

Carlos Tadashi Yoshizaki

**Avaliação do volume e dos índices de vascularização dos
rins fetais por meio da ultrassonografia tridimensional:
proposta de valores de referência**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Ruano

SÃO PAULO

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Yoshizaki, Carlos Tadashi

Avaliação do volume e dos índices de vascularização dos rins fetais por meio da ultrassonografia tridimensional : proposta de valores de referência / Carlos Tadashi Yoshizaki. -- São Paulo, 2012.

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Rodrigo Ruano.

Descritores: 1.Ultrassonografia 2.Ultrassonografia tridimensional 3.Rim
4.Feto 5.Ultrassonografia Doppler

USP/FM/DBD-148/12

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa **Luciana** e ao meu filho **Rafael**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, pelas oportunidades na minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Ruano, meu orientador, pela amizade, confiança, dedicação e paciência.

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, pela amizade, orientações e sugestões por ocasião da minha qualificação, as quais foram importantes na organização e enriquecimento desta tese.

Ao Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, pelas sugestões pertinentes e atenção na fase de qualificação.

Ao Prof. Dr. Victor Bunduki, responsável pelo meu ingresso à pesquisa, pela amizade, conselhos, apoio e sugestões na etapa de qualificação.

Aos Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron e Prof. Dr. Geraldo Duarte, suplentes da banca de qualificação, pela disposição de tempo.

À Dra. Maria Delizete Bentivegna Spallicci, Dra. Fernanda Erci dos Santos Bauer, Dr. Vladimir Landi, Dra. Cristiane Pavão Spaulonci e Dra. Adriana Guimarães Perroni, pelo apoio e cobertura dos meus plantões no período de coleta dos dados da tese.

Ao Dr. Eduardo Jorge de Almeida Pimenta, à Dra. Patrícia da Rocha Pennachiotti Pitarello e à enfermeira Eugênia Maria Assunção Salustiano, pela amizade e apoio.

À Dra. Lisandra Stein Bernardes, pelo ensino na utilização da ultrassonografia tridimensional e ajuda na confecção da tese.

A todos os assistentes da Divisão de Obstetrícia do Hospital Universitário da USP, pela amizade, apoio e encaminhamento das pacientes para realizar o exame ultrassonográfico.

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

Ao Sr. Amadeu Ferreira dos Santos e à Sra. Maria Otília Favorecido Rivas Reges, pela organização das pacientes no ambulatório e seguimento delas no pós-natal.

Aos funcionários do Ambulatório e da secretaria da Obstetrícia: Miriam Regina da Rosa Souto, Soraia Cristina Ferreira da Silva, Adriana Regina Festa, Fátima Abdul, Alan Garcia, William Vieira Santos Torres, Raquel Costa Candido, Maria do Carmo Neves Santos, Maria das Graças da Silva, Josefa Marino, Evangelina Neta de Freitas Gomes, Ivanilde aparecida Baião.

Às pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa científica.

Aos meus pais Yasusi e Kazue (*in memoriam*), pelos ensinamentos, dedicação e carinho...

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals 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 Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 - INTRODUÇÃO.....	1
2 - OBJETIVOS.....	7
3 - REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1 – Embriologia renal.....	10
3.2 –Avaliação do volume renal fetal.....	11
3.2.1 - Pela ultrassonografia bidimensional.....	11
3.2.2 - Pela ultrassonografia bidimensional e ressonância magnética	13
3.2.3 - Pela ultrassonografia tridimensional.....	14
3.2.3.1 - Método multiplanar.....	14
3.2.3.2 - Método VOCAL	19
3.3 – Avaliação por meio do <i>Power Doppler</i> tridimensional.....	23
3.3.1 – Avaliação da vascularização renal.....	27
4 - MÉTODOS	28
4.1 - Desenho do estudo.....	29
4.2 – Pacientes.....	29
4.2.1 – Idade gestacional.....	30
4.2.2 - Critérios de inclusão.....	30

4.2.3 - Critérios de exclusão.....	31
4.3 – Métodos.....	31
4.3.1 - Coleta de dados.....	31
4.3.2 - Aparelho utilizado.....	32
4.3.3 - Avaliação do volume renal.....	32
4.3.4 - Quantificação da vascularização renal.....	34
4.3.5 - Avaliação da influência da profundidade nos índices de vascularização renais.....	35
4.3.6 – Avaliação intraobservador.....	35
4.3.7 – Avaliação interobservador.....	36
4.3.8 - Dados do pré-natal e do parto.....	36
4.4 - Análise estatística.....	36
4.4.1 – Calculo do tamanho amostral.....	36
4.4.2 – Análise dos resultados.....	37
4.5 – Análise do risco, medidas de proteção e suspensão da pesquisa.....	38
5 - RESULTADOS.....	39
5.1 – Caracterização da população.....	40
5.2 – Avaliação intraobservador.....	43
5.3 – Avaliação interobservador.....	46
5.4 – Avaliação do rim fetal.....	49
5.4.1 – Influência da profundidade nos índices de vascularização renal.....	49

5.4.2 – Volume renal.....	50
5.4.3 – Vascularização renal.....	57
6 – DISCUSSÃO.....	65
6.1 – Avaliação do volume renal fetal.....	66
6.2 – Avaliação dos índices de vascularização renal fetal.....	69
6.3 – Avaliação intraobservador e interobservador.....	73
6.4 - Aplicabilidade clínica.....	74
6.5 - Dificuldades do estudo.....	75
6.6 - Perspectivas futuras.....	76
7 - CONCLUSÃO.....	77
8 – ANEXOS.....	79
9 - REFERÊNCIAS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

Listas de abreviaturas

US3D	Ultrassonografia tridimensional
US2D	Ultrassonografia bidimensional
PD3D	<i>Power Doppler</i> tridimensional
RM	Ressonância magnética
VOCAL	<i>Virtual Organ Computer-aided Analysis</i> (Análise virtual de órgãos auxiliada por computador)
IV	Índice de vascularização
IF	Índice de fluxo
IVF	Índice de vascularização e fluxo
PRF	<i>Pulse repetition frequency</i> (Frequência de repetição de pulsos)
Khz	Quilo-hertz
WMF	<i>Wall motion filter</i> (Filtro de movimento de parede)

RESUMO

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. 103p.

INTRODUÇÃO: A função renal fetal é avaliada tradicionalmente pelo aspecto ultrassonográfico, pela análise bioquímica da urina fetal, somada com o diagnóstico exato da natureza da lesão. A análise bioquímica da urina é uma avaliação invasiva e apresenta riscos maternos e fetais. A avaliação por meio da ultrassonografia é método não invasivo e a presença de oligoâmnio é indicativo de displasia renal grave, contudo, de diagnóstico tardio nos casos de patologia renal fetal. O volume renal fetal pode correlacionar-se com a sua função e pode ser avaliado por meio da ultrassonografia bidimensional. Entretanto, esse método apresenta subestimação no cálculo de volume, enquanto por meio da ultrassonografia tridimensional há maior precisão e acurácia em avaliar o volume renal fetal. A ultrassonografia *Power Doppler* tridimensional é o exame ideal para avaliar a vascularização de parênquima de órgãos fetais e pode ser útil na avaliação da função do rim fetal. **OBJETIVOS:** O presente estudo tem por objetivos utilizar a ultrassonografia tridimensional acoplado ao *Power Doppler* e elaborar curvas com valores de referência do volume e dos índices de vascularização dos rins fetais segundo a idade gestacional. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo prospectivo e transversal em gestantes sem patologia, com fetos únicos normais, entre 20 semanas completas a 39 semanas e 6 dias, que foram avaliados por meio da ultrassonografia tridimensional acoplada ao *Power Doppler*. Foram calculados o volume e os índices de vascularização dos rins fetais, construindo-se as curvas de normalidade. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. A variação intra e interobservador também foi analisada. **RESULTADOS:** Duzentos e treze fetos foram analisados, sendo que, em 211 casos, analisou-se o rim direito; em 209 o rim esquerdo e, em 204, os índices de vascularização. Os resultados foram ilustrados em gráficos de dispersão com os respectivos intervalos de normalidade com os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 e criou-se uma tabela com as equações para estimar as medidas dos volumes renais e dos índices de vascularização pelos modelos de regressão. A avaliação intra e interobservador das mensurações do volume e dos índices de vascularização dos rins fetais apresentou boa reprodutibilidade. **CONCLUSÃO:** As medidas dos volumes renais fetais variam de forma exponencial, ao longo da idade gestacional, de acordo com os valores de referência propostos e as medidas dos índices de vascularização renais fetais, exceto o índice de fluxo, variam também de forma exponencial, ao longo da idade gestacional, de acordo com os valores de referência apresentados.

DESCRITORES: ultrassonografia, ultrassonografia tridimensional, rim, feto, ultrassonografia Doppler.

SUMMARY

Yoshizaki, CT. *Assessment of the volume and indices of vascularization of fetal kidneys by means of three-dimensional ultrasonography: proposal for reference values* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012. 103p.

INTRODUCTION: The fetal renal function is traditionally evaluated by ultrasound aspect, by biochemical analysis of fetal urine together with an accurate diagnosis of the nature of the lesion. Biochemical analysis of the urine is a invasive evaluation and presents risks maternal and fetal. The evaluation by means of ultrasound is non-invasive method and the presence of oligohydramnios is indicative of renal dysplasia serious, however of late diagnosis in cases of renal pathology fetal. The volume fetal renal can correlate with its function and may be assessed by means of two-dimensional ultrasound. However, this method presents an underestimation in the calculation of volume, already by means of three-dimensional ultrasonography shows greater precision and accuracy in assessing the volume fetal renal. The three-dimensional Power Doppler ultrasonography is the ideal examination to evaluate the vascularization of the parenchyma of fetal organs and may be useful in the evaluation of the function of the fetal kidney. **OBJECTIVES:** This study aims to use three-dimensional ultrasonography coupled to Power Doppler and elaborate curves with reference values of the volume and indices of vascularization of fetal kidneys according to the gestational age. **METHODS:** A prospective study was performed and cross-sectional in pregnant women without pathology with fetuses only normal between 20 full weeks to 39 weeks and 6 days that were evaluated by means of three-dimensional ultrasonography coupled to Power Doppler. We calculated the volume and the index of vascularization of fetal kidneys, built to the curves of normality. The tests were performed with significance level of 5 %. The variation intra and interobserver were also analyzed. **RESULTS:** Two hundred and thirteen fetuses were analyzed, in 211 cases examined whether the right kidney; in 209, the left kidney and in 204 the indexes of vascularization. The results were illustrated in dispersion graphs with their normal ranges with percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 and 95 and created a table with the equations to estimate measures of renal volume and indices of vascularization by the regression models. To assess intra and interobserver measurements of volume and indices of vascularization of fetal kidneys showed good reproducibility. **CONCLUSION:** The measures of renal volume fetal vary exponentially, along the gestational age, of agreement with the values of reference proposed and the measures of the indices of vascularization fetal renal, except the flow index, also vary exponentially, along the gestational age, of agreement with the reference values presented.

