GIOVANA FARINA DORO

**Avaliação da vascularização renal fetal em gestações de
fetos com restrição de crescimento fetal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para a obtenção de título
de Mestre em Ciências.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora:

Prof^ª. Dr^ª. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Doro, Giovana Farina

Avaliação da vascularização renal fetal em gestações de fetos com restrição de crescimento fetal / Giovana Farina Doro. -- São Paulo, 2015.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade.

Descritores: 1.Ultrassonografia Doppler 2.Desenvolvimento fetal
3.Hemodinâmica 4.Rim 5.Feto 6.Gravidez de alto risco 7.Imagem tridimensional

USP/FM/DBD-331/15

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da sua publicação:

- Citações e referências: Adaptação do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver), na versão alfanumérica.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP; 2011.
- Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Ao meu marido, Mariano,
pelo amor, pelo carinho e pela paciência de todos os dias,
e por estar sempre ao meu lado, em todas as minhas escolhas,
sempre me incentivando.

Ao meu filho, Marianinho,
por me ensinar o que é o amor incondicional:
“Filho é um ser que nos foi emprestado para um
curso intensivo de como amar alguém, além de nós mesmos,
de como mudar nossos piores defeitos para darmos os melhores exemplos,
e de aprendermos a ter coragem” (José Saramago).

Aos meus pais,
por estarem sempre ao meu lado, incentivando-me e apoiando-me,
e por cuidarem do meu filho como se fosse deles próprios.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À **Prof^a. Dr^a. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade**, minha orientadora, por todo o aprendizado, pelo ensino na utilização da ultrassonografia tridimensional, pela dedicação e muita paciência. Minha gratidão pela disponibilidade, colaboração e incentivo na confecção desta tese.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas oportunidades concedidas à minha vida acadêmica.

À **Prof^a. Dr^a. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pelas orientações e sugestões, desde a elaboração do projeto de pesquisa e na minha qualificação, as quais foram muito importantes na organização e para o enriquecimento desta tese. Também por todo o apoio e incentivo para que esta tese se concretizasse.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pelo precioso aprendizado na coleta dos dados deste estudo, e pelas orientações e sugestões na minha qualificação, as quais foram muito importantes na organização e para o enriquecimento desta tese.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, pela amizade, pelo incentivo, por todo o apoio e aprendizado desde o início do meu estágio na Medicina Fetal até as sugestões na etapa de qualificação.

Ao **Dr. Eduardo Jorge de Almeida Pimenta**, pela amizade e pelo apoio.

A todos os docentes e assistentes do Departamento de Obstetrícia do HCFMUSP, pelos ensinamentos acadêmico e profissional, pelo apoio e incentivo.

A estatística **Ágatha Sacramento Rodrigues**, por toda a ajuda e colaboração nas análises estatísticas deste estudo.

Aos meus colegas de Estágio e depois da Pós-graduação, **Douglas, Janaína, Julianny, Maria Cláudia, Lorena, Renata Dourado**, por estarem ao meu lado e terem colaborado de diversas maneiras neste trabalho.

Ao **Sr. Amadeu Ferreira dos Santos** e à **Sr^a. Maria Otília Favorecido Rivas Reges**, pela amizade e ajuda com as pacientes do Ambulatório na época do estágio.

Aos funcionários do Ambulatório e da secretaria da Obstetrícia: **Alan, Soraia, Raquel, Célia, Lucinda, Marina, Adriana, William, Dona Cida, Maria das Graças, Josefa, Evangelina, Ivanilde**, por toda a ajuda e colaboração para a realização deste trabalho.

A todas as pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa científica, minha profunda gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1 Restrição de crescimento fetal – RCF	8
3.2 Alteração do volume de líquido amniótico	12
3.3 Dopplervelocimetria fetal	13
3.3.1 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU)	14
3.3.2 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM)	16
3.3.3 Dopplervelocimetria do ducto venoso (DV)	18
3.3.4 Dopplervelocimetria das artérias renais (AR)	22
3.4 Centralização da circulação fetal	23
3.5 Consequências da restrição de crescimento sobre os rins do feto	25
3.6 Avaliação por USG3D dos parâmetros renais em fetos com RCF	26
3.6.1 Método multiplanar	28
3.6.2 Método VOCAL	30
4. MÉTODOS	33
4.1 Desenho do estudo	34
4.2 Pacientes	34
4.3 Métodos	35
4.3.1 Anamnese	35
4.3.1.1 Confirmação da idade gestacional	35
4.3.2 Execução dos exames ultrassonográficos	36
4.3.2.1 Técnica	36
4.3.2.1.1 Biometria fetal	36
4.3.2.1.2 Estimativa do peso fetal	39
4.3.2.1.3 Avaliação do Índice de Líquido Amniótico (ILA)	39
4.3.2.1.4 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média, ducto venoso, e artérias renais direita e esquerda	40
4.3.2.1.5 Avaliação da profundidade	45
4.3.2.1.6 Avaliação do volume renal	46
4.3.2.1.7 Quantificação da vascularização renal	48
4.3.3 Registro dos dados coletados	48
4.3.4 Análise estatística	49
4.3.5 Caracterização da população estudada	50
5. RESULTADOS	52
5.1 Descrição das variáveis estudadas	53
5.2 Análises de correlação dos índices de pulsatilidade das AU, da ACM, do DV e das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o ILA e os índices de pulsatilidade	54

5.3 Análise comparativa da profundidade renal, do volume renal e dos índices de vascularização renais nos diferentes grupos, de acordo com o perfil hemodinâmico fetal	56
6. DISCUSSÃO	60
6.1 ILA	65
6.2 Influência da profundidade na vascularização renal	68
6.3 Volume renal	69
6.4 Limites do estudo	69
6.5 Considerações finais	69
7. CONCLUSÃO	71
8. ANEXOS	
Anexo A – Aprovação do Comitê De Ética Médica	74
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
ANEXO C – Ficha de Coleta e Registro de Dados	78
9. REFERÊNCIAS	80

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ACM	Artéria cerebral média
AD	Aorta descendente
AIG	Adequado para a idade gestacional
AR	Artéria(s) renal(ais)
AU	Artéria(s) umbilical(ais)
FCF	Frequência cardíaca fetal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IF	Índice de fluxo
IG	Idade gestacional
IGF-1	Fator de crescimento ligado à insulina
ILA	Índice de líquido amniótico
IV	Índice de vascularização
IVF	Índice de vascularização e fluxo
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
LA	Líquido amniótico
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RCT	Restrição de crescimento fetal
RM	Ressonância magnética
RN	Recém-nascido
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
USG2D	Ultrassonografia bidimensional
USG3D	Ultrassonografia tridimensional
USG	Ultrassonografia
Vmax	Velocidade sistólica máxima

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Medição passo a passo do volume renal fetal pela USG3D. O eixo longitudinal (z) é fixado sobre o plano xy (painel superior esquerdo) e o cursor é movido da margem esquerda para a direita. A área da seção transversal é mostrada no plano yz (painel superior direito) e é fechado com pontos. A área fechada é calculada automaticamente pela USG3D. A integração do volume renal fetal também é calculada automaticamente, quando o cursor é movido para frente e a área é fechada. (Adaptado de Yu et al. ¹⁸⁴)	29
Figura 2	Diagrama de dispersão do volume dos rins fetais direito (A) e esquerdo (B). (Adaptado de Yu et al. ¹⁸⁴)	30
Figura 3	Imagem ultrassonográfica da medida do diâmetro biparietal (DBP) e da circunferência cefálica (CC)	37
Figura 4	Imagem ultrassonográfica da medida da circunferência abdominal (CA)	38
Figura 5	Imagem ultrassonográfica da medida do fêmur (F)	38
Figura 6	Imagem ultrassonográfica da estimativa do peso fetal após as medidas de DBP, CC, CA e F	39
Figura 7	Imagem ultrassonográfica da medida do Índice de Líquido Amniótico (ILA)	40
Figura 8	Imagens ultrassonográficas das artérias umbilicais	41
Figura 9	Imagem ultrassonográfica da artéria cerebral média	43
Figura 10	Imagem ultrassonográfica do ducto venoso	44
Figura 11	Imagens ultrassonográficas das artérias renais	45
Figura 12	Imagem ultrassonográfica da medida da profundidade	45
Figura 13	Corte coronal: imagem ultrassonográfica em que se avalia o rim fetal ao Power Doppler. A seta maior indica a artéria renal, e as setas menores indicam os limites do rim	46
Figura 14	Corte coronal: a imagem foi obtida com a artéria renal avaliada perpendicularmente à sonda abdominal no plano de corte principal (imagem superior e a esquerda). Para o cálculo do volume renal, utilizou-se o método VOCAL (imagem inferior e à direita)	46
Figura 15	Imagem da tela fornecida pelo programa acoplado ao Power Doppler após a aquisição do volume renal para a quantificação da vascularização renal	48
Figura 16	Representação gráfica da distribuição das gestantes de acordo com o perfil hemodinâmico fetal	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização de amostra composta de 81 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF (HCFMUSP. Dezembro de 2010 a dezembro de 2012)	51
Tabela 2	Distribuição das frequências de doenças maternas apresentadas isolada ou associadamente por 72 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF (HCFMUSP. Dezembro de 2010 a dezembro de 2012)	51
Tabela 3	Medidas descritivas das variáveis quantitativas estudadas em 81 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF e coeficientes de correlação (ρ) entre essas variáveis com a idade gestacional e com a profundidade renal, com respectivos valores calculados de p	53
Tabela 4	Coeficientes de correlação (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o ILA, e respectivos valores calculados de p	54
Tabela 5	Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP das AU, e respectivos valores calculados de p	55
Tabela 6	Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP da ACM, e respectivos valores calculados de p	55
Tabela 7	Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP do DV, e respectivos valores calculados de p	56
Tabela 8	Medidas descritivas relativas à idade gestacional e à profundidade renal dos quatro grupos de estudo e valores calculados de p na comparação entre os grupos	58
Tabela 9	Valores calculados de p nos testes de comparações múltiplas para a idade gestacional	58
Tabela 10	Medidas descritivas relativas ao IP das artérias renais, ao volume renal e aos índices de vascularização renal dos quatro grupos de estudo e valores calculados de p na comparação entre os grupos	59
Tabela 11	Valores calculados de p nos testes de comparações múltiplas para a IV renal e IVF renal	59

Doro GF. *Avaliação da vascularização renal fetal em gestações de fetos com restrição de crescimento fetal* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 104p.

INTRODUÇÃO: A associação entre restrição do crescimento fetal (RCF) e alterações renais envolvem questões como a relação entre a redução da vascularização renal nesses fetos e a hemodinâmica fetal durante a gestação que, até o momento, não estão suficientemente exploradas. Considerando que a causa primária da redução nefrônica nesses fetos seria o hipofluxo renal causado pela redistribuição da hemodinâmica fetal frente a estímulos hipoxêmicos, seria de esperar que a gravidade do acometimento fetal levasse a menor vascularização renal em fetos com RCF. **OBJETIVOS:** Este estudo objetivou avaliar fetos com restrição de crescimento fetal e, assim, (1) descrever o índice de pulsatilidade das artérias renais, o volume renal e os índices de vascularização renal, bem como (2) verificar correlações entre os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso e o índice de pulsatilidade das artérias renais, o volume renal e os índices de vascularização renal (IV, IF, IVF) e entre o índice de pulsatilidade das artérias renais, o volume renal, os índices de vascularização e o índice de líquido amniótico. **MÉTODOS:** Oitenta e um fetos com RCF foram avaliados por Power Doppler tridimensional, no sentido de se determinarem dados relativos ao índice de pulsatilidade das artérias renais, o volume renal, os índices de vascularização renal, os índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso, e o índice de líquido amniótico. Os valores identificados foram submetidos a análises estatísticas com o intuito de se determinarem eventuais correlações entre os parâmetros renais avaliados. **RESULTADOS:** O índice de pulsatilidade das artérias renais variou entre 1,50 e 3,44, com mediana de $2,39 \pm 0,41$; o volume renal variou de 1,90 a 18,90, com mediana de $8,54 \pm 3,43$; o IV renal variou de 0,05 a 7,75, com mediana de $1,57 \pm 1,58$; o IF variou de 19,04 a 40,0, com mediana de $28,29 \pm 5,06$; e o IVF variou de 0,03 a 5,18, com mediana de $0,96 \pm 1,3$. Não houve correlação entre o índice de pulsatilidade das artérias renais e o índice de pulsatilidade das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso; tampouco foi observada correlação entre o volume renal e o índice de pulsatilidade das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso. O IV renal e o IVF renal foram negativamente correlacionados com o índice de pulsatilidade do ducto venoso, e positivamente correlacionados com o índice de líquido amniótico. Não houve correlação entre os índices de vascularização e os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais e da artéria cerebral média, nem entre o índice de pulsatilidade das artérias renais, do volume renal e do IF renal com o ILA. **CONCLUSÕES:** O índice de pulsatilidade do ducto venoso se mostrou melhor preditor de alterações nos índices de vascularização renal, indicando que essas alterações se tornam mais evidentes em fetos com RCF com maior comprometimento hemodinâmico.

Descritores: 1. Ultrassonografia tridimensional 2. Restrição de crescimento fetal 3. Índices de vascularização renal fetal 4. Hemodinâmica fetal.

ABSTRACT

Doro GF. *Assessment of renal vascularization in fetuses with intrauterine growth restriction* [Dissertation]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2015. 104p.

INTRODUCTION: The association between intrauterine growth restriction (IUGR) and renal alterations refers to issues such as the relation between reduced renal vascularization in these fetuses and the fetal hemodynamics during pregnancy, which were not sufficiently investigated so far. Considering that the primary cause of nephrons reduction in these fetuses would be the renal hypoflow caused by the redistribution of the fetal hemodynamics resulting from hypoxic stimuli, it would be expected that the severity of the fetal impairment could result in worse renal vascularization in IUGR fetuses. **OBJECTIVES:** This study aimed at evaluating IUGR fetuses in order to (1) describe the pulsatility index of renal arteries, the renal volume and the renal vascularization indexes, as well as (2) verify correlations of the doppler findings in the umbilical arteries, middle cerebral artery, and venous duct with the pulsatility index of the renal arteries, the renal volume, and the renal vascularization indexes (VI, FI, VFI), and of the pulsatility index of the renal arteries, the renal volume, and the renal vascularization indexes with the amniotic liquid index. **METHODS:** 81 fetuses with IUGR were assessed with tridimensional power doppler in order to determine data regarding the pulsatility index of the renal arteries, the renal volume, the renal vascularization indexes, the pulsatility indexes of umbilical arteries, middle cerebral artery and venous duct, and the amniotic liquid index. Data were undertaken to statistical analysis for establishing eventual correlations among such assessed parameters. **RESULTS:** Pulsatility index of renal arteries ranged from 1.50 to 3.44 (median of 2.39 ± 0.41); renal volume ranged from 1.90 to 18.90 (median of 8.54 ± 3.43); renal VI ranged from 0.05 to 7.75 (median of 1.57 ± 1.58); renal FI ranged from 19.04 to 40.0 (median of 28.29 ± 5.06); and renal VFI ranged from 0.03 to 5.18 (median of 0.96 ± 1.3). There was no correlation between the pulsatility index of renal arteries and the pulsatility indexes of the umbilical arteries, middle cerebral artery, and venous duct; correlations were not observed as well between the renal volume and the pulsatility indexes of the umbilical arteries, middle cerebral artery, and venous duct. Renal VI and VFI correlated negatively with the pulsatility index of the venous duct, and positively with the amniotic liquid index. There was no correlation between renal vascularization indexes and doppler findings in umbilical arteries and in middle cerebral artery, neither between pulsatility index of renal arteries, renal volume and renal FI and the amniotic liquid index. **CONCLUSION:** The pulsatility index of the venous duct was better predictive of alterations in renal vascularization index, suggesting that such alterations are more evident in IUGR fetuses with more severe hemodynamic impairments.

Keywords: 1. Tridimensional ultrasonography 2. Intrauterine growth restriction 3. Fetal vascularization indexes 4. Fetal hemodynamics.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento fetal (RCF), definida como peso fetal estimado inferior ao percentil 10,⁶⁷ é causa importante de morbidade perinatal e responsável por sequelas que variam em gravidade. Dentre as consequências mais comuns, destacam-se a prematuridade eletiva, sequelas respiratórias, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor e sequelas renais.^{9,146} O avanço nos métodos de avaliação da vitalidade fetal tem permitido que se postergue o momento do parto de forma segura, evitando-se o óbito intrauterino e, também, diminuindo as taxas de óbito neonatal.

O diagnóstico de insuficiência placentária se tornou mais factível, seguro e objetivo com o advento da dopplervelocimetria de vasos do território placentário. A ausência de velocidade de fluxo sanguíneo e o fluxo reverso no final da diástole no sonograma das artérias umbilicais, ou seja, a diástole zero (DZ) ou a diástole reversa (DR) caracterizam, sob o aspecto dopplervelocimétrico, a insuficiência placentária grave.⁷

Após a instalação da insuficiência placentária, ocorre a resposta hemodinâmica fetal à diminuição da oferta de oxigênio. Nesse processo, há nítida tentativa de “proteção” vascular de órgãos nobres, principalmente o coração e o sistema nervoso central, o que é propiciado pela vasodilatação nesses territórios. Essa resposta hemodinâmica é denominada de centralização da circulação fetal. Simultaneamente à vasodilatação nos territórios nobres, observa-se vasoconstrição em órgãos periféricos, como pele, músculos, área esplênica etc. Entre as alterações hemodinâmicas fetais, a vasoconstrição no território renal provoca o aumento de resistência nas artérias renais que resulta em hipofluxo renal.¹⁰²

A diminuição do fluxo nas artérias renais se associa à redução na taxa de filtração glomerular,²⁵ o que, muitas vezes, se traduz por oligoâmnio e, mesmo, diminuição da função renal neonatal, como relatado por Schreuder et al.¹⁵⁰ ao avaliarem fetos com RCF.

Considerando-se que a nefrogênese faz parte de um processo intrauterino complexo do qual participam, dentre outros, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, óxido nítrico e o fator de crescimento ligado à insulina (IGF-1),⁹ a vasoconstrição em artérias renais poderia causar alterações nos níveis de renina-angiotensina fetais e ser responsável por redução no número de néfrons nesses fetos. Estudos experimentais corroboram essa hipótese ao demonstrar que, em várias espécies animais, a presença de RCF se associa à redução no número de néfrons.

