estimado
PIG	pequeno para a idade gestacional
PN	peso ao nascer
PP	placenta prévia
RCIU	restrição do crescimento intrauterino
RCP	relação cerebroplacentária
RN	recém-nascidos
RM	ressonância magnética
SB	substância branca
SC	substância cinzenta
TAE	taxa de absorção específica
T	Teslas
US	ultrassonografia
VPS	velocidade no pico sistólico
VPD	velocidade no pico diastólico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	HIPÓTESE	26
3	JUSTIFICATIVA DA PROPOSIÇÃO	28
4	OBJETIVOS	30
4.1	Gerais.....	31
4.2	Específicos	31
5	PACIENTES E MÉTODOS	32
5.1	Desenho do estudo	33
5.2	Avaliação ultrassonográfica fetal	35
5.2.1	Biometria	35
5.2.2	Volume de líquido amniótico	35
5.2.3	Estudo Dopplervelocimétrico	35
5.2.4	AU fetal	36
5.2.5	ACM fetal	36
5.2.6	Relação cerebroplacentária	36
5.2.7	Ducto venoso fetal	36
5.3	Avaliação fetal com Ressonância Magnética	37
5.4	Desfechos	41
5.5	Análise estatística	42
6.	RESULTADOS	43
7.	DISCUSSÃO	50
8.	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	APÊNCIDE	74
	ANEXO	79

1. INTRODUÇÃO

Prematuridade é um problema de saúde pública com elevado risco de danos cerebrais que podem resultar em comprometimento do desenvolvimento neurológico, incluindo déficits cognitivos, no desempenho escolar, comportamental e social e importantes dificuldades emocionais (Aylward, 2005). Parte substancial dos recém-nascidos (RN) que nascem antes do termo da gestação apresenta restrição do crescimento intrauterino (RCIU) secundária à exposição crônica à hipóxia e desnutrição na vida fetal (Alberry & Soothill, 2007).

A RCIU afeta 5-10% das gestações e é uma das principais causas de morbimortalidade perinatal, a curto e longo prazo, representada por distúrbios no desenvolvimento neuropsicomotor, além de doenças cardiovasculares e endócrinas na vida adulta (Jarvis e cols., 2003; Baschat e cols., 2009; Gardosi, 2013; Lees e cols., 2013; Jaddoe e cols., 2014; Meher e cols., 2015). RCIU é uma intercorrência gestacional difícil de ser definida. As diretrizes das grandes sociedades mundiais de Ginecologia e Obstetrícia sugerem que um feto deva ser considerado restrito quando suas dimensões, aferidas por ultrassonografia (US), especificamente a circunferência abdominal (CA) e/ou o peso fetal estimado (PFE), se encontram abaixo do limite inferior da normalidade para uma específica idade gestacional (IG). O limite mais comumente utilizado na prática obstétrica atual é o percentil 10, pois é o que demonstra as maiores sensibilidade e especificidade para o diagnóstico (RCOG, 2013; ACOG, 2013; Lausman e cols., 2013; Vayssière, 2015). No entanto, ainda há grande discordância no estabelecimento dos critérios diagnósticos para essa intercorrência.

Na tentativa de reduzir controvérsias, em 2016, foi publicado um trabalho que reporta o resultado de um consenso sobre critérios diagnósticos de RCIU, envolvendo 56 especialistas renomados que estudam e publicam na área, com o intuito de unificar a nomenclatura e definir a forma mais adequada de se diagnosticar essa complicação (Gordijn e cols., 2016). Para a execução do consenso foi utilizado o procedimento Delphi, reconhecido há alguns anos, baseado na aplicação de questionários com múltiplas perguntas e várias rodadas de discussões (Hsu & Sandford, 2007). Essa iniciativa se reveste de grande importância, pois permite o estabelecimento de uma definição mais uniforme de RCIU. Além disso, ela auxiliará na realização de futuros projetos de pesquisa e possibilitará comparação dos resultados de diferentes estudos. Cumpre destacar que esse consenso leva em consideração apenas a RCIU em fetos

morfologicamente normais. Os critérios diagnósticos estabelecidos por esse consenso estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Definições baseadas no consenso para restrição do crescimento intrauterino (RCIU) precoce e tardio na ausência de anomalias congênitas

RCIU precoce: IG < 32 semanas	RCIU tardio: IG ≥ 32 semanas
CA/PFE < 3º percentil ou AU com diástole zero OU	CA/PFE < 3º percentil OU
1. CA/PFE < 10º percentil combinado com 2. IP da AUT > 95º percentil E/OU 3. IP da AU > 95º percentil	Pelo menos dois dos seguintes achados: 1. CA/PFE < 10º percentil 2. Redução de CA/PFE em ≥ 2 quartis nas curvas de crescimento 3. RCP < 5º percentil ou IP da AU > 95º percentil

IG: idade gestacional; CA: circunferência abdominal; PFE: peso fetal estimado; AU: artéria umbilical; IP: índice de pulsatilidade; AUT: artéria uterina materna; RCP: relação cerebroplacentária.

Numerosas desordens maternas, fetais e placentárias podem interferir nos mecanismos normais que regulam o crescimento fetal e resultar na RCIU. A natureza, a IG em que ocorrem, a duração e a magnitude destas desordens exercem influências profundas sobre o tipo e gravidade da RCIU e prognóstico perinatal (Maulik, 2006). Embora os mecanismos fisiopatológicos primários subjacentes a esta condição sejam diferentes, eles têm uma via final comum: perfusão uteroplacentária e nutrição fetal abaixo das ideais (ACOG, 2013). Condições médicas maternas que cursam com doença vascular podem levar a deficiência de crescimento fetal, tais como síndromes hipertensivas, doenças autoimunes, nefropatia crônica grave e diabetes pré-gestacional (Yasuda e cols., 1995; Fink e cols., 1998; Yasmeen et al., 2001; Sibai, 2002; Allen et al., 2004; Howarth et al., 2007). Os usos maternos de tabaco, drogas ilícitas e alguns medicamentos também podem estar associados à RCIU. Uma relação de causa e efeito, entretanto, é difícil de estabelecer por causa dos fatores confundidores, tais como deficiências nutricionais, uso simultâneo de substâncias e estresse (Maulik, 2006). O tabagismo durante a gravidez aumenta em três vezes o risco de RCIU (Bada e cols., 2005), assim como ingestão de álcool, cocaína e narcóticos (Shu e cols., 1995; Bada e cols., 2002; Sokol e cols., 2003). A exposição materna a antineoplásicos, antiepilépticos, antitrombóticos, beta-bloqueadores ou corticosteróides tem sido associada com RCIU, a depender da citotoxicidade inerente ao fármaco, IG e duração da exposição, dose e predisposição genética

individual para o metabolismo das drogas (Hall e cols., 1980; Aviles e cols., 1991; Battino e cols., 1992; Maulik, 2006; Murphy e cols., 2012).

Com relação aos fatores fetais que causam RCIU, podemos citar aneuploidias, doenças gênicas, malformações, infecções e gestação múltipla. Cerca de 7% dos fetos com RCIU apresentam alguma aneuploidia, sendo mais frequentes as trissomias 13, 18 e 21 (Maulik, 2006). A RCIU também está presente em 25% dos RN com malformações e quanto maior o número de dismorfologias, maior é o déficit de crescimento (Khoury e cols., 1988). Parece existir uma predominância de cardiopatias, defeitos de fechamento do tubo neural e da parede abdominal entre as anomalias encontradas (Raynor & Richards, 1997; Wallenstein e cols., 2012). As infecções podem também ser a etiologia primária subjacente em aproximadamente 5-10% dos casos de RCIU e as mais implicadas são rubéola, citomegalovirose, varicela-zoster, toxoplasmose, sífilis e doença periodontal (Offenbacher e cols., 2001; Maulik, 2006; ACOG, 2013). Na gestação múltipla, os fetos individualmente demonstram trajetórias de crescimento diferentes das observadas em fetos únicos. Quanto maior for o número de fetos, mais cedo se dá a desaceleração do crescimento e maior o risco de RCIU (Maulik, 2006). O risco de déficit de crescimento ainda é incrementado pela monocorionicidade, com a possibilidade de partilha desigual da placenta e anastomoses vasculares que promovem transfusões sanguíneas entre os fetos (Lewi e cols., 2014).

Anomalias placentárias podem figurar como causas de RCIU, sendo a principal a placentação anormal que resulta em insuficiência placentária. Também se encontra na literatura a associação entre outras desordens da placenta e RCIU, tais como descolamentos e infartos placentários, placenta prévia, placenta circunvalada, hemangiomas e corioangiomas (Laurini e cols., 1994; Ananth e cols., 2001; Ananth & Wilcox, 2001).

A pluralidade de etiologias e a ausência de intervenções pré-natais que previnam ou corrijam o déficit de crescimento tornam o manejo da RCIU um desafio. A insuficiência placentária continua sendo a principal causa de RCIU (80% dos casos) e, nesse caso, o comprometimento fetal é progressivo e relativamente previsível (Seravalli & Baschat, 2015). Na fase pré-clínica da RCIU, ocorre redistribuição do fluxo sanguíneo venoso umbilical, com desvio de sangue da circulação hepática para o coração fetal, via ducto venoso (DV) (Kiserud, 2001). Essa redistribuição hemodinâmica leva à redução da deposição de glicogênio no fígado e, portanto, da

circunferência abdominal fetal, primeiramente e, em seguida, do crescimento do pólo cefálico e corpo fetal (Baschat, 2004). É muito comum nessa situação haver perfusão anormal no compartimento materno da placenta, a qual é representada por aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e presença de incisuras no sonograma das artérias uterinas (AUT) maternas (Meekins e cols., 1994). A detecção da RCIU coincide com a progressão da insuficiência placentária e define a fase clínica dessa condição fetal (Baschat, 2011). Perfusão sanguínea anormal na vilosidade fetal, por déficit de desenvolvimento ou lesão da placenta, é representada por aumento dos índices de resistência na AU, com redução progressiva da velocidade diastólica final proporcional ao grau de comprometimento vascular (Morrow e cols., 1989). Concomitantemente, a hipoxemia secundária à redução de leito vascular e trocas gasosas na placenta promove redução nos índices de impedância na artéria cerebral média (ACM) fetal, fenômeno este denominado centralização hemodinâmica fetal ou “*brain sparing*” (Arbeille e cols., 1995). Antes mesmo dos índices de resistência (IR) e/ou pulsatilidade (IP) excederem os valores de normalidade nesses vasos, a relação cerebroplacentária (RCP) diminui (Baschat e cols., 2003; Flood e cols., 2014; DeVore, 2015). O aumento na resistência placentária aumenta a pós-carga do ventrículo cardíaco direito fetal, enquanto a queda na resistência ao fluxo sanguíneo cerebral diminui a pós-carga ventricular cardíaca esquerda, com consequente redistribuição do fluxo sanguíneo priorizando o encéfalo (Al-Ghazali e cols., 1987). Com base na predominância relativa desses achados, na atualidade podemos reconhecer a ocorrência de dois diferentes padrões de RCIU.

Os dois tipos diferentes de RCIU variam em suas apresentações clínicas e morbimortalidade perinatal e, de acordo com a IG em que são identificados, são classificados em RCIU de início precoce (< 32 semanas) e tardio ($\geq$ 32 semanas) (Hecher e cols., 2001; Baschat e cols., 2007; Turan e cols., 2008; Oros e cols., 2011; Seravalli & Baschat, 2015). A RCIU de início precoce está associada a maiores graus de anormalidades vasculares placentárias, tanto no compartimento materno quanto fetal. Frequentemente ocorre aumento progressivo dos índices de impedância na AU, com queda das velocidades diastólicas no sonograma de fluxo, acompanhado por centralização hemodinâmica (Hecher e cols., 2001; Baschat e cols., 2001; Ferrazzi e cols., 2002; Bilardo e cols., 2004; Cosmi e cols., 2005; Turan e cols., 2008; Unterscheider e cols., 2013). Na sequência, observa-se piora progressiva dos parâmetros Dopplervelocimétricos venosos e do perfil biofísico fetal (PBF). Essa

progressão se desenvolve por um período de 4 a 6 semanas e é determinada pela rapidez com que a velocidade diastólica na AU se torna zero ou reversa (Bilardo e cols., 2004; Turan e cols., 2008). Por outro lado, na RCIU de início tardio, déficits de perfusão e difusão gasosa coexistem nas vilosidades fetais, resultando em índices Dopplervelocimétricos normais ou levemente alterados na AU e queda dos índices de impedância na ACM (centralização fetal), com redução na RCP (Baschat e cols., 2007; Turan e cols., 2008; Oros e cols., 2011; Ogge e cols., 2011; Flood e cols., 2014; Parra-Saavedra e cols., 2015). A deterioração dos parâmetros biofísicos é igualmente sutil e, portanto, muitas vezes difícil de detectar, podendo haver falhas na vigilância e um diagnóstico inesperado de óbito do feto (Frøen e cols., 2004; Winje e cols., 2012; Trudell e cols., 2013).

