JANAÍNA CAMPOS SENRA

**Avaliação do volume e vascularização renais
ao ultrassom tridimensional em fetos com
restrição de crescimento intrauterino**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof. Dra. Lisandra Stein
Bernardes Ciampi de Andrade

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Senra, Janaína Campos

Avaliação do volume e vascularização renais ao ultrassom tridimensional em fetos com restrição de crescimento intrauterino / Janaína Campos Senra. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade.

Descritores: 1.Retardo do crescimento fetal
2.Imagem tridimensional/métodos 3.Ultrassonografia Doppler/métodos 4.Rim/irrigação sanguínea
5.Rim/anatomia & histologia 6.Evento neonatal adverso

USP/FM/DBD-421/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedicatória

Dedico este trabalho:

A **Deus**, por me encher de coragem para seguir em frente.

Aos meus pais, **João e Ivone**, alicerces de tudo que sou hoje e exemplos de dedicação, paciência e honestidade. A simplicidade de nossas origens engrandece ainda mais nossas conquistas.

Ao meu irmão, **Vinícius**, por ser meu companheiro de berço e por dividir comigo os valores da nossa preciosa criação.

Ao meu marido, **Pedro Henrique**, meu maior incentivador, que consegue enxergar sempre além dos meus próprios limites.

À minha amiga-irmã **Nathália Lisboa**, exemplo de mulher e médica, que tornou minha jornada mais leve e que me mostrou que esse desafio seria possível.

Aos **pacientes**, que contribuíram para esta pesquisa, na esperança de que, um dia, outros não mais compartilhem do mesmo sofrimento.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

À **Prof. Dra. Lisandra Stein Bernardes**, professora livre-docente e médica assistente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha orientadora. Agradeço pelo apoio e aprendizado, essenciais na minha formação como pesquisadora. Vê-la exercer a medicina é inspirador e essas lembranças permanecerão vivas durante toda minha caminhada.

À **Prof. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, professora associada e vice-coordenadora do programa de pós-graduação em Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha eterna gratidão por acreditar em mim gratuitamente e me abrir as portas. Admirei sua liderança nata e genuína em todas as reuniões, unificando as diversas opiniões de forma justa e sensata. Esse aprendizado vai muito além do que se lê nos livros.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, professor titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que idealizou um serviço tão brilhante e do qual tenho tanto orgulho.

Ao Professores e Assistentes **Dr. Victor Bunduki, Dr Antônio Amorim, Dr Mário Burlacchini, Dra Maria de Lourdes Brizot, Dr Marco Antônio Lopes e Dr Fabrício Camargos** pela convivência e pelas frequentes repostas às minhas dúvidas incansáveis.

Aos Professores **Leslie Kulikowski, Raymundo Soares de Azevedo Neto e Wanderley Marques Bernardo**, que me fizeram respirar para além dos muros da Obstetrícia e me apresentaram visões tão instigantes e ricas da pesquisa médica.

À Srta. **Ágatha Sacramento Rodrigues**, por me fazer acreditar que nós, médicos, somos sim capazes de aprender estatística.

Ao **Alan Garcia**, sempre presente e cuja ajuda sempre tornou meu trabalho mais ameno.

Aos **funcionários do Hospital da Clínicas da Universidade de São Paulo**, pelo suporte e pelos sorrisos diários que me confortavam e faziam me sentir em casa.

DAS UTOPIAS

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”*

Mario Quintana

*Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas,
que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos
caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares.
É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la,
teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos.*

Fernando Teixeira de Andrade

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

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 Júlia de A. L. Freddi; Maria F. Crestana; Marinalva de Souza Aragão; Suely Campos Cardoso; Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviatura dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviações, siglas e símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Lista de anexos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	8
3.1 Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU)	9
3.2 Os rins do feto restrito	11
3.3 Predição dos eventos neonatais adversos na restrição de crescimento intrauterino.....	16
3.4 <i>Power Doppler</i> tridimensional e a técnica VOCAL.....	19
3.5 Justificativa do estudo.....	23
4 MÉTODOS	25
4.1 Desenho do estudo	26
4.2 Pacientes	26
4.2.1 Critérios de inclusão	26
4.2.2 Critérios de exclusão	27
4.2.3 Confirmação da idade gestacional	27
4.3 Ética	27
4.4 Coleta dos dados	28
4.5 Exame ultrassonográfico e biometria	28
4.6 Dopplervelocimetria	30
4.7 Avaliação renal	32
4.8 Seguimento dos pacientes ante-parto e indicação do parto	35
4.9 Seguimento dos pacientes após o parto	36
4.10 Grupo controle	36
4.11 Registro dos dados	37

4.11.1 Variáveis analisadas	37
4.12 Análise estatística	39
5 RESULTADOS	42
5.1 Grupo de fetos restritos.....	43
5.1.1 Características maternas no grupo de fetos restritos	44
5.1.2 Avaliação ultrassonográfica nos fetos restritos	45
5.1.3 Características do parto e do neonato no grupo de fetos restritos	47
5.1.4 Seguimento neonatal após o parto no grupo de fetos restritos	48
5.2 Grupo de fetos com peso normal	49
5.2.1 Avaliação ultrassonográfica nos fetos normais	50
5.3 Análise comparativa do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e fetos normais.....	51
5.4 Correlação entre a dopplervelocimetria fetal, os índices vasculares renais e o VRT/PFE no grupo de fetos restritos	54
5.5 Análises da associação dos parâmetros ultrassonográficos renais na ocorrência de eventos neonatais adversos no grupo de fetos restritos	57
5.5.1 Intubação orotraqueal	57
5.5.2 Sepsis neonatal	59
5.5.3 Displasia broncopulmonar	60
5.5.4 Síndrome de desconforto respiratório.....	61
5.5.5 Parada cardiorrespiratória.....	62
5.5.6 Medida do pH sérico menor que 7.....	63
5.5.7 Enterocolite necrotizante	64
5.5.8 Hemorragia intracraniana	65
5.5.9 Convulsão	66
5.5.10 Mortalidade neonatal	67
5.5.11 Medida do pH de cordão umbilical menor que 7,1	68
5.5.12 Ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso.....	69
6 DISCUSSÃO	70
6.1 Caracterização da amostra estudada	72
6.2 Metodologia da avaliação renal e escolha das variáveis	73
6.3 Razão do volume renal total e peso fetal estimado nos fetos normais e restritos	74
6.4 Relação entre o VRT/PFE com a dopplervelocimetria fetal	77
6.5 Relação entre o VRT/PFE com os índices de vascularização renal	78

6.6 Relação dos parâmetros renais no feto e os defechos neonatais.....	79
6.7 Limitações do estudo	81
6.8 Perspectivas futuras	81
7 CONCLUSÃO	83
8 ANEXOS	85
9 REFERÊNCIAS.....	124

Listas

ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

3D	Tridimensional
ACM	Artéria cerebral média
AU	Artéria umbilical
CA	Circunferência abdominal
CAPPpesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC	Circunferência cefálica
cm ³	Centímetros cúbicos
D	Direito
DAP	Diâmetro abdominal ântero-posterior
DAT	Diâmetro abdominal transversal
DBP	Diâmetro biparietal
DBP	Displasia broncopulmonar
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DP	Desvio padrão
DV	Ducto venoso
E	Esquerdo
et al	e colaboradores; e outros
F	Fêmur
g	Gramas
HAC	Hipertensão arterial crônica
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	Hemorragia intracraniana
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IF	Índice de fluxo
IFcp	Índice de fluxo _{SEP} corrigido pela profundidade renal
IG	Idade gestacional
ILA	Índice de líquido amniótico
IOT	Intubação orotraqueal
IP	Índice de pulsatilidade

IP ACM	Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média
IP AU	Índice de pulsatilidade da artéria umbilical
IP DV	Índice de pulsatilidade do ducto venoso
IV	Índice de vascularização
IVcp	Índice de vascularização ^{[1][1]} _{SEP} corrigido pela profundidade renal
IVF	Índice de vascularização e fluxo
IVFcp	Índice de vascularização e fluxo ^{[1][1]} _{SEP} corrigido pela profundidade renal
Kg	Quilogramas
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Parada cardiorrespiratória
PFE	Peso fetal estimado
PRF	<i>Pulse Repetition Frequency</i> (Frequência de repetição de pulsos)
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
VOCAL	<i>Virtual Organ Computer-Aided Analysis</i> (Análise virtual de órgãos auxiliada por computador)
VRT	Volume renal total
VRT/PFE	Razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado

FIGURAS

Figura 1 -	Representação dos índices vasculares	21
Figura 2 -	Corte coronal: imagem ultrassonográfica em que se avalia o rim fetal ao <i>Power Doppler</i>	32
Figura 3 -	Corte coronal: do rim em 3 planos ortogonais e sua imagem volumétrica.....	33
Figura 4 -	Imagem ultrassonográfica da medida da profundidade renal	33
Figura 5 -	Imagem fornecida pelo programa acoplado ao <i>Power Doppler</i> após a aquisição do volume renal para a quantificação da vascularização renal	34

TABELAS

Tabela 1 -	Comorbidades maternas no grupo de fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013	44
Tabela 2 -	Dados da última avaliação ultrassonográfica antes do parto nos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	45
Tabela 3 -	IVcp, IFcp e IVFcp e medidas descritivas dos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013	46
Tabela 4 –	Características do parto e neonatais – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	47
Tabela 5 -	Eventos neonatais adversos – HCFMUSP – 2010 a 2013	48
Tabela 6 –	Dados da avaliação ultrassonográfica na população de fetos normais – HCFMUSP – 2009 a 2011	50
Tabela 7 -	Comparação do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e normais pelo teste t para amostras independentes – HCFMUSP – 2009 a 2013	52
Tabela 8 –	Comparação do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e normais pelo teste t para amostras independentes após aplicação do Propensity Score – HCFMUSP – 2009 a 2013	52
Tabela 9 -	Correlação de Spearman entre a dopplervelocimetria fetal, os índices vasculares renais e o VRT/PFE nos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013	54
Tabela 10 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão linear para o VRT/PFE – HCFMUSP – 2010 a 2013	55
Tabela 11 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013	57
Tabela 12 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de sepse neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013	59
Tabela 13 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	60

Tabela 14 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de síndrome de desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013	61
Tabela 15 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de parada cardiorrespiratória – HCFMUSP – 2010 a 2013	62
Tabela 16 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013	63
Tabela 17 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013	64
Tabela 18 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013	65
Tabela 19 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013	66
Tabela 20 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013	67
Tabela 21 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph de cordão menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013	68
Tabela 22 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013	69

GRÁFICOS

Gráfico 1	VRT/PFE nos fetos restritos e normais ao longo da idade gestacional após aplicação do Propensity Score – HCFMUSP – 2009 a 2013	53
-----------	--	----

ANEXOS

Anexo 1 -	Relação do rim fetal com a idade gestacional e o peso de nascimento em humanos	86
Anexo 2 -	Avaliação renal na restrição de crescimento intrauterino em animais	87
Anexo 3 -	Avaliação morfológica e ultrassonográfica renal na restrição de crescimento intrauterino em humanos	88
Anexo 4 -	Preditores ultrassonográficos de desfechos perinatais em humanos	89
Anexo 5 -	Avaliação renal com a ultrassonografia <i>Power Doppler</i> 3D	91
Anexo 6 -	Aprovação do Comitê de Ética Médica	92
Anexo 7 -	Fluxograma para a coleta de dados	93
Anexo 8 -	Fluxograma dos fetos restritos	94
Anexo 9 -	Fluxograma dos fetos com peso normal.....	95
Anexo 10 -	Idade gestacional em semanas no grupo de fetos restritos e normais antes e após a aplicação do Propensity Score - HCFMUSP – 2009 a 2013	96
Anexo 11 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão linear para o VRT/PFE – HCFMUSP – 2010 a 2013	97
Anexo 12 -	Valores p das análises marginais de possíveis fatores confundidores da ocorrência de eventos neonatais adversos - HCFMUSP – 2010 a 2013	98
Anexo 13 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013	100
Anexo 14 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013	101
Anexo 15 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem sepse neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013	102

Anexo 16 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a sepse neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	102
Anexo 17 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	104
Anexo 18 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	105
Anexo 19 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem síndrome do desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	106
Anexo 20 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de síndrome de desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	107
Anexo 21 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem parada cardiorrespiratória - HCFMUSP - 2010 a 2013	108
Anexo 22 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de parada cardiorrespiratória – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	109
Anexo 23 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem pH sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013	110
Anexo 24 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013	111
Anexo 25 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013.....	112
Anexo 26 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013	113
Anexo 27 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013	114
Anexo 28 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013	115
Anexo 29 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013	116

Anexo 30 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013	117
Anexo 31 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013	118
Anexo 32 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013	119
Anexo 33 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem pH de cordão menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013	120
Anexo 34 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pH de cordão umbilical menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013	121
Anexo 35 -	Comparação entre as médias nos grupos com e sem pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013	122
Anexo 36 -	Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013	123

Resumo

Senra JC. *Avaliação do volume e da vascularização renais ao ultrassom tridimensional em fetos com restrição de crescimento intrauterino* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Na restrição de crescimento intrauterino, a resposta adaptativa a hipóxia, com priorização do fluxo sanguíneo para órgãos nobres, causa vasoconstricção periférica, com aumento da resistência nas artérias renais. Com isso, o desenvolvimento renal é prejudicado e fetos restritos apresentam volumes renais menores. No entanto, a literatura é escassa em estudos que utilizem a ultrassonografia tridimensional na avaliação renal e não descreve a relação desse possível dano renal com desfechos neonatais adversos. Tal técnica tem sido utilizada para mensurar volumes de órgãos e quantificar fluxos sanguíneos de baixa resistência, podendo ser também aplicada para melhorar a avaliação do volume e vascularização renal na restrição de crescimento. **OBJETIVOS:** Comparar a razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado (VRT/PFE) entre fetos com e sem restrição. Além disso, correlacionar o VRT/PFE com a dopplervelocimetria fetal e os índices de vascularização renal e avaliar a associação dos parâmetros renais com eventos neonatais adversos nos fetos restritos. **MÉTODOS:** O volume total e a vascularização renal de fetos restritos e normais foram avaliados pela ultrassonografia tridimensional e a técnica VOCAL. Os índices de vascularização renal foram corrigidos pela profundidade renal (IVcp, IVFcp and IFcp). Os testes t para amostras independentes e Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre os grupos. Modelos lineares generalizados foram aplicados para avaliar a associação entre as características renais e os eventos neonatais adversos. **RESULTADOS:** Setenta e um fetos restritos foram comparados a 194 fetos com crescimento normal. O VRT/PFE foi menor no grupo restrito ($p < 0,001$). Porém essa razão não se correlacionou com os parâmetros dopplervelocimétricos, os índices vasculares renais ou qualquer evento neonatal adverso. **CONCLUSÃO:** A razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado tende a diminuir na restrição de crescimento intrauterino.

Descritores: retardo do crescimento fetal; imagem tridimensional/métodos; ultrassonografia Doppler/métodos; rim/irrigação sanguínea; rim/anatomia & histologia; evento neonatal adverso.

Abstract

Senra JC. *Evaluation of fetal renal volume and vascularization with the three-dimensional ultrasound in intrauterine growth restriction* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: In fetal growth restriction, the adaptive response to hypoxia, with prioritization of blood flow to noble organs, causes peripheral vasoconstriction, such as increased resistance in the renal arteries. Then, renal development is impaired and restricted fetuses have lower renal volumes. However, the literature is scarce in studies using three-dimensional ultrasound in renal assessment and does not describe the relationship of this potential renal damage with adverse neonatal outcomes. That technique has been used to measure volumes and quantify blood flows of low resistance and could also be applied to improve the evaluation of renal volume and vascularization in fetal growth restriction. **OBJECTIVES:** To compare the ratio of total renal volume to estimated fetal weight (TRV/EFW) among fetuses with and without growth restriction. Furthermore, we aim to correlate TRV/EFW with fetal Doppler velocimetry and renal vascularization indexes and to evaluate the association of renal parameters with adverse neonatal events in restricted fetuses. **METHODS:** Total renal volume and renal vascularization of restricted and normal fetuses were evaluated by three-dimensional ultrasonography and the VOCAL technique. Renal vascularization indexes were corrected for renal depth (VIcd, VFIcd and FIcd). The t-tests for independent samples and Mann-Whitney test were used for comparisons between groups. Generalized linear models were applied to evaluate the association between renal characteristics and adverse neonatal events. **RESULTS:** Seventy-one restricted fetuses were compared to 194 normally growing fetuses. The TRV/EFW was lower in the restricted group ($p < 0.001$). However, this ratio did not correlate with Doppler velocimetric parameters, renal vascular indexes or any adverse neonatal events. **CONCLUSION:** The ratio of total renal volume to estimated fetal weight tends to decrease in intrauterine growth restriction.

Descriptors: fetal growth retardation; imaging, three-dimensional/methods; ultrasonography, Doppler/methods; kidney/blood supply; kidney/anatomy & histology; adverse neonatal outcome.

1 Introdução

1- INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma condição patológica, na qual o feto não alcança seu potencial de crescimento genético no útero ¹. Esta condição afeta, aproximadamente, 10% a 15% das gestações ², sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal ³. Pelo menos 13,7 milhões de crianças a termo nascem com baixo peso em países subdesenvolvidos, ao ano. Essa incidência varia com o país, a raça e a condição social ⁴.

A restrição de crescimento intrauterino aumenta os riscos obstétricos ^{5, 6} e pode cursar com sequelas neonatais, na infância e na vida adulta ⁷⁻⁹.

Com relação aos defeitos a curto prazo, o desenvolvimento neurológico nos primeiros anos de vida é prejudicado se compararmos fetos restritos com aqueles que nasceram com o peso adequado para a idade gestacional ¹⁰⁻¹².

A restrição de crescimento também aumenta os episódios de diarreia, infecções respiratórias e o risco de morte após o parto ¹³⁻¹⁵. Distúrbios metabólicos e hematológicos, desequilíbrios de termo-regulação, desconforto respiratório, enterocolite necrotizante e retinopatia da prematuridade podem contribuir com a morbidade neonatal ^{5,16-19}.

Dentre as doenças fetais programadas pelas condições intrauterinas a longo prazo estão a obesidade, as doenças cardiovasculares, o diabetes e a dislipidemia ²⁰⁻²².

Além das complicações supra-citadas, observa-se também efeitos deletérios no rim e qualquer prejuízo no número de néfrons no início da vida pode gerar consequências tardias, como o aumento do risco de doença renal crônica^{23,24}.

Esses efeitos decorrem da hipóxia a qual o feto está sujeito na vida intrauterina. Sua resposta adaptativa diante da diminuição da oferta de nutrientes e oxigênio, com priorização do fluxo sanguíneo a órgãos nobres, provoca vasoconstricção em órgãos periféricos, como o rim²⁵. A alteração na resistência das artérias renais em fetos restritos está descrita em diversos estudos, que observaram índices de resistência e pulsatilidade aumentados^{26,27}. Por esse motivo, o volume de líquido amniótico, que se correlaciona negativamente com o índice de pulsatilidade das artérias renais, também pode estar reduzido nessa condição²⁶⁻²⁸.

Além do hipo-fluxo nas artérias renais diminuir a taxa de filtração glomerular, o desenvolvimento renal também é afetado.

Esse prejuízo renal é bem demonstrado em estudos animais com restrição do crescimento fetal que observam diminuição do número de néfrons na vida adulta, como o ocorrido em porcos Yucatan²⁹.

O mesmo ocorre ao se ligar as artérias uterinas de ratas gestantes: sua prole é afetada pela deficiência de néfrons e a expressão de genes relacionados a disfunção renal é alterada³⁰. Vários outros modelos animais demonstraram os mesmos resultados³¹⁻³⁴.