Alguns fatos são amplamente conhecidos, como a prematuridade ser responsável por diminuição na função renal pós-natal¹⁴³ e fetos com RCF apresentarem rins diminuídos de tamanho ao ultrassom.⁵⁵ Sabe-se, ainda, que, após o nascimento, a hipoperfusão renal pode levar à insuficiência renal aguda e crônica.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o baixo peso ao nascer e a RCF são fatores de risco que contribuem para doença renal e hipertensão na vida adulta.^{14,74,84} Trata-se da hipótese de que um ambiente fetal adverso leva à RCF e a rins menores, com número de néfrons reduzidos.^{32,155} Uma vez que a nefrogênese continua até a 36ª semana de gestação e a indução do número de néfrons cessa a partir de então, o crescimento renal abaixo do ideal no desenvolvimento da vida fetal pode ter consequências ao longo da vida.^{71,124} Um número reduzido de néfrons permanentemente levaria a maior pressão glomerular compensatória e esclerose glomerular progressiva e, subsequentemente, predisporia o indivíduo a função renal prejudicada e hipertensão.³⁰ Essa hipótese é apoiada por estudos em animais e seres humanos. Estudos em animais mostraram que baixa ingestão de proteína e perfusão placentária reduzida levam à RCF e a déficit permanente de néfrons.^{24,85} Estudos em humanos demonstraram que crianças com baixo peso ao nascimento e indivíduos hipertensos têm rim menor e com número reduzido de néfrons na vida adulta.^{70,73,79,96}

Há questões pertinentes à associação entre RCF e alterações renais que, até o presente momento, não estão suficientemente exploradas, como a relação entre a redução da vasculari-

zação renal nesses fetos e a hemodinâmica fetal durante a gestação. Uma vez que a causa primária da redução nefrônica nesses fetos seria o hipofluxo renal causado pela redistribuição da hemodinâmica fetal frente a estímulos hipoxêmicos, seria de esperar que a gravidade do acometimento fetal levasse a menor vascularização renal em fetos com RCF. Autores como Arbeille et al.^{5,6}, Mari et al.¹⁰⁰ e Yoshimura et al.¹⁸¹ avaliaram a resistência da artéria renal em fetos com RCF comparados a fetos adequados para a idade gestacional (AIG), e observaram resistência arterial renal significativamente alterada nos fetos com RCF, especialmente nos casos de RCF mais severa⁴, com os índices de resistência e pulsatilidade das artérias renais bastante aumentados em relação aos dos fetos AIG.^{100,181}

Apesar de esses estudos terem demonstrado que o índice de resistência das artérias renais está significativamente aumentado nos casos de fetos com RCF, especificamente nos casos mais severos,^{5,6} nenhum estudo, até o momento, avaliou como se encontra o fluxo sanguíneo renal nesses fetos e se há correlação dessas modificações com alterações placentárias e hemodinâmica fetal que ocorrem conforme a gravidade de restrição. A técnica do Power Doppler tridimensional permite a avaliação quantitativa acurada tanto do volume quanto da vascularização de órgãos abdominais,^{65,86,88,141} e essa técnica vem sendo estudada por diversos autores na tentativa de estabelecer valores de referência para volume e vascularização do rim fetal em diferentes fases de gestações normais.^{75,162,163,182-184} Não encontramos, todavia, estudos publicados na literatura que tenham utilizado essa técnica para avaliar volume e vascularização renal em fetos com RCF.

A avaliação do fluxo renal pela ultrassonografia tridimensional se justifica pelo fato de ser procedimento que, no futuro, pode se constituir em método preditivo da função renal pós-natal de fetos com RCF, sem adicionar riscos à gestação. Além disso, a caracterização da vascularização renal pode levar a maiores esclarecimentos sobre a fisiopatologia da insuficiência renal pós-natal e em longo prazo que pode ocorrer em fetos com RCF na vida intrauterina.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo avaliar fetos com restrição de crescimento fetal e:

1. descrever o índice de pulsatilidade das artérias renais;
2. descrever o volume renal;
3. descrever os índices de vascularização renal (IV, IF e IVF);
4. verificar se há correlação entre o índice de pulsatilidade das artérias renais e os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso;
5. verificar se há correlação entre o volume renal e os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso;
6. verificar se há correlação entre os índices de vascularização renal e os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso;
7. verificar se há correlação entre o índice de pulsatilidade das artérias renais, o volume renal, os índices de vascularização (IV, IF e IVF) e o índice de líquido amniótico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Restrição de crescimento fetal – RCF

A definição mais usual de restrição do crescimento fetal – RCF a associa a nascituros cujo peso ao nascimento é inferior a um ponto de corte específico para determinada idade gestacional, igualando-o, portanto, ao nascituro pequeno para a idade gestacional (PIG). Há autores, porém, que defendem que o conceito de RCF deveria, idealmente, se referir a casos em que um processo patológico afeta o crescimento fetal normal e resulta em neonato cujo peso é inferior ao seu potencial inerente de crescimento em condições normais.¹²⁶ Por outro lado, a determinação desse potencial ainda é difícil na prática, razão pela qual a maioria dos autores ainda considera que fetos com peso inferior ao percentil 10 apresentam restrição de crescimento.

Embora a incidência da RCF seja influenciada por diferentes fatores, incluindo características culturais, socioeconômicas e geográficas de determinada população, bem como os critérios de definição e as configurações de curva de normalidade adotados, estima-se que seja intercorrência clínica reconhecida em 7% a 15% das gestações,⁴¹ podendo chegar, excepcionalmente, em algumas populações a cerca de 24%.¹³³

Seguindo a prematuridade, a RCF constitui a segunda causa de morbidade e mortalidade perinatal¹³⁸ e, por isso, desperta enorme interesse na Obstetrícia moderna, por ser um dos grandes desafios relacionados com gestações de alto risco. A morbidade perinatal é cerca de cinco vezes maior para os RN com RCF, em consequência da maior frequência de hipóxia, aspiração de mecônio, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, hipotermia, hemorragia pulmonar e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor.^{63,154,161,169} Entre os casos complicados associados com RCF, a mortalidade perinatal é seis a dez vezes maior em comparação à de

recém-nascidos (RN) adequados para a idade gestacional (AIG).^{12,51,133,154} RCF em RN prematuros que aumenta em duas a dez vezes as taxas habituais de mortalidade perinatal.¹⁶¹

Fatores maternos, fetais e placentários, que constituem a tríade envolvida com o crescimento do feto, estão de alguma forma implicados na etiologia da RCF. Todavia, em 40% dos casos, a causa da RCF não é identificada. Parece mais provável que os três fatores estejam de alguma forma implicados na maioria dos casos de comprometimento do potencial de crescimento fetal, ainda que em graus variáveis.⁹⁸ De toda forma, na grande maioria dos casos (80% a 90%), a RCF decorre de passagem deficitária de nutrientes e oxigênio através da placenta para o feto que, por sua vez, resulta de transporte e metabolismo placentários insuficientes.¹⁴⁷

As funções placentárias deficientes dificultam as trocas gasosas entre mãe e conceito, o que prejudica a oxigenação, acarretando, assim, alterações hemodinâmicas no feto. Essas alterações são representadas por redistribuições do fluxo sanguíneo que caracterizam um mecanismo de proteção dos órgãos nobres nos fetos expostos a condições pobres em oxigênio, de modo que as funções desses órgãos (sistema nervoso central, miocárdio e glândulas adrenais) sejam preservadas em benefício das atividades vitais para o feto. Por outro lado, trata-se de mecanismo que ocasiona a centralização da circulação fetal, caracterizada pela vasoconstrição dos demais órgãos,¹⁸¹ como veremos em item posterior.

A RCF tem sido classificada em três categorias, de acordo com a fase em que ocorre o agravo fetal, que associam fatores etiológicos com intensidade da lesão fetal.⁴² Desse modo, a RCF simétrica se refere ao feto que é proporcionalmente pequeno já desde o início da gravidez, e decorre de lesão que afeta o número de células no início da gestação, período em que há o predomínio de hiperplasia. As causas dessa RCF, que equivale a aproximadamente um terço dos casos, incluem infecções intrauterinas (como citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose), cromossomopatias, anormalidades estruturais e síndromes genéticas. Na RCF assimétrica, o agravo ocorre a partir do final do segundo trimestre, período em que há predomínio de hi-

hipertrofia celular. Essa categoria de RCF está associada com diminuição do crescimento abdominal em relação ao crescimento cefálico, com efeitos variáveis sobre o comprimento do fêmur. A diminuição do crescimento abdominal, por sua vez, pode ser consequência da diminuição do tamanho do fígado pelo uso de glicogênio hepático para compensar a diminuição de provisão de nutrientes em casos de insuficiência placentária, situação em que o fluxo sanguíneo irriga preferencialmente a cabeça fetal, em detrimento dos outros órgãos.³⁸ A categoria mista de RCF se refere a quando as categorias simétrica e assimétrica estão associadas, o que ocorre muitas vezes após privação prolongada da nutrição fetal, o que afeta as fases tanto de hiperplasia quanto de hipertrofia celulares.⁴⁷

A identificação precoce de RCF depende de acompanhamento pré-natal adequado, quando, mediante suspeita de RCF, a gestante pode ser mais bem avaliada, e medidas para reduzir a morbidade e a mortalidade perinatais podem ser tomadas. Cerca de 20% dos fetos com RCF não são identificados antes do nascimento, ainda que combinação de métodos clínicos e ultrassonográficos possa aumentar a possibilidade de se estabelecer esse diagnóstico.⁵²

Para o diagnóstico da RCF, é imprescindível a determinação exata da idade gestacional (IG), que deve considerar a data exata da última menstruação que, por sua vez, deve estar de acordo com a ultrassonografia (USG) realizada até 12 semanas ou com duas USGs compatíveis até 20 semanas de gestação. Determinada a IG, as análises ultrassonográficas devem focar o volume de líquido amniótico (LA), a biometria em relação ao esperado para a IG (percentil), e a avaliação do crescimento e da função placentária.^{107,110}

A medida da altura uterina é o método clínico mais importante para a avaliação do crescimento fetal durante o acompanhamento pré-natal. Essa medida nada mais é do que a distância entre a sínfise púbica e o fundo uterino representada em centímetros com o uso de uma fita métrica, e, entre a 20^a e a 34^a semana de gestação, equivale à IG em semanas.^{37,135} Para a tomada da medida da altura uterina são fundamentais a posição adequada da gestante, ou seja,

em decúbito dorsal horizontal com os membros em extensão, e a bexiga vazia.¹⁷⁸ De acordo com curvas de normalidade que relacionam a altura uterina com a IG, altura uterina inferior ao percentil 10 mais ou menos um ou dois desvios-padrão seria sugestiva de RCF. Todavia, embora alguns autores tenham relatado boa sensibilidade dessa medida para o diagnóstico de RCF,^{88,104,132} outros não encontraram a mesma eficácia da medida para fins diagnósticos.^{89,158,165}

Já há mais de três décadas, a ultrassonografia é o instrumento de melhor acurácia para o diagnóstico de RCF.³ O diâmetro biparietal, a circunferência cefálica (CC), a circunferência abdominal (CA), o comprimento do fêmur (F), o diâmetro transverso do cerebelo (DTC) e a estimativa do peso fetal são parâmetros ultrassonográficos tradicionalmente indicativos de RCF, e, hoje, somam-se a esses parâmetros as razões biométricas (CC/CA, comprimento do F/CA), as medidas de LA, a estimativa da velocidade de crescimento fetal e dados dopplervelocimétricos.³⁸ Para alguns autores, o parâmetro de eleição para o diagnóstico de RCF é a razão DTC/CA.^{166,173}

A RCF também poder ter repercussões posteriores ao período perinatal, e está associada com alta morbidade precoce por anomalias congênitas, asfixia perinatal, circulação fetal persistente, hipotermia, hipoglicemia e policitemia, mesmo com os avanços na assistência neonatal. Mais em longo prazo, a principal preocupação com os neonatos sobreviventes é com o seu desenvolvimento neurológico, que depende do tempo, da duração e da gravidade do eventual dano cerebral causado pelo crescimento fetal insuficiente.¹⁵³ Além disso, estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre baixo peso ao nascimento e presença de fatores de risco cardiovasculares na vida adulta, tais como hipertensão arterial, níveis séricos elevados de triglicérides e baixas concentrações séricas de HDL colesterol, além de diabetes melito não insulina-dependente.^{12,169}

3.2 Alteração do volume de líquido amniótico

A estimativa do volume de LA tem baixa acurácia para a predição de RCF,⁴² mas é ferramenta valiosa tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico. Embora seja difícil estimar exatamente o volume de LA durante a gravidez, os avanços nos métodos ultrassonográficos associados ao uso rotineiro desse exame nas gestações de alto risco permitiram o desenvolvimento de várias técnicas para a avaliação desse volume. Dentre essas técnicas se destacam as técnicas semiquantitativas, como o índice de líquido amniótico (ILA)¹³⁰ ou a medida do maior bolsão de LA,⁴² que superaram as técnicas exclusivamente clínicas. O ILA, também conhecido como técnica dos quatro quadrantes, é processo de fácil realização e padronização e apresenta boa reprodutibilidade.¹³⁰ Por qualquer desses métodos, volume de LA aumentado em fetos com biometria inferior ao percentil 10 para a IG é sugestivo de aneuploidia ou infecção fetal,⁴⁹ enquanto volume de LA diminuído é compatível com insuficiência placentária, quando não há presença de anomalias do trato urinário ou de ruptura das membranas.⁴²

A diminuição do volume de LA para níveis inferiores a 300 mL a 400 mL ou ILA inferior ou igual a 5,0 cm determina quadro de oligoâmnio, cuja incidência é estimada entre 0,5% a 5,5% das gestações.¹³¹ ILA inferior a 3,0 cm caracteriza oligoâmnio grave.¹²¹ O mecanismo fisiopatológico de oligoâmnio associado com insuficiência placentária se refere à redução gradativa da produção de LA provocada por fenômenos adaptativos desencadeados por hipoxemia fetal crônica.¹³⁹ A hipoxemia decorrente de déficit nutritivo provoca resposta circulatória fetal, com centralização da circulação.²⁸ A diminuição gradativa do volume de LA torna o cordão umbilical suscetível a compressões e, em graus extremos de oligoidramnia, pode ser fator determinante de óbito fetal.¹³⁰

O acompanhamento evolutivo do volume de LA é um dos passos fundamentais para propedêutica adequada da vitalidade fetal, já que a presença de oligoâmnio é extremamente

importante, especialmente em gestações de alto risco, e já foi associada a eventos perinatais adversos.^{49,123} Entretanto, ainda há controvérsias quanto aos valores do ILA que seriam capazes de indicar gestações com necessidade de atuação mais agressiva e intervencionista, principalmente quando o diagnóstico é feito longe do termo.¹²¹

De qualquer forma, tanto o oligoâmnio (ILA inferior a 5,0 cm ou diâmetro vertical do maior bolsão inferior a 2,0 cm) quanto o polidrâmnio (ILA superior a 25,0 cm ou diâmetro vertical do maior bolsão superior a 8,0 cm), ainda que os critérios que os definem sejam controversos e sejam questionados quanto à sua aplicação na prática clínica,^{93,94} são condições frequentemente associadas a outras morbidades maternas ou fetais, como anomalias congênitas, diabetes melito, hipertensão, rotura prematura de membranas, pós-datismo e RCF.⁴⁰

3.3 Dopplervelocimetria fetal

O conhecimento da relação entre alterações no fenômeno de invasão trofoblástica e desenvolvimento de RCF e de hipertensão na gestação,^{33-35,142} levou à necessidade de se desenvolver um método não invasivo que permitisse a avaliação da circulação uteroplacentária, fetoplacentária e fetal. Assim, já em 1977, FitzGerald e Drumm⁵⁹ propuseram a aplicação da dopplervelocimetria, ao utilizarem o aparelho de ultrassom de onda pulsátil acoplado ao aparelho de Doppler para avaliar a circulação sanguínea nas artérias e veia umbilicais de fetos humanos em 20 gestações de 12 a 40 semanas. Nesse estudo, evidenciaram as diferenças entre os sonogramas, o que permitiu a distinção dos sinais de cada vaso. A partir de então, estudos de diversos e diferentes centros demonstraram a evidente associação entre valores anormais nesse exame e eventos perinatais adversos, o que resultou em sua inclusão definitiva nos protocolos propedêuticos em Obstetrícia, na década de 1990, devido à sua importância para o seguimento de gestações de alto risco. Tratava-se de nova perspectiva para a avaliação fetal.

A dopplervelocimetria é um método que mensura as velocidades de fluxo em vasos da circulação materna e fetal. Mudanças na frequência Doppler, de acordo com o ângulo de insonação, permitem a obtenção da velocidade do sangue em vasos específicos. Dessa forma, fornece informações sobre o fluxo uteroplacentário e sobre a resposta circulatória fetal a eventos fisiológicos e patológicos. Com o mapeamento colorido é possível retratar padrões bidimensionais de fluxo sobrepostos à imagem das estruturas anatômicas, o que permite a investigação de alterações hemodinâmicas na condição fetal.¹²² A presença e a direção do fluxo, o perfil da velocidade, o volume de fluxo e a resistência ao fluxo são informações relevantes que podem ser conhecidas com o estudo das velocidades de fluxo por Doppler.

A interpretação clínica das informações obtidas na análise das ondas de velocidade de fluxo varia de acordo com cada vaso específico.¹⁷¹

3.3.1 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU)

Os índices dopplervelocimétricos das artérias umbilicais (AU) têm sido amplamente utilizados na avaliação da resistência no território placentário. Dentre esses índices, os mais habitualmente utilizados incluem a relação sístole/diástole (A/B), que corresponde à razão entre o pico sistólico e a velocidade diastólica final; o índice de resistência (IR), que representa a divisão da diferença entre o pico sistólico e a velocidade diastólica final com o pico sistólico; e o índice de pulsatilidade (IP) que é a razão da diferença entre o pico sistólico e a velocidade diastólica final, com a velocidade média obtida pela análise do envelope da onda.¹²²

O desenvolvimento e o crescimento normal do feto são caracterizados por fluxo diastólico de elevada velocidade nas AU. Em fetos com crescimento restrito, esse fluxo diastólico reduz a ponto de estar ausente ou mesmo reverso. A diminuição progressiva do fluxo diastólico nas AU representa danos à vascularização dos vilos placentários, e o aumento na relação

A/B já está associado com obliteração das pequenas arteríolas musculares nos vilos terciários.⁶⁴ O desenvolvimento insuficiente desses vilos e da estrutura vascular fetoplacentária parece promover aumento na impedância, com prejuízo para a transferência de nutrientes e gases entre placenta e feto.⁸⁰ Em estudos com modelos experimentais, já foi observado que, quando a obliteração atinge cerca de 30% do território placentário, ocorre aumento da relação A/B da AU e, quando 60% a 70% da vascularização estão comprometidos, ocorre diástole zero ou fluxo reverso.¹¹³ A ausência de fluxo diastólico ou reverso na AU caracteriza quadro de insuficiência placentária grave que, na grande maioria dos casos, cursa com RCF. Nessas situações, é preconizada a avaliação diária da vitalidade fetal pelo elevado risco de comprometimento do conceito. O momento da resolução da gestação deve ponderar os riscos da prematuridade iatrogênica e do sofrimento fetal.