Na RCIU é fundamental que testes de vigilância sejam aplicados para detectar deterioração clínica fetal e, assim estimar o risco de hipoxemia, de acidemia ou óbito. Cumpre destacar que a manutenção da gestação deve ocorrer enquanto os riscos desses resultados adversos forem menores que os da prematuridade devido à idade do feto acometido. A importância da IG no parto como determinante de muitos resultados adversos neonatais é evidente (Thornton e cols., 2004; Bilardo e cols., 2004; Baschat e cols., 2007; Lees e cols., 2013; Lees e cols., 2015). Quanto menor for a idade gestacional, maior é a chance de sobrevivência neonatal e de sobrevida sem sequelas para cada dia adicional do feto no útero (Seravalli & Baschat, 2015). Sendo assim, o limiar para o parto deve ser mais alto em idades gestacionais mais precoces. Isso significa que a anormalidade encontrada durante os exames de vigilância fetal que determinará o parto deve ser mais grave quando menor for a IG, pois os efeitos da acidemia sobre o desenvolvimento neuropsicomotor infantil são mais relevantes que os da hipoxemia (Soothill e cols., 1992; Soothill e cols., 1995; Romero e cols., 2002). Portanto, a utilização de métodos diagnósticos, com alta sensibilidade e especificidade, capazes de identificar o momento a partir do qual a acidemia promove lesões irreversíveis, são extremamente necessários para reduzir morbimortalidade neonatal. Entretanto, o manejo ideal referente à forma e métodos de vigilância fetal, e o melhor momento de resolução da gestação continuam sendo objetos de muitas discussões e pesquisas.

A exposição do cérebro em desenvolvimento de um feto restrito a condições metabólicas precárias, com prejuízo na oxigenação e fornecimento de nutrientes, leva a consequências em curto e longo prazo (Rees e cols., 1998). Nesse status

metabólico, o cérebro e o coração fetal são forçados a metabolizar lactato e corpos cetônicos como fonte primária de energia (Fisher e cols., 1982; Vannucci & Vannucci, 2000). Com o agravamento da insuficiência placentária, a transferência até mesmo desses metabólitos deixa de ser realizada e essa deficiência está associada a vários graus de comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (Ward, 2000; Baschat, 2004). Cerca de 20-40% das crianças com RCIU apresentam dificuldades cognitivas e de aprendizagem durante a vida escolar e esses prejuízos ocorrem tanto nos casos de RCIU de início precoce, como nas suas formas mais suaves de início tardio (Leitner e cols., 2007; Sanz-Cortes e cols., 2010; Egana-Ugrinovic e cols., 2013; Savchev e cols., 2013). Os déficits neurológicos associados à RCIU parecem ser resultado de reorganização cerebral, como sugerem estudos que demonstram diferenças no metabolismo cerebral e microestrutura, morfologia e conexões neurológicas (Sanz-Cortes e cols., 2010; Pueyo e cols., 2012; Batalle e cols., 2012; Sanz-Cortés e cols., 2013). Porém, a US possui capacidade limitada para detecção desses tipos de anormalidades.

Com a melhoria da qualidade da assistência obstétrica, a necessidade de se detectar anomalias fetais com precisão é cada vez maior, possibilitando planejamento do parto no momento ideal, avaliação da necessidade de intervenção fetal, previsão da terapêutica pós-natal e/ou aconselhamento dos pais (Prayer, Brugger & Asenbaum, 2010; Bulas e cols., 2015). Dentro desse contexto, a ressonância magnética (RM) fetal surgiu como uma modalidade complementar a US, com alta acurácia para confirmar, excluir ou detectar precocemente alterações suspeitas à US. Ambas não devem ser vistas como métodos competitivos, mas complementares e possuidores de vantagens e limitações (Tabela 2). Indicações para a realização de RM fetal hoje são variadas, desde reconhecidas dismorfologias fetais até condições materno-fetais que possam influenciar no desenvolvimento adequado do feto, como a RCIU (Prayer, Brugger & Asenbaum, 2010; ACR, 2015; Bulas e cols., 2015). No campo da pesquisa, se justifica o uso da RM fetal aplicada ao grupo controle com a finalidade de desenvolvimento de valores normais de referência e comparação com condições anormais (Gholipour e cols., 2014; Saleem, 2013; Boyer e cols., 2013; Egana-Ugrinovic e cols., 2013, 2014; Yaniv e cols., 2014; Sanz-Cortes e cols., 2015).

A necessidade de imagens fetais com melhor delimitação anatômica e obtenção mais rápida estimulou a utilização de equipamentos de RM de 3,0 Teslas (T). Os primeiros trabalhos que utilizaram esses equipamentos para avaliação fetal

mostraram melhora da relação sinal-ruído e a possibilidade de se realizar sequências funcionais como tractografia intrauterina ou espectroscopia (Stadlbauer & Prayer, 2010, Liu e cols., 2010; Schneider, 2011; Pinfold, 2013). Desde então, seu uso em pesquisa e na prática clínica vem sendo explorado, especialmente pela vantagem de se utilizar um campo magnético mais alto (Welsh, Nemec & Thomason, 2011). Krishnamurthy e cols. (2015) demonstraram que a RM de fetos humanos em aparelhos de 3,0T tem qualidade superior à de 1,5T, apresentando melhor resolução, melhor relação sinal-ruído e taxa de absorção específica (TAE) significativamente menor. Em outros trabalhos, os autores exploraram a RM de 3,0T para estimar a oxigenação cerebral fetal (Neelavalli e cols., 2014) ou para avaliar as alterações cerebrais decorrentes da RCIU (Padilla e cols., 2011; Egaña-Ugrinovic e cols., 2013, 2014; Sanz-Cortes e cols., 2015).

Tabela 2. Vantagens e limitações da ressonância magnética fetal e da ultrassonografia obstétrica

	Ultrassonografia Obstétrica	Ressonância magnética fetal
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação do feto em tempo real • Fácil aceitação • Pode ser repetido com frequência • Fácil acesso • Baixo custo • Pode ter excelente resolução espacial • Pode detectar calcificações • Possibilidade de visualizar vasos e realizar estudo Doppler 	<ul style="list-style-type: none"> • Não é prejudicado pelo biotipo materno e oligodrâmnio • Boa resolução de contraste: pode detectar hemorragia, gordura, pequenas cavitações • Avaliação melhor de anormalidades difusas da substância branca • Pode descrever certas estruturas como bulbos olfatórios, hipófise • Fornece boa visibilidade de todo o cérebro independentemente da posição fetal • Fornece boa visibilidade da faixa cortical, mesmo quando o espaço pericerebral é estreito Permite medir o cérebro no espaço supratentorial

Tabela 2. Vantagens e limitações da ressonância magnética fetal e da ultrassonografia obstétrica (continuação)

	Ultrassonografia Obstétrica	Ressonância magnética fetal
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> • Prejudicada pelo biótipo materno e oligoidrâmnio • Pode ser prejudicada pela posição fetal • Resolução de contraste baixa • Avaliação precária de anormalidades difusas da substância branca • Impossibilidade de descrever certas estruturas: bulbos olfatórios, hipófise • Artefatos dificultam a visualização do hemisfério próximo à sonda • Visualização da superfície cerebral só se houver aumento do espaço pericerebral • Impossibilidade de medir o cérebro apenas no espaço supratentorial • Produz imagens que podem não ser claras para não profissionais e pais 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação fetal em tempo real geralmente não é possível • Ansiedade materna • Obesidade materna pode dificultar a realização do exame (o diâmetro da unidade pode ser insuficiente) • Repetir exame pode ser difícil • Acesso difícil em alguns países • Alto custo • Resolução espacial precária a depender da posição fetal e da distância entre estrutura fetal e bobina • Pode ser dificultada pelo movimento fetal • Pode não detectar calcificações • Pode detectar vasos, mas não permite estudo Doppler

Adaptado de Blondiaux E, Garel C. Fetal cerebral imaging - ultrasound vs. MRI: an update. Acta Radiol 2013; 54(9): 1046-54.

As primeiras RM fetais foram realizadas na década de 80 (Weinreb e cols., 1985), porém os avanços tecnológicos com sequências mais rápidas, melhor contraste tecidual e disponibilidade de aparelhos de alto campo permitiram rápida expansão de seu uso a partir da década de 90. As indicações da RM, tanto fetal quanto neonatal, aumentaram neste período e, paralelamente, questões sobre riscos e segurança dos pacientes. Não existem estudos que comprovem efeitos adversos decorrentes do uso da RM em organismos em desenvolvimento, mesmo aqueles utilizando aparelhos de até 3,0T. De acordo com recomendações da “US Food and

Drug Administration” (FDA) e resultados de estudos realizados nos últimos 30 anos, a RM não apresenta risco significativo para RN em campos de até 4,0T (FDA; 2014). Em fetos, o uso da RM no segundo e/ou terceiro trimestre é considerado seguro em campos de até 3,0T (Patenaude e cols., 2014; ACR; 2015). Em relação à exposição ao campo magnético estático, não foram encontrados efeitos biológicos secundários à exposição a altos campos durante curtos períodos. Quanto às taxas de variação no campo de gradiente, os valores máximos são semelhantes em aparelhos de 3,0T e 1,5T, não havendo, portanto, riscos adicionais com o uso de aparelhos de 3,0T. Além disso, os atuais aparelhos de RM disponíveis comercialmente apresentam mecanismos, impostos pelos centros reguladores, que limitam os parâmetros dentro de níveis seguros para os pacientes (Victoria e cols., 2014).

Campos de radiofrequência podem gerar calor e são medidos através da TAE, que tende a aumentar com o aumento do campo magnético, enquanto os demais parâmetros se mantêm. Contudo, na prática clínica, protocolos de aquisição de imagens com redução do número de cortes das sequências, redução do ângulo, aumento do tempo de repetição, uso de técnicas de imagem paralela e trens de eco mais curtos são utilizados para reduzir a TAE. Segundo o FDA, o limite seguro para TAE é de 4W/kg para o corpo materno, independente do campo magnético, havendo controles que proíbem a realização da sequência com exposição acima deste nível em cada aparelho de RM (FDA, 2014). No Reino Unido, este limite é de 10W/kg (De Wilde, Rivers & Price, 2005). Comparando-se a TAE nos campos de 1,5T e 3,0T, em modelos de fetos humanos, foram encontrados valores bem abaixo dos limites estabelecidos como seguros pelo FDA (Victoria e cols., 2014). Em outros estudos, Hand e cols. (2006; 2010) mostraram que a máxima energia depositada no feto é apenas uma fração da energia materna (Hand, Li & Hajnal, 2010; Hand e cols., 2006). Além disso, deve-se levar em conta que o tempo de exposição contínua do feto, em uma sequência, não ultrapassa 1 minuto, que o tempo total efetivo de exposição do feto aos campos gerados pelos gradientes é de 33% do tempo do exame e que a mesma não é contínua (Brugger & Prayer, 2012). Todos esses fatores colaboram para que a TAE esteja bem abaixo dos limites considerados seguros para o paciente.

O potencial das imagens de RM para detectar alterações cerebrais relacionadas a diferentes doenças neurológicas está demonstrado. Estudos em RN que tiveram RCIU têm demonstrado redução do volume da substância cinzenta (SC) (Tolsa e cols., 2004) e hipocampo (Lodygensky e cols., 2008) e atrasos significativos no

desenvolvimento cortical, com padrões discordantes de giração e sulcação (Dubois e cols., 2008). A manutenção das alterações estruturais no 1º ano de vida foi recentemente relatada, com a demonstração de redução do volume de SC nos lobos temporais, parietais, frontais e regiões insulares (Padilla e cols., 2011) e diminuição da complexidade da textura (dimensão fractal) da SC e branca (SB) (Esteban e cols., 2010). Esses achados de comprometimento cerebral em RN que tiveram RCIU e a demonstrada segurança com o uso de aparelhos de RM estimularam a realização de estudos em fetos com esse diagnóstico, com o intuito de se descobrir biomarcadores de lesão que pudessem auxiliar no manejo da RCIU.

Em 2013, Egaña-Ugrinovic e cols. relataram que fetos com RCIU de início tardio, com Dopplervelocimetria normal da AU, apresentaram diferenças significativas no padrão de giração, com fissuras mais profundas, quando comparados com fetos com crescimento normal. Além disso, os autores observaram que esse achado foi mais pronunciado no córtex insular e áreas do cíngulo, áreas com relevante papel no sistema límbico responsável por funções cognitivas superiores (Allen e cols., 1991). Nesse mesmo estudo, observou-se redução do volume intracraniano, cerebral total e do opérculo mais à esquerda em fetos restritos. No ano seguinte, Egaña-Ugrinovic e cols. (2014) demonstraram que fetos restritos tardios, com Doppler normal de AU, apresentaram espessura cortical e volume insular menor que os controles, além de assimetria esquerda mais acentuada no córtex posterior. Os autores ainda conseguiram correlacionar várias medidas realizadas no córtex insular (espessura do córtex, assimetria, profundidade de giros) com escores do teste *Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)* (Jacobson e cols., 1984; Lester e cols., 1983).