Na espécie humana, os achados são semelhantes. Os neonatos com baixo peso apresentam até 20% menos glomérulos no córtex renal em comparação aos controles, se avaliados após o óbito devido a doenças não renais^{35,36} e, portanto, volume renal também menor³⁷.

Mañalich et al., ao avaliar os rins de 35 neonatos falecidos por causas não renais nas 2 primeiras semanas de vida, observou um coeficiente de correlação de 0,870 entre o peso de nascimento e o número de glomérulos ($p < 0,0001$)³⁶.

Paralelamente, através de avaliação ultrassonográfica renal, Saha et al. observou que o grupo de 41 fetos restritos apresentou, em média, volume renal menor que os 59 fetos com crescimento adequado³⁷.

Já Silver et al., demonstrou que a razão entre o volume renal e o peso fetal estimado foi 15% menor em fetos com restrição de crescimento ($p: 0,032$)³⁸.

Todas essas avaliações renais no feto restrito ocorreram através da ultrassonografia bidimensional. No entanto, a ultrassonografia e o *Power Doppler* tridimensional (3D), técnicas utilizadas há mais de 2 décadas para medir volume e quantificar fluxos sanguíneos em diversos órgãos, apresentam inúmeras vantagens³⁹. Sabe-se que o rim não tem o formato de uma elipse perfeita e, portanto, seu volume não é apenas o produto de seus 3 diâmetros multiplicados por uma constante⁴⁰. A técnica 3D permite a determinação do volume do órgão de forma direta, não invasiva e com acurácia, além de visualizar fluxos de baixa velocidade e ser pouco sensível ao seu ângulo de insonação⁴¹⁻⁴³.

Sabemos que o volume renal total ao nascimento reflete o número de néfrons do desenvolvimento fetal e se correlaciona com a taxa de filtração glomerular pós natal⁴⁴⁻⁴⁶. Além disso, obtemos uma razão mais próxima da verdadeira função renal, ao dividirmos o volume renal total pelo peso corporal, uma vez que este último se relaciona diretamente com a taxa metabólica basal e, portanto, com a demanda pela filtração renal^{47,48}.

Porém, até o momento não existem estudos que compararam a razão entre o volume renal total medido pela ultrassonografia 3D e o peso fetal estimado (VRT/PFE) entre fetos restritos e fetos com peso normal.

Diante do exposto, acreditamos que fetos restritos possam ter VRT/PFE reduzido, quando avaliados pelo *Power Doppler* 3D.

Além disso, seria esperado que fetos mais graves tivessem menor vascularização e volume renais e, portanto, maiores repercussões neonatais, já que a redução nos néfrons se associa à hipo-perfusão renal durante a centralização de fluxo.

Tais evidências poderiam identificar preditores ultrassonográficos de desfechos neonatais, que ajudariam na melhor definição do momento do parto e do prognóstico pós-natal a curto prazo.

Fetos com VRT/PFE reduzido seriam também candidatos a medidas de prevenção secundária, a fim de evitar a evolução para doença renal crônica no futuro.

2 Objetivos

2- OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo comparar a razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado em fetos com e sem restrição de crescimento intrauterino.

Como objetivos secundários, inclui-se:

- Correlacionar a razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado nos fetos restritos com:
 - o índice de pulsatilidade da artéria umbilical;
 - o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média;
 - o índice de pulsatilidade do ducto venoso e
 - os índices de vascularização renal.
- Avaliar a influência da razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado e os índices de vascularização renal nos eventos neonatais adversos, na população de fetos restritos.

3 Revisão de Literatura

3- REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU)

O primeiro caso relatado de um recém nascido com baixo peso não prematuro foi em 1947 ⁴⁹. A partir de então, observou-se que o crescimento intrauterino poderia não ser como o esperado ou o programado geneticamente para aquele feto.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o neonato de baixo peso ao nascimento é aquele que apresenta um peso abaixo de 2500 gramas, independente da idade gestacional ¹. Essa condição pode ser patológica ou não. Se por um lado, o feto restrito é aquele que não atingiu seu potencial genético estabelecido, o pequeno para a idade gestacional é o neonato menor que o percentil 10 para a idade gestacional em relação à população de referência ⁵⁰. Mas, também pode ser definido como um peso de nascimento abaixo de 2 desvios-padrão do peso de nascimento médio ou abaixo do percentil 5 ou 3 ⁵¹.

Até 10% de todos os recém-nascidos são pequenos para a idade gestacional ³ e 70% deles são saudáveis, sendo apenas geneticamente programados para serem pequenos, e o são apenas por fatores constitucionais como etnia materna, peso ou estatura ⁵².

Clinicamente, pode ser difícil distinguir entre as duas manifestações de baixo peso ao nascer: fetos restritos ou constitucionalmente pequenos. No entanto, a identificação de alterações na dopplervelocimetria fetal pode ajudar ⁵³. A insuficiência placentária e a restrição do crescimento são frequentemente associados

a uma quantidade reduzida de líquido amniótico, cardiotocografia anormal, achados alterados no Doppler fetal ou perfil biofísico fetal diminuído ⁵⁴.

A redistribuição hemodinâmica no feto restrito é uma adaptação ao estado de subnutrição e hipóxia intrauterinos. Nesse caso, quando a obliteração vilosa dos vasos na placenta chega a um terço, a resistência da artéria umbilical aumenta e a velocidade do fluxo e a transferência de oxigênio diminuem. Consequentemente à insuficiência placentária, a pressão arterial fetal se eleva numa tentativa de aumentar a pós carga do ventrículo esquerdo, favorecendo a irrigação cardíaca via coronárias. Além disso, ocorre a diminuição da resistência da artéria cerebral média, a fim de facilitar o aporte de oxigênio para o órgão ⁵⁵. Esse mecanismo compensatório de redistribuição do fluxo em prol dos órgãos nobres (cérebro, coração e adrenais) reduz o fluxo sanguíneo em outros órgãos periféricos ⁵⁶. Dentre eles, o rim é afetado, com aumento do índice de pulsatilidade (IP) das artérias renais ^{26, 27, 57} e prejuízo das células sensíveis à hipóxia, como as células renais do túbulo proximal ⁵⁸. Além disso, a centralização de fluxo provoca uma queda na produção de urina pelo feto, com consequente diminuição do líquido amniótico ^{26, 57, 59, 60} (Anexo 1).

Além das alterações observadas no sistema arterial, o sistema venoso também apresenta mecanismos compensatórios e sinais de alerta. A pulsação da veia umbilical e o fluxo no ducto venoso ausente ou reverso durante a contração atrial são sinais de insuficiência cardíaca e portanto, aumentam o risco de morte perinatal ^{61, 62}. Como o ducto venoso é considerado a única ligação entre a veia cava inferior e a veia umbilical, acredita-se que a pulsação da veia umbilical reflete o fluxo reverso do ducto, caso presente ⁶³.

Ao longo da última década, 2 fenótipos diferentes de apresentação clínica da restrição fetal tem sido caracterizados, a depender do período de início da doença e do padrão da artéria umbilical ⁶⁴⁻⁶⁶. O restrito precoce, responsável pelos casos mais graves, geralmente, apresenta alterações na artéria umbilical e se, não tratado, deteriora progressivamente com um padrão hemodinâmico conhecido, que afeta a artéria cerebral média e então, o ducto venoso ⁶⁴. Já o restrito tardio, que ocorre em 70 a 80% dos casos ⁶⁷, apresenta doença placentária leve com Doppler de artéria umbilical normal, sendo algumas vezes, subdiagnosticado. A cascata de alterações hemodinâmicas vista nos precoces não ocorre aqui, sendo observado apenas vasodilatação cerebral em 25% dos casos ⁶⁶. Existem diversos pontos de corte para diferenciar os 2 tipos de restrição, porém um estudo prospectivo com mais de 656 casos estabeleceu que 32 semanas ao diagnóstico e 37 semanas ao nascimento correlaciona-se bem com os desfechos perinatais adversos esperados para cada quadro ⁶⁸.

3.2 Os rins do feto restrito

Na espécie humana, os primeiros néfrons surgem em torno de 9 semanas de gestação. O número de néfrons é uma variável definida antes do nascimento e 60% deles se desenvolvem no terceiro trimestre da gravidez, até 36 semanas ⁶⁹.

Caso o desenvolvimento renal seja prejudicado por um ambiente desfavorável, ele pode não se completar adequadamente, com diminuição do número de glomérulos e até desenvolvimento de estruturas anormais ^{23, 34, 70}.

Tal prejuízo ocorre porque, apesar da genética definir o desenvolvimento do rim, o ambiente embrionário pode influenciá-lo ⁷¹.

Exemplo disso, é que uma dieta materna com pouca proteína, em camundongos, pode afetar a diferenciação renal, modificando os eventos biológicos do início da formação, com o aumento das células embrionárias que sofrem apoptose ⁷¹. Esta condição também altera a expressão de proteínas associadas à morfogênese e aumenta a concentração de glicocorticóides, o que pode inibir o crescimento renal metanéfrico ⁷².

Merlet-Bénichou et al. compararam ratos de mães nutridas com dieta hipoprotéica ou com a artéria uterina ligada e animais do grupo controle. Eles observaram que o número de glomérulos ao nascimento e após 2 semanas era 30% menor que o esperado, apesar da hipertrofia compensatória dessas estruturas funcionais ⁷³ (Anexo 2). Essa redução no número de glomérulos pode facilitar a progressão para a insuficiência renal crônica, uma vez que os néfrons remanescentes aumentam a filtração glomerular, apresentam hipertrofia compensatória, microalbuminúria, hipertensão arterial, glomerulosclerose e fibrose, em um ciclo de perda funcional progressiva ³⁶.

Tais mecanismos de injúria renal em resposta à diminuição da nutrição intrauterina variam.

Na tentativa de priorizar órgãos nobres, o feto faz adaptações fisiológicas que limitam o fluxo de sangue para os rins em até 50% ⁷⁴ e provocam uma redução no número de néfrons e a hiperfiltração nas unidades restantes ⁷⁵. Para que isso ocorra, há um aumento no índice de pulsatilidade (IP) e no índice de resistência (IR) da

artéria renal em fetos hipóxicos, como parte da redistribuição do débito cardíaco ^{27, 57, 76-78} (Anexo 3).

Alguns autores propuseram ainda mudanças estruturais na vasculatura glomerular, como uma função endotelial insuficiente e o aumento da rigidez arterial ⁷⁹, devido a exposição aumentada a glicocorticóides, que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona ^{80, 81} e altera o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ⁸². Todas essas alterações poderiam predispor o feto a desenvolver hipertensão arterial crônica e outras doenças na vida adulta ⁷⁹.

A sobrecarga funcional nas estruturas remanescentes evidenciada pela hipertrofia glomerular não é suficiente para manter o volume renal total, que também encontra-se diminuído em situações intrauterinas adversas. É o que demonstra os estudos em autópsias animais ⁸³ e humanas ³⁶.

Mañalich et al. avaliaram rins de 35 neonatos falecidos por causas não renais nas primeiras 2 semanas de vida. O número de glomérulos foi diretamente proporcional ao peso de nascimento e seu volume glomerular, inversamente proporcional ³⁶.

Latini et al. compararam 25 neonatos pequenos para a idade gestacional com 25 controles e observaram que o volume renal, obtido pela fórmula elipsóide, foi menor no primeiro grupo em todas as idades gestacionais ao nascimento ($p < 0,0018$) ⁸⁴.

Estudos em humanos sugeriram que a função renal pode ser estimada pelo tamanho renal ^{46, 85-89} e o volume renal total tem sido utilizado como *surrogate* da massa total de néfrons ^{86, 90}.

Foi o que demonstrou Gong et al.⁸⁷ ao avaliarem 539 indivíduos saudáveis e comprovarem que o volume renal total se correlacionou à taxa de filtração glomerular ($r: 0,615$; $p<0,001$).

Assim como Adibi et al. que estudaram 116 crianças saudáveis e observaram que o volume renal também se associou a taxa de filtração glomerular ($r: 0,52$; $p<0,001$)⁴⁶.

Já Nyengaard et al., a partir de autópsias de 37 pacientes sem história de doença renal, observaram uma associação positiva entre o número de glomérulos e o volume renal ($r:0,68$; $p<0,05$)⁸⁵.

Porém, sabemos que, a superfície corporal total se correlaciona diretamente com a taxa metabólica basal do indivíduo e, à medida que essa superfície aumenta, a demanda pela filtração renal também aumenta⁴⁷. Como exemplo, o ganho de peso numa determinada época da vida exige que o rim “trabalhe” mais, apesar do número de glomérulos não variar⁹¹. Observa-se, então, um aumento do volume glomerular e não do seu número, a fim de compensar o aumento da superfície corporal total^{85, 89, 90, 92}.

Singh et al., ao avaliarem 672 pacientes, em faixas diferentes de idade, observaram uma correlação positiva significativa entre o volume renal e o peso, a altura, o índice de massa corporal e área de superfície corporal desses indivíduos ($p<0,001$)⁹⁰.

Mcnamara et al., ao estudarem os rins em 24 autópsias, demonstraram uma relação inversa entre o número de néfrons e o volume glomerular, assim como uma relação direta entre o volume glomerular e a área de superfície corporal⁸⁹.

Por isso, ao dividir o volume renal total pelo índice de massa corporal, obtemos uma razão mais próxima da verdadeira função renal ^{46, 48}.

Wang et al., ao avaliarem 1487 potenciais doadores renais entre 18 e 75 anos, através de tomografia computadorizada, observaram uma relação positiva entre a taxa de filtração glomerular e o volume parenquimatoso renal, corrigido pela área de superfície corporal ⁹³.

Kim et al. selecionaram 120 pacientes com doença renal crônica para demonstrarem uma boa correlação entre o volume renal total corrigido pela área de superfície corporal e a taxa de filtração glomerular estimada ($r:0,809$; $p<0,001$) ⁹⁴.

Já Sanusi et al., estudaram 40 pacientes com insuficiência renal crônica e observaram que o volume renal dividido pela área de superfície corporal apresentou correlação positiva com o clearance de creatinina ($r: 0,439$; $p<0,001$) ⁹⁵.

Paralelamente, a medida do volume renal em fetos, ajustada pelo peso fetal estimado ou por outro parâmetro biométrico, deveria estimar de forma mais fidedigna a função renal fetal.

Somente um autor avaliou o volume renal em fetos restritos e normais, através do estudo ultrassonográfico bidimensional. Silver et al., ao estudarem 34 fetos restritos e compararem com 43 fetos de peso normal observaram que a razão entre o volume renal fetal e o peso fetal estimado era menor em fetos restritos do que em fetos normais (15%; 95% CI; 1-26%; $p:0,032$), sugerindo uma função renal prejudicada no primeiro grupo ³⁸.

3.3 Predição dos eventos neonatais adversos na restrição de crescimento intrauterino

A restrição de crescimento intrauterino aumenta os riscos de hipóxia perinatal, hipoglicemia, aspiração de mecônio, hipotermia, distúrbios eletrolíticos, problemas respiratórios neonatais, enterocolite necrotizante, sepse e distúrbios do sistema nervoso como hemorragia intraventricular, leucomalácia e infartos cerebrais^{17, 96-98}.

A morbimortalidade depende da severidade do quadro. Como exemplo, um estudo realizado em Dallas, nos EUA, de 1988 a 1996, observou um aumento de até 10 vezes na mortalidade neonatal em fetos com o peso abaixo do percentil 3⁹⁹.

Dessa forma, fatores ultrassonográficos poderiam se associar a determinados eventos neonatais adversos, melhorando as chances de predição dessas ocorrências na população de fetos restritos.

A dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU) tem sido extensamente estudada no contexto da restrição de crescimento intrauterino e é uma valiosa ferramenta para predizer desfechos e mortalidade perinatais^{54, 100-109}.

Como exemplo, Karsdorp et al, em um estudo retrospectivo e multicêntrico, avaliaram a artéria umbilical de fetos restritos e perceberam que os grupos com velocidade diastólica final ausente ou reversa apresentaram 4 e 10,6 vezes mais mortalidade perinatal, respectivamente. Além disso, o primeiro grupo apresentou também mais hemorragia intracraniana, anemia e hipoglicemia¹⁰⁶.

Por sua vez, Ozyuncu et al., ao avaliarem retrospectivamente 255 casos de fetos pequenos para a idade gestacional, observaram que a ausência de velocidade

diastólica final na artéria umbilical aumentou o risco de morte fetal e neonatal, displasia broncopulmonar, enterocolite necrotizante e síndrome do desconforto respiratório ¹⁰³.

Soregaroli et al., dividiram 578 fetos restritos em sub-grupos de acordo com o índice de pulsatilidade (IP) umbilical e perceberam que, quanto maior essa medida, menor a nota de Apgar ao nascimento ¹⁰⁷.

Nomura et al., ao estudarem prospectivamente 93 gestações complicadas com insuficiência placentária, identificaram, em análise multivariada, que o score zeta do IP umbilical é fator independente relacionado ao óbito neonatal (OR 1,14, p:0,046) ¹⁰¹.

Já a vasodilatação da artéria cerebral média (ACM) mostrou-se útil na predição da acidose neonatal ^{110, 111}.

Cruz-Martinez et al., em uma coorte de 210 fetos pequenos para a idade gestacional e seus controles, observaram que a vasodilatação da artéria cerebral média se associou a um risco aumentado de ocorrência de acidose neonatal ¹¹⁰.

Da mesma forma, o índice cérebro-placentário (razão entre os índices de pulsatilidade da ACM e da AU) tem sido proposto como preditor de desfechos adversos na restrição de crescimento intrauterino, associando-se também a acidose neonatal, notas de Apgar menor do que 7 no primeiro e quinto minutos de vida e admissão em unidade de terapia intensiva ^{112, 113}.

Em relação ao ducto venoso, Francisco et al., em um estudo prospectivo, avaliaram 91 fetos com diástole zero ou reversa em artéria umbilical no dia do parto e observaram uma correlação negativa entre o índice de pulsatilidade desse vaso e o pH arterial ao nascimento ($r = -0,63$; $p < 0,001$) ¹¹⁴.

Baschat et al., ao compararem 121 fetos restritos, separados em 3 grupos de estados hemodinâmicos diferentes, observou que um fluxo anormal no ducto venoso se associou a morte fetal intrauterina ($p < 0,05$)¹¹¹.

Já Ozcan et al. observaram que o ducto venoso alterado se relacionou tanto com a mortalidade perinatal, quanto com notas de Apgar de quinto minuto mais baixas¹¹⁵.

Outros estudos também demonstraram uma associação entre o ducto venoso com onda A ausente ou reversa e o aumento da morbimortalidade neonatal, porém esses achados são bastante tardios para definir uma conduta oportuna^{103, 116}.

Hackett et al., ao estudarem 82 casos de restrição de crescimento intrauterino, também relataram uma associação entre a diástole zero na aorta fetal e a ocorrência de morte perinatal ($p < 0,005$), enterocolite necrotizante ($p < 0,001$) e hemorragia neonatal ($p < 0,005$)¹¹⁷.

Baseando-se ainda na redistribuição do fluxo sanguíneo e aumento de resistência nas artérias mesentéricas, Dorling et al. descreveram que a incidência de enterocolite necrotizante foi maior em fetos restritos com diástole zero ou reversa em artéria umbilical (OR 2,13; IC 95%; 1,49-3,03)¹¹⁸.

Dessa forma, além das alterações dopplervelocimétricas sequenciais da restrição de crescimento que ocorrem na artéria umbilical, cerebral média e ducto venoso, outros achados dessa condição poderiam prever eventos neonatais adversos. É o caso da vasoconstricção que ocorre em leitos periféricos e o prejuízo no desenvolvimento de órgãos, geralmente mensurado pelo volume. Como exemplo, espera-se que o feto com um quadro de restrição mais grave, tenha o rim de tamanho

menor, a vascularização renal mais prejudicada e, portanto, piores desfechos neonatais.