Complicações como a RCF e a pré-eclâmpsia por insuficiência placentária resultam em deficiência crônica de nutrição e oxigenação fetal. Com isso, há desaceleração do ritmo de crescimento do feto que, por consequência, reduz a movimentação e passa a fazer uso de mecanismos compensatórios pela centralização da sua circulação frente à hipóxia crônica. A elevação anormal dos índices dopplervelocimétricos da AU precede alterações na frequência cardíaca fetal (FCF) e no perfil biofísico fetal (PBF).¹⁷⁵ A relação A/B superior a 3,0 ou o índice de resistência (IR) inferior a 0,6 são informações úteis para a identificação de casos de maior risco após a 28ª semana de gravidez. Ainda, os achados na AU podem ser comparados a curvas de normalidade, e são considerados anormais os valores que se encontram acima do percentil 95 para a IG em que é realizado o exame.⁷

Diástole zero ou reversa na artéria umbilical ocorre em 2% das gestações de alto risco e em 0,3% das gestações em geral, e frequentemente é apenas transitória, ocorrendo melhora do fluxo diastólico com o tempo. Especialmente nas gestações longe do termo, podem decorrer dias ou mesmo semanas até que surjam evidências adicionais de comprometimento do estado

de oxigenação do feto, quando se deve considerar ainda manejo expectante. A interrupção imediata da gestação é recomendada nos casos de diástole zero ou reversa após a 34ª semana gestacional.^{90,186}

Em casos de RCF, a diástole zero ou reversa da AU está associada com hipóxia fetal,¹¹⁵ e com maior morbidade e mortalidade perinatal.¹⁷⁹ Em estudo com 170 casos de diástole zero ou reversa, sem anomalias fetais, foi observada mortalidade fetal de 13,7% e mortalidade neonatal de 22,1%. A mortalidade de RN com peso inferior a 1.000 g foi de 74,7% e, quando a IG era inferior a 31 semanas, de 66,3%. Análise multivariada demonstrou que o peso do RN foi o melhor preditor de óbito perinatal,¹⁷⁹ o que já havia sido observado em outros estudos.⁷⁸

Há fatores que podem alterar as análises pelo Doppler, como a IG, a FCF (pois as alterações nos índices não são significativas com FCF entre 120 bpm e 160 bpm¹⁸⁰), os movimentos respiratórios fetais, os movimentos fetais e o local de onde se obtém a amostra, ou seja, os índices dopplervelocimétricos da AU são menores nas proximidades da inserção do cordão na placenta, quando comparados ao cordão próximo à inserção abdominal.¹⁵⁶

As anormalidades na dopplervelocimetria das AU auxiliam a distinguir a RCF verdadeira, caracterizada por achados anormais na AU, dos casos em que o feto é constitucionalmente pequeno, os quais apresentam valores dopplervelocimétricos normais. Embora não existam estudos randomizados que demonstrem a melhor forma de avaliação fetal, a dopplervelocimetria se destaca por possibilitar acesso à hemodinâmica fetal nas diversas fases de resposta à hipóxia, o que otimiza essas gestações.^{109,148}

3.3.2 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM)

A facilidade técnica na insonação da artéria cerebral média (ACM) consagrou seu uso na prática obstétrica para a avaliação dopplervelocimétrica da circulação cerebral fetal.

Como resposta à hipóxia fetal, a normoxia fetal é mantida por processo de centralização da circulação, enquanto as biofísicas permanecem preservadas.^{118,119} Quando o quadro é mais grave, haverá alterações nas atividades biofísicas do feto, o que leva à anóxia, acidose e sofrimento fetal. IP da ACM reduzido é sinal de centralização na hipoxemia crônica, mas ainda não foi evidenciada qualquer associação com a gasometria de cordão ao nascimento, o que indica que o mecanismo compensatório é eficiente para a manutenção da oxigenação cerebral por longo tempo.⁵⁰ Enquanto alguns autores relataram perda da centralização antes do óbito fetal,^{103,119} outros não conseguiram observar esse evento.⁵⁸ Além disso, fetos com restrição de crescimento podem apresentar diferentes padrões do IP da ACM, o que impede que esse comportamento seja generalizado.¹¹⁸ Portanto, parece ainda controverso o uso isolado do IP da ACM na avaliação da centralização em fetos com RCF.

Como há certa variabilidade nas velocidades de fluxo da ACM, recomenda-se que se avaliem pelo menos três medidas em três conjuntos de ondas na ausência de movimentos corpóreos ou respiratórios fetais. Uma estratégia indicada para a avaliação da circulação cerebral fetal é acessar os vasos em diferentes ocasiões durante o exame, em intervalos de cinco a 10 minutos, com a inclusão de pelo menos 10 a 15 ondas em cada análise, e, caso exista variação nos valores, a conclusão do exame deve ser fundamentada na média dos dados obtidos.⁹⁹

A dopplervelocimetria da ACM tem sido fundamental para o diagnóstico de anemia fetal, pela avaliação do pico de velocidade sistólica máxima.¹¹⁶ Nesse caso, a amostra é obtida na região proximal da ACM, logo após a sua origem na artéria carótida interna, e o ângulo de insonação deve ser o menor possível, próximo a zero. A correção do ângulo com o próprio aparelho de ultrassonografia pode ser aplicada para ângulos com diferença inferior a 30°, observando-se que a correção inadequada do ângulo aumenta a variabilidade interobservador.^{145,164} Mesmo com todos os cuidados, observa-se taxa de erros de 5% e 10% na investigação da anemia fetal.

Em casos de RCF, a velocidade máxima (Vmax) elevada parece ser melhor parâmetro do que o IP para predição de mortalidade perinatal. Na avaliação longitudinal desses índices, a Vmax parece ser mais consistente, pois os seus valores aumentam conforme progride a IG, com discreta tendência à diminuição no período que antecede o parto ou o óbito fetal, ainda que, a despeito dessa tendência à diminuição, os valores da Vmax continuem acima do limite superior da referência.¹⁰¹

Geralmente, nas últimas semanas de gestação, observa-se aumento da velocidade diastólica nas artérias cerebrais, sem que isso represente sinal de comprometimento da oxigenação fetal ou centralização da circulação. Em fetos com resultados normais na dopplervelocimetria da AU, a avaliação da circulação cerebral não demonstra associação com resultados perinatais adversos, o que indica a pouca utilidade do método em discriminar casos patológicos.¹²⁰ Com isso, alterações na circulação cerebral devem ser consideradas apenas quando persistentes e interpretadas de acordo com a tendência de evolução do caso em avaliação.

3.3.3 Dopplervelocimetria do ducto venoso (DV)

Pelo ducto venoso (DV), a veia umbilical se comunica com a veia cava inferior, o que possibilita que o sangue proveniente do território placentário chegue ao átrio direito do feto, transpasse o forame oval e atinja órgãos nobres do feto, como o cérebro e o coração. É assim que o sangue com maior saturação de O₂ é transportado diretamente para o coração fetal.⁸¹

A avaliação dopplervelocimétrica do fluxo no DV é realizada no plano transversal ou longitudinal do abdome superior fetal. Na análise qualitativa do sonograma do DV, as anormalidades são caracterizadas por fluxo diastólico na contração atrial ou por onda 'a' reversa.¹⁹ A avaliação semiquantitativa reflete a função cardíaca fetal, e consiste na razão da diferença entre o pico de velocidade sistólica e a velocidade na contração atrial com a média da veloci-

dade máxima da onda.^{54,95}

Redução da contratilidade cardíaca, aumento acentuado da pós-carga e arritmias podem causar alterações dopplervelocimétricas do DV, alterações essas que podem ser encontradas em fetos de gestações com insuficiência placentária, na síndrome de transfusão feto-fetal, em fetos hidróticos ou com arritmias.⁵⁴ Nos casos de insuficiência placentária, principalmente quando há manifestação precoce de RCF, a dopplervelocimetria do DV pode revelar aumento significativo do fluxo para esse vaso, com dilatação do diâmetro do seu istmo, o que favorece o aporte de sangue proveniente da veia umbilical para o coração e cérebro.²⁶ No fenômeno de centralização da circulação, o aumento do fluxo para o DV é de 30% a 65%.⁹¹

Alterações dopplervelocimétricas do DV estão relacionados com acidose ao nascimento, que reflete o déficit respiratório placentário crônico, e com consequente metabolismo anaeróbio fetal, e são os únicos parâmetros significativos relacionados a baixos índices de Apgar e óbito.¹⁶ Em fetos centralizados, alterações do IP do DV já foram mais correlacionadas com necessidade de UTI neonatal e com óbito neonatal do que alterações nas AU.⁴

Em casos de RCF em gestações com menos de 32 semanas, a taxa de mortalidade neonatal é significativamente maior quando a resolução da gestação é realizada nas fases de descompensação da circulação fetal, ou quando o DV apresenta onda 'a' ausente ou reversa. Entre os RN que apresentam DV com onda 'a' com fluxo positivo antes do nascimento, a taxa de sobrevivência sem sequelas é maior.¹⁶ Por fim, disfunção do miocárdio fetal pode ser indicada por níveis elevados da troponina T cardíaca fetal no nascimento associados com aumento do IP do DV.¹¹⁷

O fluxo do DV desempenha papel importante na hemodinâmica fetal como parâmetro para a avaliação da função diastólica.⁶⁸ Alterações na complacência e/ou no relaxamento ventricular aumentam a pressão diastólica final ventricular, levando a fluxo retrógrado durante a contração atrial na veia cava inferior, o que resulta em redução ou mesmo perda do fluxo no

DV durante a contração atrial, com aumento da resistência ao fluxo no DV e aumento do seu IP.⁸¹ Muitos investigadores consideram que padrões de anormalidade no fluxo do DV são marcadores bastante sensíveis de sofrimento fetal, particularmente na condição de crescimento intrauterino restrito por disfunção placentária.⁹²

O estágio de disfunção miocárdica ocorre com a progressão dos padrões de fluxo anormal nas veias precordiais, quando se observa correlação entre o IP do DV e a gravidade da acidemia.¹⁶⁷ Em estudo com 23 fetos com RCF entre 24-37 semanas, Hecher et al.⁶⁹ observaram correlação entre os valores dopplervelocimétricos da ACM, do DV e da aorta torácica com o valor de pO₂ e pH obtidos de sangue de veia umbilical pela cordocentese.

Baschat et al.²⁰ avaliaram 122 fetos com insuficiência placentária no intuito de comparar a eficácia das veias precordiais (veia cava inferior, DV e veia umbilical) na predição de acidemia ao nascimento, e observaram que todos os parâmetros estudados foram eficazes, embora a maior acurácia (84%) tenha sido observada com o uso combinado dos métodos. Em estudo caso-controle, Hung et al.⁷⁶ relataram que a avaliação combinada do IP AU com o IP DV apresenta melhor acurácia na predição de acidemia, com sensibilidade e especificidade de 79%.

Por sua vez, Bilardo et al.³¹ observaram, em 70 gestantes com diagnóstico de insuficiência placentária, que em idades gestacionais inferiores a 30 semanas, o DV é preditor de evento neonatal adverso, representado por óbito fetal ou neonatal, displasia broncopulmonar e/ou hemorragia intracraniana. Segundo esses autores, a elevação do IPV DV acima de dois desvios-padrão aumenta a chance de prognóstico desfavorável em três vezes, enquanto a elevação de três desvios-padrão aumenta o risco em 11 vezes.

Carvalho et al.³⁹ observaram em estudo com gestações complicadas com DZ/DR que o Doppler do DV é bom preditor de acidemia ao nascimento (pH < 7,20), e que o melhor ponto de corte é o IPV > 0,76). Também Francisco et al.⁶¹ observaram que nos fetos com insuficiên-

cia placentária grave o IP AU e o IP DV se correlacionaram ao pH de nascimento, e que o IP DV foi a única variável independente preditora de acidemia ao nascimento, avaliada em diferentes níveis de corte de pH ($<7,05$ a $7,20$).

Turan et al.¹⁶⁸ estudaram 56 gestantes com insuficiência placentária, no intuito de comparar a eficácia da variação de curto prazo, o PBF e achados dopplervelocimétricos de AU, ACM e DV na predição de acidemia, e observaram que, de todos esses parâmetros avaliados, apenas o DV apresentou correlação significativa e negativa com o pH ($p<0,02$). Também observaram que a presença de pulsação na veia umbilical representa risco aumentado para acidemia, com razão de chance de 45,0 (IC 95%, 4,98 - 406,54).

Maeda et al.⁹² estudaram 49 gestantes complicadas com insuficiência placentária, com idade gestacional entre 26 e 34 semanas, que foram avaliadas pelo Doppler de AU, ACM e DV; o sangue de cordão umbilical no parto foi analisado pela CTG para detectar acidemia ao nascimento ($pH < 7,20$) e lesão miocárdica fetal (Troponina T cardíaca $\geq 0,09$). Concluíram que, em gestações com insuficiência placentária detectada antes da 34ª semana, o IP DV e a FCF basal analisada pela CTG são preditores independentes de acidemia ao nascimento, e que o valor da STV avaliada pela CTG é a variável que melhor prediz lesão miocárdica fetal.

Anormalidades decorrentes de insuficiência placentária incluem aumento dos índices do DV cerca de cinco a oito dias antes da deterioração maior (onda 'a' ausente ou reversa).¹⁶⁷ A conduta expectante em casos de insuficiência placentária grave só é possível mediante vigilância estrita da vitalidade fetal, com base nos resultados do IP do DV (que indicam comprometimento cardíaco fetal), e dos parâmetros biofísicos fetais que se alteram frente à acidemia fetal. Trata-se de vigilância complexa, pois as manifestações cardiovasculares e comportamentais da deterioração da condição fetal nos casos de RCF podem ocorrer de forma independente e resultar em achados discordantes da dopplervelocimetria em relação ao PBF.¹⁹

3.3.4 Dopplervelocimetria das artérias renais

As alterações hemodinâmicas renais em fetos com RCF são foco de interesse de diversos estudiosos. Vyas et al.¹⁷⁴ avaliaram o fluxo na artéria renal (AR) em 114 fetos AIG e 17 fetos com RCF. Os autores observaram IP significativamente mais altos nos fetos com RCF, indicando aumento de resistência nas AR desses fetos. Também revelaram correlação direta entre déficit em oxigênio avaliado por cordocentese e aumento no IP das artérias renais.

Arbeille et al.⁶ avaliaram a circulação fetal em 90 gestantes que apresentaram pré-eclâmpsia, e observaram fluxo arterial renal significativamente alterado nos casos de RCF severa (inferior ao percentil 5), mas não nos casos de RCF mais leve (entre os percentis > 5 e 10). Os mesmos autores levantaram a possibilidade de a hipóxia grave ser responsável por hipofluxo renal e insuficiência renal.⁵

Mari et al.¹⁰⁰ acompanharam gestações com fetos AIG (57) e com RCF (nove), avaliaram as AR por meio de Doppler e verificaram que os índices de resistência e pulsatilidade dessas artérias estavam aumentados nos fetos com RCF.

Yoshimura et al.¹⁸¹ avaliaram Dopplers das AU, ACM e AR em fetos AIG e com RCF e encontraram correlação negativa entre o IP das AR e a quantidade de LA. Nas gestações com oligoâmnio, o IP da AR se encontrava significativamente mais baixo nos fetos AIG do que naqueles com RCF. Em 38 gestações com mais de 38 semanas, Selam et al.¹⁵³ verificaram que, naquelas em que havia oligoâmnio, o IP das AR estava significativamente aumentado, enquanto o IP da ACM estava diminuído. Em 87 fetos com RCF, Surányi et al.¹⁵⁹ verificaram que, em fetos cujo parênquima renal se apresentava hiperecogênico, o IR das AR estava significativamente mais alto. Stigter et al.¹⁵⁷ avaliaram o Doppler das AU, da ACM e das AR em 16 fetos com RCF, e encontraram correlação do pico sistólico das AR com peso e pH venoso ao nascimento.

Iura et al.⁷⁷ avaliaram os valores hemodinâmicos da AR e da aorta descendente em fetos normais e compararam esses valores com aqueles de fetos com doença renal, no sentido de verificar a utilidade da análise hemodinâmica para o diagnóstico de doença renal fetal. A Vmax da AR e da aorta descendente foi mensurada cinco vezes, entre a 20ª e a 40ª semana de gestação, a partir dos exames com Doppler colorido, em 46 fetos normais e em 15 fetos com doença renal (seis casos de rins policísticos e nove casos de hidronefrose). A Vmax tanto da aorta descendente quanto, especialmente, da AR foi correlacionada com a função renal fetal nos fetos com doença renal. Os autores sugeriram que desvios-padrão da média da Vmax de menos 1,5 poderiam ser utilizados como o limite inferior da normalidade para predizer doença renal fetal, o que seria uma forma indireta de avaliação da função renal.

Em síntese, diversos estudos já evidenciaram que fetos com RCF apresentam alterações dopplervelocimétricas das AR, o que pode levar a hipofluxo renal e, assim, à insuficiência renal.

3.4 Centralização da circulação fetal

A redistribuição hemodinâmica do fluxo sanguíneo com perfusão preferencial para cérebro, coração e glândulas adrenais, em detrimento de pulmões, rins, baço e esqueleto, foi inicialmente observada em estudos experimentais com fetos de ovelhas,¹²⁹ e posteriormente evidenciada por dopplervelocimetria em fetos humanos.¹⁷⁶ Assim, o diagnóstico de centralização fetal é realizado pela dopplervelocimetria, utilizando relações entre a artéria umbilical e a artéria cerebral média em relação aos índices de pulsatilidade e aos índices de resistência, ou a relações S/D. Modificações homodinâmicas nessas artérias indicam ação do mecanismo de preservação cerebral.^{91,181} A inversão da relação artéria umbilical / artéria cerebral média determina, de modo geral, o diagnóstico de centralização fetal, que é concluído quando essa

relação é maior que um.⁹¹ A presença de DZ ou DR na artéria umbilical determina centralização de maior gravidade.¹⁷²

A instalação de vasoconstrição periférica intensa é seguida pelo aumento da resistência desse território, pelo aumento consequente da pressão diastólica final no ventrículo direito, e por estase da circulação de retorno às câmaras cardíacas. Alterações dopplervelocimétricas constatadas nas artérias umbilicais geralmente são seguidas de aumento do índice de pulsatilidade da aorta torácica descendente, redução do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média (evidenciando vasodilatação), e aumento do índice de pulsatilidade do ducto venoso (indicando diminuição do fluxo sanguíneo).⁹¹ Nos casos graves, o sonograma pode revelar fluxo reverso do ducto venoso durante a contração atrial e presença de pulsações na veia umbilical.¹⁸¹

Ainda não existe qualquer intervenção terapêutica que possa reverter o quadro de insuficiência placentária e das suas consequências para o feto, razão pela qual a interrupção da gestação nos casos em que a sobrevivência extrauterina é possível deve ser considerada para fetos com prognóstico reservado. Por outro lado, a antecipação inadequada do parto pode ter efeitos dramáticos em gestações prematuras, e mesmo ocasionar nascimentos prematuros desnecessários.¹⁸¹

Além da prematuridade e das taxas importantes de morbidade e mortalidade perinatais, alguns pesquisadores têm relatado repercussões da centralização fetal sobre a saúde do feto em fases posteriores da vida, como alterações no desenvolvimento cognitivo e emocional e maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas na infância e na adolescência,¹⁴⁹ mas ainda não há consenso sobre quais alterações hemodinâmicas seriam de fato suportadas pelo feto.⁹¹

Por essa razão, os estudos sobre a evolução das alterações hemodinâmicas fetais são extremamente úteis, de modo que os parâmetros dopplervelocimétricos que fundamentam essa decisão sejam os mais acurados possíveis.