Com o intuito de identificar biomarcadores de desenvolvimento neurológico anormal mais simples, alguns pesquisadores realizaram trabalhos com RM fetal avaliando estruturas menores. Sanz-Cortes e cols. (2014) aferiram várias medidas do tronco cerebral e cerebelo de fetos restritos de início tardio (com Doppler normal de AU) e as corrigiram pelo diâmetro biparietal. O volume cerebelar foi corrigido pelo volume intracraniano total. Os autores demonstraram que os índices morfométricos do tronco cerebral e cerebelo desses fetos foram significativamente maiores quando comparados aos controles normais. Além disso, as medidas realizadas se correlacionaram com escores do teste NBAS. Ainda nessa linha de raciocínio, Egaña-Ugrinovic e cols. (2014) estudaram comprimento, espessura, área total e das sete subdivisões do corpo caloso (CPC) de fetos restritos tardios com Doppler de AU

normal. Os autores mostraram biometrias e medidas volumétricas menores no CPC dos fetos restritos, mais pronunciadas em fetos com peso ao nascer abaixo do 3º percentil e/ou naqueles com Dopplervelocimetria alterada da AU e/ou AUT materna. Além disso, várias medidas se correlacionaram significativamente com baixos escores do teste NBAS em RN.

De acordo com o exposto acima, a RM pode ser um método auxiliar no diagnóstico de lesões neurológicas associadas à hipóxia crônica fetal e detecção precoce de fetos com alto risco para comprometimento neurológico futuro. No entanto, o número de trabalhos com RM que tenham avaliado fetos com RCIU ainda é pequeno e de aplicabilidade limitada, especialmente devido ao complexo processamento de imagens e longo tempo de aquisição, que frequentemente são afetados pelos movimentos fetais. Na maior parte dos trabalhos, os autores quantificaram volumes cerebrais, o que demanda metodologias mais complexas e elevada habilidade técnica do pesquisador. Estudos com RM que permitam a avaliação global do encéfalo fetal, bem como de suas partes, por meio de métodos bidimensionais podem ser mais simples e ter maior aplicabilidade clínica. Recentemente, Kyriakopoulou e cols. (2017) quantificaram o crescimento do encéfalo de fetos normais, ao longo da segunda metade da gestação, por meio de biometrias bi e tridimensionais em imagens adquiridas por RM. Esses mesmos autores utilizaram essas medidas fetais para a construção de uma calculadora eletrônica de percentis, que pode ser utilizada sem qualquer custo na internet. Os dados dessa publicação possibilitam que achados de RM de encéfalos de fetos com RCIU possam ser comparados com parâmetros de normalidade e permitem acréscimo de conhecimento sobre os padrões de neurodesenvolvimento associados à condição sustentada de desnutrição fetal.

2. HIPÓTESE

Na RCIU ocorrem alterações anatômicas e funcionais no encéfalo do feto, inclusive em estruturas de pequenas dimensões, que podem ser avaliadas com mais acurácia pela RM fetal quando comparada a US obstétrica.

3. JUSTIFICATIVA DA PROPOSIÇÃO

A RCIU é uma intercorrência obstétrica de prevalência relevante e que contribui com altos índices de prematuridade em todo o mundo. Elevadas taxas de morbimortalidade estão relacionadas à RCIU, em curto e longo prazo, e questionamentos ainda ocorrem sobre se as complicações ocorrem pela prematuridade e/ou por lesões hipóxicas/ isquêmicas que se desenvolvem na vida intrauterina. A US obstétrica é limitada para diagnosticar comprometimento cerebral na RCIU, havendo ou não centralização hemodinâmica fetal. Por isso, com o intuito de se encontrar biomarcadores de comprometimento neurológico na criança acometida, surgiram alguns trabalhos utilizando a RM como método diagnóstico auxiliar de lesões no encéfalo, a princípio em RN que tiveram diagnóstico de RCIU. Estudos de RM fetal são mais recentes e avaliam principalmente fetos com RCIU de início tardio, sem centralização hemodinâmica. Por outro lado, ainda existem dificuldades técnicas importantes associadas à RM fetal, tais como intrincadas configurações de processamento de imagem, resultando em longos períodos de aquisição, que ainda podem ser incrementados pela busca de imagens menos afetadas por movimentos fetais. Na maior parte dos trabalhos, os autores quantificaram volumes cerebrais, o que demanda metodologias mais complexas e elevada habilidade técnica do pesquisador. Sendo assim, são necessários trabalhos que avaliem, com metodologias mais simples, o encéfalo de fetos com RCIU e que identifiquem biomarcadores de hipoxia crônica e/ou aguda.

4. OBJETIVOS

Gerais: comparar parâmetros morfométricos mensurados por RM do crânio e encéfalo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU.

Específicos:

- Comparar as medidas dos diâmetros biparietal ósseo e cerebral de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas dos diâmetros occipitofrontal ósseo e cerebral de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas do comprimento e área do corpo caloso de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas da altura e largura da ponte de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas do diâmetro do cerebelo e da altura, largura e área do vermis cerebelar de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas dos diâmetros dos átrios ventriculares direito e esquerdo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas do liquor cerebroespinal extracerebral de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as medidas das distâncias interoperculares axiais e coronais, direitas e de fetos com crescimento normal e fetos com RCIU.
- Comparar as relações entre os diâmetros biparietal ósseo e cerebral e o diâmetro cerebelar de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as relações entre os diâmetros occipitofrontal ósseo e cerebral e o diâmetro cerebelar de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as relações entre os diâmetros biparietal ósseo e cerebral e o liquor cerebroespinal de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Comparar as relações entre os diâmetros occipitofrontal ósseo e cerebral e o liquor cerebroespinal de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU.

5. PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que incluiu fetos com 26 a 38 semanas, com RCIU (grupo caso) e com crescimento normal (grupo controle). Todas as pacientes foram recrutadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), São Paulo (Brasil), nos anos de 2015 e 2016. O HCFMRP-USP tem um serviço de Obstetrícia com capacidade para 34 leitos, que atende cerca de 1800 gestantes anualmente.

O objetivo e a metodologia do estudo foram explicados a todas as mulheres recrutadas em ambos os grupos. Cada paciente leu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, caso concordasse em participar da pesquisa, o assinava previamente à sua participação (APÊNDICE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, após ser aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, em sua 417ª Reunião Ordinária, (nº processo HCRPFMRP-USP 13840/2015) (ANEXO A). Todo o estudo seguiu os preceitos estabelecidos pela iniciativa STROBE e está de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

A IG foi calculada a partir da data da última menstruação e confirmada por US obstétrica realizada no primeiro trimestre. Os critérios de elegibilidade do grupo caso foram: idade materna superior a 18 anos, gestação única, IG de 26 a 38 semanas, diagnóstico de RCIU (confirmado por US obstétrica realizada no momento da inclusão no estudo) e ausência de dismorfologias fetais maiores. Os critérios de exclusão foram: não realização da RM por resolução da gestação ou por não comparecimento ao exame agendado, anomalias estruturais maiores ou cromossômicas diagnosticadas no período neonatal, resolução da gestação em outro serviço, impossibilidade de aquisição dos dados de importância nos prontuários médicos e claustrofobia impossibilitando a realização da RM (Figura 1).

No grupo controle foram incluídas pacientes com indicação para realizar RM (durante a coleta de dados do estudo) conforme critérios clínicos definidos pelas sociedades que justifiquem o uso de RM fetal (SOGC, 2014; ACR, 2015), tais como doenças maternas, suspeita de disformologias fetais, obesidade materna que impeça avaliação fetal adequada por US e suspeita de alteração placentária. Os critérios de inclusão do grupo controle foram: gestação única, IG de 26 a 38 semanas, PFE adequado para a IG (confirmado por US realizada no momento da inclusão no estudo)

e ausência de alteração ao estudo Doppler, pacientes submetidas à RM fetal com protocolo semelhante ao utilizado para as pacientes do grupo caso e ausência de dismorfologias maiores. Os critérios de exclusão foram os mesmos adotados para o grupo caso (Figura 1). Nenhuma paciente solicitou sua retirada do estudo. A inclusão das pacientes ocorreu respeitando a relação 1 controle: 1 caso com a mesma IG $\pm$ 6 dias.

Figura 1. Causas de exclusão de pacientes do estudo.

Na inclusão das pacientes, foram realizadas US obstétricas para determinação do PFE. Na sequência foi realizado o estudo Doppler da AU, ACM e DV fetal e cálculo da RCP. Foram considerados adequados os fetos que possuíam PFE acima do 10º percentil e com RCIU aqueles que possuíam PFE abaixo do 3º percentil ou com PFE entre o 3 e 10º e índice de resistência da AU acima do 95º percentil e/ou RCP reduzida. Após inclusão da paciente, a RM foi realizada dentro dos três dias subsequentes. Todas US foram realizadas por ultrassonografistas especialistas em Medicina Fetal e os exames de RM foram analisados por radiologista especialista na área. Características demográficas relacionadas à mãe e ao feto foram registradas

por ocasião da inclusão da gestante no estudo. Os dados sobre a evolução da gravidez, parto e recém-nascido foram obtidos a partir de análise de prontuários.

Avaliação ultrassonográfica fetal

Biometria

US obstétricas foram realizadas para determinação de múltiplos parâmetros biométricos: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF), circunferência craniana (CC), comprimento do fêmur (CF) e circunferência abdominal (CA). Para averiguar diferenças nos formatos dos pólos cefálicos fetais, o índice cefálico (IC) foi calculado utilizando a seguinte fórmula: $DBP/DOF \times 100$, sendo considerados normais os valores de 73.9 a 82.7 (Lim e cols, 2004). O PFE foi calculado segundo a formula de Hadlock e cols. (1983), que leva em consideração CC, CF e CA, para que não houvesse influência do DBP nos casos em que o IC foi anormal.

Volume de líquido amniótico

A avaliação quantitativa do líquido amniótico foi realizada por meio da medida do maior bolsão de líquido amniótico (MBLA), segundo Chamberlain e cols. (1984), representada pelo diâmetro vertical, em centímetros, do maior bolsão de líquido com medida transversal de pelo menos 1 cm, sem partes fetais ou cordão umbilical. Foi considerada anormal a medida que estivesse abaixo do 5º percentil para a IG (Magann e cols., 2000).

Estudo Dopplervelocimétrico

A avaliação Dopplervelocimétrica foi realizada em sala apropriada para ecografia, com ambiente tranquilo e temperatura agradável. Após repousar por 15 minutos, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal horizontal com cabeceira elevada (30°). Antes de cada avaliação Dopplervelocimétrica, foi realizado o PBF descrito por Manning e cols. (1980) e reformulado pelos mesmos autores em 1990. Todos os exames Dopplervelocimétricos forão realizados seguindo-se regras estritas orientadas pela Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com), em aparelho de ultrassom Voluson E8 Expert (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), respeitando-se a intensidade média de pico temporal menor que 100 mW/cm². A sonda utilizada foi convexa e multifrequencial de 2-5 MHZ.

AU fetal

A AU foi estudada próxima à inserção do cordão umbilical na placenta. O mapeamento colorido do fluxo sanguíneo foi realizado para identificação de uma das AU, na qual foi posicionado o volume de amostra do Doppler pulsátil ajustado para 3.0 mm. O filtro utilizado foi de 50 Hz e o ângulo de insonação próximo a 0°. Ondas de velocidade de fluxo típicas foram registradas na ausência de movimentos respiratórios e somáticos fetais, com frequência cardíaca fetal normal e analisadas a partir de pelo menos três ondas sequenciais de bom padrão. Para análise do sonograma foi considerado o IR, definido por Pourcelot (1974) como velocidade no pico sistólico (VPS) - velocidade no pico diastólico (VPD)/ VPS, sendo classificado como anormal quando seu valor, comparado à curva de normalidade da AU em gestantes normais (Arduini & Rizzo, 1990) estivesse acima do 95º percentil para a IG.

ACM fetal

Com o auxílio do Doppler colorido, a ACM foi visualizada próxima ao polígono de Willis e insonada logo após sua origem a partir da artéria carótida interna. O volume de amostra do Doppler pulsátil foi ajustado para 3.0 mm, o filtro utilizado foi de 50 Hz e o ângulo de insonação próximo a 0°. Na análise do sonograma, após a obtenção de três ondas sequenciais de bom padrão, também foi considerado o IR. Este foi considerado anormal quando, comparado à curva de normalidade da ACM em gestantes normais (Arduini & Rizzo, 1990), se situou abaixo do 5º percentil para a IG.

Relação cerebroplacentária

Com o término da avaliação da AU e ACM fetal, a RCP representada por IR ACM/IR AU foi calculada e considerada anormal quando seu valor estivesse abaixo do valor 1, segundo estudo de Arias (1994).

Ducto venoso fetal

O DV foi visibilizado em corte longitudinal do abdomen superior fetal, originando-se da porção umbilical da veia porta. O Doppler colorido foi utilizado para identificar a área de turbilhonamento do sangue na porção inicial do DV, percebida pela mistura de cores. O volume de amostra do Doppler pulsátil foi posicionado nesse local, ajustado para 2.0 mm. O filtro utilizado foi de 50 Hz e o ângulo de insonação próximo a 0°. Na análise do sonograma, após a obtenção de três ondas sequenciais de bom padrão, foi mensurado o IP para veias (VPS ventricular–VPS atrial/velocidade média).

O valor desse parâmetro foi considerado anormal quando estivesse acima do 90º percentil, segundo estudo de Marcolin e cols. (2010).