DESCRIPTORS: ultrasonography, three-dimensional ultrasonography, kidney, fetus, Doppler ultrasonography.

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

A incidência de uma anormalidade estrutural detectada pela ultrassonografia antenatal é por volta de 1%¹. Aproximadamente 50% das anomalias estruturais envolvem o sistema nervoso central; 20%, o trato genitourinário; 15%, o trato gastrointestinal e 8%, o sistema cardiopulmonar². No entanto, estima-se que 3 a 4% da população seja portadora de alguma anormalidade dos rins e dos ureteres³.

A avaliação da função renal fetal, principalmente nas anomalias urológicas obstrutivas, é tema de estudo sistemático atual com o objetivo de analisar, no momento do diagnóstico, qual é o grau de comprometimento renal que o processo obstrutivo já determinou e, em última instância, qual é o prognóstico que essa lesão traz ao concepto⁴.

Os critérios tradicionalmente mais utilizados para a avaliação da função renal são o aspecto ultrassonográfico dos rins e a análise bioquímica da urina fetal⁵. A esses critérios soma-se um terceiro, que vem sendo recentemente valorizado pela literatura, que é o diagnóstico exato da natureza da lesão⁴.

A análise bioquímica da urina é uma avaliação invasiva e apresenta riscos maternos e fetais, por exemplo, a perda fetal e a infecção intramniótica. Dessa forma, essa avaliação é reservada para os casos mais graves.

Na avaliação ultrassonográfica do rim fetal patológico, analisa-se: o nível da lesão, a quantidade de líquido amniótico e a estimativa das condições do parênquima renal⁶. Sabe-se que as lesões mais altas do sistema urinário fetal têm prognóstico

mais favorável, enquanto as lesões mais baixas, como a válvula de uretra posterior, têm prognóstico reservado⁷.

A quantidade de líquido amniótico é o parâmetro que indica displasia renal grave quando apresenta oligoâmnio. Por outro lado, está demonstrado que uma quantidade de líquido amniótico normal não garante a integridade das funções renais^{8,9}. Portanto, embora o achado de oligoâmnio seja fortemente indicativo de mau prognóstico, a presença de líquido amniótico normal não afasta, obrigatoriamente, a insuficiência renal no período pós-natal⁴.

Outra forma de avaliação da função renal fetal foi realizada por Konje et al.¹⁰ que demonstraram, em estudo de coorte, que a concentração de renina plasmática na veia umbilical está relacionada inversamente com a dimensão renal. Concluíram que o pequeno crescimento do rim fetal e a associação da alta concentração de renina podem implicar em uma irreversível patologia renovascular, podendo causar a hipertensão arterial no adulto.

Portanto, a avaliação precisa do volume renal fetal pode correlacionar-se com a sua função. O volume renal fetal é tradicionalmente avaliado considerando a sua forma ser esférica ou elipsoidal à ultrassonografia bidimensional (US2D). Bakker et al.¹¹ encontraram subestimação de 24% do volume renal avaliado pela US2D e pela ressonância magnética (RM) se considerar o rim como corpo elíptico.

Com o surgimento da ultrassonografia tridimensional (US3D), a avaliação mais precisa do volume de órgãos fetais tornou-se viável. Vários pesquisadores demonstraram que a US3D é superior na avaliação de órgãos fetais em relação à US2D^{12,13,14}. A grande vantagem da US3D para determinar o volume do rim fetal é a sua acurácia¹⁵.

Chang et al.¹⁶ realizaram estudo prospectivo e transversal para avaliar o volume renal fetal como parâmetro de crescimento fetal e observaram que o volume renal avaliado por meio da US3D, pelo método multiplanar, pode diferenciar os fetos com restrição de crescimento daqueles sem restrição. Dessa forma, Yu et al.¹⁷ utilizaram essa mesma técnica para avaliar o volume renal fetal e criar curvas de valores de referência.

A US3D pelo método *Virtual Organ Computer-aided Analysis* (VOCAL) é uma tecnologia mais recente que apresenta boa reprodutibilidade e acurácia na avaliação de volume. Tedesco et al.^{18,19}, em estudo prospectivo e longitudinal, utilizaram essa técnica para avaliar o volume renal fetal e gerar curvas de valores de referência. Porém, há a necessidade de outros estudos para confirmar esses achados.

Outra forma de avaliação indireta da função renal é a análise da artéria renal por meio do *Doppler* convencional e que foi realizada por Iura et al.²⁰. Observaram, nesse estudo, que a média de menos 1,5 de desvio padrão da velocidade sistólica máxima poderia ser utilizada como o limite inferior da normalidade para prever o desfecho em fetos com doença renal.

A ultrassonografia *Power Doppler* tridimensional (PD3D) é um recente desenvolvimento da tecnologia ultrassonográfica por meio da qual se realiza a reconstrução tridimensional dos vasos, após a sua visualização, utilizando o *Power Doppler* convencional.

No diagnóstico pré-natal, a nova técnica do PD3D apresenta vantagens se comparada à ultrassonografia *Doppler* convencional, já que a ultrassonografia PD3D é mais sensível na visualização de pequenos vasos e fluxos lentos. Além disso, a visualização dos vasos é pouco afetada pelo ângulo de insonação e há melhor

definição nos cortes. Por esses motivos, a ultrassonografia PD3D é o modelo ideal a ser usado para a reconstrução tridimensional da vascularização e pode ser utilizada para a avaliação da vascularização do parênquima de órgãos fetais²¹.

Vários autores utilizaram o PD3D para melhor avaliação de estruturas fetais normais e alteradas como: aneurisma da veia de Galeno^{22,23}; alterações na circulação hepática fetal^{24,25}; avaliação dos grandes vasos cardíacos^{26,27} e do cordão umbilical²⁸; a presença de veia umbilical direita persistente^{25,29}; alterações da artéria renal^{30,31}; a avaliação de teratoma sacrococcígeo^{25,32} e de sequestro pulmonar³³.

Bernardes et al.³⁴ estudaram a aplicabilidade do PD3D em avaliar a vascularização renal para predizer a função renal pós-natal, em fetos com suspeita de obstrução urinária, e observaram que os seus índices de vascularização renal fetal foram significativamente menores nos fetos que desenvolveram insuficiência renal. Portanto, para a avaliação da função renal com o PD3D em fetos com patologia renal é necessário obtenção dos valores dos índices de vascularização renal de fetos normais como referência.

Dessa forma, Chang et al.³⁵, em estudo prospectivo e transversal, utilizaram o PD3D para analisar a vascularização renal em 106 gestações normais. Contudo, a PRF (*Pulse repetition frequency*) utilizada foi de 1,0 KHz; diferente da utilizada por Bernardes et al.³⁴ que foi de 0,3 KHz. A utilização de valores altos de PRF não permite a visualização de fluxos de baixa velocidade, como o fluxo presente no córtex dos rins. Por esse motivo, para melhor caracterização do fluxo do córtex renal é interessante o uso de PRF abaixo de 0,5 KHz³⁶.

Logo, na ausência de trabalhos em nosso meio de avaliação prospectiva, os estudos prévios com tamanho amostral pequeno e sem a utilização de PRF adequada

para avaliação da vascularização renal segundo Bernardes et al³⁶, o presente estudo tem como finalidade avaliar o volume e os índices de vascularização dos rins fetais, segundo a idade gestacional, em gestações normais, com a técnica da US3D, pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler*, os quais poderão ser utilizados futuramente como valores de referência.

OBJETIVOS

2 – Objetivos

O presente estudo tem por objetivos utilizar a US3D pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* e elaborar curvas com valores de referência segundo a idade gestacional de:

- 1) Volumes renais fetais e;
- 2) Índices de vascularização dos rins fetais.

REVISÃO DE LITERATURA

3 – Revisão de literatura

3.1 – Embriologia renal

No desenvolvimento embrionário, três sistemas renais são formados em sequência cefalocaudal em seres humanos: o pronefro, o mesonefro e o metanefro. O primeiro é rudimentar e não funcional, o segundo pode funcionar por pouco tempo no período embrionário e o terceiro forma o rim definitivo³⁷.

Os dutos coletores do rim definitivo se desenvolvem a partir do broto ureteral, uma evaginação do ducto mesonéfrico próximo à entrada da cloaca. O broto ureteral dá origem ao ureter, à pelve renal, aos cálices maiores e menores e a aproximadamente um a três milhões de túbulos coletores³⁷.

Cada túbulo coletor recém-formado é recoberto em sua extremidade distal por um capuz tecidual metanéfrico. Sob a influência indutiva do túbulo, as células do capuz tecidual formam pequenas vesículas, as vesículas renais, que dão origem, por sua vez, a pequenos túbulos em forma de S. Os capilares crescem no bolsão numa extremidade do S e diferenciam-se em glomérulos. Esses túbulos, juntamente com seus glomérulos, formam os néfrons ou unidades excretoras³⁷.

A extremidade proximal de cada néfron forma a cápsula de Bowman. A extremidade distal forma uma conexão aberta com um dos túbulos coletores, estabelecendo uma passagem da cápsula de Bowman à unidade coletora. O alongamento contínuo do túbulo excretor acarreta a formação do túbulo contorcido proximal, a alça de Henle e o túbulo contorcido distal³⁷.

O rim, portanto, desenvolve-se a partir de duas origens: o mesoderma metanéfrico, que forma as duas unidades excretoras, e o broto ureteral, que dá origem ao sistema coletor³⁷.

A formação renal embriológica se finaliza em torno de 11 semanas de amenorreia, logo após a diferenciação dos capilares glomerulares. A partir desse momento, o feto é capaz de produzir urina durante toda a gestação. Entretanto, o desenvolvimento renal ainda continua ao longo da vida intrauterina e na infância^{38,39}.

3.2 – Avaliação do volume renal fetal

3.2.1 – Pela ultrassonografia bidimensional

As dimensões dos rins fetais foram estudadas por Sampaio⁴⁰ que avaliou o volume de 290 rins fetais de 145 fetos humanos (85 masculinos e 60 femininos) *pós mortem* entre 13 a 36 semanas pós-concepção. Nesse estudo, não foi observada diferença no crescimento do volume renal comparando o rim esquerdo e o rim direito. Foi observada maior intensidade no ritmo de crescimento do volume renal fetal entre 13 a 24 semanas pós-concepção. Isso acontece provavelmente ao fato de a velocidade de crescimento renal diminuir no decorrer do terceiro trimestre em função da diminuição da formação de novos néfrons, embora ocorra aumento do tamanho dos néfrons pré-existentes⁴⁰. Durante o segundo trimestre, não foi observada diferença entre os valores dos volumes renais entre o feto masculino e o feminino. Já, no terceiro trimestre, os fetos masculinos apresentavam volume renal significativamente maior do que dos femininos.