3.5 Consequências da restrição de crescimento sobre os rins do feto

Além das investigações que enfatizaram o fluxo renal em fetos com RCF, outros estudos se preocuparam com a avaliação da função renal, especialmente em modelos animais de RCF, nos quais se realiza ligadura das artérias uterinas para provocar a RCF. Nesses estudos foi possível demonstrar que:

- os fetos apresentaram diminuição no número de néfrons e, após o nascimento, hipertrofia renal compensatória,^{22,23}
- em seguimento de longo termo, ratos com RCF apresentaram redução nefrônica na vida adulta,^{150,151}
- os ratos com RCF apresentaram tendência à hipertensão na infância e na vida adulta.^{36,177}

Estudos com modelos experimentais em ovelhas evidenciaram que os rins de fetos com RCF nascidos a termo apresentaram, além de diminuição no número de néfrons, também estrutura nefrônica mais imatura do que fetos AIG.^{108,185}

Matsuoka et al.¹⁰⁵ não encontraram diferenças na pressão arterial, nos valores da atividade de renina plasmática e no tamanho renal ao compararem RN de termo sem patologias com e sem RCF. Todavia, uma vez que a RCF foi definida como peso abaixo do percentil 10, é possível que crianças sem alterações tenham sido incluídas no grupo de RN com RCF, o que pode ter interferido nos resultados encontrados.

As consequências renais possivelmente decorrentes de RCF em humanos vêm sendo amplamente discutidas. Hodgkin et al.⁷² relataram seis casos de glomeruloesclerose focal segmentar, cujos pacientes haviam nascido com baixo peso (entre 450 e 1.450 gramas), sugerindo que essa patologia possa ser uma das possíveis causas para lesões renais na vida adulta.

3.6 Avaliação por USG3D de parâmetros renais em fetos com RCF

A acurácia e a precisão da USG3D para estimar o volume de órgãos abdominais foi avaliada por Gilja et al.⁶⁵ em modelos suínos. Com um *scanner* de setor mecânico acoplado a um motor, imagens do estômago e dos rins dos suínos foram gravadas passo a passo. O transdutor foi inclinado em 88 graus, rendendo 81 imagens, e a estimativa de volume foi realizada digitalmente, após contorno manual, e os órgãos foram reconstruídos em três dimensões. A USG3D mostrou boa correlação ($r = 0,998$) entre o volume estimado e o encontrado. Com o uso de uma sonda de 3,25 MHz, os volumes estimados do estômago e dos rins demonstraram limites de concordância de 0,88-1,15 e 1,01-1,13, respectivamente. Assim, os volumes estimados corresponderam aos volumes verdadeiros em 95% dos exames, o que conferiu a esse sistema de USG3D alta exatidão e precisão para a estimativa de volume de órgãos abdominais.

Com relação ao rim fetal, ele não pode ser estabelecido no útero materno, e o volume renal medido por ultrassonografia é um substituto válido.¹⁰⁵ Em estudo *in vitro*, Barker et al.¹³ buscaram determinar a precisão e a reprodutibilidade da ressonância magnética (RM) e da USG na avaliação do comprimento e do volume renal. Imagens de RM e de USG de 20 rins de cadáveres de porcos foram avaliadas duas vezes por dois observadores. Os volumes renais foram calculados a partir das imagens de RM e da USG, utilizando a fórmula elipsoide, e os resultados indicaram que, em ambos os exames, o volume renal foi subestimado em média de 24%.

Já foi demonstrado por diferentes autores que a USG3D é mais precisa do que a USG2D na avaliação de órgãos fetais,^{86,87,134} na avaliação de distâncias e volumes de órgãos em forma regular ou irregular,^{140,141} e na determinação do volume do rim fetal.¹⁴¹

Konje et al.⁸³ avaliaram 87 fetos únicos, com IG entre 22 e 38 semanas, no sentido de identificar mudanças na morfometria renal durante a gestação tanto nos AIG quanto nos PIG, e de verificar a relação entre a morfometria renal e a renina ativa do plasma da veia umbilical

colhido no momento do parto. Houve crescimento renal fetal mais lento nos fetos PIG em relação aos AIG. O crescimento renal máximo ocorreu no período entre 26 e 34 semanas de gestação. Os níveis de renina plasmática ativa da veia umbilical foram maiores em fetos PIG. Por fim, sugeriram que crescimento renal fetal lento associado a altas concentrações de renina em fetos PIG pode acarretar patologia renovascular irreversível que levaria à hipertensão na vida adulta.

Hsieh et al.⁷⁵ utilizaram a USG3D para medir o volume renal fetal e usar esses dados para estabelecer a constante precisa e a fórmula para a avaliação do volume renal fetal com a USG2D. Para tanto, avaliaram 112 fetos de gestações únicas com IG entre 15 e 40 semanas. Três diâmetros de ambos os rins fetais (ântero-posterior, transversal e longitudinal) foram medidos para o cálculo da constante da fórmula do volume renal fetal. Curvas de regressão linear foram criadas para cada rim fetal a partir do volume renal, dos três diâmetros e da constante. A fórmula do volume renal fetal foi estabelecida como: volume renal fetal = constante (R) x maior diâmetro ântero-posterior (x) x maior diâmetro transversal (y) x maior diâmetro longitudinal (z). Todas essas medidas se mostraram diferentes para o rim esquerdo e o rim direito, mas essas diferenças não foram significativas. A fórmula do volume renal fetal possibilita medições precisas de volume de renal fetal pela USG2D.

Em estudo prospectivo transversal, Chang et al.⁴⁵ avaliaram o volume renal fetal, considerando-o um dos parâmetros importantes para o crescimento fetal. Utilizaram ultrassonografia tridimensional (USG3D), pelo método multiplanar, para avaliar a capacidade de o volume renal fetal predizer a RCF, em 221 fetos sem RCF e 28 fetos com RCF. O volume renal fetal se mostrou eficaz para diferenciar os fetos com e sem RCF. O melhor valor preditivo para RCF se situou no percentil 10 do volume renal fetal, e ao adotarem esse percentil como valor de corte, o volume renal fetal mostrou sensibilidade de 96,4%, especificidade de 95,9%, valor preditivo positivo de 75,0%, valor preditivo negativo de 99,5% e precisão de 96,0% para predizer RCF.

Em estudo de coorte prospectivo, Drougia et al.⁵⁶ avaliaram o tamanho dos rins de crianças de 0 a 2 anos de idade, distribuídas em três grupos, de acordo com as condições de nascimento: 1) PIG nascidos de termo, 2) PIG nascidos prematuramente (por diferentes causas), e 3) AIG nascidos de termo. Verificaram que o crescimento renal de crianças nascidas PIG de termo foi semelhante ao das crianças nascidas AIG, com “catch up” de crescimento compensatório; já a curva de crescimento renal de crianças PIG nascidas prematuramente foi inferior ao esperado, sem compensação pós-natal.

Até o momento, parece que não há estudos publicados que tenham avaliado a correlação de alterações hemodinâmicas nas artérias renais com a função renal pós-natal. Além disso, novas técnicas de USG3D possibilitam a mensuração de índices de vascularização e fluxo nos diferentes órgãos, e estudos com o uso dessas novas técnicas certamente virão a contribuir na avaliação final do fluxo no parênquima renal.

3.6.1 Método multiplanar

O método multiplanar de aquisição de imagem ultrassonográfica tridimensional, conforme Yoshisaki,¹⁸² consiste na fixação de um eixo longitudinal (eixo z) da estrutura a ser avaliada sobre o plano xy. Simultaneamente, ocorre deslocamento do cursor do aparelho ao longo do eixo z, plano a plano, demarcando novas áreas. A distância do deslocamento do cursor varia de 1 mm a 3 mm, definida pelo operador. Após o delineamento da superfície da estrutura a ser avaliada, o aparelho realiza a somatória das áreas calculadas, fornecendo o volume.

Yu et al.¹⁸⁴ realizaram estudo prospectivo e transversal, em 152 fetos de gestações normais, com IG entre 20 e 40 semanas. A USG3D foi utilizada para medir o volume renal fetal. O método de varredura foi semelhante, mas com algumas modificações a métodos previamente utilizados.^{43,44,47,48} Os rins do feto foram digitalizados com modo de velocidade normal, que

varreu 60° automaticamente a quatro segundos. O plano mais longo do eixo do rim fetal (o eixo z) foi fixado sobre o plano xy (painel superior esquerdo da Figura 1). A área renal foi medida em fatias de 1 mm de distância ao longo do eixo z do rim. À medida que o cursor se moveu para a frente ao longo do eixo z do rim, o computador integrou e calculou o volume do rim fetal automaticamente (painel superior direito da Figura 1). Dessa maneira, foram estabelecidas as curvas de volume renal de ambos os rins por IG (Figura 2), e os dados dos volumes renais fetais avaliados pela USG3D podem servir de referência para a avaliação do o crescimento renal fetal.

Figura 1. Medição passo a passo do volume renal fetal pela USG3D. O eixo longitudinal (z) é fixado sobre o plano xy (painel superior esquerdo) e o cursor é movido da margem esquerda para a direita. A área da seção transversal é mostrada no plano yz (painel superior direito) e é fechada com pontos. A área fechada é calculada automaticamente pela USG3D. A integração do volume renal fetal também é calculada automaticamente, quando o cursor é movido para frente e a área é fechada. (Adaptado de Yu et al.¹⁸⁴).

Figura 2. Diagrama de dispersão do volume dos rins fetais direito (A) e esquerdo (B). (Adaptado de Yu et al.¹⁸⁴).

3.6.2 Método VOCAL

A aquisição da imagem tridimensional pelo método VOCAL consiste na rotação da imagem da estrutura analisada em 180° a partir da fixação do eixo central. Após a obtenção da imagem, a delineação da estrutura de interesse pode ser realizada automaticamente ou manualmente. Assim, para cada plano delineado, o aparelho calcula a área correspondente e, ao final do processo rotacional, o programa calcula automaticamente o volume e reconstrói a estrutura tridimensionalmente. A determinação do ângulo de rotação pode ser 12°, 18° e 30°, que resultam, respectivamente, em 15, 10 e 6 planos a serem delineados.

Tedesco et al.^{162,163} realizaram estudo prospectivo longitudinal envolvendo 57 gestantes saudáveis examinadas entre 24 e 34 semanas de IG, para estabelecer valores de referência para o volume renal fetal pela USG3D com método VOCAL. Cada rim fetal foi avaliado separadamente, utilizando o método VOCAL com um ângulo de rotação de 30°. Para cada IG, foram obtidas as seguintes medidas para os rins direito e esquerdo: média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, e os percentis 5, 10, 25, 50, 75 e 90. Foram, então, construídos

modelos de regressão polinomial para avaliar a relação entre o volume renal e a IG, corrigida pelo coeficiente de determinação (R). O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar a concordância entre os volumes renais direito e esquerdo. Houve forte correlação entre o volume renal direito e esquerdo com a IG ($R(2) = 0,975$ e $0,970$, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre os volumes renais direito e esquerdo. Foram, assim, gerados valores de referência do volume renal fetal pela US3D com o VOCAL.

Em estudo prospectivo transversal, Yoshisaki¹⁸² avaliou 213 gestantes sem patologias, com fetos únicos normais, com IG entre 20 semanas completas a 39 semanas e 6 dias. Para essa avaliação, os autores utilizaram a USG3D pelo método VOCAL, acoplado a equipamento de Power Doppler, com a finalidade de observar o volume e os índices de vascularização renal fetal, de acordo com a IG e, assim, estabelecer curvas com valores de referência. Foram calculados o volume e os índices de vascularização dos rins fetais, construindo-se curvas de normalidade. Em 211 casos, analisou-se o rim direito; em 209, o rim esquerdo; e em 204, os índices de vascularização. Os resultados foram ilustrados em diagramas de dispersão com respectivos intervalos de normalidade nos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95, e foi criada uma tabela com as equações para estimar as medidas dos volumes renais e dos índices de vascularização por modelos de regressão.

As medidas dos volumes renais variaram de forma exponencial ao longo da IG, de acordo com os valores de referência propostos e as medidas dos índices de vascularização renais fetais. O índice de fluxo também variou de forma exponencial ao longo da idade gestacional, de acordo com os valores de referência apresentados. Com o aumento da IG, há aumento das medidas avaliadas. Para todas as medidas parece haver aumento da sua variabilidade com o aumento da IG, ou seja, quanto maior a IG maior é a possibilidade de variação dos valores medidos.

Sabe-se, portanto, que fetos com RCF podem apresentar insuficiência renal pós-natal, e que já estão bem definidos valores de referência para o volume e os índices de vascularização dos rins desses fetos mensurados com USG3D, pelo método VOCAL acoplado ao Power Doppler. Também já se sabe que tanto o volume como os índices de vascularização estão correlacionados com a IG. Neste estudo, então, espera-se contribuir com informações que elucidem se a vascularização renal sofre alterações em função da diminuição do fluxo renal e se há correlação do volume renal e dos índices de vascularização e com os dados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais, da artéria cerebral média, e do ducto venoso.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo transversal devidamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP (Anexo A) foi realizado entre o período de dezembro de 2010 e dezembro de 2012, envolvendo 81 pacientes com IG de 23 a 37 semanas.

4.2 Pacientes

Foram incluídas no estudo gestantes recrutadas na Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC/FMUSP que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- gestação única;
- feto vivo;
- idade gestacional inferior ou igual 37 semanas;
- feto com RCF (peso fetal abaixo do percentil 10 da curva de crescimento pela IG);
- ultrassom morfológico normal;
- ausência de diagnóstico pré-natal de infecção fetal;
- ausência de corticoterapia antes da primeira avaliação ultrassonográfica.

Foram excluídas as gestantes em cujo feto foram detectadas anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas durante o seguimento ou diagnóstico pós-natal de infecção. Também foram excluídas as pacientes em que houve impossibilidade técnica de avaliação dos rins fetais ou da realização da dopplervelocimetria, e aquelas que desistiram de participar do estudo ao longo do seguimento.

Todas as gestantes assim recrutadas participaram voluntariamente do estudo, após terem sido informadas sobre os propósitos e procedimentos da pesquisa e terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Foi realizado seguimento longitudinal das pacientes como parte de um projeto maior. Para este estudo, porém, consideramos a última avaliação antes do parto e antes da realização da corticoterapia antenatal, pois representa o período de maiores alteração em decorrência da RCF.

4.3 Métodos

4.3.1 Anamnese

Inicialmente, procedeu-se à investigação da história obstétrica atual e pregressa, em que se registraram as características maternas (idade e patologias) e gestacionais (número de gestações anteriores, número de abortos e paridade,).

4.3.1.1 Confirmação da idade gestacional

A IG foi calculada pela data da última menstruação, quando essa data estava de acordo em até cinco dias com o exame ultrassonográfico realizado no primeiro trimestre, ou em até dez dias com o exame realizado no segundo trimestre. Nos casos em que a idade gestacional calculada pela data da última menstruação era discordante com o exame ultrassonográfico, foi definida pelo exame realizado no primeiro trimestre ou por dois exames consecutivos e concordantes realizados no segundo trimestre.

4.3.2 Execução dos exames ultrassonográficos

Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho de ultrassom Voluson 730 Expert (General-Eletric, Áustria), com transdutor convexo 3D/4D, instalado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela mesma operadora, a autora deste estudo. A maior parte das pacientes foi avaliada uma única vez, e algumas pacientes foram avaliadas mais de uma vez, caso em que se consideraram os dados do último exame.

4.3.2.1 Técnica

Todas as gestantes foram colocadas em decúbito dorsal, em posição semissentada, em ângulo de 15° e 30° entre a paciente e a mesa de exame, evitando-se, desse modo, a hipotensão materna ocasionada pela compressão uterina da veia cava inferior.¹³⁰ As frequências cardíacas materna e fetal sempre se mantiveram dentro dos limites de normalidade (respectivamente, entre 60 e 90 bpm e entre 120 e 160 bpm). A ausência de movimentação corpórea e de respiratória fetal foi verificada com o auxílio das imagens ultrassonográficas em tempo real, assegurando a obtenção de sonograma adequado. Iniciou-se o exame com ultrassonografia bidimensional (2D), usando transdutor convexo bidimensional de 3,5 MHz.

4.3.2.1.1 Biometria fetal

A biometria fetal constituiu na obtenção das seguintes medidas expressas em milímetros:

- Diâmetro biparietal (DBP);
- Circunferência cefálica (CC);
- Circunferência abdominal (CA);
- Medida do fêmur (F).

Para a medida do DBP, o polo cefálico foi visibilizado em corte axial transversal. Os

pontos de reparo intracranianos incluíram a foice do cérebro (anterior e posterior), a cavidade do septo pelúcido, os núcleos talâmicos e os ventrículos laterais. O DBP foi medido a partir da superfície externa da tábua do crânio mais próxima ao transdutor até a margem interna das tábuas craniana oposta (Figura 3).

Figura 3. Imagem ultrassonográfica da medida do diâmetro biparietal (DBP) e da circunferência cefálica (CC).

A medida da CC fetal foi feita a partir da mesma imagem axial usada para medir o DBP, e para o seu cálculo foi utilizada a fórmula: $CC = (D1 + D2)'1,57$, onde D1 corresponde ao menor eixo da cabeça fetal medido a partir das superfícies externas das tábuas cranianas, e D2 corresponde ao maior eixo da cabeça fetal (diâmetro occipitofrontal [DOF]), medido da mesma forma que D1. A medida da CA fetal foi obtida a partir de imagem axial transversa do abdome fetal no nível do fígado, na porção mais arredondada possível (Figura 4). Os pontos de reparo intra-abdominais incluíram a porção umbilical da veia porta esquerda e o estômago fetal. Foi obtido o diâmetro transverso do abdome (D1) e o diâmetro ântero-posterior (D2) e, então, convertidos em elipse, utilizando a fórmula do cálculo do perímetro de um círculo, a saber: $CA = (D1 + D2)'1,57$.

Figura 4. Imagem ultrassonográfica da medida da circunferência abdominal (CA).

Para a realização da medida do F (Figura 5), o transdutor foi alinhado ao longo do eixo longitudinal do osso, preferencialmente paralelo ao osso, medindo-se a porção ossificada da diáfise.⁶⁷

Figura 5. Imagem ultrassonográfica da medida do fêmur (F).

4.3.2.1.2 Estimativa do peso fetal

O peso fetal foi estimado com o emprego da fórmula de Hadlock et al.⁶⁷: $[\text{Log}_{10}(\text{PE}) = 1,3596 + (0,00061 \times \text{DBP} \times \text{CA}) + (0,424 \times \text{CA}) + (1,74 \times \text{CF}) + (0,0064 \times \text{CC}) - (0,00386 \times \text{CA} \times \text{CF})]$, que considera os quatro parâmetros DBP, CC, CA e F (Figura 6).