Avaliação fetal com ressonância magnética

Os exames de RM foram realizados em equipamento de 3.0T (Achieva © Koninklijke Philips Electronics N.V., Eindhoven, The Netherlands) instalado no HCFMRP-USP, no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica. Após receberem explicações sobre o exame, as mulheres eram encorajadas a se posicionar em decúbito dorsal ou, a depender da sua preferência, em decúbito lateral esquerdo. Foi utilizada bobina de corpo de 16 canais posicionada anteriormente no abdome da paciente, centrada no encéfalo fetal. O protocolo de exame seguido foi semelhante ao da rotina clínica. Para avaliação do encéfalo, foram utilizados: planos coronal, sagital e axial, sequências ponderadas em T2 turbo spin-eco single-shot, plano axial do encéfalo nas sequências ponderadas em T1 e T2 gradiente eco com saturação de gordura, plano axial do encéfalo nas sequências ponderadas em difusão.

Todos os exames de RM foram arquivados em DICOM no Picture and Archiving Communicating System (PACS) do centro de imagens do HCFMRP-USP e posteriormente enviados para estação de trabalho OsiriX MD® (<https://www.osirix-viewer.com/osirix/overview/>) sem os identificadores dos sujeitos incluídos na pesquisa. A análise pós-processamento de imagem e biometrias fetais foram realizadas por radiologista experiente em Medicina Fetal para excluir anomalias adicionais e confirmar a aparência adequada para a gestação, cego para a informação sobre qual grupo o feto pertencia. Medidas lineares foram realizadas a partir das imagens reconstruídas com cortes sequenciais de RM (slices), incluindo medidas do DBP e DOF cerebral, DBP e DOF ósseo, CC, comprimento e área do CPC, largura e altura da ponte, diâmetro transverso do cerebelo, altura, largura e área do vermis cerebelar, diâmetro do átrio ventricular esquerdo (E) e direito (D), liquor cerebrospinal (LCE) extracerebral e distância interopercular axial e coronal E e D.

Os DBPs cerebral e ósseo foram aferidos no plano transversal. O primeiro foi medido no local de máxima largura do cérebro (Figura 2a) e o segundo como o maior diâmetro do crânio fetal, por meio da técnica “borda externa a borda interna” (Figura 2b). Os DOFs cerebral e ósseo foram medidos no plano sagital. O primeiro como a distância entre os extremos dos lobos frontal e occipital (Figura 2c) e o segundo como

a máxima distância entre os ossos cranianos frontal e occipital. A CC foi calculada por meio da equação: $1,62 \times (\text{DBP ósseo} + \text{DOF ósseo})$.

Figura 2. Representação, em imagens de ressonância magnética, das aferições dos diâmetros biparietal cerebral (a), biparietal ósseo (b) e occipitofrontal cerebral (c) (Modificada de Kyriakopoulou e cols., 2017).

O CPC foi identificado no plano sagital médio como uma estrutura curvada hipointensa. O corte escolhido para sua avaliação preencheu os seguintes critérios: identificação do cavum do septo pelúcido, tálamo, mesencéfalo, vermis cerebelar e cisterna magna (Figura 3) (Achiron & Achiron, 2001; Eganã-Ugrinovic e cols., 2014). Além disso, deveria haver clara visualização do rosto, joelho, corpo e esplênio do CPC. O comprimento do CPC foi medido da parte mais anterior do joelho até a parte mais posterior do esplênio. Esta medida foi realizada três vezes e o valor médio foi utilizado para análise. A área do CPC total foi delineada por traços realizados a mão livre (Figura 3). O traçado foi delimitado superiormente pelo giro do cíngulo e inferiormente pelo cavum do septo pelúcido e cavum vergae (Boger-Megiddo e cols., 2006; Eganã-Ugrinovic e cols., 2014).

Figura 3. Visibilização, por ressonância magnética, do corpo caloso em sua totalidade. Os números correspondem às suas regiões: 1=rosto; 2=joelho; 3=corpo e 4=esplênio. A linha vermelha representa a medida do seu comprimento (Modificada de Eganã-Ugrinovic e cols., 2014).

A ponte foi avaliada em corte sagital médio do crânio fetal. A altura e a largura da ponte corresponderam aos maiores diâmetros longitudinal e anteroposterior dessa estrutura, respectivamente (Figura 4) (Garrel, 2004; Bulas e cols., 2015). O diâmetro do cerebelo foi definido como a medida do maior diâmetro latero-lateral desta estrutura no plano transverso (Figura 5). A altura, largura e área do vermis cerebelar foram aferidas no plano sagital médio (Figura 6a, b e c). A altura e largura do vermis corresponderam aos maiores diâmetros longitudinal e anteroposterior (distância entre o fastígio e a borda posterior do vermis), respectivamente. A área do vermis cerebelar foi delineada por traços e calculada por meio de uma ferramenta de desenho a mão livre do software OsiriX MD®.

Figura 4. Representação, em imagem de ressonância magnética, da medida da altura e largura da ponte fetal.

Figura 5. Representação, em imagem de ressonância magnética, da medida do diâmetro transverso do cerebelo (Modificada de Kyriakopoulou e cols., 2017).

Figura 6. Representação, em imagens de ressonância magnética, das medidas da altura (a), largura (b) e área (c) do vermis cerebelar (Modificada de Kyriakopoulou e cols., 2017).

O diâmetro ventricular cerebral foi aferido, bilateralmente, em nível de átrio, de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG, 2007) (Figura 7). A medida do LCE extracerebral foi calculada pela seguinte fórmula: DBP ósseo – DBP cerebral. As distâncias interoperculares anteroposteriores (axiais) esquerda e direita foram realizadas no plano transverso do crânio fetal e representaram as distâncias entre as bordas anterior e posterior da fissura de Sylvius, em sua porção cerebral mais externa, em nível de 3º ventrículo (Figura 8a). As distâncias interoperculares craniocaudais (coronais) esquerda e direita foram realizadas no plano coronal do crânio fetal e representaram as distâncias entre as bordas superior e inferior da fissura de Sylvius, em sua porção cerebral mais externa, em nível de 3º ventrículo (Figura 8b).

Figura 7. Representação, em imagem de ressonância magnética, das medidas dos átrios de ambos os ventrículos cerebrais laterais (Modificada de Kyriakopoulou e cols., 2017).

Figura 8. Representação, em imagem de ressonância magnética, das medidas das distâncias interoperculares anteroposterior (a) e craniocaudal (b) (Modificada de Egloff e cols., 2009).

Foi realizado o cálculo de relações entre medidas no intuito de se determinar a magnitude do prejuízo do crescimento cerebral, tais como: DBP ósseo/LCE, DBP ósseo/cerebelo, DBP cerebral/LCE, DBP cerebral/cerebelo, DOF ósseo/LCE, DOF ósseo/cerebelo, DOF cerebral/LCE e DOF cerebral/cerebelo. Além disso, foi realizado o cálculo dos percentis, por meio da calculadora desenvolvida por Kyriakopoulou e cols. (2017), das seguintes medidas: DBP ósseo e cerebral, DOF ósseo e cerebral, CC, altura, largura e área do vermis cerebelar, diâmetro do cerebelo e da medida do LCE extracerebral(<https://www.developingbrain.co.uk/fetalcentiles/>).

Desfechos

Primário: medidas das estruturas cerebrais de fetos normais e de fetos com RCIU;

Secundários: baixos índices de Apgar (1º e/ou 5º minuto < 7), internação em centro de terapia intensiva neonatal, resultado adverso perinatal (qualquer um desses resultados: hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, encefalopatia hipóxico-isquêmica, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar e/ou sepse) e morte neonatal.

Análise estatística

As diferenças entre as variáveis estudadas em ambos os grupos foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon (quando contínuas) e pelo teste Chi-quadrado (quando categóricas). Não foi possível realizar a análise de regressão logística univariada/multivariada para testar a influência das variáveis coletadas sobre os desfechos devido à casuística ter se mostrado insuficiente para isso.

6. RESULTADOS

Foram incluídas 13 gestantes do grupo caso e 13 gestantes do grupo controle, pareadas por IG, de 26 a 38 semanas. As variáveis demográficas das mulheres incluídas no presente estudo estão demonstradas na Tabela 3. As medianas de idade e estatura das mulheres do grupo controle foram maiores que as do grupo caso. Não foram observadas diferenças significativas entre as demais variáveis estudadas.

Tabela 3. Variáveis maternas dos grupos de pacientes estudados.

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
Idade (mediana, máx–mín, anos)	27,0 (21,0 – 34,0)	30,0 (25,0 – 39,0)	0,0423
Cor da pele n(%)			1,000
Branca	10 (76,92)	10 (76,92)	
Não Branca	3 (23,08)	3 (23,08)	
Status marital n(%)			0,6584
Com companheiro	9 (69,23)	10 (76,92)	
Sem companheiro	4 (30,77)	3 (23,08)	
Atividade profissional n(%)			
Trabalha fora	8 (61,54)	9 (69,23)	0,6802
Não trabalha	5 (38,46)	4 (30,77)	
Peso (mediana, máx–mín, Kg)	67,5 (52,4 – 90,0)	73,5 (57,4 – 92,1)	0,1998
Altura (mediana, máx–mín, m)	1,57 (1,48 – 1,70)	1,65 (1,52 – 1,69)	0,0219
IMC (mediana, máx–mín, kg/m²)	25,4 (22,2 – 33,6)	27,0 (22,4 – 34,8)	0,5726
Tabagismo n(%)	2 (15,38)	0 (0)	0,48
Doenças n(%)	7 (53,85)	3 (23,08)	0,2262
Paridade n(%)			0,2275
Primigesta	7 (53,85)	4 (30,77)	
Secundigesta	2 (15,38)	6 (46,15)	
Multigesta	4 (30,77)	3 (23,08)	

Máx=máximo; mín=mínimo; n=número de sujeitos; kg=quilogramas; IMC=índice de massa corporal; m=metro.

A Tabela 4 mostra as variáveis fetais ultrassonográficas das populações estudadas. Houve diferenças significativas entre os pesos de ambos os grupos. A totalidade dos fetos do grupo caso apresentou peso abaixo do 3º percentil para a IG, reforçando a seleção de fetos com déficits de crescimento mais graves. Os fetos do grupo caso apresentaram DBP em percentis significativamente menores que os fetos do grupo controle, assim como menor mediana de CA. Além disso, o grupo caso teve mais fetos com IR da AU aumentado e/ou com menores RCP. Mais especificamente, 61,5% dos fetos com RCIU apresentaram IR aumentado na AU, havendo inclusive um caso de diástole zero. Com relação à RCP, 53,8% dos fetos restritos possuíam RCP

anormal. Mas, não foram observadas diferenças entre os IP do DV de ambos os grupos, mostrando que apesar de haver frequentes alterações nas Dopplervelocimetrias arteriais nos fetos restritos, os fetos incluídos não possuíam acidemia. Ainda, houve 38,5% de fetos no grupo caso com oligodrânio. Não houve diferença entre as demais características.

Tabela 4. Variáveis ultrassonográficas fetais dos grupos de pacientes estudados.

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
PFE (mediana, máx-mín, gramas)	1122 (506 – 2210)	1630 (1100 – 3027)	0,0402
Percentil do peso fetal n(%)			<0,001
Percentil < 3	13 (100,0)	0 (0,0)	
Percentil 3 – 10	0 (0,0)	0 (0,0)	
Percentil 10 – 50	0 (0,0)	8 (61,5)	
Percentil 50 – 90	0 (0,0)	5 (38,5)	
DBP (mediana, máx-mín, cm)	7,5 (5,8 – 8,3)	7,8 (6,3 – 8,8)	0,1729
Percentil DBP (mediana, máx-mín)	2,5 (2,5 – 30,0)	25,0 (2,5 – 95,0)	0,0028
DOF (mediana, máx-mín, cm)	9,5 (7,7 – 11,1)	9,7 (7,9 – 11,5)	0,1169
Índice cefálico (mediana, máx-mín)	78,1 (72,8 – 87,0)	77,1 (70,9 – 84,4)	0,7194
Índice cefálico qualitativo n(%)			0,7225
Normal	7 (53,8)	9 (69,2)	
Aumentado	3 (23,1)	2 (15,4)	
Reduzido	3 (23,1)	2 (15,4)	
CA (mediana, máx-mín, cm)	22,5 (17,7 – 28,9)	27,1 (21,7 – 33,3)	0,0183
Percentil CA (mediana, máx-mín)	2,5 (2,5 – 10,0)	25,0 (2,5 – 95,0)	0,0005
IR AU (mediana, máx-mín)	0,77 (0,48 – 1,0)	0,57 (0,45 – 0,70)	0,0292
IR AU anormal n(%)	8 (61,5)	0 (0,0)	0,0007
IR ACM (mediana, máx-mín)	0,75 (0,60 – 0,85)	0,80 (0,70 – 0,86)	0,0506
IR ACM anormal n(%)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,3078
Relação CP (mediana, máx-mín)	0,97 (0,74 – 1,70)	1,37 (1,11 – 1,82)	0,0071
Relação CP anormal n(%)	7 (53,8)	0 (0,0)	0,002
IP do ducto venoso n(%)	0,40 (0,33 – 0,93)	0,58 (0,50 – 0,72)	0,3823
MBLA (mediana, máx-mín, cm)	3,0 (1,3 – 7,9)	4,5 (3,4 – 6,2)	0,0766
MBLA anormal n(%)	5 (38,5)	0 (0,0)	0,0128

PFE=peso fetal estimado; máx=máximo; mín=mínimo; n=número de sujeitos; DBP=diâmetro biparietal; DOF=diâmetro occipitofrontal; CA=circunferência abdominal; IR=índice de resistência; CP=cerebroplacentária; IP=índice de pulsatilidade; MBLA=maior bolsão de líquido amniótico; cm=centímetros, DBP=diâmetro biparietal, AU=artérial umbilical, ACM=artéria cerebral média.