A diminuição de contraste entre o rim fetal e os tecidos adjacentes dificulta a identificação desse órgão à US2D e se associada à posição fetal desfavorável pode

constituir fator limitante para a avaliação renal, principalmente em idades gestacionais precoces. Melhor definição dessas estruturas ocorre ao redor da 20ª semana, quando 90% dos rins são identificados pela US2D^{41,42}.

O cálculo do volume renal pela US2D é realizado pela fórmula descrita por Bartrum et al.⁴³ que consiste na multiplicação dos valores das medidas dos diâmetros anteroposterior, longitudinal, transversal dos rins por uma constante (0,52). Esse método, apesar de fácil aplicação, apresenta falhas, principalmente, na avaliação volumétrica de estruturas irregulares, pois o órgão é considerado com formato elipsoide que não é característico do rim fetal.

Jeanty et al.⁴⁴ utilizaram a US2D para estudar 261 gestantes com fetos normais, a partir da 20ª semana até o termo, com a finalidade de construir uma curva de valores de referência do volume renal pela idade gestacional. Somente o rim mais anterior foi avaliado. Entretanto, em 18 casos em que o feto estava com o dorso anterior, os dois rins foram avaliados. Os resultados demonstraram aumento gradativo do volume renal com a idade gestacional o que está representado na figura 1.

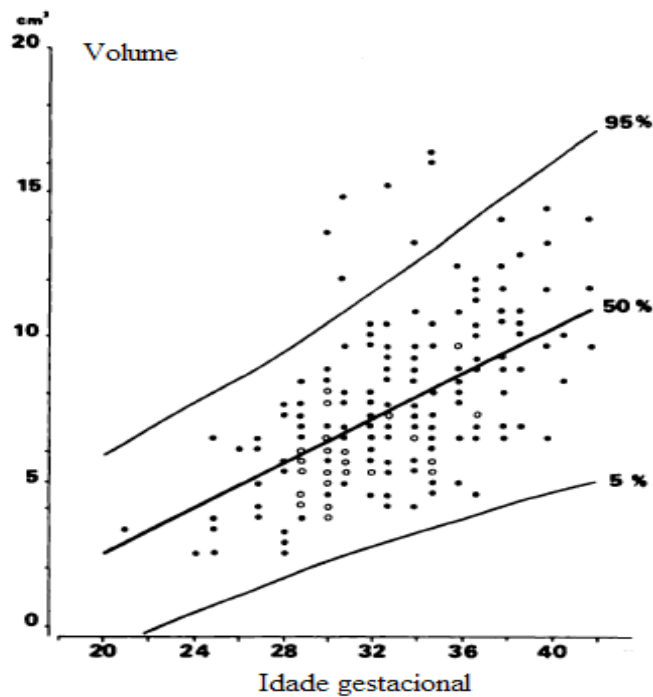


Figura 1. Diagrama de dispersão e dos percentis de valores de referência estimados para o volume do rim fetal de acordo com a idade gestacional. Adaptado de Jeanty et al.⁴⁴

Gloor et al.⁴⁵, em estudo prospectivo envolvendo 100 gestações únicas, entre 18 e 39 semanas, observaram aumento progressivo do comprimento e do volume renal e do peso fetal, durante a gestação, avaliados pela US2D. A relação entre volume renal e peso fetal se manteve constante. Os autores concluíram que os dados apresentados sobre crescimento renal fetal normal comparados com a idade gestacional e o peso fetal devem contribuir para identificar anormalidades nos padrões de tamanho ou de crescimento dos rins fetais.

3.2.2 – Pela ultrassonografia bidimensional e ressonância magnética

Para avaliar a acurácia e a reprodutibilidade do cálculo do volume renal por meio da US2D e da RM, Bakker et al.¹¹ (1998), em estudo experimental, avaliaram 20 rins de porcos que foram submersos em solução salina e aplicaram as duas

técnicas para o cálculo do volume renal, utilizando a fórmula elipsoide. Obtiveram 24% de valores subestimados do volume renal calculado tanto pela ultrassonografia como pela RM. A técnica de contagem dos voxels (menor unidade de volume) pela RM para a avaliação do volume renal apresenta melhor acurácia e reprodutibilidade em relação à US2D com a técnica elipsoide.

Um ano após, em 1999, Bakker et al.⁴⁶ avaliaram o volume renal de 20 voluntários para determinar o uso da US2D, utilizando a fórmula elipsoide, e a imagem de RM com o método de contagem dos voxel com dois observadores independentes em cada modalidade. Os autores concluíram que o volume renal calculado com a fórmula elipsoide aplicada na US2D pode resultar em considerável subestimação sistemática do volume renal e apresenta variação maior na avaliação intra e interobservadores, se comparados com a RM.

3.2.3 – Pela ultrassonografia tridimensional

3.2.3.1 - Método multiplanar

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

King et al.⁴⁷ avaliaram, em modelo experimental, a acurácia da US3D. Foram efetuadas as medidas do comprimento, da angulação e do volume desse modelo, e,

posteriormente, foram comparados com valores preestabelecidos por cálculo físico. Obtiveram erros médios da distância entre os planos de 0,4% e entre volumes de 1,6% ($0,64 \pm 0,72\text{mL}$). Concluíram que a avaliação da US3D apresenta taxa de erro menor que 0,4% e representa método que pode ter boa aplicabilidade clínica.

Gilja et al.⁴⁸ (1994), em estudo experimental, avaliaram a acurácia e a precisão da US3D em estimar o volume de órgãos abdominais de suínos. A US3D mostrou boa correlação ($r=0.998$) entre o volume estimado e o verdadeiro. Na avaliação da variação intra e interobservador revelaram-se baixas. Os autores concluíram que a US3D apresentou alta acurácia e precisão na estimativa de volume.

Riccabona et al.⁴⁹ (1995), em estudo experimental, avaliaram o volume de 30 balões imersos em água, com diferentes formas e volumes (de 23 a 2400 ml) comparando a US2D com a US3D. Com a US2D houve erro médio de $13,7\% \pm 10,1\%$; consideravelmente maior que o valor obtido na avaliação com a US3D, cujo erro foi de $2,2\% \pm 2,9\%$. Os autores concluíram que a US3D pode prover uma medida com boa precisão de objetos regulares e irregulares e oferece aumento da acurácia comparada à US2D.

Em estudo *in vivo*, Riccabona et al.⁵⁰ (1996) avaliaram a acurácia da US3D comparada com os resultados da US2D. Utilizou-se a bexiga humana como órgão de interesse e a validação com o volume urinário eliminado. Cinquenta pacientes foram estudados e o volume urinário eliminado variou de 35 a 701 ml. O volume urinário residual estava presente em 48% dos pacientes e variou de 1 a 14% do volume urinário eliminado. O volume estimado pela US2D apresentava erro médio de $27,5\% \pm 17,8\%$, enquanto pela US3D, de $4,3\% \pm 3,7\%$ (eixo z - transverso) e $5,6\% \pm 3,8\%$ (eixo z - longitudinal). Os autores concluíram que a US3D apresenta melhor

acurácia na medida do volume do que a US2D, particularmente, nos órgãos de forma irregular.

Em 2006, Pang et al.⁵¹ realizaram medida volumétrica de 20 balões imersos em ágar-gel (dez apresentavam formas regulares e 10 irregulares) com volumes variando entre 2,2 mL e 14,7 mL, no modo tridimensional, utilizando-se 16, 8, 4 e 2 planos. Os resultados ratificaram a afirmação de que a US3D apresenta melhor acurácia na avaliação volumétrica de estruturas com formatos tanto irregulares como regulares. Mas também, mostrou que há alta acurácia na medida do volume em 16 e oito planos de imagens. Contudo, não há diferença estatística na medida de volume quando utilizados 16 ou oito planos de imagem, tanto nos balões de forma regular como irregular.

Gilja et al.⁵² (1995) avaliaram a acurácia da US3D pelo método multiplanar em comparação com a RM em estimar o volume renal de 20 pacientes adultos. A diferença média entre a US3D e a RM foi de 16,1 +/- 15,6 mL e os limites de confiança foram de 49,0 mL - 16,7 mL. A acurácia da US3D foi de 90,6 % +/- 8,4% e a precisão de 10 avaliações ultrassonográficas repetidas no mesmo rim para avaliar o volume foi de 2,4% (coeficiente de variação x 100%). Os autores concluíram que a estimativa do volume pela US3D apresentava boa acurácia e precisão.

Yu et al.¹⁷ realizaram estudo prospectivo e transversal em 152 fetos normais, entre 20 a 40 semanas de idade gestacional, em mulheres sem patologias. A US3D foi utilizada para realizar a medida do volume renal. Os autores observaram que ambos os volumes renais são altamente correlacionados com a idade gestacional e que não havia diferença estatística na medida do volume entre os rins direito e

esquerdo. Curvas de volume renal pela idade gestacional de ambos os rins foram estabelecidas, curvas essas que poderiam servir como referência, segundo os autores e está representada na figura 2 e 3.

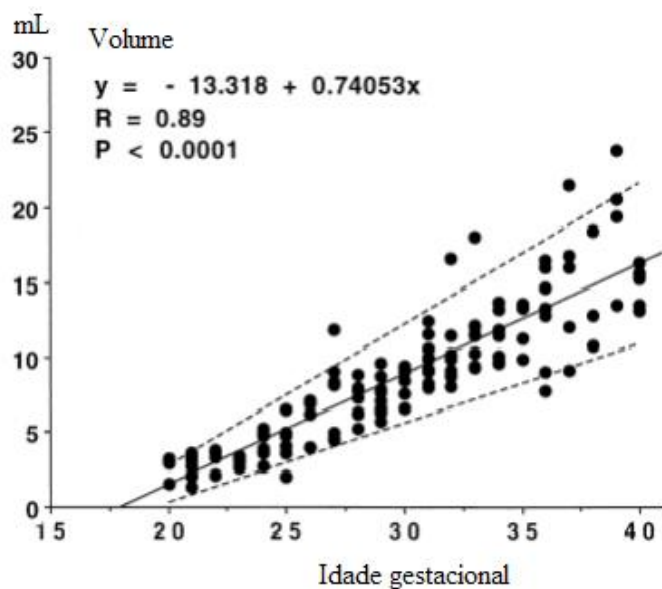


Figura 2. Diagrama de dispersão do volume do rim direito fetal de acordo com a idade gestacional. Adaptado de Yu et al.¹⁷

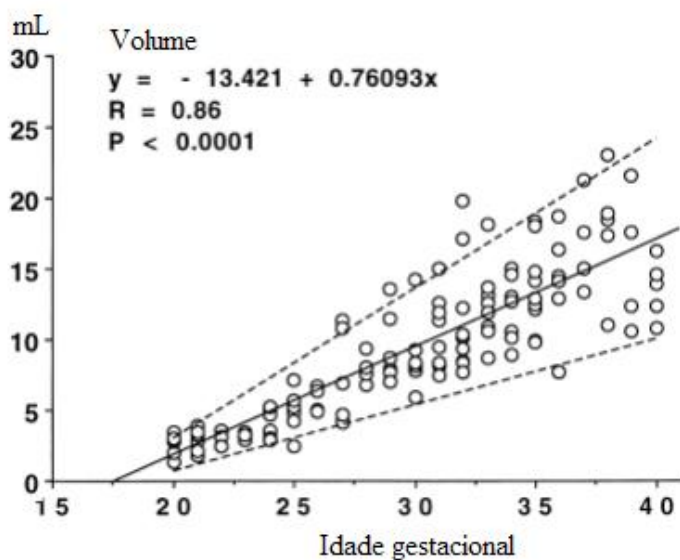


Figura 3. Diagrama de dispersão do volume do rim esquerdo fetal de acordo com a idade gestacional. Adaptado de Yu et al.¹⁷

No mesmo ano, Hsieh et al.¹⁵ avaliaram 112 fetos normais entre 15 a 40 semanas de idade gestacional de gestantes sem patologias com a finalidade de medir o volume renal pela US3D e, após a aquisição dos dados, estabeleceram uma constante para a fórmula do volume renal pela US2D. Com o cálculo dessa constante ($R= 0,441$ e $R= 0,436$ para o rim direito e esquerdo, respectivamente) criou-se uma fórmula para calcular o volume renal com a US2D: volume renal fetal = constante (R) x medida do diâmetro anteroposterior (x) x medida do diâmetro transverso (y) x medida do diâmetro longitudinal (z). Os autores concluíram que a fórmula estabelecida do volume renal fetal tornou possível melhor acurácia nas medidas do volume renal fetal pela US2D e poderia servir como referência na avaliação do crescimento do rim fetal.