13.11.2012 Page 1 / 6
Exam Type: rciu

Name: Carvalho Lucila Relva Maia De
Pat. ID: 15671.12.11.13.3
DOB:
Sex: Female
Perf. Phys.:
Ref. Phys.:
Sonogr.:
LMP: 14.05.2012 GA(LMP): 26w1d EDD(LMP): 18.02.2013 G:
DOC:
GA(AUA): 22w2d EDD(AUA): 17.03.2013 P:
Ab:
Ec:
EFW (Hadlock) Value: 468g Range: ± 68g Age: 21w6d Growth: Hadlock <3.0%

2D Measurements	AUA	Value	m1	m2	m3	Meth.	Age	Range	Dev.
BPD (Hadlock)	☒	5.26 cm	3.91	5.93	5.95	avg.	22w0d	20w2d-23w5d	<2.3%
OFD (HC)	☒	7.41 cm	7.37	7.45		avg.			
HC (Hadlock)	☒	21.01 cm	20.77	21.25		avg.	23w1d	21w4d-24w4d	<2.3%
HC* (Hadlock)	☒	20.05 cm	18.14	21.08		avg.	22w1d	20w5d-23w5d	<2.3%
AC (Hadlock)	☒	16.69 cm	16.34	17.04		avg.	21w5d	19w5d-23w5d	<2.3%
FL (Hadlock)	☒	3.79 cm	3.73	3.76	3.87	avg.	22w1d	20w2d-23w6d	<2.3%

2D Calculations

FL/BPD	72% (71 - 87%)	CI (BPD/OFD)	71% (70 - 86%)
FL/HC (Hadlock)	18% (19 - 20%)	FL/AC	23% (20 - 24%)
HC/AC (Campbell)	1.26 (1.04 - 1.22)		

Figura 6. Imagem ultrassonográfica da estimativa do peso fetal após as medidas de DBP, CC, CA e F.

4.3.2.1.3 Avaliação do Índice de Líquido Amniótico (ILA)

A avaliação do ILA foi determinada colocando-se o transdutor perpendicular ao plano do chão e alinhado longitudinalmente com a coluna da paciente (Figura 7). O útero foi dividido em quatro quadrantes por linhas sagitais e transversais, perpendiculares entre si, a partir do umbigo da gestante. A “linha negra” da grávida foi utilizada como linha média que separava os quadrantes esquerdos dos direitos. A seguir, foram somadas as medidas das dimensões verticais do bolsão mais profundo em cada quadrante. O resultado obtido foi expresso em centímetros, pelo método descrito por Phelan et al.¹³⁰

Figura 7. Imagem ultrassonográfica da medida do Índice de Líquido Amniótico (ILA).

4.3.2.1.4 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média, ducto venoso e artérias renais direita e esquerda

Para a realização da dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média, ducto venoso, e artérias renais direita e esquerda, foi utilizado o dispositivo Doppler com mapeamento colorido do fluxo sanguíneo. Foi utilizado o filtro do aparelho de ultrassonografia de baixa frequência (25 ou 50 Hz), com a finalidade de reduzir a interferência de outros vasos ou tecidos adjacentes, para não ocasionar perdas de informações nos sonogramas analisados. O tamanho da janela da amostra do Doppler foi ajustado entre 2 mm e 10 mm, conforme o calibre do vaso avaliado. O ângulo entre o feixe de ultrassom emitido e o vaso (ângulo de insonação) foi sempre inferior a 60°, pois ângulos maiores resultam em sonogramas de amplitude baixa, dificultando sua interpretação.

O uso do mapeamento de fluxo colorido permitiu a identificação precisa dos vasos a serem avaliados, e o dispositivo Doppler permitiu a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo do vaso, com ajuste apropriado do tamanho da janela da amostra no vaso. Consideraram-se adequados os sonogramas que apresentaram pelo menos cinco ondas consecutivas, uniformes

e com contorno bem definido, isto é, tendo velocidade de fluxo semelhante e apresentando índices similares.

Quando o feto se apresentava em posição não propícia, a paciente era reposicionada, e, na impossibilidade de reposicioná-lo, era agendado novo exame.

Neste estudo, foram avaliados os seguintes vasos: a) artérias umbilicais; b) artéria cerebral média; c) ducto venoso; d) artérias renais direita e esquerda.

a) Dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU)

O dispositivo de Doppler colorido sempre foi utilizado na avaliação dopplervelocimétrica das AU, permitindo melhor identificação da inserção placentária do vaso. Optou-se pelo estudo da AU na porção próxima à inserção placentária,¹²⁸ visando evitar medidas em segmentos do cordão que pudessem apresentar maior resistência, secundária à sua compressão pelo feto.¹ Para a obtenção dos índices dopplervelocimétricos foi utilizada a demarcação manual de três ciclos cardíacos consecutivos e uniformes, e o equipamento realizou o cálculo do IP. Foi caracterizado como valor anormal o valor do IP da AU acima do percentil 95 para a idade gestacional.⁷ A Figura 8 representa um exemplo da dopplervelocimetria da AU com IP < p95 (à esquerda) e com IP > p95 (à direita).

Figura 8. Imagens ultrassonográficas das artérias umbilicais.

b) Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM)

O polígono de Willis é constituído por uma considerável rede anastomótica entre as artérias carótidas internas e vertebrais. As artérias cerebrais posteriores se originam da artéria basilar, que é o vaso que se forma da anastomose das artérias vertebrais. As artérias cerebrais média e anterior são ramos da artéria carótida interna, sendo a primeira o ramo mais calibroso desse vaso. Os ramos das artérias vertebrais e carótidas internas se comunicam, posteriormente, pelas artérias comunicantes anteriores. As artérias cerebrais médias, por serem os ramos mais calibrosos que se originam do polígono de Willis, são facilmente detectadas ao exame ultrassonográfico, graças ao dispositivo de Doppler colorido, auxiliar na avaliação da circulação cerebral fetal (Figura 9). Uma vez identificada, pode se observar seu trajeto obliquamente lateral à fissura de Sylvius, apontando em direção ao globo ocular homolateral.

Para a aquisição do traçado Doppler da ACM, inicialmente foi feito corte axial da cabeça fetal no nível do tálamo e cavo do septo pelúcido. Em seguida, movia-se o transdutor até se observar, por uma inclinação cranial, o polígono de Willis e a pulsação das duas ACM. Com o auxílio do Doppler de amplitude (angioDoppler), pôde-se visualizar a maior parte do trajeto da artéria a ser estudada, acionando-se, em seguida, o Doppler espectral, obtendo-se as ondas de velocidade de fluxo. O indicador de amostra foi calibrado para um volume de amostra de 1,0 mm⁶ e colocado na artéria cerebral média anterior o mais próximo possível da calota craniana, antes da sua bifurcação.⁵⁸ Para evitar artefatos nas ondas de fluxo obtidas, foi feita a correção do ângulo entre o feixe sonoro e o fluxo sanguíneo para valores entre 5° e 19°, para maior precisão na obtenção das medidas de velocidade. O filtro foi ajustado na frequência de 50-100 Hz, evitando, assim, a possibilidade de perda do componente diastólico.⁹⁰ Para a obtenção dos índices dopplervelocimétricos foi utilizada a demarcação manual de três ciclos cardíacos consecutivos e uniformes. Os cálculos dos parâmetros estudados foram feitos automaticamente. A curva de referência para resultados normais é aquela apresentada por Arduini

e Rizzo,⁷ sendo considerados anormais os valores abaixo do percentil 5 em determinada idade gestacional.

Figura 9. Imagem ultrassonográfica da artéria cerebral média.

c) Dopplervelocimetria do ducto venoso (DV)

O ducto venoso pode ser identificado no corte transversal oblíquo, na parte superior do abdome fetal, no mesmo nível em que a veia umbilical é visível (Figura 10). O vaso foi avaliado em sua origem.⁸¹ A onda de velocidade de fluxo do DV foi identificada e avaliada por meio de uma visão ventral média sagital direita fetal, obtida durante um período de quiescência fetal, aumentando-se a visão fetal em 75% da tela, identificando-se o DV como um vaso em continuidade com a veia umbilical anteriormente à entrada ao átrio direito contíguo com a veia cava inferior.⁸¹ Tomou-se o cuidado de diferenciar a onda de velocidade de fluxo do DV com a porção intra-hepática da veia umbilical e a veia cava inferior. O dispositivo de mapeamento colorido é indispensável na identificação do DV, devido ao seu trajeto curto e ao turbilhonamento do fluxo sanguíneo nesse vaso, como consequência do seu menor calibre em relação ao da veia umbilical e da sua forma cônica ou de trompette, como é usualmente descrito na literatura.¹¹⁴

A abertura do caliper foi mantida entre 1 e 2 mm, na porção média do DV. O ângulo entre o feixe ultrassônico e a direção do fluxo utilizado foi menor de 50 graus,^{7,81} com filtro médio de 50 Hertz. O tamanho da amostra foi ajustado adequadamente ao tamanho do vaso com a finalidade de se evitar a interferência de outros tecidos e vasos da proximidade. Para cada paciente, foram obtidas três ondas de velocidades de fluxo consideradas satisfatórias. Os resultados foram considerados anormais mediante valor superior ao percentil 95 da população normal, correspondente à IG.⁶⁸

Figura 10. Imagem ultrassonográfica do ducto venoso.

d) Dopplervelocimetria das artérias renais (AR)

Para a avaliação da velocidade do sangue das AR, na avaliação em planos coronais do feto se identificaram a aorta abdominal e as artérias ilíacas comuns. Após essa etapa, utilizou-se o Doppler de amplitude para a identificação das artérias renais (Figura 11). Acionou-se, então, o Doppler pulsado (espectral) para a obtenção das ondas de velocidade de sangue na artéria renal. O volume da amostra foi calibrado entre 1 mm e 2 mm e posicionado no centro da artéria renal, em seu terço médio. Para evitar artefatos dos espectros de velocidade, manteve-se o ângulo entre o feixe de insonação e a trajetória do fluxo em valores abaixo de 60°⁷ (variaram de 0° a 52°). Em todos os casos, o filtro Doppler foi ajustado entre 50 Hz e 100

Hz, para evitar a perda do componente diastólico do fluxo.¹⁶⁰ Os cálculos dos parâmetros do Doppler foram obtidos pelo modo automático (com utilização do programa próprio do aparelho), com a imagem congelada após a obtenção de pelo menos três ondas com aspecto semelhante, pela média aritmética de três ondas consecutivas.¹⁰⁶

Figura 11. Imagens ultrassonográficas das artérias renais.

4.3.2.1.5 Avaliação da profundidade

Imediatamente antes da aquisição volumétrica do rim (Figura 12) foi aferida a menor distância entre a sonda e os cortes do rim avaliado (em centímetros).

Figura 12. Imagem ultrassonográfica da medida da profundidade.

4.3.2.1.6 Avaliação do volume renal

Para a avaliação tridimensional de cada rim, foi realizada varredura em tempo real com transdutor convexo volumétrico de 4,0 MHz a 8,0 MHz do mesmo aparelho associado ao Power Doppler. A aquisição foi realizada em corte coronal, com a artéria renal posicionada perpendicularmente à sonda no plano de corte principal, o rim fetal o mais próximo ao transdutor e a coluna distalmente para evitar sombra acústica (Figuras 13 e 14). A avaliação volumétrica foi obtida pelo método VOCAL que se constitui de um programa acoplado ao aparelho Voluson 730 Expert, com rotação de 30° após delineamento dos contornos do rim.

Figura 13. Corte coronal: imagem ultrassonográfica em que se avalia o rim fetal ao Power Doppler. A seta maior indica a artéria renal, e as setas menores indicam os limites do rim.

Figura 14. Corte coronal: a imagem foi obtida com a artéria renal avaliada perpendicularmente à sonda abdominal no plano de corte principal (imagem superior à esquerda). Para o cálculo do volume renal, utilizou-se o método VOCAL (imagem inferior à direita).

Depois de realizada a varredura tridimensional, a imagem ultrassonográfica foi apresentada em três diferentes planos ortogonais: um longitudinal (superior à esquerda da tela), um transversal (superior à direita da tela) e um frontal ou coronal (inferior à esquerda da tela). A seguir, selecionou-se a tecla VOCAL do aparelho com modo de delimitação manual e ângulo de rotação de 30 em 30 graus. Os contornos do rim foram demarcados com a ajuda de um calibrador de medidas. De acordo com essa técnica, elege-se o primeiro plano ortogonal como referencial, em que são ajustados os polos superior e inferior, e inicia-se o delineamento manual do rim. Essa imagem é rodada em torno de seu eixo em seis planos consecutivos e, dessa etapa, o programa fornece a imagem volumétrica tridimensional, com o volume representado em centímetros cúbicos (cm^3), e os índices de vascularização: Índice de vascularização (IV), Índice de fluxo (IF), Índice de vascularização e fluxo (IVF) em porcentagem, os quais constituem o histograma Power Doppler tridimensional.

O volume tridimensional é formado por unidades básicas chamadas voxels. O voxel contém todas as informações sobre a escala de cinza e de cor. O IV, expresso em porcentagem, mede o número de voxels coloridos do volume estudado e representa os vasos sanguíneos. O IF mede os voxels coloridos e mostra a velocidade do fluxo expressa em número absoluto. O IVF reflete a combinação das informações dos dois índices anteriores.⁶²

No cálculo foi considerada a média dos volumes dos rins direito e esquerdo.

A regulagem do aparelho foi padronizada para todas as avaliações, como utilizada por Yoshisaki,¹⁸² a saber:

- Regulagem da imagem bidimensional: harmônica: média; persistência: 2; frequência de linhas: baixa; contraste: 7; realce: 2; rejeição: 0; escala de cinza: 2.

- Regulagem do Power Doppler: PRF: 0,3 KHz; WMF: baixa; qualidade: normal; força espectral: 100%; frequência: baixa.

Quando o feto se apresentava em posição não propícia e na impossibilidade de reposicioná-lo, era agendado novo exame. O ângulo utilizado para aquisição volumétrica variou de 30° a 60°, que foi adaptado ao tamanho do rim avaliado.

4.3.2.1.7 Quantificação da vascularização renal

O estudo da quantificação da vascularização renal fetal foi feito por ultrassonografia tri-dimensional (USG3D), pelo método VOCAL, acoplado ao Power Doppler. Para isso, usou-se o Power Doppler com “*pre-settings*” estabelecidos anteriormente, obteve-se o volume após delineamento dos contornos do rim a cada 30° e foram calculados o IV, o IF e o IVF. Esses índices são calculados automaticamente pelo programa do aparelho ultrassonográfico, após o desenho do volume pela técnica rotacional (Figura 15). No cálculo foi considerada a média dos valores do IV, do IF e do IVF dos rins direito e esquerdo.

Figura 15. Imagem da tela fornecida pelo programa acoplado ao Power Doppler após a aquisição do volume renal para a quantificação da vascularização renal.

4.3.3 Registro dos dados coletados

Os dados coletados na anamnese e nas avaliações ultrassonográficas foram registrados

em formulário próprio ao protocolo do estudo (Anexo C), e posteriormente tabulados para as análises estatísticas.

Os achados ultrassonográficos em relação ao IP das AU, da ACM e do DV permitiram, de acordo com as curvas de normalidade utilizadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, a subdivisão da amostra deste estudo em quatro grupos, a saber:

- Grupo 1 – Achados normais para IP AU, IP ACM e IP DV;
- Grupo 2 – Achados alterados para IP AU e normais para IP ACM e IP DV;
- Grupo 3 – Achados alterados para IP AU e para IP ACM e normais para IP DV;
- Grupo 4 – Achados alterados para IP AU, IP ACM e IP DV.

Para tanto, consideraram-se alterados:

- IP AU acima do percentil 95;⁷
- IP ACM abaixo do percentil 5;⁷
- IP DV acima do percentil 95.⁶⁸

4.3.4 Análise estatística

Foi realizada, inicialmente, análise descritiva dos dados coletados. Para testar a normalidade, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para análise das curvas de dispersão. As variáveis testadas estão descritas a seguir:

- Idade Gestacional (IG);
- Peso
- Índice de Líquido Amniótico (ILA);
- Índice de Pulsatilidade das artérias umbilicais (IP AU);
- Índice de Pulsatilidade da artéria cerebral média (IP ACM);
- Índice de Pulsatilidade do ducto venoso (IP DV);

- Média do Índice de Pulsatilidade das artérias renais direita e esquerda (IP AR);
- Média da profundidade dos rins direito e esquerdo;
- Média do volume renal tridimensional dos rins direito e esquerdo;
- Média da avaliação da vascularização renal dos rins direito e esquerdo: Índice de vascularização (IV), Índice de fluxo (IF), Índice de vascularização e fluxo (IVF).

Para simplificar a leitura, a partir deste ponto, os termos “média do IP das AR”, “média da profundidade renal”, e “média do volume renal” serão apresentados, respectivamente, como “IP das AR”, “profundidade renal” e “volume renal”.

Para resumir as variáveis quantitativas, foram utilizadas as medidas descritivas: média, mediana, desvio-padrão, valor mínimo e valor máximo, e as variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para quantificar a correlação entre duas variáveis numéricas, foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman (ρ) e, quando controlada por outras variáveis, usou-se o Coeficiente de Correlação Parcial (ρ parcial).

Os índices de vascularização (IV, IF e IVF), o volume renal, a profundidade renal e o IP das AR foram comparados em relação aos quatro grupos (descritos no item 4.3.3), com o uso do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as situações de significância do teste de Kruskal-Wallis, foram realizados testes de comparações múltiplas (comparações 2 a 2), controlando a taxa de erro tipo I.

O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha = 0,05$; $p \leq 0,05$).

Para os cálculos estatísticos, utilizou-se o programa IBM SPSS versão 20.

4.3.5 Caracterização da população estudada

Foram inicialmente incluídas no estudo 85 pacientes. Duas (2,4%) foram excluídas por-

que os fetos apresentavam rim único; outra (1,2%) por ter feito uso de corticoterapia antes da primeira avaliação ultrassonográfica; e uma última (1,2%) por impossibilidade técnica de avaliação dos rins fetais e da realização da dopplervelocimetria devido à obesidade materna. A amostra final foi constituída de 81 pacientes, caracterizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização de amostra composta de 81 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF (HCFMUSP. Dezembro de 2010 a dezembro de 2012).

Variáveis		n	%
Número de gestações	Primigestas	27	33,3
	Secundigestas	24	29,6
	Tercigestas ou mais	30	37,1
Paridade	Nulíparas	38	46,9
	Primíparas	23	28,4
	Secundíparas	14	17,3
	Múltiparas	6	7,4
Doenças maternas	0	9	11,2
	1	30	37,0
	2	25	30,9
	3 ou mais	17	20,9

Em suma, a IG variou de 23 a 37 semanas. Quase a metade delas era nulípara (46,9%), e a maioria apresentava uma ou mais doenças maternas (88,8%), conforme descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das frequências de doenças maternas apresentadas isolada ou associadamente por 72 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF (HCFMUSP. Dezembro de 2010 a dezembro de 2012).