Tabela 5. Variáveis fetais avaliadas pela ressonância magnética dos grupos de pacientes estudados.

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
CC (mediana, máx-mín, cm)	27,6 (22,0 – 31,6)	28,0 (23,4 – 32,4)	0,2814
Percentil CC (mediana, máx-mín)	1,0 (1,0 – 26,6)	30,6 (5,4 – 99,0)	0,0001
DBPO (mediana, máx-mín, mm)	76,9 (59,2 – 88,6)	78,2 (63,6 – 94,0)	0,0029
Percentil DBPO (mediana, máx-mín)	1,0 (1,0 – 22,8)	40,9 (11,2 – 99,0)	0,0001
DBPC (mediana, máx-mín, mm)	67,8 (53,5 – 82,5)	71,6 (56,4 – 86,7)	0,0064
Percentil DBPC (mediana, máx-mín)	6,0 (1,0 – 85,3)	40,4 (24,9 – 99,0)	0,0006
DBPO/cerebelo (mediana, máx-mín)	76,9 (59,2 – 88,6)	78,2 (66,3 – 94,0)	0,2701
DBPO/LCE (mediana, máx-mín)	14,3 (8,1 – 23,3)	9,8 (6,7 – 13,4)	0,0029
DBPC/cerebelo (mediana, máx-mín)	1,8 (1,6 – 2,3)	2,0 (1,7 – 2,0)	0,0540
DBPC/LCE (mediana, máx-mín)	13,3 (7,1 – 22,3)	8,7 (5,7 – 12,4)	0,0029
DOFO (mediana, máx-mín, mm)	93,6 (75,7 – 108,0)	95,0 (78,4 – 106,3)	0,0010
Percentil DOFO (mediana, máx-mín)	1,8 (1,0 – 38,0)	34,3 (8,9 – 99,0)	0,0037
DOFC (mediana, máx-mín, mm)	86,1 (68,0 – 104,0)	87,5 (71,2 – 100,0)	0,5902
Percentil DOFC (mediana, máx-mín)	1,4 (1,0 – 42,8)	22,1 (2,1 – 99,0)	0,0045
DOFO/cerebelo (mediana, máx-mín)	2,5 (2,1 – 3,0)	2,7 (2,1 – 2,8)	0,1118
DOFO/LCE (mediana, máx-mín)	16,8 (9,4 – 27,9)	11,9 (7,9 – 15,8)	0,0010
DOFC/cerebelo (mediana, máx-mín)	2,3 (2,0 – 2,7)	2,5 (2,0 – 2,6)	0,1583
DOFC/LCE (mediana, máx-mín)	15,5 (8,9 – 26,5)	11,1 (7,2 – 14,5)	0,0015
LCE EC (mediana, máx-mín, mm)	5,3 (3,7 – 9,2)	8,2 (6,2 – 12,1)	0,0003
Percentil LCE EC (mediana, máx-mín)	1,0 (1,0 – 36,0)	35,8 (1,0 – 81,1)	0,0044
Comprimento CPC (mediana, máx-mín, mm)	36,0 (29,0 – 42,5)	40,0 (32,6 – 47,0)	0,2087
Área CPC (mediana, máx-mín, mm ²)	85,1 (64,8 – 155,0)	94,0 (56,7 – 154,0)	0,4570
Largura ponte (mediana, máx-mín, mm)	11,6 (8,2 – 14,5)	10,6 (8,4 – 13,3)	0,4265
Altura ponte (mediana, máx-mín, mm)	11,4 (8,6 – 13,6)	10,6 (9,7 – 14,7)	0,7189

Máx=máximo; mín=mínimo; mm=milímetros; CC=circunferência craniana; DBPO=diâmetro biparietal ósseo; DBPC=diâmetro biparietal cerebral; LCE=liquor cerebroespinal; EC=extracerebral; DOFO=diâmetro occipitofrontal ósseo; DOFC=diâmetro occipitofrontal cerebral; CPC=corpo caloso.

Tabela 5. Variáveis fetais avaliadas pela ressonância magnética dos grupos de pacientes estudados (continuação).

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
Diâmetro cerebelo (mediana, máx-mín, mm)	34,8 (29,6 – 50,5)	34,1 (28,0 – 51,2)	0,8175
Percentil DC (mediana, máx-mín)	14,9 (1,0 – 92,6)	38,6 (4,0 – 98,2)	0,2592
Largura cerebelo (mediana, máx-mín, mm)	11,6 (7,2 – 15,4)	11,0 (7,7 – 15,0)	0,7003
Percentil LC (mediana, máx-mín)	5,1 (1,0 – 76,8)	20,4 (1,3 – 90,6)	0,0647
Altura cerebelo (mediana, máx-mín, mm)	16,7 (9,5 – 23,4)	17,6 (13,2 – 22,0)	0,9182
Percentil AC (mediana, máx-mín)	29,6 (1,0 – 82,0)	31,1 (5,0 – 69,8)	0,2584
Área cerebelo (mediana, máx-mín, mm ²)	183,0 (108,0 – 293,0)	211,0 (89,0 – 273,0)	0,6080
Percentil área cerebelar (mediana, máx-mín)	15,1 (1,0 – 76,1)	34,5 (1,4 – 95,5)	0,0577
Diâmetro AV D (mediana, máx-mín, mm)	5,4 (3,4 – 6,6)	5,5 (2,5 – 7,8)	0,4257
Diâmetro AV E (mediana, máx-mín, mm)	5,3 (3,0 – 7,3)	5,5 (2,8 – 9,1)	0,7778
DIO axial D (mediana, máx-mín, mm)	9,8 (2,6 – 14,6)	13,9 (4,3 – 18,3)	0,0023
DIO axial E (mediana, máx-mín, mm)	11,8 (2,6 – 14,3)	16,3 (5,9 – 20,2)	0,0183
DIO coronal D (mediana, máx-mín, mm)	2,4 (1,0 – 6,1)	2,6 (1,4 – 10,3)	0,5044
DIO coronal E (mediana, máx-mín, mm)	2,2 (1,0 – 5,0)	2,9 (1,5 – 9,1)	0,1366

Máx=máximo; min=mínimo; mm=milímetros; DC=diâmetro cerebelar; LC=largura cerebelar; AC=altura cerebelar; AV=átrio ventricular; D=direito; E=esquerdo; DIO=distância interopercular.

A Tabela 5 demonstra variáveis fetais obtidas por meio da ressonância magnética das populações estudadas. Notam-se diferenças significativas entre as medidas do DBP ósseo e cerebral e do DOF ósseo de fetos restritos e controles, assim como entre a distribuição de percentis desses diâmetros, da CC e do DOF cerebral nas populações. Considerando os DBP ósseo e cerebral, nenhum feto controle tem essas variáveis abaixo do 10^o percentil. Por outro lado, 11 (84,6%) e 9 (69,2%) fetos restritos têm, respectivamente, os DBP ósseo e cerebral abaixo desse percentil. Com relação ao DOF ósseo, 7 (53,8%) fetos restritos e apenas 1 controle (7,7%) têm essa variável abaixo do 10^o percentil. Se considerarmos o DFO cerebral, 9 (69,2%) fetos restritos e 3 (23,1%) têm essa variável abaixo do 10^o percentil. Nessa tabela, também observamos que a média da relação DBP cerebral/cerebelo da população de fetos restritos tende a ser menor que da população de controles (p=0,054), o que sugere redução mais acentuada do DBP cerebral na primeira. Além disso, há diferenças significativas entre as medidas do LCE extracerebral e distribuição de seus percentis nas populações estudadas, detectando-se menor valor médio de LCE nos fetos

restritos. Há 9 (69,2%) fetos restritos com LCE abaixo do 10^o percentil, enquanto entre os fetos controles há apenas 2 (15,4%). Também há diferenças nas relações entre DOF ósseo, DOF cerebral, DBP ósseo e DBP cerebral e LCE extracerebral dos dois grupos de fetos estudados, o que reforça a possibilidade de redução relevante do LCE no grupo de fetos restritos. Ainda, as medianas das distâncias interoperculares axiais direita e esquerda foram significativamente menores na população de fetos restritos, quando comparados aos controles. Não houve diferenças entre as demais variáveis da tabela 5.

Tabela 6. Variáveis relacionadas à resolução da gestação e aos recém-nascidos dos grupos de pacientes estudados.

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
Tempo entre US e parto (mediana, dias)	8,3	43,3	0,01
IG no parto (mediana, máx-mín, semanas)	34 (27 – 38)	39 (35 – 40)	0,0005
Tipo de parto n(%)			0,001
Cesárea	10 (76,9)	9 (69,2)	*
Vaginal	3 (23,1)	4 (30,8)	
Indicação de cesárea n(%)			
Sofrimento fetal agudo	3 (30,0)	0	
Centralização hemodinâmica fetal	5 (50,0)	0	
Doença Hipertensiva materna	2 (20,0)	0	
Acretismo placentário/PP	0	4 (44,5)	
Distócia	0	3 (33,3)	
Iteratividade	0	2 (22,2)	

Máx=máximo; mín=mínimo; n=número de sujeitos; US=ultrassonografia; PP=placenta prévia.

* número insuficiente de casos para essa avaliação.

A Tabela 6 mostra características relacionadas à resolução da gestação das populações analisadas. As gestações do grupo caso foram resolvidas em menores idades gestacionais quando comparadas às do grupo controle e há uma sugestão de que as indicações relacionadas a essa interrupção de gestação estejam relacionadas ao comprometimento da vitalidade fetal. Porém, as taxas de cesárea também foram elevadas no grupo controle devido a condições gestacionais que levaram à necessidade de realizar a RM e contraindicações maternas.

A Tabela 7 mostra que a mediana de peso ao nascimento foi significativamente menor no grupo caso, o que pode ser explicado tanto pela condição fetal quanto pela IG de nascimento. Porém, essa tabela também mostra que há mais fetos pequenos para a idade gestacional nesse grupo. Além disso, se nota que os RN do grupo caso

são admitidos mais frequentemente ao CTI neonatal e apresentaram maiores taxas de resultados adversos. Contrariamente ao esperado, as taxas de óbito neonatal foram iguais entre os grupos, entretanto, cumpre destacar que a casuística pode ser insuficiente para análise desta intercorrência.

Tabela 7. Variáveis relacionadas aos recém-nascidos dos grupos de pacientes estudados.

Variáveis	Grupo		p valor
	Caso	Controle	
PN (mediana, máx–mín, g)	1340,0 (545,0–2530,0)	3100,0 (2530,0–4185,0)	<0,0001
Recém-nascido PIG n(%)	12 (92,3)	1 (7,7)	0,0002
Sexo (%)			0,4314
Feminino	8 (61,5)	6 (46,1)	
Masculino	5 (38,5)	7 (53,9)	
Apgar 1º minuto n(%)			0,2054
< 7	5 (38,5)	2 (15,4)	
≥ 7	8 (61,5)	11 (84,6)	
Apgar 5º minuto n(%)			0,9999
< 7	1 (7,7)	1 (7,7)	
≥ 7	12 (92,3)	12 (92,3)	
Admissão ao CTI n(%)	7 (53,9)	2 (15,4)	0,0108
Resultado adverso perinatal n(%)	7 (53,9)	0	0,002
Óbito neonatal n(%)	1 (7,7)	0	0,3078

PN PN=peso ao nascer; máx=máximo; mín=mínimo; g=gramas; PIG=pequeno para a idade gestacional; n=número de sujeitos; CTI = centro de terapia intensiva.

7. DISCUSSÃO

Os achados dessa coorte prospectiva nos permite conhecer melhor as possíveis alterações presentes no encéfalo de fetos acometidos pela restrição de crescimento. Nesse estudo fornecemos evidências de que diversas medidas nesses fetos são menores que aquelas dos fetos com crescimento adequado, tais como: percentil de CC na amostra, DBP ósseo e cerebral, DOF ósseo e seu percentil na amostra, LCE extracerebral e seu percentil na amostra, LCE extracerebral e distâncias interoperculares axiais D e E. Também há diferenças nas relações entre DOF ósseo, DOF cerebral, DBP ósseo e DBP cerebral e LCE extracerebral, quando os dois grupos de fetos são comparados.

No que se diz respeito as variáveis demográficas, a idade materna foi diferente entre os grupos estudados. A mediana de idade das mães do grupo controle é maior que a do grupo caso, o que pode corresponder à um viés de seleção relacionado à casuística pequena, uma vez que esse dado difere do encontrado na literatura. Um grande estudo caso-controle realizado por Odibo e colaboradores (2006) confirma que o aumento da idade materna é um fator de risco independente para RCIU, mesmo após ajuste das comorbidades maternas e exclusão de aneuploidias, especialmente ao se considerar o grupo de mulheres com mais de 35 anos. Também houve diferença significativa entre as alturas maternas dos grupos, sendo as mulheres do grupo controle provavelmente mais altas que aquelas do grupo com RCIU (1,65 x 1,57 metros; $p = 0,0219$). Assemelhando aos nossos achados, em um estudo prospectivo e longitudinal, Gernand e cols. (2012) examinaram as associações entre o estado nutricional materno, no início da gravidez, e mudanças no volume plasmático de mães com fetos com RCIU. Os autores observaram que mulheres mais baixas apresentaram menor expansão de volume plasmático e exibiram associação com restrição do crescimento fetal, independentemente do IMC.