Chang et al.¹⁶ realizaram estudo prospectivo e transversal para avaliar o volume renal fetal como parâmetro de crescimento fetal. Incluíram, nesse estudo, 221 fetos sem restrição de crescimento e 28 com restrição de crescimento, diagnosticados quando o peso do recém-nascido fosse menor ou igual ao décimo percentil da curva de crescimento pela idade gestacional, de acordo com a população do país. Os autores concluíram que o volume renal avaliado pela US3D pode diferenciar os fetos com restrição de crescimento daqueles sem restrição de crescimento. Utilizando o décimo percentil como nível de corte, a eficácia do volume renal fetal em prever a restrição de crescimento fetal foi: sensibilidade de 96,4%; especificidade de 95,6%; valor preditivo positivo de 75%; valor preditivo negativo de 99,5 % e acurácia de 96%.

Alguns estudos avaliaram a medida do volume pulmonar fetal utilizando também a US3D, pelo método multiplanar, na predição pré-natal para determinação

de hipoplasia pulmonar^{53,54,55,56,57,58}, na criação de normogramas dos volumes dos pulmões de fetos normais^{14,59}, na correlação com os achados de autópsia⁶⁰ ou na comparação de seus achados com a RM⁶¹. O volume hepático foi também avaliado pela US3D pelo método multiplanar^{13,62,63,64}, tal como o volume cerebelar⁶⁵ e o volume esplênico fetal⁶⁶.

3.2.3.2 – Método VOCAL

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

Ruano et al.⁶⁷ estudaram 2 fetos com hérnia diafragmática em que os volumes pulmonares foram estimados pela US3D com o método VOCAL e os resultados foram comparados com o volume pulmonar *pós mortem*. O primeiro caso tinha 20 semanas de idade gestacional e o segundo, 22 semanas. A US3D pela técnica rotacional foi realizada um dia antes da interrupção da gestação. O volume pulmonar direito e esquerdo estimado pela US3D foi de 3,88 e 1,87 cm³, respectivamente, no primeiro caso, e zero e 5,52 cm³, respectivamente, no segundo caso. No exame *pós mortem*, o volume pulmonar direito e esquerdo foi de 3,0 e 2,2 cm³, respectivamente,

no primeiro caso, e 1,1 e 5,6 cm³, respectivamente, no segundo caso. Esses dados sugerem que a estimaco do volume pulmonar pela US3D pela técnica rotacional pode ser relacionada com os achados *ps mortem* nos casos dos fetos com hérnia diafragmática congnita.

No mesmo ano, Ruano et al.⁶⁸ compararam a utilizao da US3D pelo método VOCAL e a RM em estimar o volume pulmonar fetal em 11 casos de fetos com hérnia diafragmática congnita isolada. Observaram que havia uma boa correlao entre a US3D pelo método rotacional e a RM para estimar o volume pulmonar em fetos com hérnia diafragmática congnita. Dessa forma, a reprodutibilidade *in vivo* do método VOCAL foi avaliada por Ruano et al.⁶⁹, que realizaram estudo prospectivo, comparando os volumes pulmonares de oito fetos com hérnia diafragmática congnita, sendo seis à esquerda e duas à direita, com 25 fetos sem malformao pulmonares. Os volumes obtidos pela US3D foram comparados aos obtidos *ps mortem* em imerso em gua. Concluíram que o método VOCAL pode estimar, com boa acurácia, o volume pulmonar, tendo sido observado, no estudo, acurácia de 84,86% (intervalo de 57,30% - 99,48%) nos casos de fetos com hérnia diafragmática congnita e de 91,38% (intervalo de 69,75% - 99,45%) em fetos sem malformao pulmonar.

Barreto et al.⁷⁰, com o objetivo de avaliar a confiabilidade e a validade da medida do volume pela US3D, realizaram estudo *in vitro* com três objetos de diferentes formas e tamanhos preenchidos com gel e imersos em gua. Dois examinadores utilizaram os métodos multiplanar, o VOCAL e o VOCAL com imagem estendida para estimar o volume dos objetos. Observaram que todos os métodos so confiáveis e válidos. No havia diferena significativa entre o volume

estimado e o real dos objetos nos três métodos. E para avaliar o volume de objetos de formas irregulares, o VOCAL com imagem estendida mostrou-se melhor que os outros dois métodos.

Duin et al.⁷¹ avaliaram a reprodutibilidade da medida da pelve renal fetal pela US3D, pela técnica rotacional, em 15 fetos com hidronefrose no segundo ou terceiro trimestre. A hidronefrose foi diagnosticada quando o diâmetro anteroposterior da pelve renal foi maior ou igual a 5 mm. Depois da aquisição de um dos observadores, o cálculo do volume foi repetido com delimitação manual da pelve renal por seis diferentes observadores utilizando o VOCAL. Observaram uma boa reprodutibilidade intra e interobservador na medida do volume da pelve renal. Concluíram que a US3D, utilizando o método VOCAL, é uma técnica exequível em reproduzir a medida do volume da pelve renal.

Tedesco et al.^{18,19}, em estudo prospectivo e longitudinal, mediram o volume renal fetal pela US3D com o método VOCAL, em 57 gestantes sem patologias entre 24 e 34 semanas de idade gestacional. Cada rim fetal foi avaliado separadamente utilizando um ângulo de rotação de 30° pelo método rotacional. Observaram uma forte correlação entre ambos os volumes renais e a idade gestacional, e não constataram diferença significativa entre o volume renal direito e esquerdo. Dessa forma, geraram valores de referência do volume renal fetal pela US3D pelo o método VOCAL, os quais estão representados nas figuras 4 e 5.

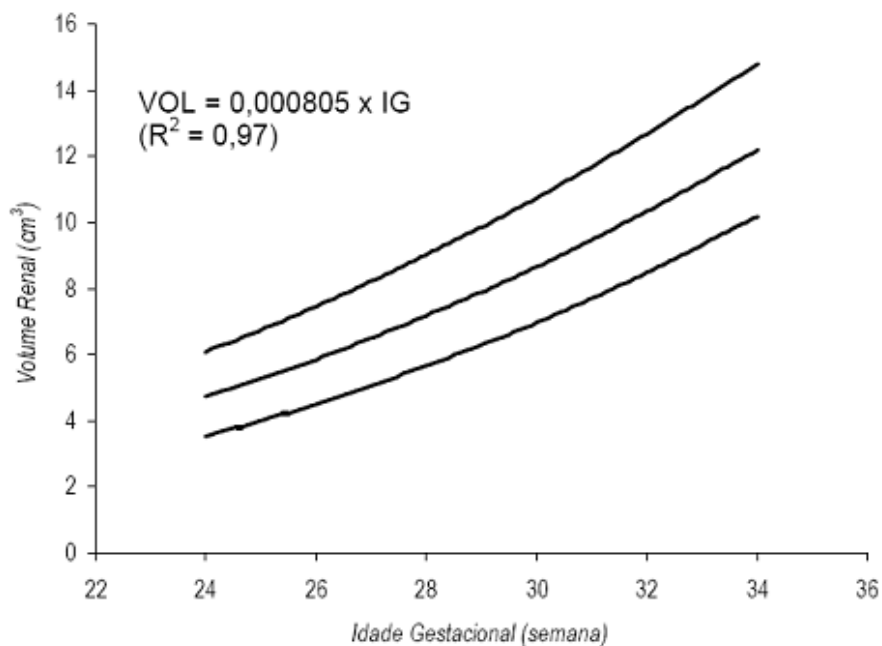


Figura 4. Representação gráfica de valores esperados do volume renal esquerdo de acordo com a idade gestacional, segundo percentis 10, 50 e 90. Adaptado de Tedesco et al.¹⁸

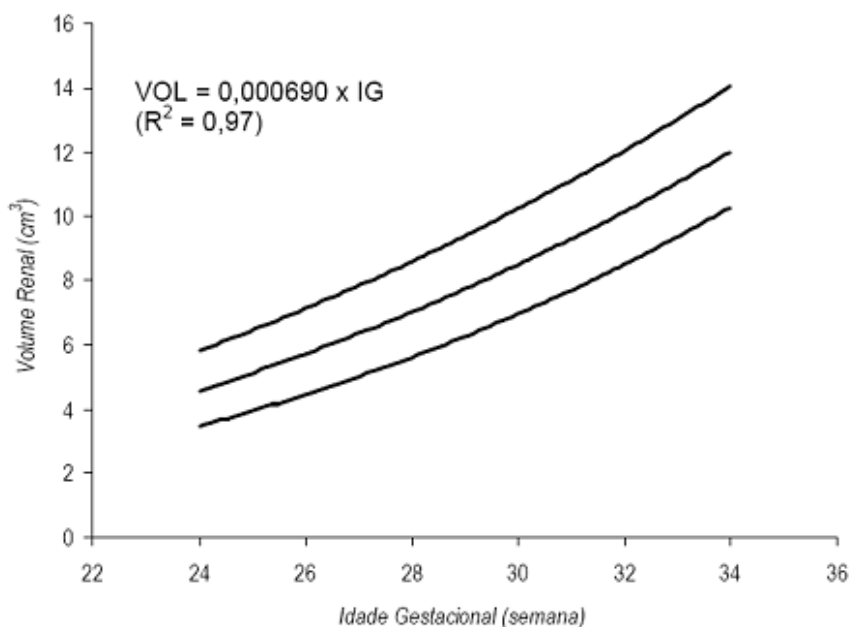


Figura 5. Representação gráfica de valores esperados do volume renal direito de acordo com a idade gestacional, segundo percentis 10, 50 e 90. Adaptado de Tedesco et al.¹⁸

O volume pulmonar também foi analisado pela US3D, método VOCAL, em fetos com hérnia diafragmática^{69,72,73}, enquanto outros estudos avaliaram o seu volume com a finalidade de prever o desfecho dos referidos fetos^{74,75,76,77,78}. Alguns estudos estabeleceram valores de referência do volume pulmonar de fetos normais utilizando a US3D, pelo método VOCAL^{72,79,80}. Outros compararam a medida do volume pulmonar estimada pela US2D com a US3D pelo método VOCAL em fetos normais^{81,82} e outro estudo comparou os métodos da US2D, da US3D pelo método VOCAL e da RM em estimar o volume pulmonar em fetos com malformação do trato urinário⁸³.