Com relação às artérias renais, apenas Fong et al. estudaram sua associação com eventos neonatais adversos. Ao avaliarem 224 fetos restritos, a especificidade do IP da artéria renal para identificar pelo menos um evento neonatal adverso foi de 92,6% e a sensibilidade de 8,3% ¹¹⁹ (Anexo 4).

Portanto, nenhum estudo até o presente momento estudou a associação do volume e vascularização renais medidos pela ultrassonografia 3D com os desfechos neonatais adversos em fetos restritos.

3.4 *Power Doppler* tridimensional e a técnica VOCAL

Diferentemente do Color-Doppler, que analisa a mudança de frequência da velocidade do fluxo sanguíneo em um vaso, o *Power Doppler* avalia a amplitude de sinais recebidos para representar o número de células sanguíneas em movimento, sendo superior ao primeiro, principalmente em situações de baixo fluxo sanguíneo, além de não depender tanto do ângulo de insonação ^{39, 41, 120}.

Essa técnica começou a ser utilizada na década de 90 para gerar tanto imagens da anatomia da vasculatura de órgãos quanto para classificá-la ^{39, 121, 122}. A fim de facilitar essa aplicação em massas anexiais, Pairleitner et al. desenvolveram uma técnica para quantificar tridimensionalmente a informação obtida do fluxo sanguíneo, a partir do Color-Doppler ⁴¹. Desde então, a técnica passou a ser extensivamente aplicada e testada, como por exemplo ao avaliar o comportamento da

vascularização e fluxo renais no feto ao longo da gestação⁴³ ou as alterações vasculares placentárias¹²³ e cerebrais de fetos restritos¹²⁴.

Para isso, calcula-se índices vasculares que representam o fluxo sanguíneo real do órgão.

A técnica consiste na aquisição da imagem da estrutura analisada pela sonda tridimensional, delineamento do volume de interesse através da técnica VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis), armazenamento dos dados volumétricos na máquina e posterior cálculo dos índices, por análise computadorizada em software específico.

As informações obtidas são definidas em voxels (a menor medida do volume, assim com os Pixels na ultrassonografia bidimensional). Os voxels de fundo representam o volume do cubo selecionado, que não contém nenhuma informação (espaço em preto), já os voxels da escala de cinza e os de cores contêm todas as informações tridimensionais da escala de cinza e de cores, respectivamente. Para acentuar a diferença entre as amplitudes das ondas ultrassonográficas refletidas (intensidade do fluxo), os voxels de cor podem ser multiplicados por um fator de 1 a 32 (amplitude mais baixa a mais alta)⁴¹. Após o programa calcular o fundo e as escalas de cinza e cor, 3 índices são gerados para medir vascularização e/ou fluxo. São eles:

- Índice de vascularização (IV): voxels coloridos/ (total de voxels – voxels de fundo);
- Índice de fluxo (IF): voxels coloridos balanceados/ voxels coloridos;
- Índice de vascularização e fluxo (IVF): voxels coloridos balanceados / (total de voxels – voxels de fundo).

O IV representa os vasos no tecido ao medir o número de voxels de cor no cubo, ou seja, descreve a perfusão geral.

O IF representa a intensidade do fluxo, ou seja, informa a quantidade de células sanguíneas que estão sendo transportadas no momento da varredura tridimensional.

Já o IVF representa tanto os fluxos sanguíneos quanto a vascularização (Figura 1).

NOTA: O cubo representa o volume e os pontos coloridos, os voxels. O brilho do ponto vermelho depende da amplitude do sinal, relacionada à escala de cores. A flecha amarela indica a amplitude média do sinal. Os pontos amarelos representam os voxels balanceados pela intensidade de fluxo (escala em amarelo) – Adaptado de Pairleitner et al.⁴¹.

Figura 1 - Representação dos índices vasculares

A partir de modelos fantasmas, foi demonstrado que os 3 índices aumentam com o volume de fluxo, o número de vasos e a densidade dos eritrócitos ¹²⁵. A mesma correlação pode ser observada em estudos animais ¹²⁶.

Demonstrou-se ainda que os índices podem ser influenciados por variações no PRF (pulse repetition frequency), na velocidade de fluxo e no ganho ¹²⁷. Por isso, o aparelho de ultrassonografia deve ser regulado em parâmetros fixos para a coleta dos dados e o cálculo dos índices de vascularização ¹²⁸. Além disso, a profundidade

da estrutura a ser avaliada em relação à sonda também interfere nos valores dos índices, de forma linear no IV e no IVF e não linear no IF¹²⁵. Isso ocorre devido à atenuação do *Power Doppler* à medida em que a profundidade do órgão insonado aumenta⁴¹.

Desde os trabalhos de Pairleitner et al.⁴¹, vários outros estudos foram publicados analisando o papel da ultrassonografia *Power Doppler* 3D em vascularização fetal e placentária^{123, 129, 130}.

Já na avaliação do rim fetal, os trabalhos se limitam mais à análise do volume do órgão do que à vascularização.

Alguns autores estabeleceram curvas de normalidade em percentis para a medida do rim fetal obtida com o *Power Doppler* 3D ao longo da gestação^{42, 131, 132}.

Chang et al. estudaram 28 fetos restritos e 221 fetos com crescimento normal e observaram que o volume renal medido pelo *Power Doppler* 3D pode diferenciar os dois grupos. Ao definir o ponto de corte no percentil 10, a sensibilidade da detecção da restrição de crescimento foi de 96,4%, a especificidade 95,9%, o valor preditivo positivo 75,0% e o negativo 99,5%¹³³.

Wang et al. usaram parâmetros obtidos na ultrassonografia 3D para gerar um modelo de predição da necessidade de cirurgia pós-natal em fetos com hidronefrose persistente durante o pré natal. Neste estudo, a razão entre o menor volume parenquimatoso renal e o volume renal total sugeriram um risco aumentado para a abordagem cirúrgica¹³⁴.

Da mesma forma, Nam et al. observaram que o volume parenquimatoso renal medido pelo *Power Doppler* 3D, após 30 semanas, pode ser usado como fator preditor da função renal pós-natal em fetos com hidronefrose congênita⁴⁵.

Já Degani et al. utilizaram esta técnica para investigar as variações anatômicas das artérias renais, de forma qualitativa, e observaram que a maioria das malformações renais se associam a esses achados ¹³⁵ (Anexo 5).

Poucos estudos aplicaram os índices de vascularização do *Power Doppler* 3D na avaliação renal.

Chang et al. avaliaram 106 fetos normais, de forma prospectiva, para estabelecer uma curva de normalidade dos índices de vascularização entre 20 e 40 semanas de gestação e observaram que todos eles aumentam com a idade gestacional ⁴³. No entanto, as medidas foram feitas com o PRF de 1,0, valor muito alto para visualização de fluxos de baixa velocidade, como o fluxo no córtex dos rins.

Bernardes et al. avaliaram, longitudinalmente, 23 fetos com obstrução do trato urinário e 73 fetos normais e perceberam que o IV e o IVF foram significativamente menores nos fetos que evoluíram com insuficiência renal pós-natal (p:0,009 e 0,036, respectivamente) ¹³⁶.

Já Doro et al. estudaram a correlação dos índices de vascularização renal e a hemodinâmica fetal na restrição de crescimento. Perceberam que estes índices são inversamente proporcionais ao IP do ducto venoso nesta população ¹³⁷.

3.5 Justificativa do estudo

Considerando então que a medida do volume renal é um bom indicador de função renal e que a ultrassonografia tridimensional tem maior acurácia para a estimativa volumétrica de órgãos e quantificação de fluxos baixos, a utilização dessa técnica na avaliação dos rins de fetos restritos seria útil.

Como já citado, a restrição de crescimento intrauterino causa vasoconstrição periférica e prejudica o desenvolvimento renal. Porém, ainda não existem estudos na literatura que avaliem tridimensionalmente o rim de fetos restritos e os comparem com o de fetos normais. Também não existem trabalhos que demonstrem a associação entre esta avaliação renal e os eventos neonatais adversos.

Diante disso, este estudo avaliará o volume total, a vascularização e o fluxo sanguíneo renais de fetos restritos e normais, e tentará associar possíveis alterações com eventos neonatais adversos. Devido às alterações hemodinâmicas na população restrita⁶¹, espera-se que o volume renal fetal esteja prejudicado em relação aos fetos normais e, que quanto pior a condição hemodinâmica do feto restrito, maiores sejam seus riscos neonatais.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo é uma coorte retrospectiva realizada de dezembro de 2010 a fevereiro de 2013.

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas, neste estudo, gestantes recrutadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- gestação única;
- feto vivo;
- idade gestacional inferior ou igual a 37 semanas;
- feto pequeno para a idade gestacional (peso fetal abaixo do percentil 10 para a idade gestacional na curva de Hadlock);
- ausência de malformações identificadas à ultrassonografia morfológica;
- ausência de diagnóstico pré-natal de infecção fetal;
- ausência de corticoterapia antes da primeira avaliação ultrassonográfica;
- concordância em participar do estudo.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas, deste estudo, gestantes que apresentaram as seguintes situações:

- posição fetal persistentemente desfavorável (dorso posterior);
- óbito fetal;
- pacientes que tiveram o parto fora do HC/FMUSP;
- diagnóstico de anormalidades anatômicas ou cromossômicas após o parto;
- desistência em participar do estudo;
- peso de nascimento acima do percentil 10 da curva de Alexander¹³⁸.

4.2.3 Confirmação da idade gestacional

A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação, quando esta concordava 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, considerava-se o cálculo baseado no exame do primeiro trimestre ou em dois exames consecutivos e concordantes realizados no segundo trimestre.

4.3 Ética

O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP (Anexo 6). Todas as pacientes participaram voluntariamente do estudo, após serem

devidamente esclarecidas verbalmente e após lerem o consentimento livre e esclarecido acerca dos propósitos e fases da pesquisa, além de autorizarem por escrito a participação no projeto.

4.4 Coleta dos dados

De dezembro de 2010 a dezembro de 2012, as gestantes acompanhadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e cujos fetos apresentavam peso estimado abaixo do percentil 10 da curva de Hadlock foram convidadas a participar do estudo. Os dados da história pessoal, pregressa e obstétrica foram coletados diretamente com as pacientes. As informações ultrassonográficas daquela gestação foram coletadas prospectivamente e armazenadas em tabelas de Excel para posterior análise.

4.5 Exame ultrassonográfico e biometria

Os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo operador em aparelho Voluson 730 Expert (General Eletric, Áustria), com transdutor convexo 3D/4D com varredura automática, instalado na Clínica Obstétrica do HC/FMUSP. Quando a paciente foi avaliada mais de uma vez, considerou-se os dados do último exame antes do parto para a análise estatística.

A avaliação bidimensional inicial foi realizada com transdutor convexo bidimensional de 3,5 MHz. Procedeu-se à obtenção da biometria fetal através das

medidas em milímetros do diâmetro biparietal (DBP), da circunferência cefálica (CC) e abdominal (CA) e do fêmur (F).

A medida do DBP foi realizada em corte transversal do polo cefálico ao nível do tálamo, com os hemisférios cerebrais em aparente simetria, eco contínuo da linha média, sem visualização do cerebelo, observando-se o cavum do septo pelúcido e o tálamo. Mediu-se a parte mais larga do crânio, perpendicularmente à foice do cérebro, da tábua externa do crânio, proximal ao transdutor à margem interna da tábua craniana oposta. A medida da CC foi feita na mesma imagem do DBP e, para o seu cálculo, foi utilizada a fórmula $CC=(D1+D2) \times 1,57$, sendo D1 o menor eixo da cabeça fetal medido a partir das superfícies externas das tábuas cranianas, e D2 o maior eixo (diâmetro occipitofrontal).

A circunferência abdominal foi calculada a partir de medidas lineares feitas perpendicularmente entre si, o diâmetro abdominal ântero-posterior (DAP) e o diâmetro abdominal transversal (DAT), sendo os calipers colocados na superfície externa da linha da pele. O corte abdominal deve ser transversal ao nível do fígado e da veia hepática. As medidas foram então utilizadas na seguinte fórmula $CA=(DAP+DAT) \times 1,57$.

Para medir o fêmur, o transdutor foi posicionado de forma que o ângulo de insonação esteja entre 45 e 90° e os calipers englobem apenas a porção ossificada da diáfise.

O peso fetal foi estimado pela fórmula de Hadlock et al.¹³⁹: $\text{Log}_{10}(\text{peso}) = 1,3596 + (0,00061 \times \text{DBP} \times \text{CA}) + (0,424 \times \text{CA}) + (1,74 \times \text{F}) + (0,0064 \times \text{CC}) - (0,00386 \times \text{CA} \times \text{CF})$.

O volume de líquido amniótico foi avaliado de forma quantitativa em centímetros através da soma da medida vertical do maior bolsão dos 4 quadrantes virtuais em que se divide o útero por 2 linhas perpendiculares ¹⁴⁰.

4.6 Dopplervelocimetria

As medidas de dopplervelocimetria foram feitas com o dispositivo *Doppler* com mapeamento colorido do fluxo sanguíneo e utilizando-se o filtro de baixa frequência (25 ou 50 Hz), a fim de reduzir a interferência de outros vasos ou tecidos adjacentes. A janela da amostra do *Doppler* foi ajustada entre 2 a 10 mm, de acordo com o calibre do vaso analisado e o ângulo de insonação do vaso foi sempre inferior a 60°. Os sonogramas deveriam ter pelo menos 5 ondas consecutivas, uniformes e com contorno bem definido.

Se o feto estivesse em posição desfavorável, tentava-se reposicionamento da paciente. Caso o exame continuasse inviável, remarcava nova data para o mesmo.

Neste estudo foram avaliados as artérias umbilicais, a artéria cerebral média, o ducto venoso e as artérias renais.

A avaliação das artérias umbilicais (AU) foi realizada próxima à inserção placentária, a fim de evitar segmentos de cordão que pudessem estar com maior resistência por compressão fetal ¹⁴¹. Para obter os índices dopplervelocimétricos, demarcou-se manualmente 3 ciclos cardíacos consecutivos e uniformes e o equipamento calculou o índice de pulsatilidade (IP). O IP acima do percentil 95 para a idade gestacional foi considerado alterado ¹⁴².

A artéria cerebral média (ACM) foi identificada em trajeto lateral à fissura de Sylvius em corte axial do polo cefálico, ao nível do tálamo e septo pelúcido com inclinação cranial. A partir da visualização do polígono de Willis e das duas ACM, posicionou-se o volume de amostra calibrado em 1 mm¹⁴³ na porção mais próxima da calota craniana, antes da bifurcação¹⁴⁴. O ângulo de insonação foi corrigido para manter-se entre 5 e 19°, a fim de obter as medidas de velocidade com maior precisão. O filtro foi ajustado na frequência de 50-100 Hz, para evitar a perda do componente diastólico¹⁴⁵. Para obter os índices dopplervelocimétricos, demarcou-se manualmente 3 ciclos cardíacos consecutivos e uniformes e o equipamento calculou automaticamente os parâmetros estudados. O IP da ACM foi considerado anormal, se estivesse abaixo do percentil 5 para a idade gestacional¹⁴².

O ducto venoso (DV) foi avaliado em uma visão ventral médio-sagital direita, obtida durante a quiescência fetal, aumentando-se a imagem para 75% da tela e identificando-se o vaso em continuidade com a veia umbilical anteriormente à entrada do átrio direito, contíguo com a veia cava inferior¹⁴⁶. O DV foi diferenciado da porção hepática da veia umbilical e da veia cava inferior pelas características do seu trajeto curto e turbilhonamento de fluxo. O tamanho da amostra foi ajustado em 1 a 2 mm, o ângulo de insonação foi menor que 50° e o filtro médio de 50 Hertz^{142, 146}. O IP do DV foi considerado anormal se acima do percentil 95 da população normal, referente a uma idade gestacional¹⁴⁷.

4.7 Avaliação renal

Para avaliar o volume renal, realizou-se varredura em tempo real com transdutor convexo volumétrico de 4 a 8MHz até o corte coronal no qual se visualizava a artéria renal perpendicular à sonda. O rim fetal deveria ficar o mais próximo possível do transdutor e a coluna fetal distal. O ângulo para aquisição da imagem volumétrica variou de 30 a 60° , de acordo ao tamanho do rim avaliado (Figura 2).

Nota: A seta maior indica a artéria renal e as menores, os limites renais

Figura 2 - Corte coronal: imagem ultrassonográfica em que se avalia o rim fetal ao *Power Doppler*.

A avaliação volumétrica foi obtida pelo método VOCAL, programa instalado no Voluson 730 Expert. Após a varredura tridimensional, a imagem foi gerada em 3 planos ortogonais diferentes: longitudinal, transversal e coronal. Ao selecionar o programa VOCAL com modo de delimitação manual, os contornos do rim foram demarcados com o calibrador de medidas, elegendo o primeiro plano como referencial e ajustando os pólos superior e inferior. A imagem foi, então, rodada em

torno de seu eixo em seis planos seguidos e o programa constrói a imagem volumétrica do órgão, com o volume em centímetros cúbicos (cm^3) e os índices de vascularização IV, IF e IVF em porcentagens, constituindo o histograma *Power Doppler* tridimensional (Figura 3).

Nota: A imagem foi obtida com a artéria renal perpendicular à sonda (imagem superior à esquerda). Para o cálculo do volume renal utilizou-se o método VOCAL (imagem inferior à direita).

Figura 3 - Corte coronal do rim em 3 planos ortogonais e sua imagem volumétrica

A profundidade renal também foi aferida como a menor distância entre a sonda e o corte do órgão avaliado (Figura 4).

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica da medida da profundidade renal

O aparelho foi regulado igualmente para a realização de todos os exames da seguinte forma ¹⁴⁸:

- Imagem bidimensional: harmônica média, persistência 2, frequência de linhas baixa, contraste 7, realce 2, rejeição 0 e escala de cinza 2.
- *Power Doppler*: PRF 0,3Khz, WMF baixa, qualidade normal, força espectral 100% e frequência baixa.

Para a quantificação da vascularização renal após a obtenção do volume do órgão nos parâmetros descritos acima, calculou-se automaticamente o IV, IF e IVF (Figura 5).

Figura 5 - Imagem fornecida pelo programa acoplado ao *Power Doppler* após a aquisição do volume renal para a quantificação da vascularização renal

Obtivemos ainda a razão entre o volume renal total (a soma dos volumes do rim direito e esquerdo) e o peso fetal estimado (VRT/PFE) como possível *surrogate* da função renal fetal.

Como a profundidade interfere na medida dos índices de vascularização ¹³⁶, foram criados índices corrigidos pela profundidade (cp), IVcp, IFcp e IVFcp.

Nas análises estatísticas, foi considerada a soma dos volumes dos rins direito e esquerdo, assim como a média dos índices de vascularização corrigidos pela profundidade direita e esquerda ¹³⁷.

4.8 Seguimento dos pacientes ante-parto e indicação do parto

O acompanhamento dos fetos pequenos foi realizado semanalmente, com cardiotocografia, perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria, segundo as orientações do protocolo da instituição ¹⁴⁹. Nos casos mais graves (diástole ausente ou reversa da artéria umbilical), a avaliação da vitalidade fetal foi realizada diariamente.

Se os dopplers da artéria umbilical e da cerebral média se mantivessem normais, a gravidez deveria ser mantida até 40 semanas. A partir de 34 semanas, o achado de doppler alterado em artéria umbilical indicaria o parto. Abaixo de 34 semanas, na presença de diástole zero, acompanhava-se o ducto venoso. Se seu índice de pulsatilidade estivesse entre 1 e 1,5, um ciclo de corticóide era realizado e o parto ocorria após 48 horas. Caso estivesse maior que 1,5, o parto era imediato. A interrupção da gestação também era indicada em oligodramnia ou diástole reversa com feto viável, perfil biofísico fetal abaixo de 6 ou agravamento clínico de doenças maternas ¹⁴⁹.