Apesar do tabagismo durante a gravidez estar associado a desfechos maternos e neonatais adversos, como prematuridade espontânea, insuficiência placentária, RCIU, baixo peso ao nascer e maior taxa de mortalidade perinatal, nosso estudo não demonstrou associação significativa entre mães que fumaram e fetos restritos (Cnattingius, 2004). Hammoud e cols. (2005) relataram que o tabagismo não afetou a taxa de crescimento da circunferência craniana ou do comprimento do fêmur. Porém, as taxas de crescimento da circunferência abdominal fetal foram mais lentas nas fumantes quando comparadas com não fumantes. O conteúdo muscular fetal foi significativamente reduzido entre fumantes, assim como a deposição de gordura nas

coxas dos fetos de mães que fumam. Este estudo sugeriu que o tabagismo possa ter um efeito negativo seletivo sobre os compartimentos corporais de massa magra. A casuística do nosso estudo pode ter sido insuficiente para demonstrar a relação entre tabagismo e RCIU.

Condições médicas maternas são relevantes na fisiopatologia da RCIU, porém nosso estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa com relação a essa variável entre os dois grupos estudados, apesar da prevalência de doenças no grupo caso ter sido maior que no grupo controle (53,85% x 23,08%; $p=0,2262$). Allen e cols. (2004), em um estudo de coorte realizado no Canadá, com casuística relevante (136.466 gestantes), mostraram que distúrbios hipertensivos na gravidez tiveram um efeito significativo sobre as taxas de fetos pequenos para a idade gestacional após ajuste para possíveis fatores de confusão. No nosso estudo, das 13 pacientes do grupo caso, duas eram portadoras de hipertensão, o que correspondeu a 15,38%, valor próximo ao dos trabalhos do mesmo autor. Em outro estudo realizado com gestantes portadoras de Diabetes mellitus tipo 1, nos Estados Unidos, no período de 1994 a 2003, Howarth e cols. (2007) mostraram que aquelas que possuíam doença vascular tinham maior probabilidade de ter fetos com RCIU. No trabalho tivemos apenas um caso de paciente portadora dessa doença no grupo caso.

Com relação as variáveis ultrassonográficas fetais das populações estudadas, podemos observar que a mediana dos pesos dos fetos do grupo caso foi significativamente menor em relação ao grupo controle, como era de se esperar pelos próprios critérios de inclusão do estudo (1122,0 x 1630 gramas; $p=0,0402$). Mas, cumpre destacar, que 100% dos fetos do grupo caso possuíam peso abaixo do P3 no momento da inclusão, refletindo quadros de déficits de crescimento mais acentuados. Gordijn e colaboradores (2016) sugerem, em seu consenso, que ao se adotar o 10º percentil como o limite abaixo dos quais os fetos devam ser considerados restritos, corre-se o risco de se diagnosticar fetos constitucionalmente pequenos como fetos com restrição patológica de seu crescimento e, portanto, de colocá-los em grupo de vigilância de vitalidade mais rigorosa desnecessariamente. Por isso, a adoção do 3º percentil como limiar para o diagnóstico parece ser a melhor conduta para esses autores. Apesar de não haver diferenças significativas entre os valores de DBPs dos fetos de ambos os grupos, os fetos do grupo caso apresentaram DBPs em percentis significativamente menores que os fetos do grupo controle (2,5 x 25,0; $p=0,0028$). O estudo de Hasegawa e colaboradores (2015) analisou retrospectivamente registros

médicos de mulheres grávidas que apresentaram RCIU e demonstrou a ocorrência de resultados neurológicos significativamente piores quando houve taxa de crescimento de DBP abaixo de 40% e peso ao nascer <700 g. Infelizmente, não possuímos os resultados pós-natais relacionados ao desenvolvimento neurológico dos RN incluídos em nosso estudo. Outro achado interessante de nosso trabalho foi a diferença significativa entre os percentis de CC dos grupos estudados. Sameshima e colaboradores (2010) examinaram os resultados de RNs, tanto com RCIU como apropriados para a IG, nascidos antes da 30^a semana de gestação. Os autores demonstraram que, naqueles nascidos entre 25 e 30 semanas de gestação, apresentaram piores resultados neonatais aqueles que tiveram, entre outros achados, circunferência craniana menores. Portanto, é possível que os valores e taxa de crescimento da CC possam servir de parâmetro para prever desfechos ruins em neonatos com RCIU.

De acordo com os resultados de nosso estudo, a mediana de CA fetal do grupo caso foi significativamente menor que a do grupo controle (22,5 x 27,1 cm; $p=0,0183$), assim como os percentis dessa estrutura (2,5 x 25,0; $p=0,0005$). A medida da CA é menor na presença de RCIU devido à diminuição do tamanho do fígado por redução do armazenamento de glicogênio e à depleção de tecido adiposo na região abdominal fetal. Há décadas, a literatura reforça este achado, como pode ser comprovado pelo estudo de Chang e colaboradores (1992), no qual foi realizada busca na literatura de todos os periódicos de língua inglesa, dos últimos 15 anos, com avaliação de dados pré e pós-natais. Foram revisados dezesseis artigos sobre o uso de medidas ultrassonográficas morfométricas e Dopplervelocimétricas no diagnóstico de RCIU. Segundo os autores, a medida da CA é o parâmetro, quando considerado isoladamente, mais sensível para detectar RCIU. Em outro estudo, Ott (2006) observou que a especificidade (89,8%) e o valor preditivo negativo (90,7%) da medida da CA são superiores aos do peso fetal estimado para a detecção da RCIU, o que indica que quando a mensuração da CA está dentro dos intervalos normais para a idade gestacional, a presença de RCIU é extremamente improvável.

Como exposto anteriormente, a avaliação Dopplervelocimétrica permite a detecção não invasiva de sinais de insuficiência placentária e alterações hemodinâmicas fetais que ocorrem durante a redução do aporte de oxigênio ao feto. Pelos resultados aqui apresentados, houve diferença significativa entre os IR da AU dos grupos estudados, com 61,5% dos fetos restritos apresentando

Dopplervelocimetria anormal para a idade gestacional. Como previsto pelos critérios de inclusão, nenhuma gestante do grupo controle apresentou qualquer alteração nesse parâmetro. Unterscheider e colaboradores (2013), em estudo prospectivo multicêntrico realizado em 7 centros acadêmicos obstétricos na Irlanda, recrutou 1200 gestantes entre 24 e 37 semanas com RCIU e mostraram que 40% dos fetos com PFE abaixo do 10º percentil apresentavam doppler da AU anormal. Ao se considerar aqueles que estavam abaixo do 3º percentil, apenas 16,6% dos fetos possuíam anormalidades no Doppler da AU, valor este bem abaixo do encontrado em nosso estudo. É possível que as pacientes que permaneceram em nosso trabalho, após serem aplicados os critérios de exclusão, sejam as que possuem os casos mais graves de RCIU. A opção de utilizar o IR ocorreu por este ser o tipo de índice de impedância mais utilizado em nosso serviço e também porque, segundo Flood e colaboradores (2014), não houve diferenças significativas ao se utilizar IR ou IP na predição de resultados adversos neonatais de fetos com RCIU, com base nos achados de seu estudo prospectivo de fetos com déficit de crescimento. Segundo Sasahara e colaboradores (2016), a velocidade do fluxo sanguíneo no Doppler da AU tem sido considerada um preditor significativo de morbimortalidade em neonatos pré-termos com RCIU. No entanto, há escassez de estudos clínicos com metodologias adequadas e, portanto, capazes de fornecerem evidências suficientes sobre a correlação entre achados Doppler e desfechos a longo prazo de RNs com RCIU, principalmente nos casos em que há oligoidramnia. Para Figueras & Gratacós (2014), o Doppler da AU é a única medida que fornece informações diagnósticas e prognósticas para o manejo da RCIU. O aumento do IP da AU tem relevante valor clínico para a identificação da RCIU, isolado ou combinado com a RCP.

Com relação à RCP, mais da metade (53,8%) dos fetos com restrição do crescimento apresentou esse parâmetro alterado. Triunfo e colaboradores (2017) relataram que a RCP pode ser utilizada para o diagnóstico de RCIU, demonstrando que o Z score da RCP foi um preditor independente de RCIU, com uma taxa de detecção de 27,8% e falso positivo de 10%. Dunn e colaboradores (2017) mostraram em seu trabalho que a RCP apresentou melhor desempenho do que outros índices Doppler para detecção da RCIU, com taxa de 83% e 10% de falsos positivos. Nessa pesquisa os autores fizeram uma busca no banco de dados do Pubmed com levantamento de diversas meta-análises sobre o tema nos últimos 30 anos. A avaliação da RCP, particularmente entre as gravidezes com RCIU, fornece um forte

preditor de resultados obstétricos e perinatais adversos, tais como: cesariana e acidemia ao nascer. Além disso, uma RCP reduzida tem sido associada à morbidade neurológica tanto nos RNs de crescimento restrito quanto naqueles de crescimento adequado.

Em estudo multicêntrico retrospectivo de 2006 a 2010 realizado no Japão, Sasahara e colaboradores (2016) mostraram que 25% dos fetos com RCIU possuíam oligoidrâmnio, sendo este um fator de risco independente para resultados adversos perinatais. No nosso trabalho, encontramos uma porcentagem significativamente maior (38,5%) de gestantes com medida do MBLA anormal no grupo caso. Como o volume de líquido amniótico é regulado principalmente pela micção fetal, a redistribuição do fluxo sanguíneo fetal desencadeada pela hipoxemia fetal, com priorização de órgãos essenciais à sobrevivência fetal (*“brain sparing”*), explicaria a ocorrência do oligoidrâmnio e coincidiria com a prevalência importante de RCP alterada em nosso estudo. Consequentemente, o oligohidrâmnio poderia estar associado a maior risco de problemas perinatais, incluindo um estado hipóxico ao nascimento e mortalidade perinatal. Yoshida e colaboradores (2016) relataram que oligoidrâmnio foi um dos fatores preditivos mais significativos para morbimortalidade neonatal precocede RN pré-termos com RCIU. A relação entre esses achados e aqueles observados pela RM do encéfalo de fetos restritos carece de ser demonstrada e a casuística do presente estudo foi insuficiente para tal.

Com relação aos achados de RM de nosso estudo, como citado anteriormente, as medidas do DBPO e DBPC, bem como seus percentis, do DOFO e de seu percentil e do percentil do DOFC são significativamente menores no grupo caso. A criação de curvas de normalidade dos valores de medidas bidimensionais de estruturas cerebrais fetais avaliadas por RM e de uma calculadora de percentis, por Kyriakopoulou e colaboradores (2016), permitiu a comparação desses dados com os de nosso trabalho. Em exames de RM, Batalle e colaboradores (2012) estudaram a difusão balanceada como forma de avaliar a reorganização das conexões cerebrais na substância branca no encéfalo de crianças com diagnóstico de RCIU e tentaram correlacionar os achados com os resultados de neurodesenvolvimento avaliado pela *Bayley Scale for Infant and Toddler Development* no primeiro ano de vida. Esses autores demonstraram diferenças significativas entre as medidas de conectividade de crianças com diagnóstico de RCIU e daquelas com crescimento normal e demonstraram correlação entre essas anormalidades e pior desempenho nas escalas

de desenvolvimento neurológico. Também foram observadas diferenças relevantes entre os percentis de perímetro cefálico ao nascimento das crianças com diagnóstico de RCIU e aquelas com crescimento normal, sugerindo que a reorganização cerebral em crianças com RCIU podem levar a redução das medidas de estruturas cerebrais. Isso explicaria, em parte, as menores medidas obtidas em nosso estudo. Leppänen e colaboradores (2010) fizeram o seguimento de crianças com extremo baixo peso ao nascer até 2 anos de idade e concluíram que parâmetros Dopplervelocimétricos intracranianos estão relacionados ao volume intracraniano. Além disso, eles demonstraram que redução de volume cerebral está associada à desfecho neurológico anormal. Este dado é relevante, uma vez que mais da metade (53,8%) dos fetos com restrição do crescimento em nosso estudo apresentou RCP alterada. Porém, a susceptibilidade aos insultos, presentes na RCIU, que levariam à desenvolvimento anormal de estruturas cerebrais seria diferente a depender da estrutura considerada, pois não foram observadas diferenças significativas entre as medidas realizadas em CPC, ponte e cerebelo de fetos com RCIU e controles.

O LCE é produzido pelo plexo coróide nos ventrículos laterais, terceiro e quarto cerebrais e circula através do espaço subaracnóideo entre a aracnóide e a pia mater, sendo sua aferição predominantemente afetada pelo desenvolvimento dos lobos temporais, segundo Kyriakopoulou e colaboradores (2016). Observou-se no presente trabalho diferença significativa entre as medianas de LCE extracerebral dos fetos com RCIU e controles (5,3 x 8,2 mm; $p=0,0003$), assim como de seus percentis. Também houve diferenças nas relações entre DOF ósseo, DOF cerebral, DBP ósseo e DBP cerebral e LCE extracerebral dos dois grupos de fetos estudados, o que reforça a possibilidade de haver redução relevante do LCE no grupo de fetos restritos. Outra hipótese que explicaria essa redução de LCE seria a existência de destruição da barreira hematoencefálica permitindo maior passagem de líquido e assim, sua reabsorção. A barreira hematoencefálica tem a função de evitar a passagem de fluidos, eletrólitos e outras substâncias do sangue, por simples difusão, para o cérebro e LCE, segundo Pardridge e colaboradores (1986).