Há também estudos sobre a avaliação do volume de estruturas do sistema nervoso central, como o cérebro^{84,85}, o cerebelo^{85,86,87,88} e o tálamo⁸⁵, com a US3D pelo método VOCAL.

3.3 – Avaliação por meio do *Power Doppler* tridimensional

Na obstetria, o PD3D vem sendo utilizado para a quantificação de fluxo em diversos órgãos do corpo fetal. Diferentemente do *Doppler* convencional que analisa a informação da mudança de frequência da velocidade do sangue, o *Power Doppler* utiliza o componente amplitude dos sinais recebidos para representar o número de células sanguíneas em movimento. Dessa forma, permite a visualização de fluxos de baixa velocidade e é menos dependente do ângulo de insonação. Logo, pode ser utilizada para a avaliação da vascularização do parênquima de órgãos fetais.

A quantificação do fluxo sanguíneo em análise tridimensional tornou-se possível a partir de meados da década de 90, com o cálculo de índices vasculares que representam a vascularização do órgão. A técnica consiste em realizar a aquisição do

volume da estrutura de interesse, utilizando a sonda tridimensional juntamente com a avaliação *Power Doppler*. Delinea-se a estrutura de interesse, pela técnica rotacional e solicita-se o cálculo dos índices por análise computadorizada.

A informação obtida pelo PD3D é definida por voxels (menor unidade de volume). Os voxels de fundo representam o volume que não contém nenhuma informação ultrassonográfica (espaço anecogênico). Os voxels em escala de cinza contêm toda a informação na escala cinza. E toda informação tridimensional colorida está representada pelos voxels coloridos. Para se acentuar a diferença entre as amplitudes das ondas ultrassonográficas refletidas (intensidade de fluxo), os voxels coloridos podem ser balanceados, ou seja, multiplicados por um valor, variando de um (baixa amplitude) a 32 (alta amplitude)⁸⁹.

Na aquisição do PD3D, o computador calcula o número de voxels de fundo, a escala de cinza, a variação de cor e o volume na imagem selecionada. A partir desses dados iniciais, podem ser calculados três índices que avaliam a vascularização, o fluxo e a mistura de ambos:

1) Índice de vascularização (IV):

Voxels coloridos/ (total de voxels - voxels de fundo);

2) Índice de fluxo (IF):

Voxels coloridos balanceados/ voxels coloridos;

3) Índice de vascularização e fluxo (IVF):

Voxels coloridos balanceados/ (total de voxels - voxels de fundo).

Os índices avaliados estão representados na Figura 6.

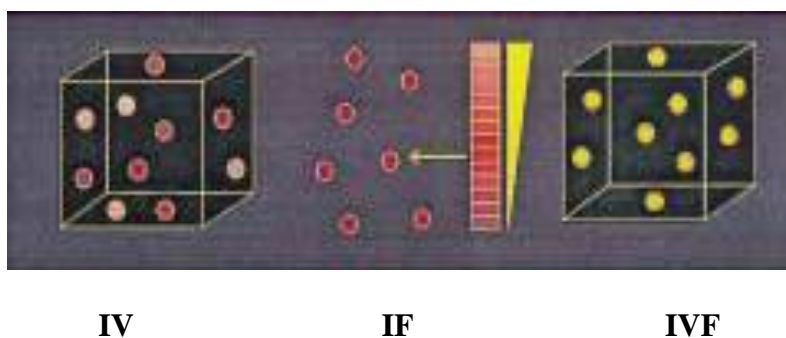


Figura 6. Representação esquemática dos índices de vascularização ao PD3D. A imagem tridimensional do cubo representa o volume. Os pontos coloridos representam os voxels. A intensidade de cada voxel depende da amplitude do sinal, que é relacionada à escala de cores. A seta amarela indica a amplitude média do sinal. Os pontos amarelos representam os voxels balanceados pela intensidade de fluxo (mostrados na escala de amarelo)- Adaptado de Pairleitner et al.⁸⁹.

O IV representaria os vasos no tecido estudado; o IF, a intensidade do fluxo no período da varredura da imagem tridimensional e o IVF, ambos, o fluxo e a vascularização.

Em 2006, Dubiel et al.⁹⁰, em estudo prospectivo e transversa, avaliaram o índice de fluxo (IF) do PD3D nas artérias uterinas de 170 gestantes normais, entre 26 a 42 semanas de idade gestacional, com o objetivo de estudar se o IF do PD3D nas artérias uterinas era um parâmetro de fluxo de volume e de velocidade de fluxo em vasos humanos e em fluxo artificial (fluxo fantasma). Em uma faixa de um centímetro da artéria uterina, o IF foi avaliado pelo PD3D pelo método VOCAL. O método foi também avaliado em um fluxo artificial disponível comercialmente. Observaram que a reprodutibilidade das medidas foi satisfatória em ambas as variações intra e interobservadores. Inesperadamente, nas gestantes normais, o IF da artéria uterina diminuiu sutilmente com avançar da gestação. Entretanto, o volume dos vasos da artéria uterina aumentou com a idade gestacional. A baixa correlação foi encontrada entre o IF e com a velocidade de fluxo e com o fluxo de volume no fluxo artificial. Concluíram que o PD3D pode oferecer ótimas imagens anatômicas

da árvore vascular de órgãos fetais, entretanto, o IF é pobremente relacionado com a velocidade de fluxo ou com fluxo de volume.

Raine-Fenning et al.⁹¹ realizaram estudo experimental com o PD3D, utilizando fluxo artificial (fluxo fantasma) para avaliar os três índices vasculares: o IV, o IF e o IVF. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da taxa de fluxo, do número de vasos, da atenuação e da densidade eritrocitária sobre esses índices. Um programa de computador de fluxo artificial foi utilizado com bombeamento contínuo de partículas que mimetizava o sangue em três tanques diferentes e com sistemas fechados repletos com ágar para mimetizar os tecidos. O tubo C-FlexTM foi utilizado para mimetizar os vasos. No primeiro tanque, o tubo foi disposto horizontalmente, no segundo, inclinado, e no terceiro, em três fileiras de três tubos. Observaram que o IV, o IF e o IVF são todos significativamente afetados pelo fluxo de volume, pela atenuação, pelos números de vasos e pela densidade eritrocitária, mas em formas diferentes. Concluíram que o IV e o IVF parecem ter uma relação mais praticável, enquanto que o IF frequentemente demonstra uma complexa relação cúbica que não é sempre lógica.

Morel et al.⁹² realizaram estudo experimental com modelo animal (sete ovelhas prenhes) utilizando o PD3D para avaliar a relação dos índices de vascularização com o fluxo sanguíneo. Vários graus de oclusão da artéria uterina (0-100%), que irrigava a unidade uteroplacentária, foram realizados e os índices foram calculados. Observaram que todos os índices foram correlacionados significativamente com o fluxo sanguíneo.

3.3.1 – Avaliação da vascularização renal

Chang et al.³⁵, em estudo prospectivo e transversal, utilizando o PD3D para analisar a vascularização renal fetal, avaliaram 106 fetos normais entre 20 e 40 semanas de idade gestacional. Observaram que os índices vasculares aumentavam com a idade gestacional. Concluíram que a vascularização e o fluxo sanguíneo renal de fetos normais aumentam significativamente com o avançar da gestação e os dados do estudo poderiam ser utilizados como referência em condições de anormalidade do fluxo sanguíneo renal fetal.

Bernardes et al.^{34,36} avaliaram a aplicabilidade do PD3D em analisar a vascularização renal para prever a função renal pós-natal em fetos com suspeita de obstrução urinária. A profundidade entre o probe e o córtex renal fetal também foi avaliado. Vinte e três fetos com dilatação renal e 73 com rins morfologicamente normais foram incluídos no estudo. Observaram que cinco dos casos apresentaram insuficiência renal e os índices vasculares eram significativamente menores nesses fetos comparados com aqueles com a função renal normal. Nos três índices havia correlação com a profundidade. A porcentagem do IV e do IVF corrigidas pela profundidade foi menor nos fetos que apresentaram a falência renal pós-natal.

A utilização do PD3D foi também estudada na avaliação da vascularização hepática⁹³, cerebral^{94,95,96,97,98} e pulmonar fetal⁹⁹.

MÉTODOS

4- Métodos

4.1 - Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo e transversal, realizado entre o período de abril de 2009 a março de 2011, utilizando a US3D pelo método VOCAL, acoplado ao *Power Doppler*, para a medida do volume e dos índices de vascularização dos rins de fetos normais segundo a idade gestacional.

4.2 - Pacientes

Os exames foram feitos em gestações únicas, sem doenças clínicas maternas ou anomalias fetais, por meio do aparelho ultrassonográfico com transdutor convexo 4D, localizado no ambulatório de pré-natal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todas as pacientes foram submetidas inicialmente à US2D para avaliar o peso estimado fetal, o volume de líquido amniótico ou a presença de malformações uterinas e fetais; e imediatamente em seguida, a um único exame ultrassonográfico tridimensional pelo método VOCAL, acoplado ao *Power Doppler*, durante a gestação, com a finalidade de avaliar o volume e os índices de vascularização dos rins fetais.

Foram incluídas gestantes sem patologias oriundas do ambulatório de pré-natal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, do ambulatório de pré-natal da Divisão de

Obstetrícia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e do ambulatório de pré-natal das Unidades Básicas de Saúde.

4.2.1 – Idade gestacional

A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação quando esta era concordante em até cinco dias com o exame de ultrassonografia realizado no primeiro trimestre, ou em até dez dias, com o realizado no segundo trimestre. Nos casos em que a idade gestacional calculada pela data da última menstruação era discordante com o exame de ultrassonografia, ela foi definida pelo realizado no primeiro trimestre ou por dois exames consecutivos e concordantes realizados no segundo trimestre¹⁰⁰.

4.2.2 - Critérios de inclusão

- Idade gestacional entre 20 semanas completas a 39 semanas e 6 dias;
- Gestação única;
- Ausência de doenças maternas;
- Ausência de malformações uterinas, confirmada em exames prévios e/ou no momento da realização da US2D;
- Ausência de malformações fetais;
- Volume de líquido amniótico normal;

- Concordância por escrito, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa (anexo I), aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP (anexo II).