A coleta de dados do parto foi realizada através do livro de parto e em prontuários médicos da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.9 Seguimento dos pacientes após o parto

Após o nascimento, todos os recém-nascidos foram encaminhados à unidade de cuidados intensivos neonatais.

A pesquisa em prontuários médicos eletrônicos da Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo forneceu os dados pós-natais, como intercorrências e desfechos neonatais adversos até a alta hospitalar do paciente ou óbito.

Os eventos neonatais adversos graves avaliados foram os seguintes: pH de cordão umbilical menor que 7,1¹⁵⁰, nota de Apgar no quinto minuto menor que 7¹⁵¹, necessidade de intubação orotraqueal, sepse neonatal¹⁵², síndrome do desconforto respiratório¹⁵³, parada cardiorrespiratória, pH arterial menor que 7, enterocolite necrotizante¹⁵⁴, hemorragia intracraniana¹⁵⁵, convulsão¹⁵⁶ e displasia broncopulmonar¹⁵⁷.

4.10 Grupo controle

A população que originou os controles pertence a um estudo prospectivo, realizado entre abril de 2009 e março de 2011, nesta mesma instituição. Tal projeto foi apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como tese para a obtenção do título de doutor pelo pesquisador Carlos Tadashi Yoshizaki¹⁴⁸.

Os critérios de inclusão utilizados foram: gestação única entre 20 semanas completas e 40, incompletas, feto vivo, ausência de doenças maternas, malformações uterinas ou anomalias fetais e volume de líquido amniótico normal.

Foram excluídos os fetos com anormalidades anatômicas e/ou estruturais identificadas após inclusão do caso ou após o parto, intercorrências maternas gestacionais que pudessem influenciar no desenvolvimento renal, recém nascido com peso menor que 2.500 gramas e aqueles com perda de seguimento.

O recrutamento das pacientes ocorreu no ambulatório de pré-natal da Divisão de Obstetrícia desta instituição e das Unidades Básicas de Saúde.

O método de avaliação ultrassonográfica, incluindo a biometria fetal e a avaliação renal, o tipo do aparelho utilizado e a regulagem foram semelhantes, como já descrito anteriormente.

4.11 Registro dos dados

Os dados coletados foram tabulados em planilhas eletrônicas de Excel e analisados por métodos estatísticos posteriormente, utilizando o programa IBM SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences – Microsoft Corporation, Chicago, IL, USA). O fluxograma do projeto encontra-se no Anexo 7.

4.11.1 Variáveis analisadas

As variáveis analisadas foram as seguintes:

- Variáveis maternas:
 - Idade
 - Paridade.
 - Tabagismo
 - Comorbidades

- Variáveis ultrassonográficas:
 - Idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica;
 - Peso fetal estimado;
 - Restrição precoce ou tardia ⁶⁸;
 - Índice de líquido amniótico (ILA);
 - Índice de pulsatilidade da artéria umbilical (IP AU);
 - Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média (IP ACM);
 - Índice de pulsatilidade do ducto venoso (IP DV);
 - Volume renal tridimensional total (soma dos rins direito e esquerdo);
 - Profundidade do rim direito e do rim esquerdo;
 - Média dos índices de vascularização renal corrigidos pela profundidade (IVcp, IFcp e IVFcp) dos rins direito e esquerdo;
 - Razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado na última avaliação ultrassonográfica.
- Variáveis perinatais:
 - Idade gestacional do parto;
 - Peso de nascimento;
 - Via de parto;
 - Indicação da cesariana;
 - Sexo do neonato;
 - Uso de corticóide antenatal;
 - Apgar de primeiro e quinto minutos;
 - Número de dias de internação;
 - Intubação orotraqueal (IOT);

- Ocorrência de sepse neonatal;
- Displasia broncopulmonar (DBP);
- Síndrome do desconforto respiratório (SDR);
- Parada cardiorrespiratória (PCR);
- pH arterial menor que 7;
- Enterocolite necrotizante;
- Hemorragia intracraniana (HIC);
- Convulsão;
- Mortalidade neonatal;
- pH de cordão umbilical menor que 7,1 e;
- Nota de Apgar no quinto minuto menor que 7.

4.12 Análise estatística

Inicialmente, foi realizada análise descritiva dos dados coletados. Foram apresentadas: média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo das variáveis quantitativas. Já as variáveis qualitativas foram descritas utilizando-se as frequências absolutas ou relativas.

O gráfico de dispersão foi utilizado para representar simultaneamente o valor de uma variável quantitativa medida em 2 grupos de indivíduos diferentes em épocas diferentes.

Para comparar variáveis quantitativas em grupos diferentes, suas médias nos grupos foram comparadas com o teste *t*-Student para amostras independentes ou ANOVA, se 2 ou mais grupos, respectivamente. Para isso, as variáveis deveriam

apresentar distribuição normal, cuja avaliação ocorreu através dos testes de Kolmogorov-Smimov e Shapiro-Wilk. Caso contrário ou caso o tamanho da amostra fosse pequeno, aplicava-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis, para 2 ou mais grupos independentes, respectivamente.

Para quantificar a correlação entre 2 variáveis quantitativas, aplicou-se o Coeficiente de Correlação de Spearman (ρ). A intensidade da correlação foi considerada forte se entre 0,7 e 1,0; moderada se entre 0,5 e 0,7; fraca se entre 0,3 e 0,5 e desprezível se entre 0 e 0,3¹⁵⁸.

Se houvesse necessidade de controlar os resultados por alguma variável, utilizou-se o modelo de regressão linear múltipla, caso a variável independente fosse quantitativa.

A fim de diminuir a heterogeneidade entre o grupo de fetos restritos e fetos normais, foi aplicado a técnica do Propensity Score^{159, 160}. Com ela, pareamos aleatoriamente um sub-grupo dos controles com os fetos restritos, levando em consideração a idade gestacional da realização da avaliação ultrassonográfica. Assim, os 2 grupos finais a serem comparados teriam o mesmo tamanho e apresentariam a mesma média de idade gestacional.

Como os eventos neonatais adversos podem ser influenciados por inúmeros fatores, realizamos análises marginais entre esses eventos e outras co-variáveis, a fim de encontrar possíveis fatores confundidores. Dentre eles, estão a idade gestacional no parto, a via de parto, o uso de corticóides antes do parto, o *status* hemodinâmico fetal, o tipo de restrição de crescimento e as condições do neonato logo após o parto.

Então, o modelo de regressão logística foi utilizado para verificar possíveis variáveis preditoras e confundidoras da ocorrência de eventos neonatais adversos

(variáveis dicotômicas). Considerou-se como variáveis independentes aqueles parâmetros que apresentassem $p < 0,05$ em análises marginais isoladas com a variável dependente e os parâmetros renais estudados nesse trabalho.

Foi utilizado processo de modelagem por backward para avaliar a consistência dos achados. Nesse processo, são ajustadas todas as combinações entre as co-variáveis e é avaliada a permanência dos achados nos diferentes modelos.

O teste considerado estatisticamente significativo deveria apresentar o nível de significância menor que 5% (alfa: 0,05; $p \leq 0,05$).

A análise dos dados foi realizada no software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) e no software R (R Core Team, 2017).

5 Resultados

5- RESULTADOS

5.1 Grupo de fetos restritos

Foram avaliados 76 fetos restritos. Cinco fetos (6,57%) foram excluídos pelos motivos a seguir:

- dois (2,63%) por óbito intrauterino (com 23,7 e 25,3 semanas);
- um (1,31%) por ter nascido em outro hospital, não sendo possível obter os dados perinatais e;
- dois (2,63%) por nascerem com peso normal.

A amostra final foi, então, constituída de 71 fetos restritos (Anexo 8).

5.1.1 Características maternas no grupo de fetos restritos

As gestantes tinham, em média, 30 anos (DP: 7,35; mínimo: 15; máximo: 44; mediana: 31).

Vinte e duas (31%) delas eram primigestas.

Apenas 2 pacientes (2,82%) relataram tabagismo.

A Tabela 1 mostra as comorbidades maternas presentes durante a gestação.

Tabela 1 – Comorbidades maternas no grupo de fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEIS	N	%
Anemia falciforme	2	2,82
Cardiopatia	4	5,64
DHEG	11	15,49
DHEG superajuntada	24	33,8
HAC isolada	6	8,45
HAC associada a outra comorbidade	11	15,49
Trombofilia	5	7,04
Ausência de comorbidades	8	11,27
TOTAL	71	100

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; HAC: hipertensão arterial crônica; N: número de ocorrências do evento. %: valores percentuais.

5.1.2 - Avaliação ultrassonográfica nos fetos restritos

A idade gestacional no momento da última avaliação ultrassonográfica variou de 27 a 37 semanas (média: 33,32, DP: 2,91; mediana: 34,07). Os parâmetros ultrassonográficos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados da última avaliação ultrassonográfica antes do parto nos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013

	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
ILA	9,677	3,525	9,600	1,800	19,100
IP artéria umbilical	2,068	1,364	1,750	0,800	9,470
IP artéria cerebral média	1,355	0,364	1,310	0,720	2,650
IP ducto venoso	0,736	0,249	0,710	0,250	1,510
Peso fetal estimado (g)	1402,126	489,77	1434,000	437,000	2410,000
Volume renal total (cm ³)	17,751	6,253	17,560	5,880	32,110
VRT/PFE*1000(cm ³ /Kg)	13,800	6,170	12,600	4,769	40,000

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: DP: desvio padrão; cm³: centímetros cúbicos; g: gramas; ILA: índice de líquido amniótico; IP: índice de pulsatilidade; , Kg: quilogramas; VRT/PFE: razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado calculados a partir da última ultrassonografia antes do parto.

Como a profundidade interfere na medida dos índices de vascularização renal¹³⁶, criamos novos índices corrigidos pela profundidade (cp). Dessa forma, ao dividir os índices originais IV, IF e IVF pela profundidade renal obtivemos o IVcp, IFcp e IVFcp.

Os valores descritivos das profundidades do rim direito e esquerdo, bem como das médias dos índices vasculares corrigidos pela profundidade dos fetos restritos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - IVcp, IFcp e IVFcp e medidas descritivas dos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013

	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Profundidade Rim D	3,665	1,086	3,430	1,760	6,620
Profundidade Rim E	3,521	0,966	3,510	1,450	6,440
IFcp	8,638	2,984	8,045	3,870	16,150
IVcp	0,613	0,595	0,455	0,010	3,030
IVFcp	0,207	0,208	0,151	0,002	1,060

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: D: direito; DP: desvio padrão; E: esquerdo; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade.

5.1.3 Características do parto e do neonato no grupo de fetos restritos

O parto ocorreu em torno de 3 dias após a última avaliação ultrassonográfica (DP: 1,88; mínimo:0; máximo 8; mediana: 3).

A idade gestacional média do parto foi de 33,23 semanas (DP: 3,18; mediana: 33,85; mínimo: 26,42; máximo: 37,42).

O peso de nascimento variou de 600 a 2460 gramas (média: 1409,85, DP: 495,81, mediana: 1405).

Outras características relacionadas ao parto e ao recém nascido encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Características do parto e neonatais – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEIS		N	%
Indicação do parto	Alteração de vitalidade (1)	55	77,5
	Descompensação materna	15	21,1
	Trabalho de parto pré-termo	1	1,4
Via de Parto	Cesariana	69	97,2
	Vaginal	2	2,8
Peso de nascimento ¹⁶¹	Baixo peso	30	42,2
	Muito baixo peso	23	32,4
	Extremo baixo peso	18	25,4
Prematuridade ¹⁶²	Prematuros extremos	13	18,3
	Muito prematuros	23	32,4
	Prematuros tardios	23	32,4
	A termo	12	16,9

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: N: número de ocorrências do evento; %: porcentagem em relação ao número total de eventos.

(1): oligoidrâmnio, perfil biofísico fetal < 6, alterações em cardiotocografia, diástole reversa em artéria umbilical ou ducto venoso alterado

5.1.4 Seguimento neonatal após o parto no grupo de fetos restritos

A média de dias de internação foi de 36,7 (DP 35,57; mínimo 1; máximo 224; mediana: 27).

Trinta e quatro neonatos (47,9%) apresentaram pelo menos 1 evento neonatal adverso durante a internação. A ocorrência deles está descrita na Tabela 5.

O pH do cordão umbilical foi colhido em 44 recém nascidos e em apenas 1 caso a dosagem foi menor que 7,1.

Tabela 5 - Eventos neonatais adversos – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEIS	N	%
Convulsão	7	9,9
Displasia broncopulmonar	13	18,3
Enterocolite necrotizante	1	1,4
Hemorragia intracraniana	10	14,1
Intubação orotraqueal	23	32,4
Nota de Apgar < 7 no quinto minuto	0	-
Parada cardiorrespiratória	8	1,3
pH arterial < 7,0	5	7,0
pH do cordão umbilical < 7,1	1	2,3
Sepse neonatal	29	40,8
Síndrome do desconforto respiratório	14	19,7
Pelo menos um evento perinatal adverso	34	47,9
Mortalidade	7	9,9

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: N: número de ocorrências do evento. %: Valores percentuais. < : menor que.

5.2 Grupo de fetos com peso normal

Foram avaliados 290 gestantes, entre 20 1 (média: 30,35; DP 5,60; mediana: 30,85).

Noventa e seis delas (33,1%) foram excluídos pelos motivos a seguir:

- vinte e oito (9,65%) por perda de seguimento;
- quarenta e oito (16,55%) por diagnóstico de doenças maternas;
- uma (0,34%) por diagnóstico de trissomia do cromossomo 21 no feto;
- seis (2,06%) por não ter sido obtido o volume renal total e;
- treze (4,48%) por não ter sido estimado o peso fetal.

A amostra final foi, então, constituída de 194 fetos com crescimento normal (Anexo 9).

A média de idade das gestantes com fetos normais foi de 27 anos (DP 6,1; mínimo: 15; máximo: 44; mediana: 31).

Dentre as pacientes avaliadas, 108 gestantes (55,7%) eram primigestas e a cesariana foi a via de parto escolhida em 49,5% dos casos.

A média de peso ao nascimento foi de 3238,97 gramas (DP 372,62; mínimo 2530; máximo 3990; mediana: 3200).

5.2.1 Avaliação ultrassonográfica nos fetos normais

A idade gestacional no momento da avaliação ultrassonográfica variou de 20 semanas a 39 semanas e 6 dias (média: 30,12, DP: 5,48; mediana: 30,71). Seus parâmetros estão descritos na tabela 6.

Tabela 6 – Dados da avaliação ultrassonográfica na população de fetos normais – HCFMUSP – 2009 a 2011

	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso fetal estimado (g)	1663,24	927,2	1651,00	293,00	4184,00
Volume renal total (cm ³)	35,90	24,06	30,11	4,33	107,62
VRT/PFE*1000 (cm ³ /Kg)	21,60	7,32	21,10	10,00	50,00

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; g: gramas; Kg: quilogramas; VRT/PFE: razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado, calculados a partir da última ultrassonografia antes do parto.

5.3 Análise comparativa do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e fetos normais

Há diferença estatisticamente significativa na média do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e normais, sendo que os fetos restritos apresentaram média menor (Tabela 7).

Porém, a idade gestacional da avaliação ultrassonográfica apresenta correlação fraca negativa com o VRT/PFE no grupo de fetos restritos (ρ : -0,386; p : 0,001), apesar disso não ocorrer no grupo normal (ρ : 0,009; p : 0,896). Por isso, optamos por repetir as análises após selecionar um sub-grupo de fetos normais, pareados com os restritos pela idade gestacional (aplicação do Propensity Score) (Tabela 8) (Anexo 10).

Tabela 7 - Comparação do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e normais pelo teste t para amostras independentes – HCFMUSP – 2009 a 2013

	N	MÉDIA*	DP*	MEDIANA*	MÍN*	MÁX*	VALOR P
Restritos	71	13,80	6,17	12,60	4,76	40,00	<0,001
Normais	194	21,60	7,32	21,10	10,00	50,00	

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; g: gramas; Kg: quilogramas; máx: valor máximo; mín: valor mínimo; VRT/PFE: razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado calculados a partir da última ultrassonografia antes do parto.

* VRT/PFE x 1000 (cm³/Kg)

Tabela 8 – Comparação do VRT/PFE entre os grupos de fetos restritos e normais pelo teste t para amostras independentes após aplicação do Propensity Score – HCFMUSP – 2009 a 2013

	N	MÉDIA*	DP*	MEDIANA*	MÍN*	MÁX*	VALOR P
Restritos	71	13,80	6,17	12,60	4,76	40,00	<0,001
Normais	71	22,30	7,61	22,20	10,00	50,00	

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; g: gramas; Kg: quilogramas; máx: valor máximo; mín: valor mínimo; VRT/PFE: razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado calculados a partir da última ultrassonografia antes do parto.

* VRT/PFE x 1000 (cm³/Kg)

Observamos um resultado estatisticamente significativo e semelhante ao anterior, ou seja, o grupo de fetos restritos apresentou VRT/PFE menor que o grupo de fetos normais (Tabela 8).

No gráfico 1, estão apresentadas as linhas de tendência do VRT/PFE nos 2 grupos.

Gráfico 1 - VRT/PFE nos fetos restritos e normais ao longo da idade gestacional após aplicação do Propensity Score – HCFMUSP – 2009 a 2013

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: VRT/PFE: razão entre o volume renal total e o peso fetal estimado calculados a partir da última ultrassonografia antes do parto.

* VRT/PFE em cm^3/Kg

* Idade Gestacional em semanas

5.4 Correlação entre a dopplervelocimetria fetal, os índices vasculares renais e o VRT/PFE no grupo de fetos restritos

Tabela 9 - Correlação de Spearman entre a dopplervelocimetria fetal, os índices vasculares renais e o VRT/PFE nos fetos restritos – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	VRT/PFE	
	rho	VALOR p
IP artéria umbilical	0,243	0,041
IP artéria cerebral média	0,019	0,872
IP ducto venoso	-0,057	0,636
IFcp	0,101	0,404
IVcp	0,112	0,354
IVFcp	0,124	0,301

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IF: Índice de fluxo; IP: índice de pulsatilidade; IV: Índice de vascularização; IVF: Índice de vascularização e fluxo; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

Observamos que apenas o IP da artéria umbilical apresentou uma correlação positiva, porém desprezível, com o VRT/PFE, no grupo de fetos restritos (rho: 0,243; p: 0,041) (Tabela 9).

Como a idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica interfere na medida do VRT/PFE (rho: -0,386; p: 0,001), no IP da artéria umbilical (rho: -0,603; p< 0,001) e no IP do ducto venoso (rho: -0,310; p: 0,009) no grupo de fetos restritos, optamos por ajustar um modelo de regressão linear para o VRT/PFE, com a dopplervelocimetria fetal, os índices vasculares renais e a idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica como co-variáveis (Tabela 10). Nele, usamos o IFcp e o IVcp em detrimento do IVFcp, que apresenta alta correlação com o IVcp (rho: 0,986; p <0,001).

Tabela 10 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão linear para o VRT/PFE – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	IC 95%	VALOR p
VRT/PFE	Intercepto	0,034	0,016; 0,051	<0,001
	IP umbilical	0,001	0,0001; 0,002	0,035
	IP cerebral média	0,001	-0,002; 0,005	0,485
	IP ducto venoso	-0,005	-0,011; 0,001	0,114
	IFcp	0,0001	-0,001; 0,001	0,750
	IVcp	0,001	-0,003; 0,004	0,777
	Idade gestacional	-0,001	-0,001; 0,0002	0,004

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IP: Índice de pulsatilidade; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Mesmo após o ajuste do modelo de regressão linear para o controle da idade gestacional, percebemos que o IP da artéria umbilical foi a única variável que exerceu um pequeno efeito no VRT/PFE. Esse resultado não é consistente porque ao reconstruirmos o modelo apenas com o IP umbilical e a idade gestacional, apenas esta última se relacionou com a variável dependente (Anexo 11).