Doenças maternas	n	%	Doenças maternas	n	%
Doenças hipertensivas	58	80,5	Diabete melito tipos I ou II	2	2,8
Nefropatias	12	16,7	Tabagismo	2	2,8
Cardiopatias	8	11,1	Mutação do fator V de Leiden	1	1,4
Asma	8	11,1	Vasculite	1	1,4
Diabete gestacional	7	9,7	Toxoplasmose	1	1,4
Trombofilia	5	6,9	Deficiência de proteína S	1	1,4
Hipotireoidismo	5	6,9	Câncer de mama	1	1,4
SAAF	4	5,5	Deficiência de alfa-1-antitripsina	1	1,4
Anemias	3	4,2	HIV-positiva	1	1,4
Doenças autoimunes	3	4,2	Febre reumática	1	1,4
Depressão	2	2,8	Hepatite C	1	1,4
Plaquetopenia	2	2,8	Talassemia	1	1,4

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Descrição das variáveis estudadas

Na Tabela 3 estão descritas as medidas das variáveis quantitativas, bem como os Coeficientes de Correlação (rho) dessas variáveis em com a IG e com a profundidade renal.

Tabela 3. Medidas descritivas das variáveis quantitativas estudadas em 81 gestantes de fetos com restrição do crescimento fetal – RCF e coeficientes de correlação (rho) dessas variáveis com a idade gestacional e com a profundidade renal, com respectivos valores calculados de p .

Variáveis	Medidas descritivas					Coeficientes de correlação			
	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Idade Gestacional		Profundidade renal	
						rho	valor de p	rho	valor de p
IG (semanas)	32,53	33,14	3,50	23,71	37,00	-	-	0,03	0,789
Peso (gramas)	1.374,31	1.423,00	547,38	256,00	2.535,00	0,82	< 0,001	0,06	0,580
ILA (milímetros)	9,55	9,45	3,55	1,83	19,13	0,03	0,728	-0,09	0,415
IP AU	2,24	1,77	1,69	0,80	9,52	-0,65	< 0,001	-0,15	0,181
IP ACM	1,36	1,30	0,38	0,72	2,65	-0,11	0,350	-0,16	0,165
IP DV	0,74	0,71	0,26	0,25	1,51	-0,21	0,054	-0,06	0,592
IP AR	2,43	2,39	0,41	1,50	3,44	0,07	0,506	0,02	0,851
Profundidade renal	3,58	3,42	0,82	2,31	6,17	0,03	0,789	-	-
Volume renal	8,69	8,54	3,43	1,90	18,90	0,51	< 0,001	0,06	0,609
IV renal	1,85	1,57	1,58	0,05	7,75	0,11	0,334	-0,36	0,001
IF renal	27,93	28,29	5,06	19,04	40,0	0,17	0,131	-0,32	0,004
IVF renal	1,29	0,96	1,13	0,03	5,18	0,15	0,154	-0,36	0,001

Esses achados revelaram correlações significativas positivas da IG com o peso ($\rho = 0,82$; $p < 0,001$) e com o volume renal ($\rho = 0,51$; $p < 0,001$), ou seja, quanto maior a IG, maior o peso e maior o volume renal. A IG também mostrou correlação significativa, porém negativa, com o IP AU ($\rho = -0,65$; $p < 0,001$), ou seja, quanto menor a IG, maior o IP AU. Já a profundidade renal apresentou correlação significativa negativa, ainda que moderada,

com todos os índices de vascularização renal, ou seja, quanto maior a profundidade renal, menor o IV, ($\rho = -0,36$; $p = 0,001$), o IF ($\rho = -0,32$; $p = 0,004$) e o IVF ($\rho = -0,36$; $p = 0,001$) renais. Por fim, observou-se tendência ($p = 0,054$) de a IG correlacionar-se negativamente com o IP DV ($\rho = -0,21$; $p = 0,054$), o que significaria que quanto menor a IG, maior o IP DV.

Todos os achados acima são esperados e já descritos na literatura.^{7,25,26,62}

5.2 Análises de correlação dos índices de pulsatilidade das AU, da ACM, do DV e das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o ILA e os índices de pulsatilidade

Nas Tabelas 4 a 7 estão apresentadas as análises de correlação do ILA e dos índices de pulsatilidade das AU, da ACM e do DV com os índices de pulsatilidade das AR, com o volume renal e com os índices de vascularização renal (IV, IF e IVF).

Tabela 4. Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o ILA, e respectivos valores calculados de p .

Parâmetros	Coeficientes de correlação com o ILA	
	ρ	valor de p
IP artérias renais	0,03	0,816
Volume renal ^(a)	0,08	0,475
IV renal ^(b)	0,30	0,006
IF renal ^(b)	0,003	0,976
IVF renal ^(b)	0,29	0,009

^(a) ρ parcial com controle pela idade gestacional.

^(b) ρ parcial com controle pela profundidade renal.

Tabela 5. Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP das AU, e respectivos valores calculados de p .

Parâmetros	Coeficientes de correlação com o IP das artérias umbilicais	
	ρ	valor de p
IP artérias renais ^(a)	-0,01	0,909
Volume renal ^(a)	-0,11	0,329
IV renal ^(c)	-0,15	0,166
IF renal ^(c)	-0,09	0,408
IVF renal ^(c)	-0,14	0,201

^(a) ρ parcial com controle pela idade gestacional.

^(c) ρ parcial com controle pela idade gestacional e pela profundidade renal.

Tabela 6. Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP da ACM, e respectivos valores calculados de p .

Parâmetros	Coeficientes de correlação com o IP da artéria cerebral média	
	ρ	valor de p
IP artérias renais	0,01	0,892
Volume renal ^(a)	0,04	0,753
IV renal ^(b)	0,11	0,311
IF renal ^(b)	0,05	0,668
IVF renal ^(b)	0,11	0,302

^(a) ρ parcial com controle pela idade gestacional.

^(b) ρ parcial com controle pela profundidade renal.

Tabela 7. Coeficientes de correlação parcial (ρ) dos índices de pulsatilidade das AR, do volume renal e dos índices de vascularização renal com o IP do DV, e respectivos valores calculados de p .

Parâmetros	Coeficientes de correlação com o IP do ducto venoso	
	ρ	valor de p
IP artérias renais ^(a)	0,005	0,965
Volume renal ^(a)	-0,15	0,169
IV renal ^(b)	-0,41	< 0,0001
IF renal ^(b)	-0,42	< 0,0001
IVF renal ^(b)	-0,45	< 0,0001

^(a) ρ parcial com controle pela idade gestacional.

^(b) ρ parcial com controle pela profundidade renal.

De acordo com as tabelas acima, foram observadas correlações positivas significativas do IV renal ($\rho = 0,30$; $p = 0,006$) e do IVF renal ($\rho = 0,29$; $p = 0,009$), indicando que esses índices de vascularização renal foram tanto menores quanto menor o ILA (Tabela 4).

Foram observadas correlações negativas significativas do IV renal ($\rho = -0,41$; $p < 0,0001$), do IF renal ($\rho = -0,42$; $p < 0,0001$) e do IVF renal ($\rho = -0,45$; $p < 0,0001$) com o IP do DV (Tabela 7).

5.3 Análise comparativa do volume renal e dos índices de vascularização renais nos diferentes grupos, de acordo com o perfil hemodinâmico fetal

A distribuição das gestantes nos quatro grupos compostos de acordo com o perfil hemodinâmico fetal está ilustrada na Figura 16, na qual se observa que a maioria dos fetos (60,5%) apresentava alteração no IP das AU e da ACM, com IP do DV normal.

Figura 16. Representação gráfica da distribuição das gestantes de acordo com o perfil hemodinâmico fetal.

As medidas descritivas de cada grupo relativas à idade gestacional e à profundidade renal se encontram na Tabela 8, acompanhadas dos valores calculados de p pelo teste de Kruskal-Wallis. Os grupos apresentaram diferença significativa a um nível de 5% ($p = 0,047$) em relação à IG.

No entanto, os testes de comparações múltiplas (Tabela 9) não revelaram diferenças significativas nas comparações 2 a 2 entre os grupos. Logo, não há indícios para acreditar que os grupos difiram em relação à IG.

Tabela 8. Medidas descritivas relativas à idade gestacional e à profundidade renal dos quatro grupos de estudo e valores calculados de p na comparação entre os grupos.

Parâmetros	Grupos	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão	Valor de p^*
Idade gestacional	1	26,29	36,71	35,21	33,87	3,28	0,047
	2	25,29	36,57	30,86	31,29	3,89	
	3	23,71	37,00	34,29	32,93	3,57	
	4	28,57	34,43	30,00	30,78	2,08	
Profundidade renal	1	2,53	4,66	3,76	3,60	0,86	0,392
	2	2,37	4,89	3,30	3,36	0,73	
	3	2,31	6,17	3,67	3,70	0,86	
	4	2,32	4,55	3,23	3,26	0,56	

(*) Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Tabela 9. Valores calculados de p nos testes de comparações múltiplas para a idade gestacional.

Grupos	IV renal			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Grupo 1	-	0,626	0,999	0,117
Grupo 2	0,626	-	0,999	0,999
Grupo 3	0,999	0,999	-	0,126
Grupo 4	0,117	0,999	0,126	-

As medidas descritivas de cada grupo relativas ao IP AR, ao volume renal e aos índices de vascularização renal se encontram na Tabela 10, acompanhadas dos valores calculados de p pelo teste de Kruskal-Wallis. Foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao IV renal ($p = 0,020$) e ao IVF renal ($p = 0,015$).

Nas comparações múltiplas entre os grupos (Tabela 11), o Grupo 4 apresentou IV renal e IVF renal significativamente inferiores aos apresentado pelo Grupo 1 (respectivamente, $p = 0,013$ e $p = 0,010$). Não houve diferenças entre os demais grupos nessas mesmas variáveis.

Tabela 10. Medidas descritivas relativas ao IP das artérias renais, ao volume renal e aos índices de vascularização renal dos quatro grupos de estudo e valores calculados de p na comparação entre os grupos.

Parâmetros	Grupos	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Valor de p^*
IP AR	1	2,38	1,86	3,34	2,46	0,45	0,997
	2	2,38	1,50	3,44	2,41	0,55	
	3	2,39	1,78	3,42	2,43	0,40	
	4						
Volume renal	1	9,49	4,73	15,73	9,95	3,43	0,392
	2	8,59	4,10	11,81	7,95	2,87	
	3	8,86	1,90	16,06	8,73	3,28	
	4	6,56	3,36	18,90	8,06	4,60	
IV renal	1	3,14	0,35	7,75	2,95	2,06	0,020
	2	1,07	0,53	4,59	2,00	1,69	
	3	1,57	0,05	5,44	1,82	1,47	
	4	0,38	0,06	2,06	0,84	0,78	
IF renal	1	29,04	22,68	40,0	29,55	5,32	0,123
	2	28,80	22,01	37,68	28,93	5,20	
	3	28,29	19,04	37,55	28,04	4,86	
	4	21,66	19,96	31,68	24,93	5,02	
IVF renal	1	2,23	0,17	5,18	2,14	1,37	0,015
	2	0,70	0,36	3,11	1,36	1,14	
	3	0,94	0,03	4,16	1,28	1,09	
	4	0,24	0,03	1,26	0,53	0,48	

(*) Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Tabela 11. Valores calculados de p nos testes de comparações múltiplas para IV renal e IVF renal.

Grupos	IV renal				IVF renal			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Grupo 1	-	1,000	0,535	0,013	-	1,000	0,369	0,010
Grupo 2	1,000	-	1,000	0,223	1,000	-	1,000	0,204
Grupo 3	0,535	1,000	-	0,150	0,369	1,000	-	0,173
Grupo 4	0,013	0,223	0,150	-	0,010	0,204	0,173	-

6 DISCUSSÃO

Até o momento, este parece ser o primeiro estudo em que foram avaliados o volume renal e os índices de vascularização renal de fetos com RCF pela técnica de USG3D – Power Doppler, com o método VOCAL, relacionando-os com parâmetros da dopplervelocimetria das AU, da ACM e do DV.

Em síntese, nas análises de correlação, observamos que:

- não houve correlação do IP AR nem do volume renal com os achados dopplervelocimétricos das AU, da ACM e do DV;
- não houve correlação entre os índices de vascularização renal IV e IVF e os achados dopplervelocimétricos das AU e da ACM;
- houve correlação negativa significativa do IP DV com os índices de vascularização renal IV e IVF;
- houve correlação positiva significativa do ILA com os índices de vascularização IV e IVF.

Sabe-se que fetos com IP DV alterado são os mais acometidos hemodinamicamente e tendem a ter maior comprometimento da vascularização periférica.^{9,14-16,21}

A falência hemodinâmica fetal é a via final desse processo. É reconhecida pela alteração do sistema venoso, que pode refletir o aumento da pressão no átrio direito e a diminuição da força de contração do coração durante os estágios terminais da desnutrição fetal. Alguns autores^{20,31,61,92,125} demonstraram que o IP DV apresenta associação tanto com a elevação da troponina T cardíaca fetal quanto com o pH ao nascimento. A alteração no sistema venoso fetal é sinal de gravidade nos fetos com insuficiência placentária, podendo ser indicador de falência de múltiplos órgãos. Portanto, níveis elevados da troponina T cardíaca fetal ao nascimento se associam ao aumento do IPV DV, indicando disfunção do miocárdio nesses fetos.¹¹⁷

Em efeito, em situações de grave comprometimento placentário, os mecanismos compensatórios podem não ser suficientes para manter o metabolismo fetal, e a oxigenação do miocárdico se torna insuficiente para promover contratilidade adequada e ejeção efetiva de sangue, o que resulta em redução no débito cardíaco e consequente aumento na pressão venosa central,⁹² ocasionando aumento do IP quando o DV é avaliado por dopplervelocimetria. A menor contratilidade cardíaca leva à menor perfusão renal, refletindo-se em diminuição dos índices de vascularização e, consequentemente, menor produção urinária nesses fetos. A taxa de produção urinária diminuída leva ao oligoâmnio.

A diminuição da perfusão renal observada nesses fetos justificaria lesão glomerular e menor reserva nefrônica, levando a maior chance de desenvolvimento de hipertensão na vida adulta. Diversos estudos demonstraram que fetos com RCF têm maior chance de desenvolver hipertensão na vida adulta.^{16,17,138} A origem da hipertensão pode ser a hipoperfusão renal presente na vida intrauterina desses fetos.¹⁴ Postula-se que hipoperfusão renal, por sua vez, decorra do aumento de resistência nas artérias renais devido à vasoconstrição dos territórios periféricos a favor da vasodilatação dos territórios nobres quando há insuficiência placentária.¹⁰² Como já foi discutido, a falência miocárdica presente nos fetos hemodinamicamente mais comprometidos poderia também levar à diminuição do fluxo renal e consequente perda nefrônica. Em nosso estudo, as principais correlações foram estabelecidas entre os índices de vascularização renal e os IP DV, sugerindo que alterações mais graves da vascularização renal estão associadas a quadro fetal hemodinâmico mais comprometido. A remodelação cardíaca observada em fetos com RCF persiste durante a infância e tem sido apontada como a principal causa para a elevada morbidade e mortalidade cardiovascular observada nesses indivíduos.^{11,14} As adaptações observadas nos fetos com crescimento restrito produzem efeitos sobre a tolerância do miocárdio à hipoxemia,¹⁴⁴ prejudicando a recuperação da pressão ventricular esquerda pós-isquêmica em descendentes do sexo masculino.¹⁵⁷ Estudos em modelos ani-

mais demonstram maiores taxas de apoptose dos cardiomiócitos em animais submetidos a hipóxia crônica,¹⁰ com maior desenvolvimento de doenças cardíacas a partir da redução da tolerância a eventos isquêmicos.⁸⁷ Em fetos com RCF, a perda do mecanismo de controle cardiovascular persiste após o nascimento e provoca alterações na pressão arterial e flutuação na frequência cardíaca, que pode ser a base de diversas doenças metabólicas e cardiovasculares.⁸

Não observamos correlação entre os índices de vascularização e os achados dopplerve-locimétricos das AU e da ACM. Mari et al.⁹⁵ realizaram um estudo transversal retrospectivo com 30 fetos com RCF com peso abaixo do percentil 3 e com idade gestacional que variou de 23 semanas e 1 dia a 32 semanas e 5 dias e avaliaram o último valor do IP da ACM; os autores argumentam que, em estágios finais da doença, o IP pode se tornar anormalmente baixo (perda do mecanismo de compensação).

Um ponto intrigante a ser discutido é que encontramos correlação entre os índices de vascularização avaliados à USG3D e o IP DV, mas não entre o IP AR e o IP DV e o IP ACM, o que seria esperado se considerarmos a resposta fetal que, classicamente, altera primeiro a AU, depois a ACM. Enquanto o IP AR indica a resistência ao fluxo nos rins, a avaliação tri-dimensional indica o fluxo e a vascularização presentes nesse órgão. Se considerarmos a resposta descrita por Konje et al.,⁸² esperaríamos observar relação da resistência renal com o fluxo, e desse com a vasodilatação cerebral. No entanto, alguns autores descrevem outros fluxos possíveis de adaptação à hipóxia fetal.

Unterscheider et al.¹⁷⁰ analisaram, prospectivamente, 1.116 gestações com RCF, procurando avaliar a sequência de alterações na dopplervelocimetria de múltiplos vasos fetais e correlacioná-las com padrões de deterioração da vitalidade. Argumentaram que existe a sequência clássica de anormalidades das AU, ACM e DV, mas que não é mais frequente que qualquer outro padrão em potencial. Foram analisados seis padrões de deterioração ao Doppler, e constatou-se que as alterações nas AU e ACM permaneceram como os preditores mais

fortes para resultados adversos, com benefício apenas marginal no acréscimo do Doppler do DV e demais índices cardíacos. Os autores questionam se realmente existiria uma sequência lógica de deterioração da circulação fetal, ou se cada feto teria uma adaptação conforme os parâmetros basais pré-existentes.

Em estudo prospectivo com 121 fetos com diagnóstico de RCF e fluxo anormal de AU, Baschat et al.¹⁸ analisaram a relação entre as anormalidades de fluxo, arterial e venoso, e os desfechos perinatais. Os fetos foram divididos em três grupos: fetos com alteração apenas no fluxo das AU, fetos com sinais de centralização e fetos com qualquer alteração de fluxo em território venoso (veia cava inferior, ducto venoso ou veia umbilical). Embora não tenham encontrado diferenças no índice de Apgar entre os grupos, a gasometria de sangue arterial mostrou deterioração significativa com progressão das anormalidades no Doppler. A centralização fetal foi associada com valores baixos de pO_2 , enquanto fetos com alterações no território venoso apresentaram menores índices de pH e excesso de base (BE). Observaram que houve normalização do IP ACM em alguns casos, predominantemente naqueles com alteração na circulação venosa. Sugeriram, assim, que em casos com alteração grave de fluxo em AU (DZ ou DR), os fetos devem ser avaliados por meio da dopplervelocimetria venosa, uma vez que, nesses casos, o IP ACM normal é sugestivo de que o feto previamente centralizado tenha perdido a capacidade de redistribuição da sua circulação. Isso poderia justificar o fato de não ter havido correlação do IP AR com os achados dopplervelocimétricos das AU, da ACM e do DV.