4.2.3 - Critérios de exclusão

- Anormalidades anatômicas e/ou cromossômicas do produto conceptual, detectadas após inclusão do caso ou na avaliação neonatal;

- Presença de outras anomalias maternas que apareceram após inclusão do caso e que pudessem influenciar no desenvolvimento renal (colagenoses, trombofilias, síndrome anti-fosfolípide, doença hipertensiva, diabetes gestacional, etc.), que foram pesquisadas mediante critérios clínicos;

- Recém-nascido com peso < 2500g;

- Pacientes com perda de seguimento perinatal.

4.3 - Métodos

4.3.1 - Coleta de dados

Todas as pacientes foram submetidas inicialmente à US2D e, imediatamente, em seguida, a um único exame ultrassonográfico tridimensional pelo método VOCAL, acoplado ao *Power Doppler*, durante a gestação com a finalidade de avaliar o volume e os índices de vascularização dos rins fetais. Ambos os exames foram realizados por um único operador.

4.3.2 - Aparelho utilizado

Voluson 730 Expert, General-Eletric, Áustria, transdutor convexo 4D.

4.3.3 - Avaliação do volume renal

Para cada rim, foi realizada pela técnica VOCAL, com rotação de 30° após delimitação dos contornos do rim. A aquisição foi realizada em corte coronal, com a artéria renal posicionada perpendicularmente à sonda no plano de corte principal, o rim fetal o mais próximo ao transdutor e a coluna distalmente para evitar sombra acústica (Figuras 7 e 8). A regulagem do aparelho foi padronizada para todas as avaliações:

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

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

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

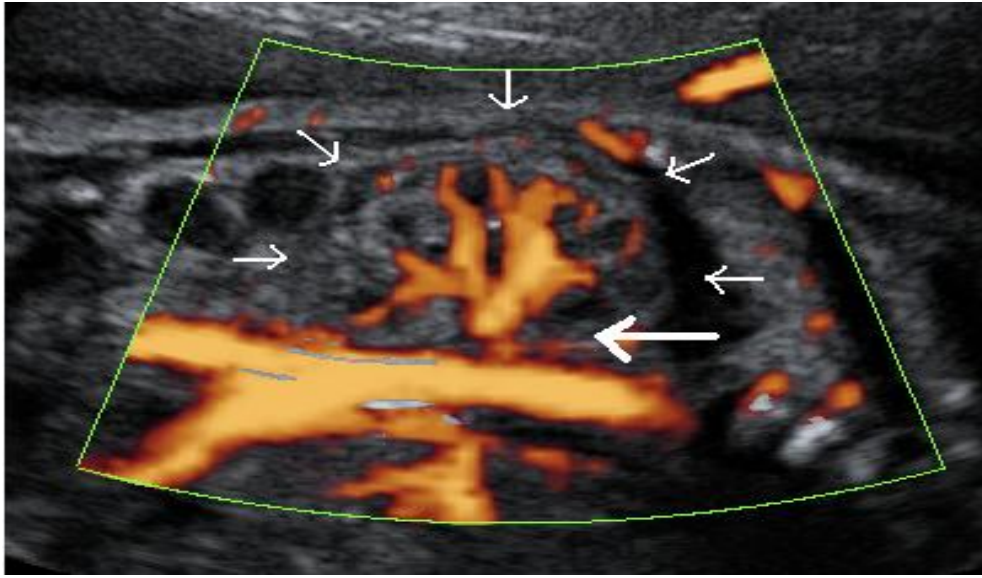


Figura 7. Corte coronal: imagem avaliando o rim fetal ao *Power Doppler*. A seta maior indica a artéria renal e as setas menores indicam os limites do rim.

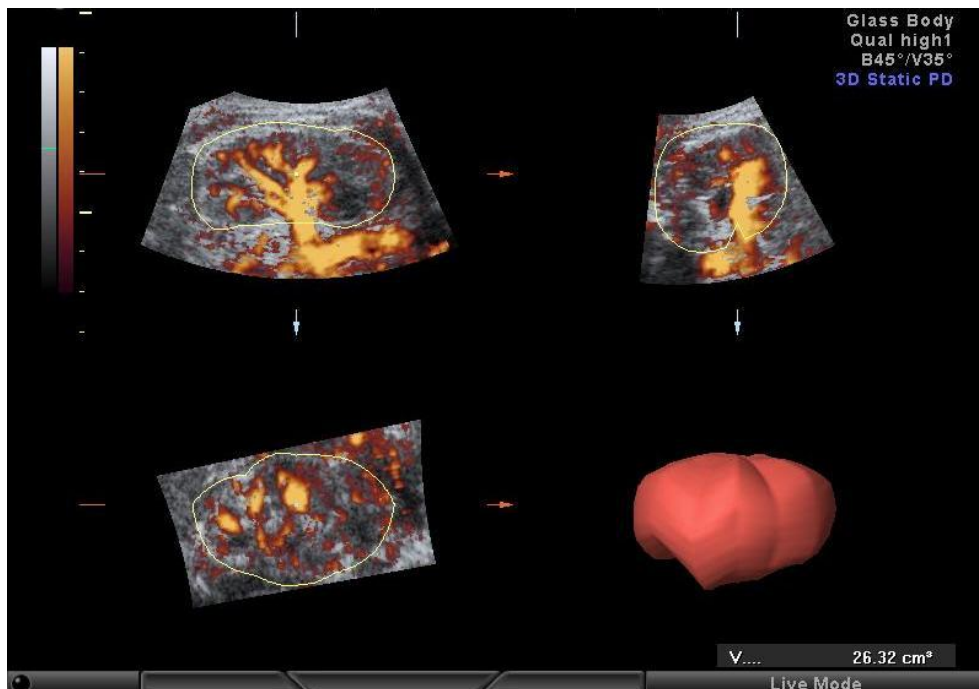


Figura 8. Corte coronal: a imagem foi obtida com a artéria renal avaliada perpendicularmente à sonda abdominal no plano de corte principal (imagem superior e a esquerda). Para o cálculo do volume renal, utilizou-se o método VOCAL (imagem inferior e a direita).

4.3.4 - Quantificação da vascularização renal

O estudo da quantificação da vascularização renal fetal foi feito pela US3D, pelo método VOCAL, acoplado ao *Power Doppler*. Para isso, usou-se o *Power Doppler* com “*pre-settings*” estabelecidos anteriormente, fez-se a aquisição do volume após delineamento dos contornos do rim a cada 30° e calculou-se o IV, o IF e o IVF. Esses índices são calculados automaticamente pelo programa do aparelho ultrassonográfico, após a captura da imagem ao *Power Doppler* e do cálculo do volume pela técnica rotacional (Figura 9).



Figura 9. Acoplado ao *Power Doppler* após a aquisição do volume renal avaliado anteriormente (figuras 6 e 7), o programa do aparelho ultrassonográfico calcula automaticamente o IV, o IF e o IVF.

4.3.5 - Avaliação da influência da profundidade nos índices de vascularização renal

Para isso foi aferida a menor distância entre a sonda do aparelho ultrassonográfico e o córtex do rim fetal avaliado (em milímetros), imediatamente antes da aquisição volumétrica e da quantificação da vascularização renal (Figura 10).

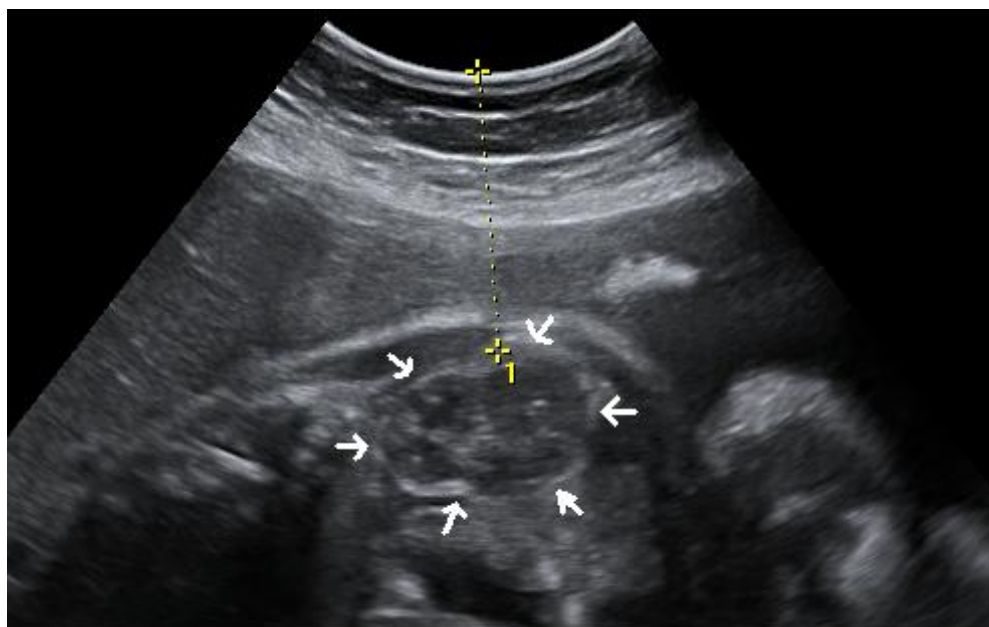


Figura 10. Para a avaliação da profundidade foi aferida a menor distância entre a sonda e o córtex do rim fetal avaliado (em milímetros). As setas indicam os limites do rim.

4.3.6 – Avaliação intraobservador

Para avaliar a concordância intraobservador foram realizadas duas medidas consecutivas do volume renal e dos índices vasculares renais pelo mesmo observador.

4.3.7 – Avaliação interobservador

Para avaliar a concordância interobservador foram realizadas as medidas do volume renal e dos índices de vascularização renais a partir de um mesmo bloco de aquisição de imagem avaliadas por dois observadores distintos.

4.3.8 - Dados do pré-natal e do parto

Foi realizado contato direto com a paciente por telefonemas ou por meio da avaliação do prontuário médico para identificar informações de intercorrências no pré-natal, do tipo de parto (vaginal ou cesariana), do peso do recém-nascido e do dia do parto. Assim, foram excluídos os casos de doenças maternas diagnosticadas durante o pré-natal, de recém-nascidos de baixo peso (peso < 2500g) e com anormalidades anatômicas e/ou cromossomopatias não diagnosticadas durante o pré-natal.

4.4 - Análise estatística

4.4.1 – Calculo do tamanho amostral

Adotando a precisão de 0,2 pontos na média das medidas dos valores do volume renal médio, na média das medidas dos valores do IV, IVF e de um ponto na média das medidas dos valores do IF com confiança de 95%, considerando perda de 20%, a amostra total necessária para se traçar o parâmetro médio de normalidade seria de 297 pacientes de acordo com o cálculo baseado na precisão de média de uma população¹⁰¹.