5.5 Análises da associação dos parâmetros ultrassonográficos renais na ocorrência de eventos neonatais adversos no grupo de fetos restritos

A fim de identificar variáveis que pudessem interferir na ocorrência de cada evento neonatal adverso e portanto, definir quais entrariam nos modelos de regressão, foram realizadas análises marginais (Anexo 12).

5.5.1 Intubação orotraqueal

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem intubação orotraqueal encontram-se no anexo 13.

Tabela 11 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENT E	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Intubação orotraqueal	Intercepto	-0,100	0,905	<0,001; >1000	0,999
	2 doses de corticoide	-3,546	0,029	0,001; 1,562	0,082
	IG do parto	-1,501	0,223	0,069; 0,718	0,012
	IP umbilical	-0,617	0,540	0,240; 1,214	0,136
	ph de cordão	6,758	861,173	<0,001; >1000	0,453
	Restrição tardia	-21,227	<0,001	-	>0,999
	IFcp	0,415	1,514	0,600; 3,818	0,380
	IVcp	-3,341	0,035	<0,001; 5,670	0,197
	VRT/PFE	36,058	<1000	<0,001; >1000	0,616

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: Índice de pulsatilidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Após ajustar o modelo de regressão logística para a ocorrência de intubação orotraqueal com as variáveis estatisticamente relevantes nas análises marginais e as variáveis renais, observamos que não houve associação entre o IVcp, o IFcp ou o VRT/PFE e a ocorrência deste evento. Apenas a idade gestacional do parto se correlacionou com a variável dependente (beta: -1,501; OR: 0,223; IC 95%; 0,069; 0,718; p: 0,012), conforme observado na Tabela 11. Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 14) e da substituição do IVcp e do IFcp pelo IVFcp.

5.5.2 Sepses neonatal

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem sepsis neonatal encontram-se no anexo 15.

Tabela 12 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de sepsis neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Sepsis neonatal	Intercepto	156,17	>1000	<0,001; >1000	0,298
	Apgar 1º minuto	-1,544	0,214	0,024; 1,882	0,164
	2 doses corticoide	-6,998	0,001	<0,001; 6,422	0,122
	IG do parto	-3,810	0,022	<0,001; 1,787	0,089
	IP umbilical	-0,785	0,456	0,024; 8,720	0,602
	IP ducto venoso	0,823	2,277	0,003; 1966,8	0,811
	ph de cordão	-2,653	0,070	<0,001; >1000	0,855
	Restrição tardia	-19,240	<0,001	-	>0,999
	IFcp	0,760	2,138	0,613; 7,461	0,233
	IVcp	-0,133	0,875	0,023; 33,761	0,943
	VRT/PFE	-186,90	<0,001	<0,001; >1000	0,320

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: Índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IVcp, o IFcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de sepsis neonatal (Tabela 12). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 16) e da substituição do IVcp e do IFcp pelo IVFcp.

5.5.3 Displasia broncopulmonar

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem displasia broncopulmonar encontram-se no Anexo 17.

Tabela 13 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Displasia bronco pulmonar	Intercepto	14,127	>1000	3,565; >1000	0,031
	2 doses corticoide	0,650	1,915	0,318; 11,542	0,479
	IG do parto	-0,499	0,607	0,417; 0,885	0,010
	IP umbilical	0,620	1,860	0,935; 3,698	0,077
	IFcp	0,111	1,117	0,724; 1,724	0,616
	IVcp	-0,694	0,500	0,034; 7,286	0,612
	VRT/PFE	-152,34	<0,001	<0,001; >1000	0,130

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: Índice de pulsatilidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IVcp, o IFcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de displasia broncopulmonar (Tabela 13). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis não significativas uma a uma (Anexo 18) e da substituição do IVcp e do IFcp pelo IVFcp.

5.5.4 Síndrome de desconforto respiratório

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem a síndrome de desconforto respiratório encontram-se no anexo 19.

Tabela 14 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de síndrome de desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Síndrome de desconforto respiratório	Intercepto	27,370	>1000	-	0,001
	Apgar 5º minuto	-0,712	0,491	0,178; 1,356	0,170
	2 doses corticoide	-0,207	0,813	0,080; 8,210	0,861
	IG do parto	-0,660	0,517	0,341; 0,783	0,002
	IFcp	-0,202	0,817	0,524; 1,276	0,375
	IVcp	1,180	3,255	0,315; 33,604	0,322
	VRT/PFE	-22,813	<0,001	<0,001; >1000	0,744

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE com a ocorrência de síndrome do desconforto respiratório (Tabela 14). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 20) ou da substituição dos índices IFcp e IVcp pelo IVFcp.

5.5.5 Parada cardiorrespiratória

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem parada cardiorrespiratória encontram-se no anexo 21.

Tabela 15 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de parada cardiorrespiratória – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Parada cardiorrespiratória	Intercepto	18,743	>1000	190,11; >1000	0,006
	IG do parto	-0,630	0,532	0,346; 0,819	0,004
	IP umbilical	0,190	1,210	0,731; 2,002	0,459
	IFcp	-0,114	0,892	0,540; 1,474	0,656
	IVcp	0,731	2,077	0,122; 35,322	0,613
	VRT/PFE	-77,429	<0,001	<0,001; >1000	0,434

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE com a ocorrência de parada cardiorrespiratória (Tabela 15). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 22) ou após substituição dos índices vasculares pelo IVFcp.

5.5.6 Medida do ph sérico menor que 7

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem ph sérico menor que 7 encontram-se no anexo 23.

Tabela 16 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
ph sérico < 7	Intercepto	7,531	1864,52	0,025; >1000	0,188
	IG do parto	-0,309	0,734	0,514; 1,048	0,088
	IFcp	-0,054	0,947	0,542; 1,653	0,848
	IVcp	-0,943	0,389	0,010; 15,624	0,617
	VRT/PFE	37,221	>1000	<0,001; >1000	0,595

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp, o VRT/PFE e a ocorrência de ph sérico menor que 7 (Tabela 16). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 24) ou após substituição dos índices vasculares por IVFcp.

5.5.7 Enterocolite necrotizante

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem enterocolite necrotizante encontram-se no anexo 25.

Tabela 17 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Enterocolite necrotizante	Intercepto	370,50	>1000	-	0,995
	IG do parto	-9,319	<0,001	-	0,996
	IFcp	-9,897	<0,001	-	0,997
	IVcp	69,261	>1000	-	0,996
	VRT/PFE	-7793,8	<0,001	-	0,995

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de enterocolite necrotizante (Tabela 17). Esse resultado permaneceu, mesmo após a remoção das variáveis uma a uma (Anexo 26) ou após substituir o IFcp ou o IVcp pelo IVFcp.

5.5.8 Hemorragia intracraniana

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem hemorragia intracraniana encontram-se no anexo 27.

Tabela 18 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Hemorragia intracraniana	Intercepto	8,770	6435,6	1,010; >1000	0,050
	IG do parto	-0,361	0,697	0,532; 0,913	0,009
	IFcp	0,176	1,193	0,807; 1,763	0,377
	IVcp	-1,148	0,317	0,027; 3,717	0,361
	VRT/PFE	6,295	541,89	<0,001; >1000	0,912

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de hemorragia intracraniana (Tabela 18). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 28) ou após substituir o IFcp e o IVcp pelo IVFcp.

5.5.9 Convulsão

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem convulsão encontram-se no anexo 29.

Tabela 19 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Convulsão	Intercepto	10,541	37827,1	0,037; >1000	0,136
	2 doses corticóide	1,126	3,082	0,315; 30,206	0,334
	IG do parto	-0,322	0,725	0,489; 1,075	0,110
	IFcp	-0,170	0,843	0,501; 1,420	0,522
	IVcp	0,588	1,800	0,092; 35,107	0,698
	VRT/PFE	-148,95	<0,001	<0,001; >1000	0,172

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de convulsão (Tabela 19). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 30) ou após substituir o IFcp e o IVcp pelo IVFcp.

5.5.10 Mortalidade neonatal

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem mortalidade neonatal encontram-se no anexo 31.

Tabela 20 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Mortalidade neonatal	Intercepto	13,037	459019,2	8,942; >1000	0,018
	IG do parto	-0,465	0,628	0,440; 0,897	0,011
	IFcp	-0,211	0,810	0,484; 1,356	0,423
	IVcp	1,054	2,868	0,209; 39,343	0,430
	VRT/PFE	28,765	>1000	<0,001; >1000	0,659

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de mortalidade neonatal (Tabela 20). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 32) ou após substituir o IFcp e o IVcp pelo IVFcp.

5.5.11 Medida do ph de cordão umbilical menor que 7,1

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem ph de cordão umbilical menor que 7,1 encontram-se no anexo 33.

Tabela 21 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph de cordão menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
ph de cordão umbilical < 7,1	Intercepto	-2111,7	<0,001	-	0,987
	IG do parto	74,197	>1000	-	0,987
	IFcp	-96,620	<0,001	-	0,986
	IVcp	96,239	>1000	-	0,991
	VRT/PFE	6847,5	<0,001	-	0,995

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OD: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de ph de cordão umbilical menor que 7,1 (Tabela 21). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 34) ou após substituir o IVcp e o IFcp pelo IVFcp.

5.5.12 Ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso

As médias do VRT/PFE e dos índices de vascularização renal nos grupos com e sem pelo menos 1 evento neonatal adverso encontram-se no anexo 35.

Tabela 22 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013

VARIÁVEL DEPENDENTE	INTERCEPTO/ VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA	OR	IC 95%	VALOR p
Pelo menos 1 evento neonatal adverso	Intercepto	104,160	>1000	<0,001; >1000	0,333
	Apgar 1o minuto	-0,069	4,379	0,933; 0,199	0,930
	2 doses corticoide	-7,464	0,001	<0,001; 9,570	0,132
	IG do parto	-3,745	0,024	<0,001; 2,051	0,100
	IP umbilical	-1,053	0,349	0,032; 3,857	0,390
	ph de cordão	3,002	20,134	<0,001; >1000	0,801
	Restrição tardia	-21,854	<0,001	-	>0,999
	IFcp	0,480	1,615	0,643; 4,058	0,308
	IVcp	1,034	2,814	0,032; 244,598	0,650
	VRT/PFE	-24,920	<0,001	<0,001; >1000	0,872

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade renal; IG: idade gestacional; IP: Índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; OR: odds ratio; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

Não houve associação entre o IFcp, o IVcp ou o VRT/PFE e a ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso (Tabela 22). Esse resultado permaneceu, mesmo após remoção das variáveis uma a uma (Anexo 36) ou substituição do IFcp e do IVcp pelo IVFcp.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O estudo do comportamento renal na restrição de crescimento intrauterino é de suma importância para a definição da capacidade funcional do órgão e do acompanhamento pós-natal a curto, médio e longo prazo, nessa população.

Os fetos restritos, após o nascimento, são mais vulneráveis à hidratação excessiva e à perda hídrica extra-renal, estando mais propensos à diurese osmótica e à desidratação hiper-natrêmica. Como esse grupo pode não conseguir excretar os excessos de água e sódio pós-natais, o risco de displasia broncopulmonar, hemorragia intracraniana e enterocolite necrotizante aumentam. Assim, a administração de íons deve ser controlada nos primeiros dias de vida ¹⁶³. Além disso, drogas que requerem eliminação renal podem ter sua depuração diminuída e aumentar o risco de reações adversas. Exemplo delas são a vancomicina, aminoglicosídeos, o fenobarbital e a penicilina ^{164, 165}.

Porém, os riscos de os eventos perinatais nos fetos restritos influenciarem a função renal a longo prazo são mais bem descritos do que os riscos a curto prazo.

De acordo com a teoria de Barker, diversas doenças da vida adulta se originam num ambiente intrauterino hostil. Assim, um indivíduo que nasceu pequeno para a idade gestacional tem maiores chances de se tornar um adulto hipertenso, de apresentar microalbuminúria e até de desenvolver insuficiência renal crônica ^{24, 166}.

A identificação precoce dessa população de risco para doença renal permitiria um acompanhamento especializado, com o diagnóstico precoce e o controle de

fatores agressores que aumentariam os danos renais ao longo das décadas, como a hipertensão crônica assintomática e o diabetes.

Além disso, esse conhecimento é o primeiro passo para o estabelecimento de medidas protetoras específicas da microalbuminúria e da doença renal terminal, como é o caso do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em diabéticos normotensos para evitar a nefropatia diabética¹⁶⁷.

Os *guidelines* de doença renal crônica reforçam a importância de medidas protetoras para indivíduos com diabetes, hipertensão ou com parentes de primeiro grau acometidos por essas doenças ou insuficiência renal. Porém, negligenciam a parcela da população que sofreu com a restrição de crescimento intrauterino e que, futuramente, também estará sujeita à sobrecarga renal e não os inclui na política de prevenção secundária^{168, 169}.

Portanto, a detecção precoce de potenciais indicadores de comprometimento da reserva renal (como o VRT/PFE reduzido) pode fornecer pistas para a identificação de indivíduos que devam ser incluídos em protocolos de acompanhamento e proteção da função renal a curto, médio e longo prazo.

6.1 Caracterização da amostra estudada

A amostra de fetos restritos recrutada para esse estudo engloba basicamente casos graves, o que pode ser observado pelo peso fetal estimado abaixo do percentil 3 em todos eles.

Além disso, 73% da amostra foi constituída por fetos com restrição precoce. Tal prevalência é diferente da que ocorre na população geral, na qual observamos a restrição tardia até 10 vezes mais frequente do que a restrição precoce¹⁷⁰.

Essa característica se deve à seleção por conveniência da amostra, ou seja, as gestantes foram recrutadas em um hospital terciário, no qual os casos já são esperadamente mais graves, principalmente devido às comorbidades maternas associadas.

6.2 Metodologia da avaliação renal e escolha das variáveis

O volume renal e seu crescimento são parâmetros importantes para a avaliação e o monitoramento de diversas doenças urológicas nas crianças¹⁷¹. A presença de uma correlação estreita entre o volume renal e sua função tem estimulado pesquisas nessa área^{171, 172}. Enquanto o comprimento renal é mais recomendável na avaliação de adultos, devido à sua acurácia e reprodutibilidade¹⁷³, a determinação do volume renal em crianças parece estimar melhor a taxa de filtração glomerular¹⁷⁴.

A decisão para a aferição do volume renal através da ultrassonografia tridimensional veio do desenvolvimento da técnica na medida de diversas outras estruturas fetais e melhor acurácia do método para obtenção de volumes em órgãos com superfícies irregulares, se comparado à estimativa volumétrica através de fórmulas¹⁷⁵.

Bakker et al., através de um estudo *in vitro* no qual mediu o volume do rim de 20 cadáveres de porco, observou que o volume renal obtido pela fórmula elipsóide

aplicada aos dados da ultrassonografia bidimensional (2D) foi subestimado em até 24%⁴⁰.

Chang et al, ao avaliar o volume hepático de fetos entre 20 e 30 semanas, também observou uma limitação da técnica 2D, que obteve volumes menores que os observados pela ultrassonografia 3D¹⁷⁶.

Somado a essas evidências, apenas Silver et al. havia comparado o VRT/PFE de fetos restritos e normais, porém através de técnica bidimensional. Neste estudo, o grupo estudado era composto por fetos provavelmente com restrição tardia, uma vez que a média de idade gestacional à avaliação ultrassonográfica foi de 36,5 semanas (29,6 a 39,6)³⁸.

Ainda em relação à técnica escolhida, o *Power Doppler* tridimensional permite a visualização de fluxos de baixa velocidade e é muito pouco dependente do ângulo de insonação. Por isso, seria uma alternativa preferível para o estudo da vascularização renal.

Além disso, apenas Fong et al, relacionou o índice de resistência da artéria renal, obtido pela ultrassonografia 2D com desfechos neonatais. Observou uma sensibilidade de 8,3% e especificidade de 92,6% para predição de complicações perinatais¹¹⁹.

6.3 Razão do volume renal total e peso fetal estimado nos fetos normais e restritos

O presente estudo comparou a razão do volume renal total pelo peso fetal estimado nos grupos de fetos normais e restritos e demonstrou que essa razão é menor no segundo grupo, mesmo após correção para a idade gestacional.

Pelo gráfico de dispersão e pela análise do coeficiente de correlação, observamos que o VRT/PFE diminuiu ao longo da gestação no grupo de fetos restritos, apesar de tanto o volume renal quanto o peso fetal aumentarem temporalmente. Já no grupo normal, a idade gestacional não se associou a esta razão.

Tal resultado é semelhante aos descritos na literatura de que a razão entre o volume renal e parâmetros biométricos se mantém constante ao longo da gestação em fetos com o rim preservado^{177, 178}. Ou seja, apesar do crescimento renal ser exponencial, ele é proporcional ao ganho de peso fetal, e sua razão permanece constante^{179,180}.

Como exemplo, Mehrotra et al. demonstrou haver uma correlação linear positiva entre o peso renal e o peso fetal estimado em gestações interrompidas nos 2 primeiros trimestres de evolução¹⁸¹.

Assim, quando os rins do feto são afetados por alguma condição que altera seu crescimento e função, como a doença policística ou a displasia, essa razão pode se alterar com o progredir da gestação^{182, 183}.

Para que o VRT/PFE diminua nos restritos, o aumento no numerador deve ser proporcionalmente mais discreto do que o aumento no denominador.

Isso nos leva a pensar que o dano renal causado pela restrição de crescimento não é devido apenas à lentificação da velocidade de crescimento do feto, mas provavelmente também à condições locais adversas.

Na restrição de crescimento intrauterino, ocorre uma diminuição da enzima placentária 11B-hidroxilase, protetora do feto por ser responsável pela degradação dos corticosteróides maternos e inativação do cortisol^{184, 185}. Apesar de não se conhecer o mecanismo de ação dos glicocorticóides no rim, sabe-se que o feto exposto a um ambiente com esse desequilíbrio hormonal, pode apresentar prejuízos no seu desenvolvimento renal⁷².

Paralelamente, estudos demonstram que a deficiência nutricional materna pode aumentar a taxa de apoptose nas células metanéfricas durante a embriogênese de ratos e alterar a expressão de genes essenciais para a nefrogênese, como proteínas ligadoras e do citoesqueleto^{186, 187}.

Tal influência da restrição de crescimento no volume renal pode ser reforçada pelo trabalho de Chang et al., que ao avaliar 221 fetos normais e 28 fetos restritos prospectivamente, identificou alta sensibilidade e especificidade (96,4% e 95,9%, respectivamente) para o percentil 10 do volume renal fetal no diagnóstico da restrição de crescimento¹³³. Ou seja, o volume renal é um bom parâmetro para o diagnóstico de restrição de crescimento, provavelmente pela extensão do seu dano. E pode ser levado em conta ao se pensar que a variabilidade dos pesos fetais estimados pelas diversas fórmulas aplicadas aos parâmetros biométricos ultrassonográficos pode chegar até a 20%¹⁸⁸.

Vale ressaltar, que essa deficiência na organogênese renal intrauterina se refletirá futuramente na diminuição da taxa de filtração glomerular, no aumento dos

riscos de microalbuminúria e até de doença renal terminal ²⁴, apesar desses fetos conseguirem, em sua maioria, recuperar o peso corporal e a altura ao longo dos anos ^{189, 190}.

6.4 Relação entre o VRT/PFE com a dopplervelocimetria fetal

Apesar da diferença comprovada do VRT/PFE no grupo normal e restrito, não foi observado nenhuma associação do VRT/PFE com o *status* hemodinâmico do feto acometido.