Outra possibilidade para não termos encontrado associação é que, como se trata de fetos com restrição de crescimento e em sua maioria com ACM alterada (60,5%), a correlação possível com esse parâmetro poderia estar alterada. Cosmi et al.⁵³ e Turan et al.¹⁶⁷ ilustraram comportamento fetal diferente em seus estudos, e defendem que, em muitos casos, a deterioração hemodinâmica fetal progride lentamente ou nem avança, mesmo frente à disfunção placentária já instalada.

Em situações de grave comprometimento placentário, os mecanismos compensatórios não são suficientes para manter o metabolismo fetal, e a oxigenação do miocárdico se torna insuficiente para promover contratilidade adequada e ejeção efetiva de sangue, o que resulta em redução no débito cardíaco e consequente aumento na pressão venosa central,⁹² ocasionando aumento do IP quando o DV é avaliado por dopplervelocimetria.

Na comparação que realizamos entre os grupos formados de acordo com o perfil hemodinâmico, as alterações nos índices de vascularização renal ocorreram proporcionalmente ao avanço da gravidade do quadro hemodinâmico, ou seja, as médias dos IV e IVF renal foram, respectivamente, de $2,95 \pm 2,06$ e $2,14 \pm 1,37$ para o Grupo 1 (sem alterações nos parâmetros estudados); $2,00 \pm 1,69$ e $1,36 \pm 1,14$ para o Grupo 2 (alterações nas AU); $1,82 \pm 1,47$ e $1,28 \pm 1,09$ para o Grupo 3 (alterações nas AU e na ACM); e $0,84 \pm 0,78$ e $0,53 \pm 0,48$ para o Grupo 4 (alterações nas AU, na ACM e no DV). Esses índices foram significativamente menores nos fetos do Grupo 4, porém apenas na comparação com o Grupo 1. O fato de não terem sido encontradas diferenças entre os demais grupos talvez se deva à grande variância desses índices dentro de cada grupo.

6.1 ILA

As análises de correlação deste estudo demonstraram que quanto menores as médias de IV e de IVF, menor o ILA. Essa correlação entre os índices de vascularização renal e o ILA nos faz pensar que o oligoâmnio seja consequência da diminuição da vascularização renal. No estudo de Bernardes et al.,^{29,30} as medidas dos índices de vascularização renal foram utilizadas na avaliação da vascularização renal fetal nos casos de suspeita de obstrução renal fetal, e concluiu-se que os índices de vascularização renal fetal foram significativamente menores nos fetos que desenvolveram insuficiência renal.

Os resultados do nosso estudo sugerem que, em fetos com RCF que apresentam aumento do IP DV com diminuição da perfusão renal, há menor diurese fetal e consequente redução no volume de LA.

Em estudo com 14 fetos com oligoâmnio pareados com fetos-controle, Scott et al.¹⁵² observaram correlação inversa entre o ILA e o IP AR, mas foi o IP da ACM que diferenciou fetos com oligoâmnio com e sem evolução adversa. Ao contrário desses autores, não encontramos correlação entre o IP AR e o ILA. Stigter et al.¹⁵⁷ utilizaram o IP AR para avaliação da vitalidade fetal, e não encontraram correlação entre esse índice e o pH dos vasos do cordão umbilical, o peso ao nascimento e o ILA corrigido para a IG em 16 fetos entre a 26^a e a 35^a semanas gestacionais, com severa RCF; mas devemos levar em consideração que a amostra avaliada foi muito pequena. Oz et al.¹²⁷ relataram que o Doppler da AR é mais preditivo de oligoâmnio do que o IR da AU, e que a velocidade diastólica reduzida da AR sugere que a impedância arterial aumentada é fator importante para o desenvolvimento de oligoâmnio em gestações pós-termo. Akin et al.² avaliaram 60 gestações com oligoâmnio ou com polidrâmnio e 50 gestações normais, no intuito de avaliar a relação entre resultados dopplervelocimétricos das AR e ILA anormais, e identificaram aumento significativo na resistência das AR no grupo de gestações com oligoâmnio. Em gestações normais, Benzer et al.²³ observaram que há aumento do IP AR em estágio precoce da gestação antes do desenvolvimento de oligoâmnio.

Konje et al.⁸² avaliaram 17 fetos com RCF severa, oligoâmnio e IP AU alterado, no sentido de determinar o curso de tempo para quantificar o fluxo de volume na ACM e alterações no IP ACM que pudessem definir a indicação de intervenção precoce antes da ocorrência de reversão do fluxo compensatório, considerando que, nos casos de RCF grave associada à hipoxemia, ocorre vasodilatação da ACM quando há aumento da impedância ao fluxo das AU e AR do feto. Observaram que essa reversão é um evento súbito e que está associada com pior prognóstico, e concluíram que prever a sua ocorrência pelos índices dopplervelocimétricos é

tarefa difícil, uma vez que essas alterações podem ocorrer muito rapidamente. Por outro lado, observaram que as alterações no fluxo volumétrico são mais lentas e de ocorrência mais precoce do que alterações nos IP AU, independentemente de alterações na ACM, o que os levou a sugerir que o fluxo volumétrico seria informação mais útil para a predição de reversão adaptativa iminente e, portanto, de parto precoce.

Já foram relatadas correlações negativas entre quantidade de LA e IP AR.^{153,181} Como em nosso estudo, porém, outros autores tampouco encontraram correlações do ILA com o Vmax nem com o índice de resistência das AR,^{59,62} sugerindo que a redução do LA, isoladamente, não seria influenciada por alterações na resistência de AR.

Fong et al.⁶⁰ compararam 36 gestações nas quais foi observada oligoidramnia isolada com 28 gestações que apresentavam volume de líquido amniótico normal, entre a 24ª e a 40ª semanas gestacionais, e não encontraram diferenças significativas entre os grupos ao se compararem o IR e a velocidade sistólica máxima das AR. Nesse mesmo estudo, tampouco houve correlação significativa entre o ILA e o IR ou a velocidade sistólica máxima das AR, o que nos sugere que a redução isolada do líquido amniótico provavelmente não se deva a alterações na perfusão renal.

Morris et al.¹¹² concluíram que os melhores parâmetros para predição da função renal pós-natal em casos de obstrução congênita do trato urinário inferior congênita incluem o aspecto do parênquima renal, o ILA e, em especial, a presença de oligoâmnio (sensibilidade de 17% e especificidade de 79%), que ainda são os melhores preditores ultrassonográficos da função renal, embora o uso isolado da ultrassonografia ainda seja controverso para essa predição. Mandelbrot et al.⁹⁷ relataram sensibilidade de 30% na detecção de insuficiência renal pós-natal a partir do ILA, enquanto a presença de oligoâmnio apresentou especificidade de 100%. No estudo de Reinberg et al.¹³⁷ foram encontradas sensibilidade de 66% e especificidade de 80% na detecção de insuficiência renal pós-natal a partir da presença de oligoâmnio.

Não encontramos associação do IP AR com o ILA. Como discutido anteriormente, o mecanismo de compensação pode estar comprometido em fetos com RCF com grave acometimento, que apresentam comportamentos diferentes, com progressão lenta da deterioração hemodinâmica fetal ou até sem o avanço dessa deterioração, ainda quando a disfunção placentária já esteja instalada. Esse pode ser um dos motivos de não termos encontrado essa associação.

6.2 Influência da profundidade na vascularização renal

Estudos *in vitro* demonstraram que a profundidade dos rins influencia os índices de vascularização placentária,¹¹¹ e que quanto maior a profundidade renal, menores os índices de vascularização.^{66,136}

De fato, a análise de correlações deste estudo evidenciou correlação negativa significativa da profundidade média dos rins direito e esquerdo com todos os três índices de vascularização (IV, IF e IVF), achados similares aos de Bernardes et al.^{25,26} quando analisaram a vascularização renal para predizer a função renal pós-natal em fetos com suspeita de obstrução urinária e avaliaram a profundidade entre o probe e o córtex renal fetal.

A atenuação na distância entre o probe do aparelho ultrassonográfico e o órgão de interesse (distância essa que determina a profundidade do órgão) acontece na travessia do som no tecido com perda da energia e diminuição da pressão da onda em amplitude. Isso resulta da combinação da absorção, do espalhamento e da reflexão da onda sonora. A atenuação depende da frequência de insonação e da natureza do tecido. Como o tecido celular subcutâneo varia de paciente para paciente, e os fetos apresentam movimentação, o estudo da influência da profundidade é fundamental para a avaliação da vascularização dos órgãos fetais. Chang et al.⁴⁶ questionaram a influência da atenuação dos tecidos maternos sobre os índices de vasculari-

rização de órgãos fetais, e, para responder a esse questionamento, Raine-Fenning et al.¹³⁶ realizaram estudo experimental com a USG3D, utilizando fluxo artificial para avaliar o impacto da atenuação nos índices de vascularização, e todos os três se mostraram significativamente afetados pela atenuação em formas diferentes.

6.3 Volume renal

Nosso estudo não revelou qualquer correlação do volume renal com os achados dopplervelocimétricos das AU, da ACM e do DV. Isso permite inferir que a restrição de crescimento, por si só, acarretaria a redução do volume dos rins, já bastante acometidos nesses fetos com RCF, e que o quadro hemodinâmico decorrente teria pouca influência, já que não foram observadas diferenças em relação ao volume renal entre os quatro grupos de fetos formados de acordo com a severidade hemodinâmica.

6.4 Limites do estudo

Dentre as limitações deste estudo se destaca o fato de não termos comparado os achados em fetos com RCF com achados em fetos normais; todavia, nossa intenção foi a de verificar os parâmetros estudados especificamente em fetos com RCF. Tampouco avaliamos a taxa de produção urinária dos fetos analisados, o que, com base em nossos achados, pode ser foco de estudo futuro.

6.5 Considerações finais

A avaliação da função renal pós-natal não foi investigada, embora faça parte de um ob-

jetivo maior da linha de pesquisa de que faz parte o presente estudo, a ser oportunamente explorado. Em síntese, nossos achados permitiram observar que alterações no IP DV se associaram com pouca vascularização renal e com diminuição do ILA. Estudos futuros que investiguem esses achados mais a fundo poderão contribuir para a sua compreensão mais ampla.

7. CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Este estudo com 81 gestantes de fetos com RCF voltado a analisar os índices de vascularização renal e a dopplervelocimetria desses fetos com a técnica da USG3D pelo método VOCAL permitiu concluir que:

1. o índice de pulsatilidade das artérias renais variou entre 1,50 e 3,44, com média de $2,39 \pm 0,41$;
2. o volume renal variou de 1,90 a 18,90, com média de $8,54 \pm 3,43$;
3. o IV renal variou de 0,05 a 7,75, com média de $1,57 \pm 1,58$; o IF variou de 19,04 a 40,0, com média de $28,29 \pm 5,06$; e o IVF variou de 0,03 a 5,18, com média de $0,96 \pm 1,3$;
4. não houve correlação entre o índice de pulsatilidade das artérias renais e os índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso;
5. não houve correlação entre o volume renal e os índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, da artéria cerebral média e do ducto venoso;
6. houve correlação negativa entre o IV renal e o IVF renal e o índice de pulsatilidade do ducto venoso, indicando que quanto menores esses índices de vascularização, maior o índice de pulsatilidade do ducto venoso. Não houve correlação entre os índices de vascularização e os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilicais e da artéria cerebral média;
7. houve correlação positiva significativa do IV renal e do IVF renal com o ILA, indicando que quanto maiores esses índices de vascularização renal, maior o ILA. Não houve correlação do IP das artérias renais, do volume renal e do IF renal com o ILA.

8 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética Médica.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/12/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0766/10**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RENAL FETAL EM GESTAÇÕES COM DOPPLERVELOCIMETRIA ANORMAL DE ARTÉRIAS UMBILICAIS E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO PÓS-NATAL** " apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Lisandra Stein Bernardes**

Pesquisador (a) Executante: **Giovana Farina Doro**

CAPPesq, 13 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :** **SEXO :** .M ☒ F ☒
- DATA NASCIMENTO:**/...../.....
- ENDEREÇO :** **Nº :** **APTO:**
- BAIRRO:** **CIDADE :**
- CEP:** **TELEFONE: DDD (.....)**
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL :**
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :**
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :** **SEXO:** M ☒ F ☒
- DATA NASCIMENTO:**/...../.....
- ENDEREÇO:** **Nº :** **APTO:**
- BAIRRO:** **CIDADE:**
- CEP:** **TELEFONE: DDD (.....)**

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Avaliação da vascularização renal fetal em gestações com dopplervelocimetria anormal de artérias umbilicais e restrição de crescimento intra-uterino: correlação com o prognóstico pós-natal

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lisandra Stein Bernardes

CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente do HC-FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 107.635

UNIDADE DO HCFMUSP: Obstetria e Ginecologia

PESQUISADOR EXECUTANTE: Giovana Farina Doro

CARGO/FUNÇÃO: Médica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 112.672

UNIDADE DO HCFMUSP: Obstetria e Ginecologia

- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☒
RISCO BAIXO	☒	RISCO MAIOR	☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Alguns fetos com restrição de crescimento intra-uterino (menores do que deveriam ser para o tempo de gestação) podem apresentar, depois do nascimento, problemas na função do rim. Depois do nascimento a função do rim pode ser estudada utilizando-se a dosagem de creatinina no sangue.

Antes do nascimento, a avaliação do fluxo sanguíneo é feita usando-se o ultrassom. De modo rotineiro, fazemos a avaliação do fluxo na placenta e no cérebro do bebê, para podermos saber qual é o melhor momento para a realização do parto (momento em que o fluxo sanguíneo não é mais suficiente para que o bebê fique dentro do útero). Pretendemos, com este estudo, avaliar também o fluxo sanguíneo nos rins do feto (no mesmo exame de ultrassom), para verificarmos se podemos prever quais fetos irão desenvolver algum problema na função dos rins, e quais fetos não irão apresentar nenhum problema na função dos rins. O exame de ultrassom não apresenta riscos para você nem para o bebê.

Se concordar em participar, serão analisados alguns parâmetros a mais na realização do ultra-som de seguimento de seu bebê (+/- 10 minutos a mais de exame à cada vez). Esses parâmetros a mais são as medidas do fluxo sanguíneo no rim de seu bebê (Doppler).

Após o nascimento, os dados de seguimento serão colhidos do prontuário de seu bebê, para avaliarmos como foi sua evolução. Além disso, poderemos telefonar para ter notícias de como se passou o seguimento.

É importante lembrar novamente que o ultra-som é um método inócuo, que não apresenta riscos a você ou ao seu bebê.

A qualquer momento você pode desistir da realização do ultra-som caso sinta-se desconfortável, sem que isto afete seu seguimento médico no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O fato de estar participando desta pesquisa não impede o paciente de receber qualquer tipo de tratamento ou procedimento diagnóstico.

No decorrer do estudo, caso se descubra algum novo tratamento você será prontamente informada, mesmo que isto cause a sua saída do estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da vascularização renal fetal em gestações com dopplervelocimetria anormal de artérias umbilicais e restrição de crescimento intra-uterino: correlação com o prognóstico pós-natal".

Eu discuti com os médicos sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamentos hospitalares quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

A qualquer momento os participantes deste estudo podem tirar dúvidas sobre esta pesquisa, sobre os testes que serão aplicados e o significado das alterações eventualmente encontrados.

Os pacientes deste estudo podem a qualquer momento desistir da sua participação, e caso isto ocorra não haverá qualquer tipo de problema para o paciente, pois ele vai continuar sendo atendido normalmente pela equipe médica.

Todos os dados deste estudo são sigilosos. As informações ficarão guardadas em local seguro. Quando os resultados forem levados a outros médicos para que possamos divulgar os resultados da pesquisa, os pacientes não serão identificados.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador responsável: Lisandra Stein Bernardes. Médico assistente do Departamento de Obstetria e Ginecologia do HC FMUSP. Telefone de contato: 011 3069-6209. Correspondência: r. Dr. Enéias de Carvalho de Aguiar, 155, 10.o andar. CEP 05409-900 São Paulo - SP.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da vascularização renal fetal em gestações com dopplervelocimetria anormal de artérias umbilicais e restrição de crescimento intra-uterino: correlação com o prognóstico pós-natal".

Eu discuti com os Drs Lisandra Stein Bernardes ou Rossana PV Francisco sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamentos hospitalares quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento., antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

_____, ____ de _____ de 2010

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

(etiqueta)

[illegible]

[illegible][illegible]

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Abramovicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J Ultrasound Med.* 1989; 8:219-21.
2. Akin I, Uysal A, Uysal F, Oztekin O, Sancı M, Güngör AC, et al. Applicability of fetal renal artery Doppler values in determining pregnancy outcome and type of delivery in idiopathic oligohydramnios and polyhydramnios pregnancies. *Ginekol Pol* 2013; 84(11):950-4.
3. Almeida PJ, Sá RAM, Lorenzatto MA, Amin Júnior, Netto HC. Medida ultra-sonográfica do diâmetro transverso do cerebelo fetal em gestações normais. *J Bras Ginecol.* 1998; 108:383-93.
4. Andrade JQ, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco RPV, Zugaib M. Dopplervelocimetria dos compartimentos arterial e venoso da circulação fetal e umbilical em gestação de alto-risco: análise dos resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002; 24(3):153-60.
5. Arbeille P. Fetal arterial Doppler-IUGR and hypoxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 75(1):51-3.
6. Arbeille P, Maulik D, Stree JL, Fignon A, Amyel C, Deufel M. Fetal cerebral and renal Doppler in small for gestational age fetuses in hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994; 56(2):111-6.
7. 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(3):165-72.
8. Aziz W, Schlindwein FS, Wailoo M, Biala T, Rocha FC. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin Auton Res.* 2012; 22(9):91-7.
9. Bacchetta J, Cochat P. What about the long-term renal outcome of premature babies? *Arch Pediatr.* 2008; 15(7):1212-22.
10. Bae S, Xiao Y, Li G, Casiano CA, Zhang L. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Circ Physiol* 2003; 285(3):H983-90.
11. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311(6998):171-4.
12. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:853-63.
13. Barker DJ, Olree M, de Lange EE, Beek FJ. In vitro measurement of kidney size: Comparison

- of ultrasonography and MRI. *Ultrasound Med Biol*. 1998; 24:683-8.
14. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298:564-7.
 15. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23(2):111-8.
 16. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(2 Pt 1):253-61.
 17. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(1):41-7.
 18. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16(5):407-13.
 19. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22(3):240-5.
 20. Baschat AA, Güclü S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(1):277-84.
 21. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(1):44-50.
 22. Baserga M, Bares AL, Hale MA, Callaway CW, McKnight RA, Lane PH, Lane RH. Uteroplacental insufficiency affects kidney VEGF expression in a model of IUGR with compensatory glomerular hypertrophy and hypertension. *Early Hum Dev*. 2009. Jan 31.
 23. Baserga M, Hale MA, Wang ZM, Yu X, Callaway CW, McKnight RA, Lane RH. Uteroplacental insufficiency alters nephrogenesis and downregulates cyclooxygenase-2 expression in a model of IUGR with adult-onset hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(5):R1943-55.