4.4.2 – Análise dos resultados

Para a caracterização da população, foram consideradas as seguintes variáveis: idade, peso, altura, índice de massa corpórea, número de gestações, paridade, número de abortamento, peso do recém-nascido e via de parto. Calculou-se, para essas variáveis, a média, o desvio padrão, a mediana, o mínimo e o máximo. Para a via de parto foi calculada somente a porcentagem.

Na avaliação intraoperador e interoperadores, foram utilizadas correlações intraclasse com os respectivos intervalos de confiança de 95%, e análise de Bland-Altman para as medidas dos volumes dos rins e para as medidas dos índices de vascularização¹⁰².

A interferência da profundidade nos valores dos índices de vascularização dos rins fetais foi avaliada pela análise de correlação de Pearson¹⁰³.

Com a finalidade de averiguar a diferença entre os volumes dos rins fetais direito e esquerdo, foram realizadas análises de variância simples (ANOVA) com medidas repetidas tendo a idade gestacional como covariável¹⁰³.

Utilizou-se o teste de Levene para avaliar se havia variabilidades das medidas dos volumes e dos índices de vascularização dos rins, ao longo das idades gestacionais comparadas a cada cinco semanas¹⁰⁴.

Em seguida, os volumes e os índices de vascularização dos rins fetais foram calculados e relacionados, de acordo com a idade gestacional, a partir de 20 semanas completas a 39 semanas e 6 dias de idade gestacional.

Para a criação das curvas de valores de referência do volume dos rins, do IV e do IVF, de acordo com a idade gestacional, foram realizados modelos de regressão

linear com transformação logarítmica da variável resposta. Já o modelo de regressão linear simples foi aplicado para a criação da curva de valores de referência da medida do IF conforme a idade gestacional. Foram verificadas as adequações dos modelos ajustados, utilizando a análise de resíduos e calculados seus índices de determinação.

Os resultados foram ilustrados em gráficos de dispersão com os respectivos intervalos de normalidade, com os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95, e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Por fim, criou-se uma tabela com as equações para estimar as medidas dos volumes renais e dos índices vasculares pelos modelos de regressão.

4.5 – Análise do risco, medidas de proteção e suspensão da pesquisa

O exame ultrassonográfico é inócuo à mãe e ao feto, e sua realização não acrescenta riscos. As pacientes foram devidamente informadas e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A participação delas na pesquisa não modificou o seu seguimento pré-natal e poderia ser interrompida a qualquer momento pela paciente, sem que isso implicasse prejuízos no seu seguimento habitual.

RESULTADOS

5 – Resultados

5.1 – Caracterização da população

Um total de 290 gestantes, com feto único e vivo e idade gestacional entre 20 semanas completas a 39 semanas e 6 dias aceitaram participar do estudo. Cinco pacientes reagendaram o exame devido à atitude fetal que impossibilitava a avaliação renal. Setenta e sete casos foram excluídos resultando em uma população final de 213 gestantes. Desse total, de nove casos não foram obtidos os valores dos índices de vascularização, de dois, o valor do volume renal direito e de quatro, o valor do volume renal esquerdo fetal (Figura 11).

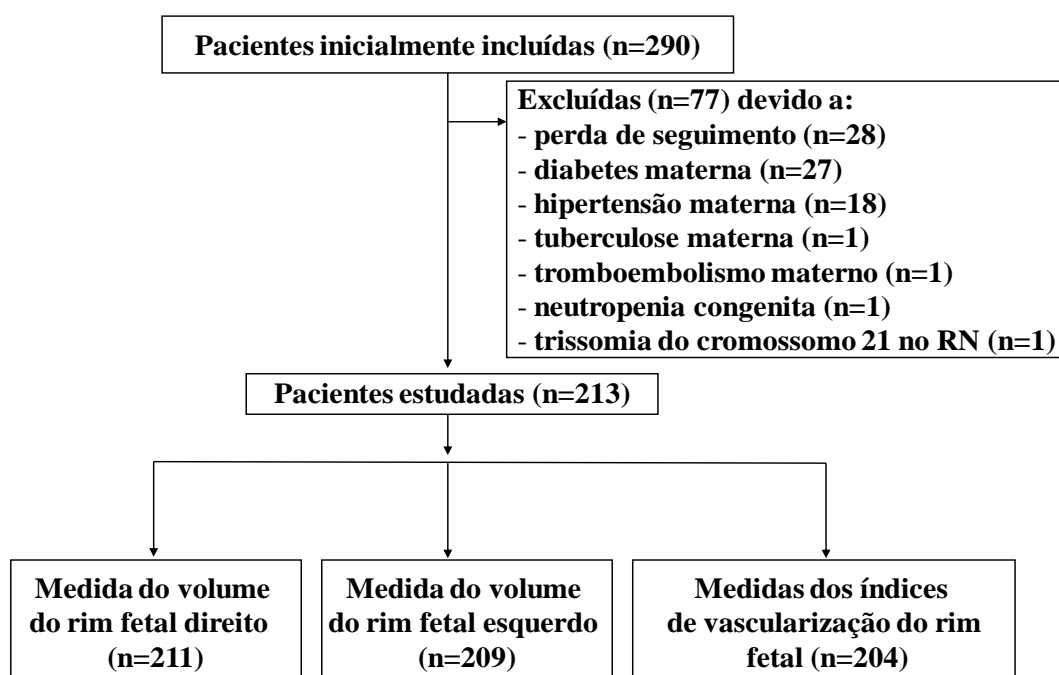


Figura 11. Fluxograma do total das pacientes que participaram do estudo e realizaram a US3D para avaliação do volume e da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

A distribuição das 213 pacientes pela idade gestacional está representada na Figura 12.

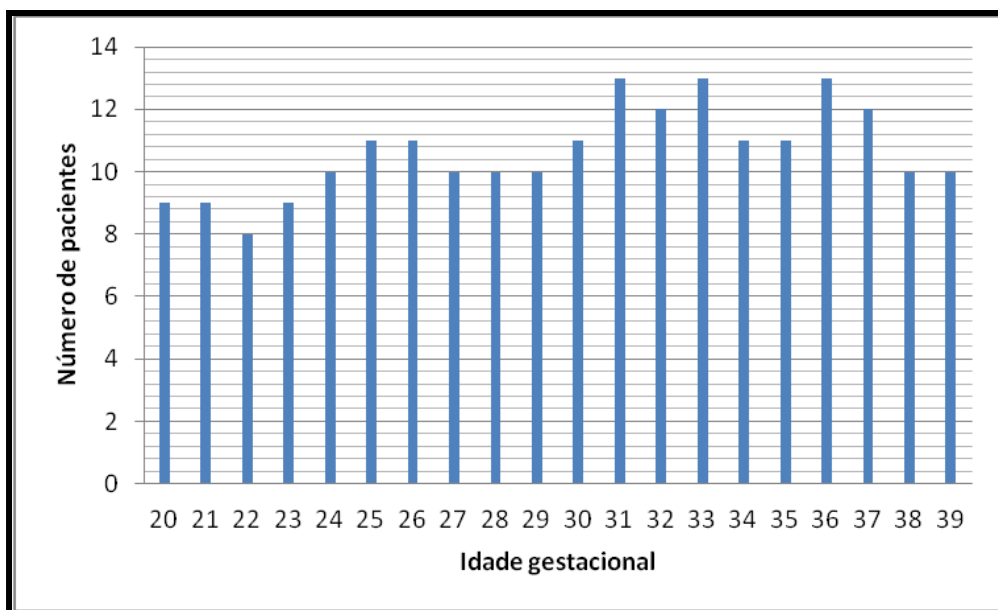


Figura 12. Ilustração da distribuição do total das 213 pacientes pela idade gestacional que foram incluídas no estudo e realizaram a US3D para avaliação do volume e da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

As características maternas, da via de parto e do recém-nascido estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição das características maternas, da via de parto e do peso do recém-nascido em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume e da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
IDADE	27,33	6,16	27	15	45	213
PESO(kg)	68,76	10,80	68,05	46,30	111,50	210
ALTURA(m)	1,61	0,06	1,60	1,45	1,78	210
IMC	26,65	3,73	26,20	18,75	37,56	210
GESTA	1,90	1,37	1	1	9	212
PARA	0,59	1,06	0	0	7	212
ABORTO	0,30	0,75	0	0	6	212
PESO RN(g)	3250,15	381,98	3220	2510	3990	213

PARTO

Vaginal N (%) 106 (49,8)

Cesárea N (%) 107 (50,2)

DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corpórea; RN= recém-nascido; kg= quilograma; m= metro; g= grama.

5.2 – Avaliação intraobservador

Na avaliação intraobservador, foram calculadas as correlações intraclasse com os respectivos intervalos de confiança de 95% para as medidas dos volumes dos rins e dos índices de vascularização, com a finalidade de avaliar o erro aleatório entre as medidas de 108 avaliações. Foram criados os gráficos de Bland-Altman para a avaliação do erro sistemático entre as aferições.

Tabela 2. Valores de correlação intraclasse e intervalos de confiança para cada variável intraobservador - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Correlação intraclasse	IC (95%)	
		Inferior	Superior
Volume rim	0,83	0,76	0,88
IV	0,90	0,86	0,93
IF	0,72	0,61	0,80
IVF	0,90	0,85	0,93

IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo; IC= intervalo de confiança.

Abaixo, seguem os gráficos 1 a 4 que analisam as avaliações intraobservador separadamente.