Isso nos leva a crer que a alteração do volume renal na restrição de crescimento, provavelmente, ocorre num período mais precoce do quadro, quando ainda não se observaram todas as alterações hemodinâmicas da centralização de fluxo.

Dessa forma, reforçamos a discussão anterior sobre a importância das condições locais adversas, como o excesso de corticosteróides maternos, na ocorrência do dano renal em detrimento do hipo-fluxo periférico.

Vale ressaltar que, mesmo os fetos pequenos para a idade gestacional, ou seja, sem alterações dopplervelocimétricas, apresentam risco aumentado para desfechos neonatais adversos como hipoglicemia, hipotermia ⁹⁸, broncodisplasia pulmonar e até morte neonatal ¹⁹¹. Além disso, há evidências que, mesmo os fetos pequenos para a idade gestacional, podem apresentar um risco aumentado de desenvolver doença renal crônica na vida adulta ¹⁹². Portanto, a presença da dopplervelocimetria normal num feto pequeno não é garantia de ausência de acometimento de órgãos.

Daí a necessidade de se estudar melhor o comportamento renal na restrição de crescimento, a fim de identificar marcadores eficazes para a quantificação do dano gerado em fases diferentes do comprometimento fetal.

Porém, como este não era nosso objetivo principal, a amostra pode não ter sido suficientemente grande para demonstrar tal diferença e novos estudos devem ser desenvolvidos para validar esse suposição.

6.5 Relação entre o VRT/PFE com os índices de vascularização renal

Partindo desta evidência de que o VRT/PFE se altera em um estágio precoce do quadro de restrição de crescimento e, levando em consideração o conhecimento disponível na literatura de que a vascularização renal diminuída se associa geralmente a casos mais tardios de hipóxia intrauterina^{137, 193}, o achado de não associação entre esses parâmetros se justifica.

Essa alteração tardia da vascularização renal na sequência da restrição de crescimento seria explicada pela influência de múltiplos fatores na resistência ao fluxo renal, como por exemplo hipóxia, volemia e pressão arterial^{143, 194}. Estes múltiplos fatores interfeririam no fluxo renal nos estágios iniciais e moderados da restrição, preservando-o. Porém, nos estágios mais graves, a circulação cerebral estaria sendo priorizada às custas de um leito vascular periférico todo vasoconstricto¹⁴³.

No entanto, apesar do VRT/PFE e da vascularização renal sofrerem influência de fatores diferentes e se alterarem em estágios diferentes da restrição de

crescimento, ambos devem colaborar para o dano renal, gerando a diminuição no número de néfrons e o aumento dos riscos de doença renal crônica a longo prazo ²⁴.

6.6 Relação dos parâmetros renais no feto e os desfechos neonatais

Desde que se conhece os riscos neonatais de fetos restritos, esforços são aplicados na avaliação fetal, a fim de balancear as consequências da ocorrência de um parto prematuro e os riscos de acidemia e óbito impostos pelo ambiente intrauterino desfavorável ¹¹¹.

O objetivo do uso de indicadores ultrassonográficos no acompanhamento ante-natal não é testemunhar sua associação com os desfechos neonatais adversos, mas sim evitá-los ao antecipar as futuras alterações hemodinâmicas fetais. Ao examinar marcadores precoces que permitem essa antecipação, facilitamos o seguimento dos fetos restritos e fortalecemos a decisão de quando interromper uma gestação nestas condições.

Como exemplo, se usarmos a artéria umbilical como parâmetro de risco neonatal, o parto ocorre muito precocemente, e o neonato sofre com as consequências neurológicas a médio prazo ¹².

Por outro lado, o ducto venoso, cujas alterações ocorrem tardiamente na sequência de deteriorização fetal, é um ótimo indicador hemodinâmico para a definição do parto nos fetos em que a prematuridade é relevante ¹¹⁴. Porém, vale ressaltar que a presença de onda A reversa no ducto venoso sinaliza um risco de comprometimento importante de órgãos fetais ^{195, 196}, algumas vezes ainda não mensurado isoladamente. E tal contexto tem relação imediata com a condição

neonatal e o bom funcionamento orgânico. Daí a importância da avaliação de outros preditores pré-natais e de suas repercussões a curto, médio e longo prazo neste grupo tão complexo. Como sinalizado por Baschat et al. em um estudo publicado em 2007: *“Preditores pré-natais adicionais devem ser considerados porque a combinação de fatores fetais e neonatais foi responsável por apenas 40% dos desfechos adversos desse trabalho”*¹⁹⁷.

Vem dessa constatação, nossa proposta de associar os parâmetros renais estudados na nossa população de fetos restritos com os desfechos neonatais adversos ocorridos.

Porém, neste estudo, não identificamos nenhuma associação entre essas variáveis. Apenas a idade gestacional do parto se apresentou como fator independente para a ocorrência de praticamente todos os desfechos estudados, com exceção da enterocolite necrotizante e do pH de cordão menor que 7,1.

Esse resultado é semelhante ao descrito por Baschat et al., que ao avaliar prospectivamente 604 fetos restritos precocemente, encontrou a idade gestacional como o preditor mais forte dos desfechos avaliados em partos que ocorriam até 29 semanas, em detrimento da dopplervelocimetria fetal¹⁹⁷.

Baseado nesse e em outros estudos, observa-se que, ao avaliar a restrição precoce através das alterações sequenciais da dopplervelocimetria fetal, o efeito da idade gestacional nos desfechos neonatais é tão dominante que a influência dos parâmetros cardiovasculares é obscurecida^{197, 198}.

Portanto, o VRT/PFE e os índices vasculares renais, apesar de comprovadamente alterados em fetos comprometidos hemodinamicamente¹³⁷, não

apresentaram maior sensibilidade que os parâmetros já classicamente utilizados, como IP do ducto venoso para a predição de eventos neonatais adversos ¹¹¹.

6.7 Limitações do estudo

Dentre as limitações deste estudo de destaca o fato da coleta dos dados ter sido retrospectiva e o grupo comparativo ter sido avaliado numa época diferente do grupo afetado. Todavia, a aplicação do Propensity Score na seleção do grupo comparativo minimizou possíveis vieses do método.

Tampouco avaliamos a função renal pós-natal como desfecho adverso, o que pode ser foco de estudo futuro.

O fato de não calcularmos o tamanho de amostra para nosso objetivo deve-se à inexistência de referências semelhantes na literatura. O único estudo que poderia nos orientar não apresenta dados suficientes para este cálculo ³⁸. No entanto, conseguimos obter um resultado positivo com o número de pacientes avaliados e, portanto, o seu aumento provavelmente não mudaria nosso achado final.

6.8 Perspectivas futuras

O presente estudo demonstrou, pela primeira vez na literatura, que a razão entre o volume renal total medido por ultrassom 3D e o peso fetal estimado é menor em fetos restritos do que em fetos com peso normal para a idade gestacional. Novos estudos, com o seguimento longitudinal dessa medida na restrição de crescimento,

permitiria uma melhor avaliação do seu comportamento ao longo do tempo e uma comparação com o *status* hemodinâmico fetal.

Além disso, a associação desse parâmetro com a função renal pós-natal, em futuras pesquisas, possibilitará a avaliação dessa medida como marcador de dano renal na restrição de crescimento intrauterino.

Todo esse conhecimento com relação ao rim de fetos restritos e possíveis repercussões neonatais, somado aos riscos já bem estabelecidos a longo prazo, tem como objetivo maior a estruturação de um seguimento para prevenção secundária da evolução da doença renal crônica neste grupo de risco.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O presente estudo comparou o VRT/PFE em fetos restritos e fetos normais e permitiu concluir que houve diferença entre as médias de ambos os grupos, sendo menor no grupo restrito.

Além disso, observamos, na população de fetos restritos, que:

- Não houve correlação entre o VRT/PFE e a dopplervelocimetria fetal;
- Não houve correlação entre o VRT/PFE e os índices de vascularização renal e;
- Não houve correlação entre o VRT/PFE ou os índices de vascularização renal com a ocorrência de eventos neonatais adversos.

8 Anexos

ANEXO 1 - Relação do rim fetal com a idade gestacional e o peso de nascimento em humanos

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Hinchliffe et al., 1991	Transversal	11 fetos de 15 a 40 semanas	Número de glomérulos	- O número de glomérulos aumentou de 15.000 com 15 semanas para 740.000 com 40 semanas
Manalich et al., 2000	Transversal	35 neonatos falecidos por causas não renais nas 2 primeiras semanas de vida	Peso de nascimento Número de glomérulos	- Coeficiente de correlação de 0,870 entre o peso de nascimento e o número de glomérulos (p<0,0001)
Rodríguez et al., 2004	Prospecivo	56 prematuros extremos 10 controles a termo	Número de glomérulos	- O número de glomérulos estava reduzido nos prematuros e correlacionou com a idade gestacional (r:0,87; p<0,001)

NOTA: p: valor de significância.

ANEXO 2 - Avaliação renal na restrição de crescimento intrauterino em animais

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Merlet-Bénichou et al., 1994	Prospectivo	34 ratos com restrição de crescimento intrauterino Controles	Número de glomérulos: -Ao nascimento -Após 2 semanas de vida	-Ao nascimento: 19-37% menos glomérulos no grupo restrito -Após 2 semanas: 18-30% menos glomérulos no grupo restrito
Zohdi et al., 2007	Prospectivo	7 ovelhas com restrição de crescimento intrauterino Controles	Peso renal Número de néfrons	-Diminuição do peso renal e do número de néfrons em 24% no grupo restrito
Black et al., 2013	Revisão	Babuínos prematuros extremos	Morfologia de glomérulos	-Aumento de glomérulos anormais e imaturos, não funcionantes

NOTA: p: valor de significância

ANEXO 3 - Avaliação morfológica e ultrassonográfica renal na restrição de crescimento intrauterino em humanos

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Vyas et al., 1988	Prospectivo	18 fetos PIG 114 controles	Doppler da artéria renal	IP renal foi maior nos fetos pequenos para idade gestacional (t: 6.86, p < 0.0001).
Veilleet al., 1989	Prospectivo	11 fetos restritos 22 fetos normais	Doppler da artéria renal	IP artéria renal foi maior nos restritos (p<0,05)
Hinchliffe et al., 1992	Prospectivo	6 fetos restritos natimortos Controles	Número de néfrons	Número de néfrons esteve abaixo do limite de predição de 5% do controle em 5 dos 6 natimortos (p < 0,005).
Manabe et al., 1995	Prospectivo	7 fetos restritos 13 controles	Doppler fetal	IP artéria renal maior nos restritos.
Yoshimura et al., 1997	Transversal	39 fetos PIG	Doppler fetal e ILA	IP renal maior em oligodrâmnio (p<0,01). Correlação negativa entre IP renal e ILA (r: -0,31, p < 0,0004)
Silver et al., 2003	Prospectivo	34 fetos restritos 43 controles	Volume renal fetal ILA	ILA foi menor em fetos restritos (p< 0,05) O volume renal foi 31% menor nos restritos (p: 0,0001) Volume renal/peso fetal foi 15% menor nos restritos (p: 0,032)
Latini et al., 2004	Prospectivo	25 fetos PIG 25 controles	Volume renal	Neonatos PIG apresentaram volume renal menor (p< 0,0018)
Saha et al., 2014	Prospectivo	41 fetos restritos 59 controles	Dimensões do rim fetal e ILA	Fetos restritos apresentaram volume renal e ILA menores

NOTA: IC: Intervalo de confiança; ILA: índice de líquido amniótico; IR: Índice de resistência; PIG: pequenos para a idade gestacional; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; p: valor de significância.

ANEXO 4 - Preditores ultrassonográficos de desfechos perinatais em humanos

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Hackett et al., 1987	Prospectivo	26 fetos restritos com diástole zero em aorta 20 controles	Eventos neonatais adversos	Mais morte perinatal ($p<0,05$), enterocolite necrotizante ($p<0,01$) e hemorragia ($p<0,05$) no 1º grupo
Pattinson et al., 1993	Prospectivo	120 fetos com diástole zero na artéria umbilical 128 fetos com diástole presente	Eventos neonatais adversos	Mais morte perinatal no 1º grupo ($p<0,001$)
Karsdorp et al., 1994	Prospectivo	178 fetos com diástole zero na artéria umbilical 67 fetos com diástole reversa 214 fetos com diástole presente	Eventos neonatais adversos	Mais morte perinatal no 1º e 2º grupos ($p<0,05$) Mais hemorragia cerebral, anemia e hipoglicemia no 1º grupo ($p<0,05$)
Ozcan et al., 1998	Prospectivo	19 fetos restritos	Doppler fetal	Velocidade anormal do ducto venoso se associou a mortalidade perinatal e Apgar 5º minuto < 7.
Bahado- Singh et al., 1998	Prospectivo	82 gestações únicas	Razão cérebro- placentária	Razão cérebro-placentária melhora a predição de complicações perinatais de forma mais eficiente do que a artéria umbilical isoladamente em fetos < 34 semanas e sob risco de restrição de crescimento
Fong et al., 1999	Prospectivo	293 fetos restritos	Doppler fetal	Sensibilidade e especificidade para complicações perinatais : -IP ACM: 72,4% // 58,1% -IP AU: 44,7% // 86,6% -IP AR: 8,3% // 92,6% -Abaixo de 32 semanas: IP ACM: 95,5% // 97,7%.
Baschat et al., 2000; Umbilical	Prospectivo	138 fetos PIG com S/D da AU aumentada 170 fetos PIG com S/D normal	Eventos neonatais adversos	Mais problemas respiratórios no 1º grupo (66% vs 27.3%; $P < .03$). Ph arterial e venoso menores ao nascimento ($p < 0,02$)

continua

ANEXO 4 - Preditores ultrassonográficos de desfechos perinatais em humanos (conclusão)

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Baschat et al., 2000; Relationship	Prospectivo	121 fetos restritos com aumento IP AU	Eventos neonatais adversos	Alterações no ducto venoso se associou a morte fetal (0,24; $p < 0,05$)
Soregaroli et al., 2002	Retrospectivo	Fetos restritos: -334 IP AU normal -137 IP AU aumentado -70 diástole zero -37 diástole reversa	Eventos neonatais adversos	-Apgar 5º minuto < 7 mais frequente no 3º grupo do que no 2º, e mais no 2º do que no 1º grupo -Síndrome do desconforto respiratório mais frequente no 3º grupo do que no 2º, e mais no 2º do que no 1º grupo
Dorling et al., 2005	Metanálise	659 restritos com diástole zero ou reversa em AU 1178 controles	Enterocolite necrotizante	A enterocolite necrotizante é mais frequente em restritos com diástole zero ou reversa em AU (OR 2,13; IC 95%; 1,49-3,03)
Cruz-Martínez et al., 2011	Prospectivo	210 fetos pequenos para idade gestacional Controles	Acidose neonatal	Acidose neonatal foi mais frequente no 1º grupo (29% x 4,8%, $p < 0,001$) ACM alterada aumentou risco de acidose neonatal (OR:9,0)
Nomura et al., 2012	Prospectivo	93 gestações com insuficiência placentária Comparação entre neonatos que sobreviveram <i>versus</i> os que morreram	Doppler fetal Razão cérebro-placentária	Grupo de neonatos que faleceram: -Diástole zero ou reversa de AU mais frequente ($p < 0,001$) -IP da AU maior ($p < 0,001$) -Razão cérebro-placentária menor ($p < 0,001$) - IP do ducto venoso maior ($p < 0,001$)
Unterscheider et al., 2013	Prospectivo	1100 fetos pequenos para idade gestacional	Eventos neonatais adversos	Peso fetal estimado $<$ percentil 3 e AU alterada se associou a eventos neonatais edversos ($p: 0,01$)

NOTA: ACM: artéria cerebral média; AR: artéria renal; AU: artéria umbilical; IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência, OR: odds ratio; PIG: pequenos para idade gestacional; S/D: razão entre a velocidade sistólica e a diastólica.

ANEXO 5 - Avaliação renal com a ultrassonografia *Power Doppler* 3D

AUTOR, ANO	DESENHO	POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Yu et al., 2000	Transversal	152 gestações saudáveis de 20 a 40 semanas	Volume renal direito e esquerdo	Curva de normalidade do volume renal
Chang et al., 2003	Transversal	106 gestações saudáveis de 20 a 40 semanas	Índices de vascularização renal	Curva de normalidade dos índices de vascularização renal
Chang et al., 2008	Prospectivo	221 fetos normais 28 fetos restritos	Deteção da restrição de crescimento intrauterino pelo volume renal	No percentil 10, a sensibilidade é 96,4%, a especificidade 95,9%, o VPP 75,0% e o VPN 99,5%
Tedesco et al., 2009	Prospectivo	57 gestações saudáveis de 24 a 34 semanas	Volume renal direito e esquerdo	Curva de normalidade do volume renal
Bernardes et al., 2011	Prospectivo	23 fetos com dilatação do trato urinário 73 controles	Índices de vascularização, de fluxo e de vascularização e fluxo renais (IV, IF, IVF)	IV e IVF foram significativamente menores em fetos que desenvolveram insuficiência renal pós-natal em comparação com aqueles com função renal normal (p: 0,009 e p: 0,036, respectivamente).
Nam et al., 2012	Retrospectivo	21 fetos com hidronefrose congênita 21 controles	Volume parenquimatoso renal	Volume parenquimatoso renal associou-se a função renal pós-natal (p:0,043)
Yoshizaki et al., 2013	Prospectivo	213 gestações saudáveis de 20 a 40 semanas	Volume renal direito e esquerdo	Curva de normalidade do volume renal
Wang et al., 2015	Prospectivo	180 fetos com hidronefrose persistente	Razão entre o volume parenquimatoso e o volume renal total	Essa razão sugeriu um risco aumentado para cirúrgica
Doro et al., 2017	Prospectivo	Fetos restritos	Índices de vascularização renal	Índices são inversamente proporcionais ao IP do ducto venoso

NOTA: IP: índice de pulsatilidade; IV: índice de vascularização; IVF: índice de vascularização e fluxo; p: valor de significância; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

ANEXO 6 - 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

ANEXO 7 - Fluxograma para a coleta de dados

ANEXO 8 - Fluxograma dos fetos restritos

ANEXO 9 - Fluxograma dos fetos com peso normal

ANEXO 10 - Idade gestacional em semanas no grupo de fetos restritos e normais antes e após a aplicação do Propensity Score - HCFMUSP – 2009 a 2013

	N	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍN	MÁX	VALOR P
Antes do Propensity Score							
Restritos	71	32,85	3,18	33,57	26,00	37,00	<0,001
Normais	194	30,12	5,48	30,71	20,00	39,85	
Após o Propensity Score							
Restritos	71	32,85	3,18	33,57	26,00	37,00	0,784
Normais	71	32,71	3,09	33,42	26,00	37,00	

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: DP: desvio padrão; máx: valor máximo; mín: valor mínimo.

ANEXO 11 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão linear para o VRT/PFE – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IFcp	Sem IP cerebral	Sem IVcp	Sem IP ducto
Intercepto	B	0,034	0,034	0,036	0,037	0,032
	Valor p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IP umbilical	B	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Valor p	0,035	0,032	0,040	0,042	0,130
IP cerebral	B	0,001	0,001	-	-	-
	Valor p	0,485	0,483	-	-	-
IP ducto	B	-0,005	-0,005	-0,004	-0,005	-
	Valor p	0,114	0,121	0,138	0,080	-
IFcp	B	0,000	-	-	-	-
	Valor p	0,750	-	-	-	-
IVcp	B	0,001	0,001	0,001	-	-
	Valor p	0,777	0,374	0,324	-	-
Idade gestacional	B	-0,001	-0,001	-0,001	-0,001	-0,001
	Valor p	0,004	0,004	0,004	0,005	0,010

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

* IP umbilical, IP artéria cerebral média, IP do ducto venoso, IFcp, IVcp e idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica.