24. Bassan H, Trejo LL, Kariv N et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15:192-5.
25. Bauer R, Walter B, Brust P, Fuchtnr F, Zwiener U. Impact of asymmetric intrauterine growth restriction on organ function in newborn piglets. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110(1):S40-9.
26. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(5):1347-58.
27. Benzer N, Tazegül Pekin A, Yilmaz SA, Seçilmiş Kerimoglu Ö, Dogan NU, Çelik Ç. Predictive value of second and third trimester fetal renal artery Doppler indices in idiopathic oligohydramnios and polyhydramnios in low-risk pregnancies: a longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(4):523-8.
28. Berhman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol*. 1970; 108:956-69.
29. Bernardes LS. Análise da vascularização renal ao Power Doppler tridimensional em fetos com dilatação das vias urinárias: correlação com prognóstico renal pós-natal [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.
30. Bernardes LS, Francisco RP, Saada J, Salomon R, Ruano R, Lortad-Jacob S, Zugaib M, Benachi A. Quantitative analysis of renal vascularization in fetuses with urinary tract obstruction by three-dimensional power-Doppler. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(6):572.e1-7.
31. Bilardo CM1, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23(2):119-25.
32. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23:171-5.
33. Brosens I, Dixon HG, Robsrtson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84(9):656-63.
34. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93(2):569-79.

35. Browne JC, Veal N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1953; 60(2):141-7.
36. Bursztyn M, Gross ML, Goltser-Dubner T, Koleganova N, Birman T, Smith Y, Ariel I. Adult hypertension in intrauterine growth-restricted offspring of hyperinsulinemic rats: evidence of subtle renal damage. *Hypertension.* 2006; 48(4):717-23.
37. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, Pearson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *Br Med J.* 1982; 285:846-9.
38. Campbell BA. Utilizing sonography to follow fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25:597-607.
39. Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CG, Barbosa MM, Torloni MR, Vasques FA. Ductus venosus doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth: which is the best parameter? *Prenat Diagn.* 2005; 25(13):1212-6.
40. Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, et al. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:909-12.
41. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta.* 2009; 30(suppl A):S77-82.
42. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150:250-4.
43. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26:981-8.
44. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26:175-82.
45. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, Ko HC, Chang FM. Predicting fetal growth restriction with renal volume using 3-d ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34:533-7.
46. Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Quantitative three-dimensional power Doppler sonography for assessment of the fetal renal blood flow in normal gestation. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29(7):929-33.

47. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Chen HY. Three dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume innormal pregnancy: A comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol.* 1997; 23:381-9.
48. Chang FM, Liang RI, Ko HC, Chang CH, Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstet Gynecol.* 1997; 90:331-9.
49. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:1473-8.
50. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Signs of fetal brain sparing are not related to umbilical cord blood gases at birth. *Early Hum Dev.* 2009; 85(7):467-70.
51. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(9):1011-7.
52. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 72:85-96.
53. 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(6):1240-5.
54. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3):254.e1-8.
55. Deutinger J, Bartl W, Pfersmann C, Neumark J, Bernaschek G. Fetal kidney volume and urine production in cases of fetal growth retardation. *J Med Perinat.* 1987; 15(3):307-15.
56. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(1):142-8.
57. Elmes MJ, Gardner DS, Langley-Evans SC. Fetal exposure to a maternal low-protein diet is associated with altered left ventricular pressure response to ischaemia-reperfusion injury. *Br J Nutr.* 2007; 98(1):93-100.

-
58. Fieni S, Gramellini D, Piantelli G. Lack of normalization of middle cerebral artery flow velocity prior to fetal death before the 30th week of gestation: a report of three cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(4):474-6.
 59. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J.* 1977; 2(6100):1450-1.
 60. Fong KW, Ohlsson A, Hannah ME, Grisaru S, Kingdom J, Cohen J et al. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. *Radiology.* 1999; 213(3):681-9.
 61. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(5):1042-8.
 62. Gadelha-Costa A, Mauad Filho F, Spara P, Gadelha EB, Santana Netto PV. Fetal hemodynamics evaluated by Doppler velocimetry in the second half of pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2005; 31(8):1023-30.
 63. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(6):1596-9.
 64. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92(1):31-8.
 65. Gilja OH, Thune N, Matre K, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. In vitro evaluation of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of abdominal organs. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20(2):157-65.
 66. Gudmundsson S, Valentin L, Pirhonen J, Olofsson PA, Dubiel M, Marsal K. Factors affecting color Doppler energy ultrasound recording in an in-vitro model. *Ultrasound Med Biol.* 1998; 24(6):899-902.
 67. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991; 181(1):129-33.
 68. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrio-ventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4:381-90.
 69. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J*

- Obstet Gynecol. 1995; 173(1):10-5.
70. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:296–301
 71. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, et al. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991; 64:777-84.
 72. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(1):71-6.
 73. Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, et al. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int.* 2006; 70:104-10.
 74. Hoy WE, Rees M, Kile E, et al. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.* 1999; 56:1072-1077.
 75. Hsieh YY, Chang CC, Lee CC, and Tsai HD. Fetal renal volume assessment by three-dimensional Ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:377-9.
 76. Hung JH, Fu CY, Hung J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict acidemic growth-restricted neonates. *J Ultrasound Med.* 2006; 25(8):957-62.
 77. Iura T, Makinoda S, Tomizawa H, Watanabe Y, Waseda T, Inoue H, Neyatani N. Hemodynamics of the renal artery and descending aorta in fetuses with renal disease using color Doppler ultrasound: longitudinal comparison to normal fetuses. *J Perinat Med.* 2005; 33(3):226-31.
 78. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994; 344(8938):1664-8.
 79. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348:101-8.
 80. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92(1):35-43.
 81. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004; 24(13):1049-59.

-
82. Konje JC, Bell SC, Taylor DJ. Abnormal Doppler velocimetry and blood flow volume in the middle cerebral artery in very severe intrauterine growth restriction: is the occurrence of reversal of compensatory flow too late? *BJOG*. 2001; 108(9):973-9.
 83. Konje JC, Okaro CI, Bell SC et al. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10:22-6.
 84. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 160:1472-6.
 85. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci*. 1999; 64:965-74.
 86. Levental M, Pretorius DH, Sklansky MS, Budorick NE, Nelson TR, Lou K. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal heart: comparison with two-dimensional imaging. *J Ultrasound Med*. 1998; 17:341-8.
 87. Li G, Xiao Y, Estrella JL, Ducsay CA, Gilbert RD, Zhang L. Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat. *J Soc Gynecol Investig*. 2003; 10(5):265-74.
 88. Linasmita V. Antenatal screening of small-for-gestational age infants by symphysial-fundal height measurement. *J Med Assoc Thai*. 1985; 68:587-91.
 89. Lindhard A, Nielsen PV, Mouritzen LA, Zachariassen A, Sorensen HU, Roseno H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height-measurement: a prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97:675-80.
 90. Luzi G, Coata G, Caserta G, Cosmi EV, Di Renzo GC. Doppler velocimetry of different sections of the fetal middle cerebral artery in relation to perinatal outcome. *J Perinat Med* 1996; 24:327-34.
 91. Macêdo AEGS, Noronha Neto C, Souza ASR. Conduta obstétrica na centralização da circulação fetal. *Femina* 2011; 39(5):251-7.
 92. Maeda MFY. *Cardiotocografia computadorizada e dopplervelocimetria em gestações com insuficiência placentária: associação com a lesão miocárdica fetal e a acidemia no nascimento [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de São Paulo; 2013.

-
93. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Magann MI, Morrison JC. The evidence for abandoning the amniotic fluid index in favor of the single deepest pocket. *Am J Perinatol.* 2007; 24(9):549-55.
 94. Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, Busch FW, Mecacci F, Morrison JC. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1):164-9.
 95. Mäkitallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation.* 2002; 105(17):2058-63.
 96. Manalich R, Reyes L, Herrera M et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58:770-3.
 97. Mandelbrot L, Dumez Y, Muller F, Dommergues M. Prenatal prediction of renal function in fetal obstructive uropathies. *J Perinat Med.* 1991; 19(suppl. 1):283-7.
 98. Manning FA. Retardo do crescimento intrauterino. In: Manning FA (ed.). *Medicina fetal: perfil biofísico, princípios e aplicabilidade clínica.* Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 305-90.
 99. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(6):613.e1-9.
 100. Mari G, Abuhamad AZ, Uerpairojkit B, Martinez E, Copel JA. Blood flow velocity waveforms of the abdominal arteries in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 6(1):15-8.
 101. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(3):310-6.
 102. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008; 32(3):182-9
 103. Mari G, Wasserstrum N. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in a case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164(3):776-8.
 104. Mathai M, Jairaj P, Muthurathnam S. Screening for light-for-gestational age infants: a compari-

- son of three simple measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94:217-21.
105. Matsuoka OT, Shibao S, Leone CR. Blood pressure and kidney size in term newborns with intrauterine growth restriction. *Sao Paulo Med J.* 2007; 125(2):85-90.
 106. Maulik D. Basic principles of Doppler ultrasound as applied in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol.* 1989; 32(4):628-44.
 107. Meyer WJ, Gauthier D, Ramakrishnan V, Sipos J. Ultrasonographic detection of abnormal fetal growth with the gestational age-independent, transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:1057-63.
 108. Mitchell E, Louey S, Cock M, et al. Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr Res.* 2004; 55:769-73.
 109. Miyadahira S, Nomura RMY, Zugaib M. Sequência de alterações do Doppler na circulação fetal central e periférica. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49(3):228.
 110. Moreira de Sà RA, Oliveira CA, Peixoto-Filho FM, Lopes LM. Predição e prevenção do crescimento intrauterino restrito. *Femina* 2009; 37(9):511-4.
 111. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P., et al. Correlation between utero-placental three-dimensional power Doppler indices and the uterine real blood flow: evaluation in a pregnant sheep experimental model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010.
 112. Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD, Khan KS. Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* 2007; 27(10):900-11.
 113. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(4):1055-60.
 114. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP, França LC. Fluxo reverso no ducto venoso: nova perspectiva na detecção de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999; 21(7):371-6.
 115. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988; 297(6655):1026-7.

116. Nishie EN, Brizot ML, Liao AW, Carvalho MH, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(1):214-9.
117. Nomura RM, Cabar FR, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiac troponin T as a biochemical marker of cardiac dysfunction and ductus venosus Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009.
118. Nomura RMY, Francisco RPV, Chuba CC, Sakamoto K, Miyadahira S, Zugaib M. Óbito fetal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais: análise do perfil hemodinâmico fetal. *Rev Ginecol Obstet*. 2001; 12(4):181-6.
119. Nomura RMY, Francisco RPV, Luca ACB, Miyadahira S, Banduki Neto JD, Zugaib M. Descentralização da circulação fetal precedendo o óbito em caso de diástole reversa na artéria umbilical. *Rev Ginecol Obstet*. 2001; 12(2):79-82.
120. Nomura RMY, Francisco RPV, Sakamoto K, Miyadahira S, Zugaib M. Centralização da circulação fetal em gestações de alto risco: avaliação da vitalidade fetal e resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(3):137-43.
121. Nomura RMY, Francisco RPV. Líquido amniótico. In: Okumura M, Zugaib M (ed.). *Ultrasonografia em Obstetrícia*. São Paulo: Sarvier; 2002. p.109-26.
122. Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal anteparto. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(1). <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009001000008>.
123. Noronha Neto C, Souza ASR, Moraes Filho OB, Noronha AMB. Volume do líquido amniótico associado às anomalias fetais diagnosticadas em um centro de referência do nordeste brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(4):164-70.
124. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992; 232:194-201.
125. Ortigosa C, Nomura RM, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal venous Doppler in pregnancies with placental dysfunction and correlation with pH at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(12):2620-4.
126. Ott WJ. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. *Am J Perinatol*. 2002; 19:133-7.

127. Oz AU, Holub B, Mendilcioglu I, Mari G, Bahado-Singh RO. Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4):715-8.
128. Özeren M, Dinç H, Ekmen Ü, Senekayli C, Aydemir V. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:11-6.
129. Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD, Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 135(5):637-46.
130. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987; 32:540-2.
131. Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146:271-8.
132. Pinto e Silva JLC, Pereira B, Barini R, Reis C, Faúndes A. Avaliação da curva de crescimento uterino na detecção de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *Ginecol Obstet Bras.* 1986; 9:323-6.
133. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol.* 1996; 87(2):169-74.
134. Pohls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11:6-12.
135. Quaranta P, Currell R, Redman CW, Robinson JS. Prediction of small-for-dates infants by measurement of symphysial-fundal-height. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88:115-9.
136. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an invitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(4):540-50.
137. Reinberg Y, de Castano I, Gonzalez R. Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol.* 1992; 148(1):125-6.
138. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:490-6.

139. Rezende J, Montenegro CAB. Trocas materno-ovulares. In: Rezende J (ed.). *Obstetrícia*. 9^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.83-95.
140. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1995; 14:881e6.
141. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:429e34.
142. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93(2):581-92.
143. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7(1):17-25.
144. Rueda-Clausen CF, Morton JS, Lopaschuk GD, Davidge ST. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2011; 90(2):285-94.
145. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(4):397.e1-3.
146. Salle BL, Chatelain P, Nicolino M, Claris O. Intrauterine growth retardation, its consequences in infancy, in the child and long term. *Bull Acad Natl Med*. 2001; 185(7):1271-6.
147. Sankaran S, Kyle PM. A etiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2009; 23(6):765-77.
148. Sasaki S, Bittar RE, Martinelli S, Yamasaki AA, Miyadahira S, Nomura RMY, et al. Doppler-velocimetria arterial em gestantes com antecedente de crescimento intra-uterino retardado. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1998; 20(9):517-24.
149. Schreuder AM, McDonnell M, Gaffney G, Johnson A, Hope PL. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86(2):F108-14.
150. Schreuder M, Nyenngaard J, Fodor M et al. Glomerular number and function are influenced by spontaneous and induced low birth weight in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:2913-9.

151. Schreuder MF, Van Wijk JA, Fodor M, Delemarre-van de Waal HA. Influence of intrauterine growth restriction on renal function in the adult rat. *J Physiol Biochem.* 2007; 63(3):213-9.
152. Scott LL, Casy BM, Roberts S, McIntire D, Twickler DM. Predictive value of serial middle cerebral and renal artery pulsatility indices in fetuses with oligohydramnios. *J Matern Fetal Med.* 2000; 9(2):105-9.
153. Selam B, Koksall R, Ozcan T. Fetal arterial and venous Doppler parameters in the interpretation of oligohydramnios in postterm pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15(5):403-6.
154. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr.* 2004; 4:9.
155. Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, et al. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:1320-5.
156. Sonesson SE, Fouron JC, Drblik SP, Tawile C, Lessard M, Skoll A, et al. Reference values for Doppler velocimetric indices from the fetal and placental ends of the umbilical artery during normal pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 1993; 21(5):317-24.
157. Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(2):141-5.
158. Stuart JM, Healy TJ, Sutton M, Swinger GR. Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire. *J R Coll Gen Pract.* 1989; 39:45-8.
159. Surányi A, Streitman K, Pál A, Nyári T, Retz C, Foidart JM, Schaaps JP, Kovács L. Fetal renal artery flow and renal echogenicity in the chronically hypoxic state. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14(5):393-9.
160. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology.* 1990;174(2):297-307.
161. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity and outcome of the small-for-gestational-age infant. *Semin Perinatol.* 1988; 12:84-94.
162. Tedesco GD. Avaliação ultrassonográfica tridimensional do volume do rim fetal pelo método vocal: proposta de uma curva de normalidade [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas

da Santa Casa de São Paulo; 2008.

163. Tedesco GD, Bussamra LC, Araujo Júnior E, Britto IS, Nardozza LM, Moron AF, Aoki T. Reference range of fetal renal volume by three-dimensional ultrasonography using the VOCAL method. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 25(4):385-91.
164. Thomas JT, Muller P, Baghurst P, Wilkinson C. Interobserver variability in the measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in a tertiary fetal medicine unit. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(1):77-81.
165. Thompson ML, Theron GB, Fatti LP. Predictive value of conditional centile charts for weight and fundal height in pregnancy in detecting light for gestational age births. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 72:3-8.
166. Tongsong T, Wanapirak C, Thongpadungroj T. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) by fetal transverse cerebellar diameter (TCD)/abdominal circumference (AC) ratio. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999.
167. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(2):160-7.
168. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(5):750-6.
169. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics*. 1995; 95(4):534-8.
170. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209(6):539.e1-7.
171. van den Wijngaard JA, van Eyck J, Noordam MJ, Wladimiroff JW, van Strik R. The Doppler flow velocity waveform in the fetal internal carotid artery with respect to fetal behavioural states. A longitudinal study. *Biol Neonate*. 1988; 53(5):274-8.
172. Villas Boas JMS, Maesta I, Consonni M. Mecanismo de centralização: da insuficiência placentária à adaptação circulatória fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(7):366-71.

173. Vinkesteyn AS, Mulder PG, Wladimiroff JW. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15:47-51.
174. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxic fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(1):168-72.
175. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(5):1366-71.
176. Wladimiroff W, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93(5):471-5.
177. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.* 2008; 74(2):187-95.
178. Worthen N, Bustillo M. Effect of urinary bladder fullness on fundal height measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138:759-62.
179. Yamamoto RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Chuba CC, Zugaib M. Fatores prognósticos para o óbito perinatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000; 22(6):353-63.
180. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. *J Ultrasound Med.* 1989; 8(4):215-8.
181. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal redistribution of blood flow and amniotic fluid volume in growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1997; 47(3):297-304.
182. Yoshisaki CT. Avaliação do volume e dos índices de vascularização dos rins fetais por meio da ultrassonografia tridimensional: proposta de valores de referência [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de São Paulo; 2012.
183. Yoshizaki CT, Bunduki V, Giron AM. *Medicina fetal.* 3a. ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
184. Yu C, Chang C, Chang F, Ko H, Chen H. Fetal renal volume in normal gestation: a three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26(8):1253-6.

185. Zohdi V, Moritz KM, Bubb KJ, Cock ML, Wreford N, Harding R, Black MJ. Nephrogenesis and the renal renin-angiotensin system in fetal sheep: effects of intrauterine growth restriction during late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(3):R1267-73.
186. Zugaib M. Restrição do crescimento fetal. In: Zugaib M (ed.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole; 2008. p. 630-44.