As medianas das distâncias interoperculares axial direita (9,8 x 13,9 mm; $p=0,0023$) e axial esquerda (11,8 x 16,3 mm; $p=0,0183$) foram significativamente menores no grupo caso, quando este foi comparado ao grupo controle. O opérculo cerebral compreende partes dos lobos frontal, temporal e parietal que recobrem a ínsula e se unem para formar a fissura silviana. Estas partes englobam áreas importantes para a

função auditiva, sensorial e motora somática secundária, em particular relacionadas à linguagem e fala. Em 1995, Chen e colaboradores fizeram um estudo no qual realizaram RM em dois grupos de crianças, com até 1 ano e de 1 a 16 anos, para avaliar o papel dessa metodologia em seus vários planos de corte para identificar o opérculo cerebral e determinar os valores de referências das distâncias interoperculares de cada hemisfério. No ano seguinte, esses mesmos autores afirmaram que qualquer insulto ou condição genética poderia influenciar o desenvolvimento opercular normal e resultar em parada ou anormalidade nesse processo. Savchev e colaboradores (2013) avaliaram fetos com RCIU, nos quais a substância cinzenta se apresentou reduzida e a branca exibiu um padrão de distribuição diferente, com redução significativa dos lobos temporais e insulares. Portanto, é possível que a redução das medidas interoperculares axiais possa estar diretamente relacionada à redução do lobo temporal.

Em relação as variáveis relacionadas à resolução da gestação e aos RNs dos grupos de pacientes estudados, a frequência elevada de parto pré-termo parece justificada pela existência de doenças maternas ou alteração da vitalidade fetal comum em casos de RCIU. Sendo assim, a mediana de IG ao nascimento dos RNs com RCIU foi significativamente menor no grupo caso, de maneira semelhante ao descrito por outros autores (Savchev e cols., 2013; Egaña-Ugrinovic e cols., 2014). Houve também diferença significativa nas taxas de cesáreas entre os grupos estudados, com maiores taxas para aqueles fetos com RCIU (76,9% x 69,2%; $p < 0.001$) provavelmente pelas mesmas intercorrências que levaram ao parto pré-termo. Por outro lado, as taxas de cesárea do grupo controle também foram elevadas e secundárias às condições gestacionais que levaram à necessidade de realizar a RM, como acretismo placentário e placenta prévia, e contraindicações maternas. Como era previsto, as medianas dos pesos de nascimento diferiram significativamente entre os grupos estudados (1340 x 3100 gramas; $p < 0,0001$), consequentemente à elevada prevalência de prematuridade eletiva. Porém, cabe destacar que 92,3% dos fetos do grupo caso foram classificados com PIG, reforçando a ideia de déficit de crescimento relevante, enquanto apenas 1 feto (7,7%) no grupo controle foi PIG, provavelmente um feto constitucionalmente pequeno que não se encaixou nos critérios de RCIU.

A taxa de admissão de RNs ao CTI foi maior no grupo caso quando comparado ao grupo controle (53,9% x 15,4%; $p = 0,0108$), semelhante ao encontrado na literatura,

porém as prevalências do nosso trabalho foram muito maiores. Savchev e colaboradores (2013) mostraram uma taxa de admissão ao CTI neonatal de 16,1% no grupo caso e 0,9% no grupo controle. Provavelmente, o fato das gestações no grupo caso terem sido interrompidas em idades gestacionais mais precoces pode explicar esse dado. Vale lembrar que os fetos incluídos em nosso estudo apresentaram graus maiores de comprometimento (PFE abaixo do 3º percentil), o que pode ter contribuído para essas admissões, visto que Garcia-Simon e colaboradores (2015) mostraram taxas de admissão ao CTI menores (37,1%) de fetos com PFE abaixo do 10º percentil. A morbidade neonatal composta, ou seja, pelo menos um dos resultados adversos como enterocolite necrosante, broncodisplasia, sepse ou hemorragia cerebral periventricular, também foram mais frequentes no grupo caso. O próprio status hipoxêmico relacionado à RCIU e/ou a prematuridade colaboraram para este desfecho. Nenhum RN do grupo controle apresentou qualquer evento perinatal adverso. Mas, vale lembrar que a casuística de nosso estudo é insuficiente para análise desta variável.

8. CONCLUSÕES

- Os fetos com RCIU apresentaram menores medidas dos diâmetros biparietal ósseo e cerebral, do diâmetro occipitofrontal ósseo e da circunferência craniana;
- Não houve diferenças entre as medidas do comprimento e área do corpo caloso de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Não houve diferenças entre as medidas da altura e largura da ponte de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Não houve diferenças entre as medidas do diâmetro do cerebelo e da altura, largura e área do vermis cerebelar de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Não houve diferenças entre as medidas dos diâmetros dos átrios ventriculares direito e esquerdo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Os fetos com RCIU apresentaram menores medidas de líquido cerebroespinal;
- Os fetos com RCIU apresentaram menores medidas das distâncias interoperculares axiais D e E. Não houve diferenças entre as medidas das distâncias interoperculares coronais D e E de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- A relação do diâmetro biparietal cerebral/cerebelo da população de fetos restritos tendeu a ser menor que da população de controles. Não houve diferenças na relação entre o diâmetro biparietal ósseo/cerebelo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Não houve diferenças nas relações entre os diâmetros occipitofrontal ósseo e cerebral e o cerebelo de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Houve diferenças nas relações entre os diâmetros biparietal ósseo e cerebral e o líquido cerebroespinal de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;
- Houve diferenças nas relações entre os diâmetros occipitofrontal ósseo e cerebral e o líquido cerebroespinal de fetos com crescimento normal e de fetos com RCIU;

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:343–7.
2. Alberry, M, Soothill, P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Fetal Neonatal* 2007; 92: 62–7.
3. Al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 697–704.
4. Allen GV, Saper CB, Hurley KM, Cechetto DF. Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1991; 311:1-16.
5. Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4:17–25.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. ACOG Practice bulletin no. 134. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5):1122-33.
7. American College of Radiology. Spr Practice Guideline for the Safe and Optimal Performance of Fetal Magnetic Resonance Imaging (Mri), 2015.
8. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001; 98:299–306.
9. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153:332–7.
10. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, Locatelli A. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 861–70.
11. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6):1541-5.
12. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18: 165-72.
13. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36:243–8.
14. Aylward, GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Dev Behav Pediatr* 2005; 26: 427–440.

15. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, Wright LL, Lagasse L, Higgins R. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol* 2005; 25:631–7.
16. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, Verter J, Smeriglio VL, Finnegan LP, Maza PL. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol* 2002; 100:916–24.
17. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency – an update. *BJOG* 2004; 111: 1031–41.
18. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 501–14.
19. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–61.
20. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:124-7.
21. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571–7.
22. Baschat AA, Turan O, Berg C, Turan S, Moyano D, Bhide A et al. Integration of venous Doppler and biophysical profile provides optimal delivery timing in fetal growth restriction (FGR). *Am J Obstet Gynecol* 2007; 198: S29.
23. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1):44-50.
24. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, Illa M et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage* 2012; 60: 1352-66.
25. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:555–7.
26. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 119–25.
27. Blondiaux E, Garel C. Fetal cerebral imaging - ultrasound vs. MRI: an update. *Acta Radiol* 2013; 54(9):1046-54.

28. Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, et al. Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2006; 36:733–9.
29. Boyer AC, Gonçalves LF, Lee W, Shetty A, Holman A, Yeo L et al. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: reproducibility of regional apparent diffusion coefficients for the normal fetal brain. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013; 41 (2): 190-7.
30. Brugger PC, Prayer D. Actual imaging time in fetal MRI. *European Journal of Radiology* 2012; 81(3): 194-6.
31. Bulas D, Robinson AJ, Kline-Fath B, Clouchoux C, Limperopoulos C, Seed M. Fetal magnetic resonance imaging. In: Kline-Fath B, Bulas D, Bahado-Singh RO (Ed.). *Fundamental and advanced fetal imaging: ultrasound and MRI*. 1st. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health 2015: 165–234.
32. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:245–9.
33. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obst Gynecol* 1992; 80(6):1030-8.
34. ChenCY, ZimmermanRA, FaroS, ParrishB, WangZ, BilaniukLT et al. MR of the cerebral operculum: topographic identification and measurement of interopercular distances in healthy infants and children. *Am J Neuroradiol* 1995;16(8):1677-87.
35. Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, Parrish B, Wang Z, Bilaniuk LT et al. MR of the cerebral operculum: abnormal opercular formation in infants and children. *Am J Neuroradiol* 1996; 17(7):1303-11.
36. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(2): S125-S140.
37. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240–5.
38. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1):5-15.
39. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2005; 87: 335–53.
40. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Warfield SK, Mangin JF, Hüppi PS. Primary cortical folding in the

human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008; 131: 2028–41.

41. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta* 2017; 54:68-75.

42. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Couve-Pérez C, Figueras F, Gratacós E. Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 843-9.

43. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargalló N, Gratacós E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 26.e1–8.

44. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Figueras F, Couve-Pérez C, Gratacós E. Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(3):322-9.

45. Esteban FJ, Padilla N, Sanz-Cortés M, de Miras JR, Bargallo N, Villoslada P, Gratacos E. Fractal-dimension analysis detects cerebral changes in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *NeuroImage* 2010; 53: 1225–32.

46. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140–146.

47. Figueras F, Gratacós E, Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:86-98.

48. Fink JC, Schwartz M, Benedetti TJ, Stehman–Breen CO. Increased risk of adverse maternal and fetal outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 277–87.

49. Fisher DJ, Heymann MA, Rudolph AM. Fetal myocardial oxygen and carbohydrate consumption during acutely induced hypoxemia. *Am J Physiol* 1982; 242: 657–61.

50. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3): 288.e1-5.

51. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(9):801–7.

52. Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral doppler as determinants of adverse perinatal outcome after

labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 713-717.

53. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346: f108.

54. Garrel C. MRI of the fetal brain: normal development and cerebral pathologies. New York: Springer-Verlag, 2004 p. 21.

55. Gernand AD, Christian P, Schulze KJ, et al. Maternal Nutritional Status in Early Pregnancy Is Associated with Body Water and Plasma Volume Changes in a Pregnancy Cohort in Rural Bangladesh. *The Journal of Nutrition* 2012;142(6):1109-1115.

56. Gholipour A, Limperopulos C, Clancy S, Clouchoux C, Akhondi-Asl A, Estroff, JA et al. Construction of a Deformable Spatiotemporal MRI Atlas of the Fetal Brain: Evaluation of Similarity Metrics and Deformation Models. *Medical image computing and computer-assisted intervention* 2014; 17: 292–9.

57. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(3):333-9.

58. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound*. 1983;11(6):313-6.

59. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:122–40.

60. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 1856-1862.

61. Hand JW, Li Y, Hajnal JV. Numerical study of RF exposure and the resulting temperature rise in the foetus during a magnetic resonance procedure. *Physics in Medicine and Biology* 2010; 55: 913-30.

62. Hand JW, Li Y, Thomas EL, Rutherford MA, Hajnal JV. Prediction of specific absorption rate in mother and fetus associated with MRI examinations during pregnancy. *Magnetic resonance in medicine* 2006; 55: 883-93.

63. Hasegawa Y, Aoki S, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Association of biparietal diameter growth rate with neurodevelopment in infants with fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (4): 371-5.

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

65. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* 2007; 24:1229–34.
66. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation* 2007; 12: 1–8.
67. ISUOG. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram' *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:109–116.
68. Jacobson JL, Fein GG, Jacobson SW, Schwartz PM. Factors and clusters for the Brazelton Scale: an investigation of the dimensions of neonatal behavior. *Developmental Psychology* 1984; 20(3): 339–53.
69. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EA, Gaillard R. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: g14.
70. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, Johnson A, Hutton J, Hemming K, Hagberg G, Dolk H, Chalmers J. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003; 362: 1106–11.
71. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82:83 –90.
72. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001; 25: 11–20.
73. Krishnamurthy U, Neelavalli J, Mody S, Yeo L, Jella PK, Saleem S et al. MR imaging of the fetal brain at 1.5T and 3.0T field strengths: comparing specific absorption rate (SAR) and image quality. *Journal of Perinatal Medicine* 2015; 43: 209–20.
74. Kyriakopoulou V, Vatansever D, Davidson A, Patkee P, Elkommos S, Chew A, et al. Normative biometry of the fetal brain using magnetic resonance imaging. *Brain Struct Funct* 2017; 222(5): 2295-2307.
75. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:529 –34.
76. Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R, Basso M, Bos H et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(8): 741-57.
77. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(4):400-8.
78. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal

outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015; 385(9983):2162-72.

79. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* 2007; 22:580–7.

80. Leppänen M, Ekholm E, Palo P, Maunu J, Munck P, Parkkola R, et al. Abnormal antenatal Doppler velocimetry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 178–185.