ANEXO 12 - Valores p das análises marginais de possíveis fatores confundidores da ocorrência de eventos neonatais adversos - HCFMUSP – 2010 a 2013 (continua)

	IOT	Sepse	DBP	SDR	PCR	pH< 7	EN
IG no parto	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,022	0,171
Peso nascimento	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,023	0,262
Cesariana	0,589	0,233	0,497	0,477	0,609	0,693	0,864
2 doses corticóide	0,014	0,001	0,002	0,004	0,743	0,171	0,146
IP umbilical	0,009	0,001	0,009	0,245	0,039	0,058	0,124
IP cerebral média	0,101	0,815	0,141	0,266	0,750	0,991	0,449
IP ducto venoso	0,354	0,725	0,870	0,672	0,575	0,669	0,900
IP artéria renal	0,406	0,655	0,068	0,937	0,201	0,727	0,354
ILA	0,619	0,926	0,054	0,298	0,552	0,939	0,097
Sexo neonato	0,202	0,994	0,387	0,467	0,601	0,069	0,397
Tipo de restrição*	0,027	0,027	0,052	0,208	0,628	0,941	0,628
ph de cordão	0,031	0,019	0,963	0,317	0,286	0,739	0,408
Apgar 1º minuto	0,001	0,002	0,066	0,003	0,748	0,861	0,254
Apgar 2º minuto	0,043	0,258	0,581	0,036	0,525	0,192	0,294
Apgar 3º minuto	0,132	0,671	0,376	0,247	0,546	0,800	0,521

continua

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: DBP: displasia broncopulmonar; EN: enterocolite necrotizante; IG: idade gestacional; ILA: índice de líquido amniótico; IOT: intubação orotraqueal; IP: índice de pulsatilidade; PCR: parada cardiorrespiratória; SDR: síndrome do desconforto respiratório.

* Restrição precoce ou tardia.

ANEXO 12 -Valores p das análises marginais de possíveis fatores confundidores da ocorrência de eventos neonatais adversos - HCFMUSP – 2010 a 2013 (conclusão)

	HIC	Convulsão	Mortalidade neonatal	pH cordão < 7,1	Pelo menos 1 alteração
IG no parto	0,004	0,012	0,001	0,344	0,001
Peso nascimento	0,009	0,012	0,002	0,365	0,001
Cesariana	0,561	0,635	0,635	-----	0,952
2 doses corticóide	0,199	0,020	0,533	0,400	0,002
IP umbilical	0,135	0,832	0,064	0,145	0,001
IP cerebral média	0,237	0,412	0,380	0,344	0,633
IP ducto venoso	0,073	0,283	0,466	0,145	0,084
IP artéria renal	0,836	0,739	0,224	0,555	0,589
ILA	0,206	0,105	0,299	0,253	0,916
Sexo neonato	0,198	0,936	0,374	0,189	0,353
Tipo de restrição*	0,120	0,178	0,748	-----	0,010
ph de cordão	0,609	0,412	0,739	-----	0,031
Apgar 1º minuto	0,601	0,764	0,429	-----	0,001
Apgar 2º minuto	0,638	0,174	0,796	-----	0,172
Apgar 3º minuto	0,310	0,468	0,371	-----	0,210

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: HIC: hemorragia intracraniana; IG: idade gestacional; ILA: índice de líquido amniótico; IP: índice de pulsatilidade.

ANEXO 13 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL		
	SIM (23)	NÃO (48)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,000	13,200	0,320
IFcp	8,080	8,900	0,308
IVcp	0,459	0,687	0,064
IVFcp	0,147	0,236	0,062

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 14 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de intubação orotraqueal – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem restrição	Sem IP umbilical	Sem IFcp	Sem pH cordão	Sem VRT/PFE	Sem IVcp
Intercepto	B	-0,100	2,851	-24,497	-37,206	44,621	44,310	42,497
	Valor p	0,999	0,968	0,691	0,521	<0,001	<0,001	<0,001
2 doses corticóide	B	-3,546	-3,254	-2,850	-2,761	-3,316	-3,517	-3,413
	Valor p	0,082	0,094	0,086	0,091	0,025	0,015	0,015
IG do parto	B	-1,501	-1,559	-1,169	-1,109	-1,325	-1,325	-1,285
	Valor p	0,012	0,008	0,004	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
IP umbilical	B	-0,617	-0,688	-	-	-	-	-
	Valor p	0,136	0,503	-	-	-	-	-
ph de cordão	B	6,758	6,599	8,497	10,172	-	-	-
	Valor p	0,453	0,465	0,310	0,639	-	-	-
Restrição tardia	B	-21,227	-	-	-	-	-	-
	Valor p	>0,999	-	-	-	-	-	-
IFcp	B	0,415	0,399	0,254	-	-	-	-
	Valor p	0,380	0,397	0,493	-	-	-	-
IVcp	B	-3,341	-3,152	-2,152	-0,936	-0,965	-1,017	-
	Valor p	0,197	0,216	0,116	0,330	0,279	-0,250	-
VRT/PFE	B	36,058	31,440	29,233	33,359	-29,635	-	-
	Valor p	0,616	0,663	0,676	0,639	0,622	-	-

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

*Uso de 2 doses de corticóide, restrição de crescimento tardia, idade gestacional do parto, IP umbilical, ph de cordão umbilical, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 15 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem sepse neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	SEPSE		
	SIM (29)	NÃO (42)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,000	13,000	0,224
IFcp	8,386	8,812	0,674
IVcp	0,537	0,666	0,374
IVFcp	0,176	0,228	0,400

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 16 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a sepse neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem restrição	Sem ph cordão	Sem IP ducto	Sem IVcp	Sem IP umbilical	Sem Apgar	Sem IFcp	Sem corticóide
Intercepto	B	156,178	157,628	90,479	89,304	87,875	82,408	56,019	53,597	35,302
	Valor p	0,298	0,290	0,007	0,008	0,006	0,006	0,001	0,001	<0,001
Apgar 1º minuto	B	-1,544	-1,573	-0,785	-0,808	-0,808	-0,813	-	-	-
	Valor p	0,164	0,150	0,071	0,062	0,060	0,062	-	-	-
2 doses corticóide	B	-6,998	-7,900	-4,849	-4,806	-4,715	-4,427	-3,118	-2,823	-
	Valor p	0,122	0,097	0,040	0,040	0,037	0,040	0,053	0,063	-
IG do parto	B	-3,810	-4,278	-2,499	-2,474	-2,441	-2,303	-1,671	-1,575	-1,045
	Valor p	0,089	0,066	0,006	0,007	0,006	0,006	0,001	0,001	<0,001
IP umbilical	B	-0,785	-1,135	-0,409	-0,419	-0,429	-	-	-	-
	Valor p	0,602	0,420	0,599	0,598	0,585	-	-	-	-
IP ducto venoso	B	0,823	0,841	-0,743	-	-	-	-	-	-
	Valor p	0,811	0,810	0,711	-	-	-	-	-	-
ph de cordão	B	-2,653	-0,621	-	-	-	-	-	-	-
	Valor p	0,855	0,964	-	-	-	-	-	-	-
Restrição tardia	B	-19,240	-	-	-	-	-	-	-	-
	Valor p	>0,999	-	-	-	-	-	-	-	-
IFcp	B	0,760	0,814	0,256	0,236	0,295	0,303	0,117	-	-
	Valor p	0,233	0,229	0,476	0,507	0,203	0,194	0,485	-	-
IVcp	B	-0,133	0,086	0,268	0,398	-	-	-	-	-
	Valor p	0,943	0,964	0,885	0,824	-	-	-	-	-
VRT/PFE	B	-186,90	-196,71	-154,67	-150,97	-147,31	-149,66	-107,25	-97,763	-109,90
	Valor p	0,320	0,280	0,071	0,076	0,075	0,074	0,107	0,128	0,061

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volumna renal total.

*Uso de 2 doses de corticóide, restrição de crescimento tardia, idade gestacional do parto, IP umbilical, IP do ducto venoso, ph de cordão umbilical, apgar de 1º minuto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 17 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	DISPLASIA BRONCOPULMONAR		
	SIM (13)	NÃO (58)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	14,500	13,600	0,485
IFcp	8,104	8,758	0,624
IVcp	0,448	0,650	0,372
IVFcp	0,153	0,219	0,466

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 18 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de displasia broncopulmonar – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem corticóide	Sem IFcp	Sem IVcp	Sem IP umbilical
Intercepto	B	14,127	15,655	15,584	15,506	17,124
	Valor p	0,031	0,011	0,010	0,010	0,001
2 doses corticóide	B	0,650	-	-	-	-
	Valor p	0,479	-	-	-	-
IG do parto	B	-0,499	-0,542	-0,519	-0,520	-0,549
	Valor p	0,010	0,002	0,002	0,002	<0,001
IP umbilical	B	0,620	0,640	0,667	0,680	-
	Valor p	0,077	0,093	0,073	0,068	-
IFcp	B	0,111	0,117	-	-	-
	Valor p	0,616	0,596	-	-	-
IVcp	B	-0,694	-0,815	-0,294	-	-
	Valor p	0,612	0,536	0,735	-	-
VRT/PFE	B	-152,34	-143,632	-142,75	-148,93	-80,173
	Valor p	0,130	0,152	0,145	0,127	0,267

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: vólum renal total.

*Uso de 2 doses de corticóide, restrição de crescimento tardia, idade gestacional do parto, IP umbilical, ph de cordão umbilical, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 19 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem síndrome do desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO		
	SIM (14)	NÃO (57)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,500	13,400	0,083
IFcp	7,875	8,826	0,209
IVcp	0,545	0,630	0,348
IVFcp	0,174	0,215	0,340

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 20 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de síndrome de desconforto respiratório – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem corticoide	Sem VRT/PFE	Sem IFcp	Sem Apgar
Intercepto	B	27,370	27,524	27,312	25,680	19,079
	Valor p	0,001	<0,001	0,001	0,001	<0,001
2 doses corticoide	B	-0,270	-	-	-	-
	Valor p	0,861	-	-	-	-
IG do parto	B	-0,660	-0,678	-0,667	-0,673	-0,649
	Valor p	0,002	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
Apgar 5º minuto	B	-0,712	-0,674	-0,723	-0,663	-
	Valor p	0,170	0,147	0,104	0,123	-
IFcp	B	-0,202	-0,205	-0,206	-	-
	Valor p	0,375	0,367	0,361	-	-
IVcp	B	1,180	1,175	1,169	0,286	0,134
	Valor p	0,322	0,324	0,322	0,706	0,861
VRT/PFE	B	-22,813	-21,495	-	-	-
	Valor p	0,744	0,755	-	-	-

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: Índice de fluxo eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volumna renal total.

*Uso de 2 doses de corticóide, idade gestacional do parto, apgar 5º minuto, VRT/PFE, IVcp e IFcp.

ANEXO 21 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem parada cardiorrespiratória – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA		
	SIM (8)	NÃO (63)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,500	13,600	0,223
IFcp	7,690	8,759	0,326
IVcp	0,541	0,622	0,913
IVFcp	0,163	0,213	0,743

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 22 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de parada cardiorrespiratória – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IFcp	Sem IP umbilical	Sem IVcp
Intercepto	B	18,743	19,046	19,299	19,311
	Valor p	0,006	0,006	0,004	0,004
IG do parto	B	-0,630	-0,661	-0,663	-0,662
	Valor p	0,004	0,002	0,002	0,002
IP umbilical	B	0,190	0,165	-	-
	Valor p	0,459	0,497	-	-
IFcp	B	-0,114	-	-	-
	Valor p	0,656	-	-	-
IVcp	B	0,731	0,241	0,103	-
	Valor p	0,613	0,800	0,912	-
VRT/PFE	B	-77,429	-76,705	-54,416	-53,227
	Valor p	0,434	0,440	0,533	0,537

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IP: índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

* Idade gestacional do parto, IP umbilical, VRT/PFE e IFcp.

ANEXO 23 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem pH sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	pH SÉRICO MENOR QUE 7		
	SIM (5)	NÃO (66)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	16,900	13,600	>0,999
IFcp	7,201	8,747	0,261
IVcp	0,372	0,631	0,345
IVFcp	0,125	0,213	0,393

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 24 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de ph sérico menor que 7 – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IFcp	Sem VRT/PFE
Intercepto	B	7,531	7,509	8,703
	Valor p	0,188	0,193	0,097
IG do parto	B	-0,309	-0,318	-0,340
	Valor p	0,088	0,072	0,046
IFcp	B	-0,054	-	-
	Valor p	0,848	-	-
IVcp	B	-0,943	-1,202	-1,071
	Valor p	0,617	0,369	0,397
VRT/PFE	B	37,221	36,963	-
	Valor p	0,595	0,596	-

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

* Idade gestacional do parto, VRT/PFE, IVcp e IFcp.

ANEXO 25 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	ENTEROCOLITE NECROTIZANTE		
	SIM (1)	NÃO (70)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	11,376	13,800	0,807
IFcp	1,250	8,639	0,807
IVcp	8,620	0,604	0,205
IVFcp	0,380	0,205	0,205

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 26 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de enterocolite necrotizante – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IFcp	Sem IVcp
Intercepto	B	370,50	859,02	28,409
	Valor p	0,995	0,991	0,221
IG do parto	B	-9,319	-28,058	-0,927
	Valor p	0,996	0,991	0,206
IFcp	B	-9,897	-	-
	Valor p	0,997	-	-
IVcp	B	69,261	66,025	-
	Valor p	0,996	0,991	-
VRT/PFE	B	-7793,8	-10928,05	-363,315
	Valor p	0,995	0,992	0,241

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: Índice de fluxo eorrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volumna renal total.

* Idade gestacional do parto, VRT/PFE e IVFcp.

ANEXO 27 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	HEMORRAGIA INTRACRANIANA		
	SIM (10)	NÃO (61)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,900	13,500	0,160
IFcp	8,387	8,679	0,895
IVcp	0,489	0,633	0,655
IVFcp	0,148	0,217	0,508

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 28 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de hemorragia intracraniana – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem VRT/PFE	Sem IFcp
Intercepto	B	8,770	8,989	9,276
	Valor p	0,050	0,025	0,016
IG do parto	B	-0,361	-0,365	-0,340
	Valor p	0,009	0,006	0,006
IFcp	B	0,176	0,176	-
	Valor p	0,377	0,376	-
IVcp	B	-1,148	-1,135	-0,330
	Valor p	0,361	0,362	0,673
VRT/PFE	B	6,295	-	-
	Valor p	0,912	-	-

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo eorrigido pela profundidade; IG: idade gestacional; IVcp: índice de vascularização eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volumna renal total.

* Idade gestacional do parto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 29 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	CONVULSÃO		
	SIM (7)	NÃO (64)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	13,000	13,900	0,817
IFcp	7,378	8,776	0,289
IVcp	0,446	0,631	0,524
IVFcp	0,142	0,214	0,475

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 30 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de convulsão – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IVcp	Sem corticoide	Sem IFcp
Intercepto	B	10,541	10,581	13,896	13,806
	Valor p	0,136	0,138	0,023	0,024
2 doses corticóide	B	1,126	1,028	-	-
	Valor p	0,334	0,361	-	-
IG do parto	B	-0,322	-0,334	-0,422	-0,442
	Valor p	0,110	0,097	0,014	0,009
IFcp	B	-0,170	-0,093	-0,105	-
	Valor p	0,522	0,576	0,534	-
IVcp	B	0,588	-	-	-
	Valor p	0,698	-	-	-
VRT/PFE	B	-148,95	-142,811	-137,000	-145,430
	Valor p	0,172	0,182	0,204	0,179

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; IFcp: índice de fluxo eorrigido pela profundidade; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade renal; PFE: peso fetal estimado; VRT: voluma renal total.

* Uso de 2 doses de corticóide antes do parto; idade gestacional do parto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 31 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	MORTALIDADE NEONATAL		
	SIM (7)	NÃO (64)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	17,300	13,400	0,365
IFcp	7,626	8,749	0,365
IVcp	0,579	0,617	0,954
IVFcp	0,188	0,209	0,939

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 32 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de mortalidade neonatal – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IVcp	Sem IFcp
Intercepto	B	13,037	13,165	13,180
	Valor p	0,018	0,021	0,022
IG do parto	B	-0,465	-0,489	-0,506
	Valor p	0,011	0,009	0,866
IFcp	B	-0,211	-0,066	-
	Valor p	0,423	0,698	-
IVcp	B	1,054	-	-
	Valor p	0,430	-	-
VRT/PFE	B	28,765	29,438	26,527
	Valor p	0,659	0,645	0,677

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo e corrigido pela profundidade; IG: idade gestacional; IVcp: Índice de vascularização e corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

* Idade gestacional do parto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 33 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem pH de cordão menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	pH CORDÃO MENOR QUE 7,1		
	SIM (1)	NÃO (43)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	12,831	14,100	0,969
IFcp	6,530	8,834	0,365
IVcp	0,310	0,590	0,783
IVFcp	0,100	0,203	0,723

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 34 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pH de cordão umbilical menor que 7,1 – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem IFcp	Sem VRT/PFE
Intercepto	B	-2111,7	-24,614	-24,056
	Valor p	0,987	0,289	0,283
IG do parto	B	74,197	0,637	0,632
	Valor p	0,987	0,327	0,331
IFcp	B	-96,620	-	-
	Valor p	0,986	-	-
IVcp	B	96,239	-3,811	-3,652
	Valor p	0,991	0,505	0,495
VRT/PFE	B	6847,5	31,277	-
	Valor p	0,995	0,922	-

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IFcp: índice de fluxo corrigido pela profundidade; IG: idade gestacional; IVcp: índice de vascularização corrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volume renal total.

* Idade gestacional do parto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

ANEXO 35 - Comparação entre as médias nos grupos com e sem pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013

PARÂMETROS	PELO MENOS 1 EVENTO ADVERSO		
	SIM (34)	NÃO (37)	VALOR p
VRT/PFE *1000 (cm ³ /Kg)	15,300	12,500	0,055
IFcp	8,305	8,945	0,512
IVcp	0,524	0,695	0,339
IVFcp	0,170	0,241	0,306

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: cm³: centímetros cúbicos; IFcp: Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVcp: Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IVFcp: Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade; Kg: quilogramas; PFE: peso fetal estimado; rho: coeficiente de correlação; VRT: volume renal total.

ANEXO 36 - Estimativa dos coeficientes e valores de p do modelo de regressão logística para a ocorrência de pelo menos 1 evento neonatal adverso – HCFMUSP – 2010 a 2013

		Com todos*	Sem restrição	Sem pH	Sem IVcp	Sem IP umbilical	Sem IFcp	Sem Apgar	Sem VRT/PFE
Intercepto	B	104,160	51,080	50,704	50,928	46,220	45,816	43,204	43,300
	Valor p	0,333	0,401	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2 doses corticóide	B	-7,464	-1,341	-3,094	-3,101	-2,890	-2,842	-2,949	-2,922
	Valor p	0,132	0,431	0,033	0,032	0,038	0,038	0,026	0,023
Restrição tardia	B	-21,854	-	-	-	-	-	-	-
	Valor p	>0,999	-	-	-	-	-	-	-
IG do parto	B	-3,745	-1,077	-1,393	-1,398	-1,279	-1,263	-1,265	-1,266
	Valor p	0,100	0,023	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IP umbilical	B	-1,053	-0,349	-0,377	-0,373	-	-	-	-
	Valor p	0,390	0,561	0,451	0,454	-	-	-	-
ph de cordão	B	3,002	-1,554	-	-	-	-	-	-
	Valor p	0,801	0,836	-	-	-	-	-	-
Apgar 1º minuto	B	-0,069	-0,399	-0,363	-0,359	-0,365	-0,357	-	-
	Valor p	0,930	0,235	0,132	0,128	0,136	0,138	-	-
IFcp	B	0,480	0,056	0,047	0,029	0,031	-	-	-
	Valor p	0,308	0,850	0,860	0,853	0,839	-	-	-
IVcp	B	1,034	0,134	-0,107	-	-	-	-	-
	Valor p	0,650	0,917	0,933	-	-	-	-	-
VRT/PFE	B	-24,920	-13,897	1,694	0,952	-0,672	1,932	5,392	-
	Valor p	0,872	0,864	0,979	0,988	0,992	0,976	0,934	-

FONTE: Hospital das Clínicas.

NOTA: B: beta; cp: corrigido pela profundidade; IC: intervalo de confiança; IFcp: Índice de fluxo eorrigido pela profundidade; IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade; IVcp: Índice de vascularização eorrigido pela profundidade; PFE: peso fetal estimado; VRT: volumna renal total.

*Uso de 2 doses de corticóide, restrição de crescimento tardia, idade gestacional do parto, IP umbilical, ph de cordão umbilical, apgar de 1º minuto, VRT/PFE, IFcp e IVcp.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69.
2. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(9):801-7.
3. Haram K, Svendsen E, Myking O. Growth restriction: Etiology, maternal and neonatal outcome. A review. *Current Women's Health Reviews.* 2007;3(3):145-60.
4. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:S5-15.
5. Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):403-9.
6. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4037-48.
7. Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:150-7.
8. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(446):26-33.

9. Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr*. 2010;2010:280402.
10. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(3):267-75.
11. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):44-50.
12. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*. 364(9433):513-20.
13. Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52 Suppl 1:S34-41; discussion S41-32.
14. Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Low birth weight and morbidity from diarrhea and respiratory infection in northeast Brazil. *J Pediatr*. 1996;128(4):497-504.
15. Das BK, Mishra RN, Mishra OP, Bhargava V, Prakash A. Comparative outcome of low birth weight babies. *Indian Pediatr*. 1993;30(1):15-21.
16. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(3):222-5.

17. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):481-7.
18. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
19. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):219-24.
20. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(1):29-31.
21. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):278-84.
22. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938-41.
23. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(3):180-2.
24. Senra J, Carvalho M, Rodrigues A, et al. An unfavorable intrauterine environment may determine renal functional capacity in adulthood: a meta-analysis. In: *Clinics*; 2018:73.
25. Mari G, Abuhamad AZ, Uerpaiojkit 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.

-
26. 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.
 27. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):370-3.
 28. Miura H. [Evaluation of fetal renal arterial blood flow waveforms with pulsed Doppler flowmetry and the correlation to estimated fetal body weight, fetal urine production rate and amniotic fluid volume]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991;43(12):1647-52.
 29. Myrie SB, McKnight LL, Van Vliet BN, Bertolo RF. Low birth weight is associated with reduced nephron number and increased blood pressure in adulthood in a novel spontaneous intrauterine growth-restricted model in Yucatan miniature Swine. *Neonatology.* 2011;100(4):380-6.
 30. Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, Mibus A, Arena D, Tare M, et al. Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol.* 2009;587(Pt 11):2635-46.
 31. 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.
 32. Mitchell EK, Louey S, Cock ML, Harding R, Black MJ. Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr Res.* 2004;55(5):769-73.

-
33. Schreuder MF, Nyengaard JR, Fodor M, van Wijk JA, Delemarre-van de Waal HA. Glomerular number and function are influenced by spontaneous and induced low birth weight in rats. *J Am Soc Nephrol*. 16(10):2913-9.
 34. Zohdi V, Moritz KM, Bubb KJ, Cock ML, Wreford N, Harding R, et al. 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.
 35. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest*. 1991;64(6):777-84.
 36. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000;58(2):770-3.
 37. Saha K, Shahida SM, Chowdhury NI, Mostafa G, Saha SK, Jahan S. Relationship between estimated foetal weight and renal volume in intra uterine growth retarded foetus in Bangladeshi women. *Mymensingh Med J*. 2014;23(4):752-7.
 38. Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1320-5.
 39. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology*. 1994;192(3):777-80.

-
40. Bakker J, Olree M, Kaatee R, de Lange EE, Beek FJ. In vitro measurement of kidney size: comparison of ultrasonography and MRI. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(5):683-8.
 41. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(2):139-43.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* 2014;164(5):1026-31.e1022.
 45. Nam KH, Cho A, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Feasibility of measuring 3-dimensional renal parenchymal volume to predict postnatal renal function in near-term fetuses with congenital hydronephrosis: a preliminary study. *J Ultrasound Med.* 2012;31(6):955-62.
 46. Adibi A, Adibi I, Khosravi P. Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australas Radiol.* 2007;51(6):555-9.
 47. Robertson JD, Reid DD. Standards for the basal metabolism of normal people in Britain. *Lancet.* 1952;1(6715):940-3.

-
48. Scholbach T, Weitzel D. Body-surface-area related renal volume: a common normal range from birth to adulthood. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:949164.
 49. McBurney R. The undernourished full term infant; a case report. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1947;55(7):363-70.
 50. Brar HS, Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol*. 1988;12(1):2-10.
 51. Wennergren M. Perinatal risk factors. With special reference to intrauterine growth retardation and neonatal respiratory adaptation. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1986;135:1-51.
 52. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*. 1998;92(6):1044-55.
 53. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):387-94.
 54. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):154-8.
 55. Galan HL, Anthony RV, Rigano S, Parker TA, de Vrijer B, Ferrazzi E, et al. Fetal hypertension and abnormal Doppler velocimetry in an ovine model of intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):272-9.
 56. Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;120(6):817-24.

-
57. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(1):168-72.
 58. Pachi A, Lubrano R, Maggi E, Giancotti A, Giampa G, Elli M, et al. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. *Fetal Diagn Ther.* 1993;8(2):109-13.
 59. Takeuchi H, Koyanagi T, Yoshizato T, Takashima T, Satoh S, Nakano H. Fetal urine production at different gestational ages: correlation to various compromised fetuses in utero. *Early Hum Dev.* 1994;40(1):1-11.
 60. Mitra SC, Ganesh V, Apuzzio JJ. Fetal renal artery and umbilical artery Doppler flow and fetal urine output. *Am J Perinatol.* 1995;12(1):11-3.
 61. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129-38.
 62. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(2):109-14.
 63. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet.* 1991;338(8780):1412-4.
 64. Hecher K, Bilaro CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
 65. 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.

-
66. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-5.
 67. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40.
 68. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99-105.
 69. Haycock GB. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol.* 1998;81 Suppl 2:33-8.
 70. Rodriguez MM, Gomez 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.
 71. Woolf AS. Environmental influences on renal tract development: a focus on maternal diet and the glucocorticoid hypothesis. *Klin Padiatr.* 2011;223 Suppl 1:S10-7.
 72. Chan SK, Riley PR, Price KL, McElduff F, Winvard PJ, Welham SJ, et al. Corticosteroid-induced kidney dysmorphogenesis is associated with deregulated expression of known cystogenic molecules, as well as Indian hedgehog. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(2):F346-56.

-
73. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelievre-Pegorier M, Leroy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(2):175-80.
 74. WE N. *Pediatrics Handbook*. New York: Saunders; 1995.
 75. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension.* 2006;47(3):502-8.
 76. Manabe A, Hata T, Kitao M. Longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of alterations in regional vascular resistance of arteries in normal and growth-retarded fetuses. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(3):171-9.
 77. Maeda K, Takeuchi Y. Fetal renal arterial blood velocity waveforms detected with color-flow mapping and pulsed Doppler flowmetry in intrauterine growth retardation. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(6):527-31.
 78. Veille JC, Kanaan C. Duplex Doppler ultrasonographic evaluation of the fetal renal artery in normal and abnormal fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1502-7.
 79. Brawley L, Poston L, Hanson MA. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in the rat. *Arch Physiol Biochem.* 2003;111(1):23-35.
 80. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem Soc Trans.* 1999;27(2):88-93.
 81. Dodic M, Moritz K, Wintour EM. Prenatal exposure to glucocorticoids and adult disease. *Arch Physiol Biochem.* 2003;111(1):61-9.

-
82. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*. 2002;124(4):459-67.
 83. Gruenwald P. Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonat*. 1963;5:215-65.
 84. Latini G, De Mitri B, Del Vecchio A, Chitano G, De Felice C, Zetterstrom R. Foetal growth of kidneys, liver and spleen in intrauterine growth restriction: "programming" causing "metabolic syndrome" in adult age. *Acta Paediatr*. 2004;93(12):1635-9.
 85. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992;232(2):194-201.
 86. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(9):1791-6.
 87. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*. 2012;187(1):344-9.
 88. Zimanyi MA, Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Holden LM, Bertram JF. Nephron number and individual glomerular volumes in male Caucasian and African American subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(8):2428-33.
 89. McNamara BJ, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE, Bertram JF. Associations between age, body size and nephron number with individual glomerular volumes in urban West African males. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1500-6.

-
90. Singh GR, Hoy WE. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):254-9.
 91. Larsson L, Aperia A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int*. 1980;18(1):29-35.
 92. Kim JH, Kim MJ, Lim SH, Kim J, Lee MJ. Length and volume of morphologically normal kidneys in korean children: ultrasound measurement and estimation using body size. *Korean J Radiol*. 2013;14(4):677-82.
 93. Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, Walters LR, Chakkera HA, Kremers WK, et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int*. 2014;85(3):677-85.
 94. Kim HC, Yang DM, Jin W, Lee SH. Relation between total renal volume and renal function: Usefulness of 3D sonographic measurements with a matrix array transducer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):W186-92.
 95. Sanusi AA, Arogundade FA, Famurewa OC, et al. Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured GFR, calculated creatinine clearance and other parameters in chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1690-4.
 96. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490-6.
 97. Muhammad T, Khattak AA, Shafiq ur R. Mortality and morbidity pattern in small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age very preterm babies: a hospital based study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(2):16-21.

-
98. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(3):652-9.
 99. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-8.
 100. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):290.e291-6.
 101. Nomura RM, Niigaki JI, Horigome FT, Francisco RP, Zugaib M. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery and other parameters of fetal well-being in neonatal survival during pregnancies with placental insufficiency. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(4):392-9.
 102. Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragao JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Junior CA. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(3):160-6.
 103. Ozyuncu O, Saygan-Karamursel B, Armangil D, Onderoglu LS, Yigit S, Velipasaoglu M, Deren O. Fetal arterial and venous Doppler in growth restricted fetuses for the prediction of perinatal complications. *Turk J Pediatr*. 2010;52(4):384-92.
 104. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):434-8.

-
105. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):796-801.
 106. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduni D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994;344(8938):1664-8.
 107. Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, Frusca T. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(3):199-203.
 108. Byun YJ, Kim HS, Yang JI, Kim JH, Kim HY, Chang SJ. Umbilical artery Doppler study as a predictive marker of perinatal outcome in preterm small for gestational age infants. *Yonsei Med J.* 2009;50(1):39-44.
 109. Pattinson RC, Odendaal HJ, Kirsten G. The relationship between absent end-diastolic velocities of the umbilical artery and perinatal mortality and morbidity. *Early Hum Dev.* 1993;33(1):61-9.
 110. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):618-26.
 111. 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.
 112. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta.* 2017;54:68-75.

-
113. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-6.
 114. 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.
 115. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(1):39-44.
 116. Picconi JL, Kruger M, Mari G. Ductus venosus S-wave/isovolumetric A-wave (SIA) index and A-wave reversed flow in severely premature growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med.* 2008;27(9):1283-9.
 117. Hackett GA, Campbell S, Gamsu H, Cohen-Overbeek T, Pearce JM. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotising enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6563):13-6.
 118. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5):F359-63.
 119. Fong KW, Ohlsson A, Hannah ME, Grisaru S, Kingdom J, Cohen H, 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.

-
120. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, Carson PL. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology*. 1995;197(1):183-90.
 121. Fortunato SJ. The use of power Doppler and color power angiography in fetal imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1828-1831; discussion 1831-1823.
 122. Adler DD, Carson PL, Rubin JM, Quinn-Reid D. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16(6):553-9.
 123. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1065-72.
 124. Bartha JL, Moya EM, Hervias-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(9):1609-18.
 125. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, Johnson IR. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):540-50.
 126. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, et al. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):635-40.

-
127. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, Johnson IR. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):551-9.
128. Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):361-8.
129. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):171-6.
130. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y, Benachi A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1720-8.
131. Yoshizaki CT, Francisco RP, de Pinho JC, Ruano R, Zugaib M. Renal volumes measured by 3-dimensional sonography in healthy fetuses from 20 to 40 weeks. *J Ultrasound Med.* 2013;32(3):421-7.
132. Tedesco GD, Bussamra LC, Araujo Junior E, Britto IS, Nardoza 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.
133. 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(4):533-7.

-
134. Wang J, Ying W, Tang D, Yang L, Liu D, Liu Y, Pan J, Xie X. Prognostic value of three-dimensional ultrasound for fetal hydronephrosis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):766-72.
 135. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Ohel G. Variations of the origin of renal arteries in the fetus identified on power Doppler and 3D sonography. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(2):59-65.
 136. 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.e571-7.
 137. Doro GF, Senra JC, Rodrigues AS, Miyadahira S, Ribeiro RL, Francisco RPV, Bernardes LS. Renal vascularization indexes and fetal hemodynamics in fetuses with growth restriction. *Prenat Diagn*. 2017;37(8):837-42.
 138. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8.
 139. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.
 140. 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(7):540-2.
 141. Abramowicz 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(4):219-21.

-
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Luzi G, Coata G, Caserta G, Cosmi Ermelando V, Di Renzo Gian C. Doppler velocimetry of different sections of the fetal middle cerebral artery in relation to perinatal outcome. *J Perinat Med*. 1996;24(4):327-34.
146. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1049-59.
147. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4(5):381-90.
148. Yoshizaki 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, Universidade de São Paulo; 2012.
149. Zugaib M, Bittar R, Francisco R. Protocolo Assistenciais. In. 5a ed. Clínica Obstétrica FMUSP: São Paulo: Atheneu; 2015.

-
150. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F430-4.
 151. Hogan L, Ingemarsson I, Thorngren-Jerneck K, Herbst A. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(2):169-75.
 152. Getabelew A, Aman M, Fantaye E, Yeheyis T. Prevalence of neonatal sepsis and associated factors among neonates in Neonatal Intensive Care Unit at Selected Governmental Hospitals in Shashemene Town, Oromia Regional State, Ethiopia, 2017. *Int J Pediatr.* 2018;2018:7801272.
 153. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):29-36; quiz 36-27.
 154. Mowitz ME, Dukhovny D, Zupancic JAF. The cost of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018.
 155. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(8):1399-404.
 156. Glass HC. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):177-90.
 157. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
 158. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.

-
159. Rudner L, Peyton J. Consider propensity scores to compare treatments. *Practical Assessment Research & Evaluation*. 2006;11(9):1-9.
 160. Randolph JJ, Falbe K, Manuel AK, Balloun JL. A step-bystep guide to propensity score matching in R. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 2014;19(18):1-6.
 161. Lapeyre D, Klosowski S, Liska A, Zaoui C, Gremillet C, Truffert P. [Very preterm infant (< 32 weeks) vs very low birth weight newborns (1500 grammes): comparison of two cohorts]. *Arch Pediatr*. 2004;11(5):412-6.
 162. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG*: 2003;110(Suppl 20):30-3.
 163. Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development and neonatal adaptation. *Am J Perinatol*. 2014;31(9):773-80.
 164. Ligi I, Boubred F, Grandvuillemin I, Simeoni U. The neonatal kidney: implications for drug metabolism and elimination. *Curr Drug Metab*. 2013;14(2):174-7.
 165. Arcinue R, Kantak A, Elkhwad M. Acute kidney injury in ELBW infants (< 750 grams) and its associated risk factors. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(4):349-57.
 166. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(4):275-6.
 167. Yudkin JS, Phillips DIW, Stanner S. Proteinuria and progressive renal disease: Birth weight and microalbuminuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997;12(Suppl. 2):10-3.

-
168. Thomas MC. The CARI guidelines. Prevention of progression of kidney disease: early detection of patients with kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12 Suppl 1:S37-40.
 169. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
 170. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, Gratacos E, Figueras F. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):340-8.
 171. Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C. Age and lean body weight related growth curves of kidneys using real-time 3-dimensional ultrasound in pediatric urology. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1991-4.
 172. Ninan VT, Koshi KT, Niyamthullah MM, Jacob CK, Gopalakrishnan G, Pandey AP, Shastry JC. A comparative study of methods of estimating renal size in normal adults. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(10):851-4.
 173. Van Den Noortgate N, Velghe A, Petrovic M, Vandenwiele C, Lameire N, Voet D, Afschrift M. The role of ultrasonography in the assessment of renal function in the elderly. *J Nephrol*. 2003;16(5):658-62.
 174. Troell S, Berg U, Johansson B, Wikstad I. Comparison between renal parenchymal sonographic volume, renal parenchymal urographic area, glomerular filtration rate and renal plasma flow in children. *Scand J Urol Nephrol*. 1988;22(3):207-14.

-
175. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(6):429-34.
 176. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Chen HY. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(3):381-9.
 177. Grannum P, Bracken M, Silverman R, Hobbins JC. Assessment of fetal kidney size in normal gestation by comparison of ratio of kidney circumference to abdominal circumference. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(2):249-54.
 178. Callan NA, Otis CS, Weiner S. Growth of the fetal kidney. Ultrasonographic measurement of the ratio of average kidney diameter to biparietal diameter. *J Reprod Med.* 1985;30(6):485-8.
 179. Casey ML, Carr BR. Growth of the kidney in the normal human fetus during early gestation. *Early Hum Dev.* 1982;6(1):11-4.
 180. Gloor JM, Breckle RJ, Gehrking WC, Rosenquist RG, Mulholland TA, Bergstralh EJ, Ramin KD, Ogburn PL Jr. Fetal renal growth evaluated by prenatal ultrasound examination. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(2):124-9.
 181. Mehrotra GK, Datta G, Mukherjee KL. Growth and development of the human fetal kidney. *Indian J Pediatr.* 1986;53(2):273-9.
 182. Wood BP. Renal cystic disease in infants and children. *Urol Radiol.* 1992;14(4):284-95.

-
183. Mandell J, Blyth BR, Peters CA, Retik AB, Estroff JA, Benacerraf BR. Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology*. 1991;178(1):193-6.
 184. Holmes MC, Abrahamsen CT, French KL, Paterson JM, Mullins JJ, Seckl JR. The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci*. 2006;26(14):3840-4.
 185. Dave-Sharma S, Wilson RC, Harbison MD, Newfield R, Azar MR, Krozowski ZS, et al. Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2244-54.
 186. Welham SJ, Wade A, Woolf AS. Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int*. 2002;61(4):1231-42.
 187. Welham SJ, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression. *Physiol Genomics*. 2005;22(1):48-56.
 188. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984;152(2):497-501.
 189. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 1995;38(2):267-71.
 190. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733-9.

-
191. 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.
 192. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial factors, low birth weight, and development of ESRD: A nationwide registry study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):601-8.
 193. Arbeille P. Fetal arterial Doppler-IUGR and hypoxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;75(1):51-3.
 194. Arbeille P, Lebouard D, Patat F, Pottier JM, Buckey J, Beck L, Blomqvist G, Gharib C, Pourcelot L. Variations of the renal flow in relation with the volemia. *Physiologist.* 1990;33(1 Suppl):S175-6.
 195. Westby Eger SH, Kessler J, Kiserud T, Markestad T, Sommerfelt K. Foetal Doppler abnormality is associated with increased risk of sepsis and necrotising enterocolitis in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):368-76.
 196. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2s):S774-82.e721.
 197. 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):253-261.

198. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecker K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-25.