81. Lester BM. A method for study of change in neonatal behavior. In: Brazelton TB, Lester BM, editors. *Infants at Risk: Assessment and Intervention*. New York: Elsevier; 1983.

82. Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2):295-303.

83. Lim KI, Delisle MF, Austin SJ, Wilson RD. Cephalic index is not a useful sonographic marker for trisomy 21 and trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19:491–5.

84. Liu F, Garland M, Duan Y, STark RI, Xu D, Bansal R, Dong Z, Peterson BS, Kangarlu A. Techniques for in utero, longitudinal MRI of fetal brain development in baboons at 3 T. *Methods* 2010; 5: 147–56.

85. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, Hüppi PS. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res* 2008; 63: 438–43.

86. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6):1581-8.

87. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile score. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787-95.

88. Marcolin AC, Berezowski AT, Crott GC, Gonçalves CV, Duarte G. Longitudinal reference values for ductus venosus Doppler in low-risk pregnancies. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36(3):392-6.

89. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2):214-8.

90. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2):228-35.

91. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(8):669–74.

92. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 398–404.
93. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical artery velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1055–60.
94. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohisson A, Kelly EN, Matthews G, et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012; 119:917–23.
95. Neelavalli J, Jella PK, Krishnamurthy U, Buch S, Haacke EM, Yeo L, et al. Measuring venous blood oxygenation in fetal brain using susceptibility-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2014; 39: 998–1006.
96. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23: 325–328.
97. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Chamoagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6:164–74.
98. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; 39(6):641–52.
99. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49(2):295-307.
100. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 191–5.
101. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 2011; 1382: 98–108.
102. Pardridge WM, Oldendorf WH, Cancilla P, Frank HJ. Blood-brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Ann Intern Med* 1986; 105 (1):82-95.
103. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, et al. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(2):149–55.

104. Patenaude Y, Pugash D, Lim K, Morin L. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Obstetric Patient. SOGC Clinical Practice Guideline 2014; 36 (4): 349-55.
105. Pinfold A. Foetal MRI at 3T. In: NZIMRT Conference 2013, Hamilton, New Zealand. Anais. Hamilton, New Zealand: 2013.
106. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Velocimetric Ultrasonore Doppler, Pourcelot L (ed.), 1974. p. 213-40.
107. Prayer D, Brugger PC, Asenbaum U. Indications for Fetal MRI. In: PRAYER, D. (Ed.). Fetal MRI. 1st. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2010; 1–17.
108. Pueyo V, Oros D, Valle S, Tuquet H, Guerri N, Arguelles M, Ventura P. Axonal loss and cognitive deficits in term infants with normal umbilical artery Doppler born small-for-gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40: 297-303.
109. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. J Ultrasound Med 1997; 16:13–6.
110. Rees S, Mallard C, Breen S, Stringer M, Cock M, Harding R. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 1998; 119: 653–60.
111. Romero R, Kalache KD, Kadar N. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 118–21.
112. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. RCOG Green-top Guideline 2013; 31: 1-34.
113. Saleem SN. Fetal MRI: An approach to practice. Journal of Advanced Research 2013; 5: 507–23.
114. Sameshima H, Kodama Y, Kaneko M et al. Clinical factors that enhance morbidity and mortality in intrauterine growth restricted fetuses delivered between 23 and 30 weeks of gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 1218–1224.
115. Sanz-Cortes M, Egaña-Ugrinovic G, Zupan R, Figueras F, Gratacos E. Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. Am J Obstet Gynecol 2014; 210(5): 452.e1-8.
116. Sanz-Cortes M, Egaña-Ugrinovic G, Simoes RV, Vazquez L, Bargallo N, Gratacos E. Association of brain metabolism with sulcation and corpus callosum development assessed by MRI in late-onset small fetuses. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2015; 212(6): 804.e1-8.

117. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargalló N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacós E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:159–65.
118. Sanz-Cortés M, Figueras F, Bonet-Carne E, Padilla N, Tenorio V, Bargalló N, Amat-Roldan I, Gratacós E. Fetal brain MRI texture analysis identifies different microstructural patterns in adequate and small-for-gestational-age fetuses at term. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:122-9.
119. Sasahara J, Ishii K, Umehara N, Oba M, Kiyoshi K, Murakoshi Tet al. Significance of oligohydramnios in preterm small-for-gestational-age infants for outcome at 18 months of age. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42(11):1451-1456.
120. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Bolet F, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:201–6.
121. Schneider JF. Case series : Fetal * MR Imaging of the Brain at 3T. Disponível em: <http://usa.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/md ez/~edisp/fetal_mr_imaging_of_the_brain_at_3t-00013880.pdf>. Acesso em: 1 de agosto de 2017.
122. Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42(2):275-88.
123. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology* 1995; 6:115–20.
124. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369–77.
125. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* 2003; 290:2996–9.
126. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy DC, Snijders RM, Nicolaides KH. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 80-3.
127. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Nicolaides KH. Fetal oxygenation at cordocentesis, maternal smoking and childhood neuro-development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 21–4.
128. Stadlbauer A, Prayer D. Fetal MRI at Higher Field Strength. In: PRAYER, D. (Ed.). *Fetal MRI. Medical Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2010; 33–47.

129. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9433):513–20.
130. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004; 56: 132–8.
131. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small for gestational age neonates and adverse perinatal outcomes by feto-placental doppler at 37 weeks' gestation *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2017; 49(3):364-371.
132. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, et al. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(5): 376.e1–7.
133. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–7.
134. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(4): 290.e1–6.
135. Us Food and Drug Administration (FDA). Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices. 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072688.pdf>; accessed: 18.07.2017>.
136. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol* 2000; 24: 107–15.
137. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 193:10-8.
138. Victoria T, Jaramillo D, ROoberts TPL, Zarnow D, Johnsn AM, Delgado J, et al. Fetal magnetic resonance imaging: Jumping from 1.5 to 3 tesla (preliminary experience). *Pediatric Radiology* 2014; 44: 376–86.
139. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, Cahill AG. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:662–5.
140. Ward PE. Potential diagnostic aids for abnormal fatty acid metabolism in a range of neurodevelopmental disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 65–68.

141. Weinreb JC, Lowe T, Cohen JM, Kutler M. Human fetal anatomy: MR imaging. *Radiology* 1985; 157: 715-20.
142. Welsh RC, Nemec U, Thomason ME. Fetal Magnetic Resonance Imaging at 3.0 T. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2011; 22: 119–31.
143. Winje BA, Roald B, Kristensen NP, et al. Placental pathology in pregnancies with maternally perceived decreased fetal movement—a population-based nested case-cohort study. *PLoS One* 2012; 7(6): e39259.
144. Yaniv G, Hoffmann C, Weisz B, Lipitz S, Katorza E, Kidron D et al. . Region selective reductions in brain apparent diffusion coefficient in CMV-infected fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, p. n/a–n/a, nov. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/uog.1473>. Acessado em 02 agosto de 2017.
145. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91–6.
146. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555–9.
147. Yoshida A, Umehara N, Sasahara J et al. Prenatal risk stratification of severe small-for-gestational-age infants: A Japanese multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1353–1357.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento é um termo de consentimento, no qual são abordadas todas as informações sobre o estudo abaixo. Nós gostaríamos de convidar você para participar desse estudo. Sinta-se a vontade para fazer perguntas. Caso concorde em participar, por favor, assine. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ou pelo telefone (16) 3602-2228.

Título do Projeto:

Parâmetros ultrassonográficos no manejo de fetos com restrição de crescimento e sua correlação com os achados anatômicos e funcionais da ressonância magnética.

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin (016) 36022588

Pesquisadores participantes:

Prof. Dr. Jorge Elias (016) 3602 2643

Dra. Sara Reis Teixeira (016) 3602 2640 / (16) 997793003

Dr. Ronaldo Eustáquio de Oliveira Junior (038) 88198858

Você está sendo convidada para participar de uma pesquisa que avalia o crescimento dos bebês dentro do útero materno. Quando o bebê não cresce da maneira esperada, algumas complicações podem ocorrer. Mesmo que nasça de nove meses, ele pode nascer pequeno para a idade que tem e ter dificuldades para se alimentar, para controlar o açúcar no sangue e pode ficar “amarelo”, necessitando de banhos de luz e mais dias de internação. Em casos mais graves, o bebê pode precisar nascer prematuro e as complicações podem ser maiores. Ele pode ter dificuldade de respirar, de se alimentar, pode ter mais infecções e necessitar de algumas cirurgias. Então, é importante mantê-lo dentro de útero por mais tempo, para que nasça mais tarde. Mas, dentro do útero ele também corre o risco de receber pouco oxigênio para sobreviver. Por isso, muitos exames de ultrassom devem ser feitos para saber até quando ele está bem.

Apesar de os exames de ultrassom serem bons métodos de avaliação, ainda existem dúvidas sobre algumas das alterações encontradas na placenta e no bebê nesses casos em que há crescimento anormal. Para esclarecer essas alterações, outros exames têm sido sugeridos para ajudar a equipe médica na decisão de fazer

ou não o parto de uma criança que não cresce muito bem. Um desses exames é a ressonância magnética. O aparelho que adquire as imagens possui a forma de um grande tubo com uma abertura, por onde o paciente entra deitado. Dentro do aparelho existe um campo magnético muito potente, como se fosse um grande ímã, que passa pelo corpo sem causar qualquer efeito prejudicial à sua saúde. O aparelho emite ondas de rádio semelhantes às ondas de uma rádio FM, porém o paciente ouve essas ondas como um ruído durante o exame, por isso ele utiliza fones de ouvido. Imagens de todas as regiões do corpo podem ser produzidas por esse aparelho.

Tendo esse conhecimento, estamos convidando você para fazer parte dessa pesquisa que vai comparar os achados encontrados no ultrassom realizado no seu bebê com imagens obtidas por ressonância magnética do cérebro dele, enquanto ele ainda está dentro de seu útero. Os exames de ultrassom serão realizados pela via abdominal e eles servirão para avaliar o peso do seu bebê, a quantidade de líquido na bolsa, características da placenta e o funcionamento de alguns vasos sanguíneos, como a artéria do umbigo, uma artéria no cérebro e uma veia na barriga do bebê. O exame de ultrassom dura cerca de 20 minutos, não causa dor e nem faz mal para você ou seu filho. Em até 3 dias, você fará uma ressonância magnética para avaliarmos o cérebro de seu bebê. Esse exame dura cerca de 30 minutos e não causa qualquer prejuízo para você ou seu bebê. Antes do exame, você deverá colocar uma camisola do hospital, pois você não pode usar roupas com botões ou zíper que atrapalham a imagem. Existem alguns incômodos durante o exame: você deverá permanecer deitada e parada dentro da máquina, poderá sentir algum desconforto por causa de sua posição e cansaço por causa do barulho. Por isso, você receberá um protetor de ouvidos. Se você se sentir incomodada e quiser desistir no meio do exame, não tem problema. Se você tem medo de lugares fechados, não deve participar.

Você não terá benefício direto ao participar dessa pesquisa e caso alguma alteração seja encontrada no seu bebê durante os exames, você será comunicada e manterá seu seguimento no ambulatório de gestação de alto risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Esse estudo poderá fornecer informações que poderão ajudar muitos bebês futuramente, mostrando que, se tiverem alterados, poderemos decidir o melhor momento do parto.

Durante sua participação na pesquisa, você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e ao exame a que será

submetida. Os próprios pesquisadores lhe darão essas informações. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento. Você não será identificada em momento algum e toda informação coletada no seu exame será mantida em segredo. Os seus dados serão vistos e analisados apenas pelos pesquisadores responsáveis por este estudo. Os dados deste estudo são mantidos em um banco de dados do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão – USP. Você terá acesso ao resultado final da pesquisa por meio de notificação (e-mail, telefone, ou carta) da publicação em algum veículo de divulgação.

Caso aceite participar do estudo “Título: Parâmetros ultrassonográficos no manejo de fetos com restrição de crescimento e sua correlação com os achados anatômicos e funcionais da ressonância magnética”, como sujeito, assine abaixo concordando que foi devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que será submetida, aos riscos e benefícios, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa conforme legislação vigente no país. Você declara também que tem pleno conhecimento dos direitos e das condições que foram asseguradas e que pode retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Declara, ainda, que concorda inteiramente com as condições que foram apresentadas e que, livremente, manifesta a sua vontade de participar desse estudo.

Se você concorda com a pesquisa assine abaixo:

Nome completo do voluntário: _____

Assinatura do voluntário: _____

Data e horário: _____

Nome completo do investigador: _____

Assinatura do investigador: _____

Data e horário: _____

Testemunha imparcial:

Assinatura da testemunha: _____

Data e horário: _____

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 11 de novembro de 2015.

Ofício nº 3986/2015
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 13840/2015

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **“PARÂMETROS ULTRASSONOGRAFICOS NO MANEJO DE FETOS COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO E SUAS CORRELAÇÕES COM OS ACHADOS ANATÔMICOS E FUNCIONAIS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 417ª Reunião Ordinária realizada em 09/11/2015, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de **Consentimento Livre e Esclarecido**.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

RONALDO EUSTÁQUIO DE OLIVEIRA JUNIOR
PROFª DRª ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br