Gráfico 1. Gráfico de Bland-Altman intraobservador para avaliação do volume renal - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

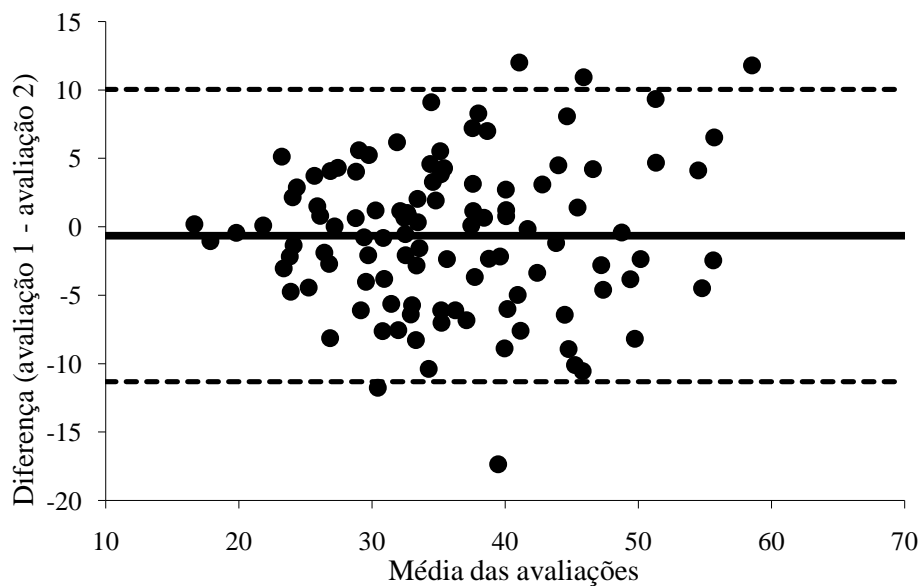


Gráfico 2. Gráfico de Bland-Altman intraobservador para avaliação do IV - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

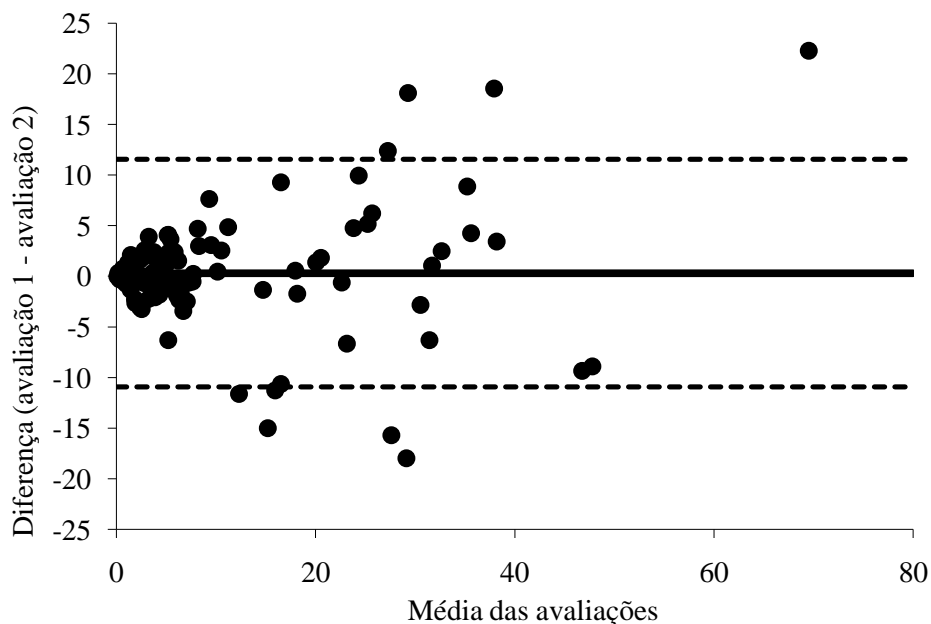


Gráfico 3. Gráfico de Bland-Altman intraobservador para avaliação do IF - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

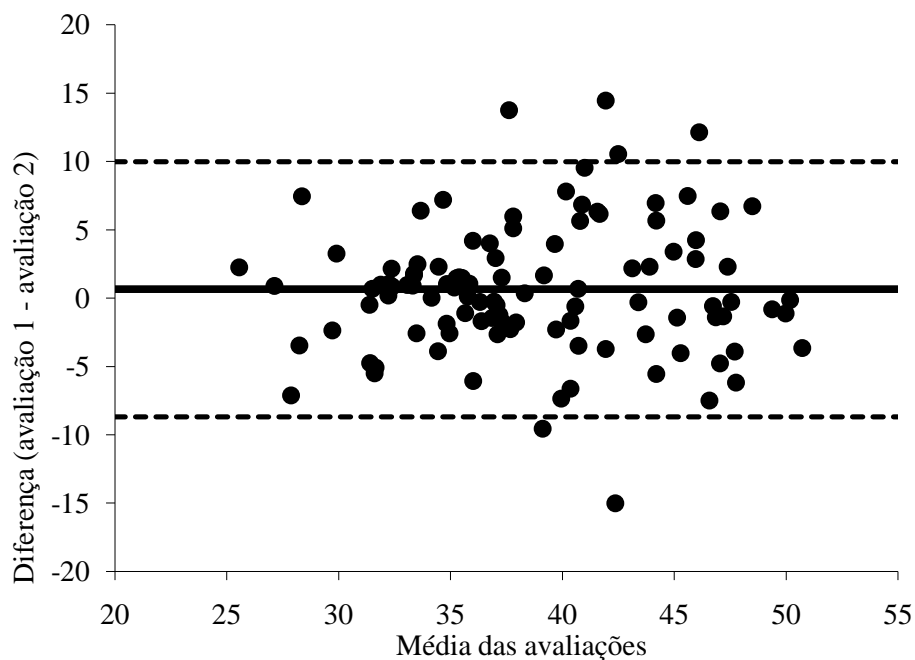
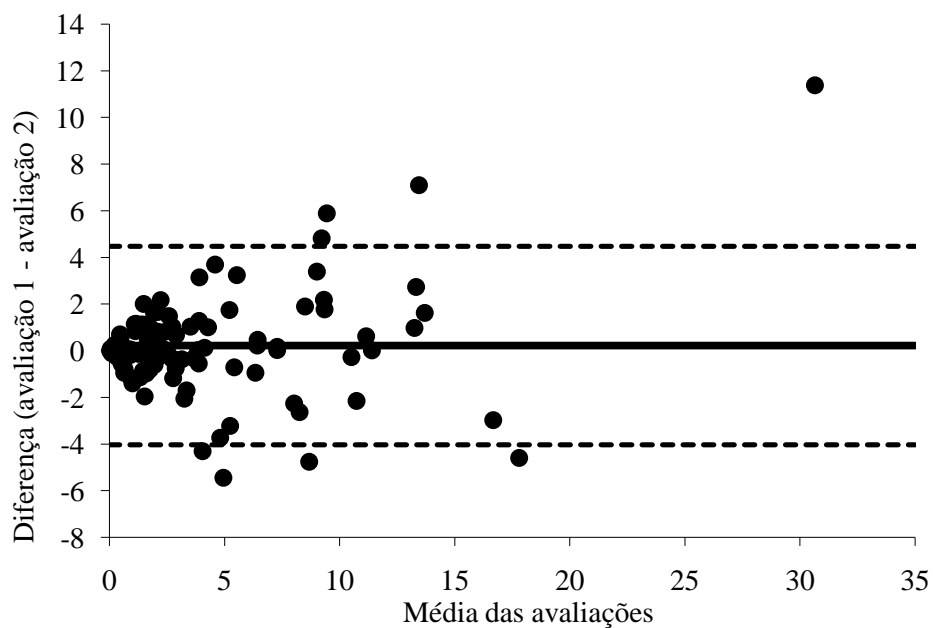


Gráfico 4. Gráfico de Bland-Altman intraobservador para avaliação do IVF - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011



5.3 – Avaliação interobservador

Na avaliação interobservador, foram calculadas as correlações intraclasse com os respectivos intervalos de confiança de 95% para as medidas dos volumes dos rins e dos índices de vascularização com a finalidade de avaliar o erro aleatório entre as medidas de 43 avaliações. Foram criados os gráficos de Bland-Altman para avaliação do erro sistemático entre as aferições.

Tabela 3. Valores de correlação intraclasse e intervalos de confiança para cada variável interobservador - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Correlação intraclasse	IC (95%)	
		Inferior	Superior
Volume rim	0,84	0,74	0,89
IV	0,89	0,79	0,91
IF	0,68	0,52	0,83
IVF	0,87	0,80	0,92

IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo; IC= intervalo de confiança.

Abaixo, seguem os gráficos 5 a 8 que analisam as avaliações interobservador separadamente.

Gráfico 5. Gráfico de Bland-Altman interobservador para avaliação do volume renal

- HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

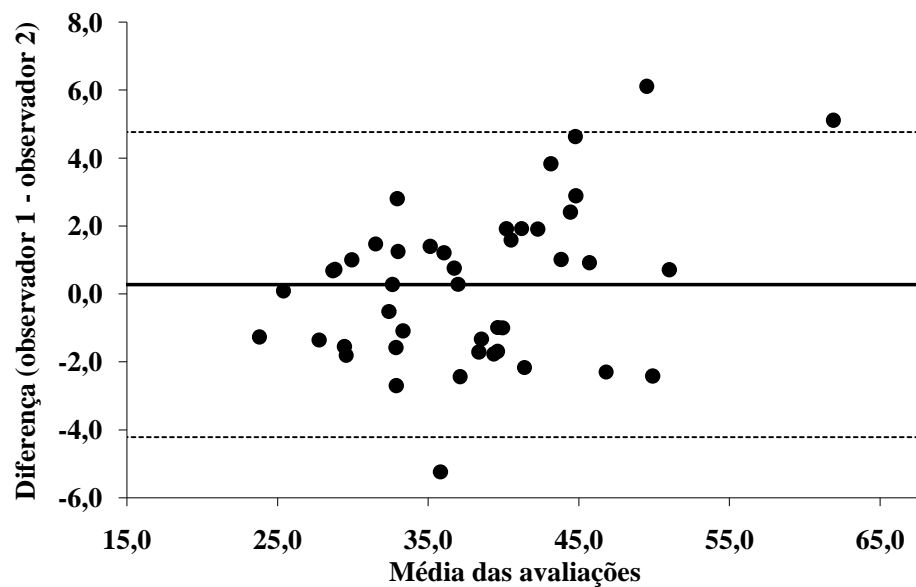


Gráfico 6. Gráfico de Bland-Altman interobservador para avaliação do IV - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

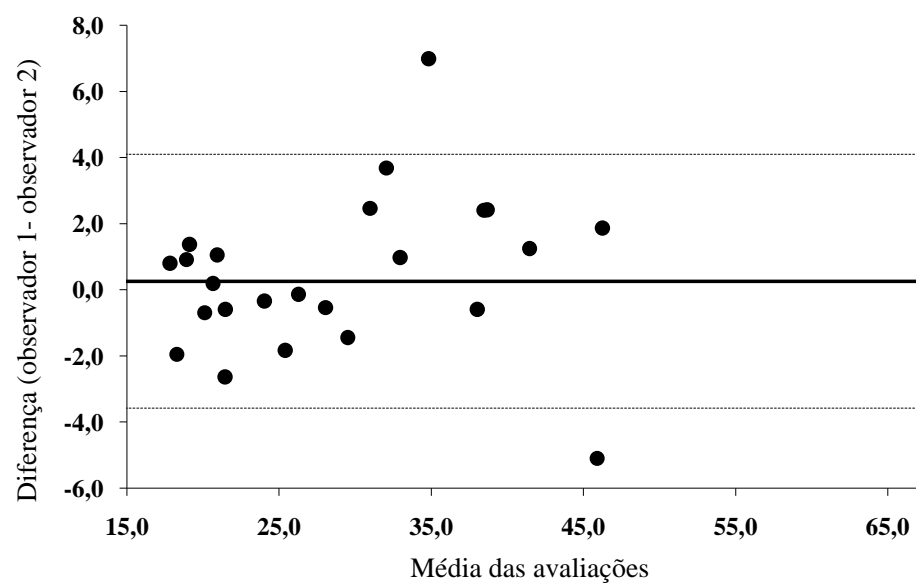


Gráfico7. Gráfico de Bland-Altman interobservador para avaliação do IF - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

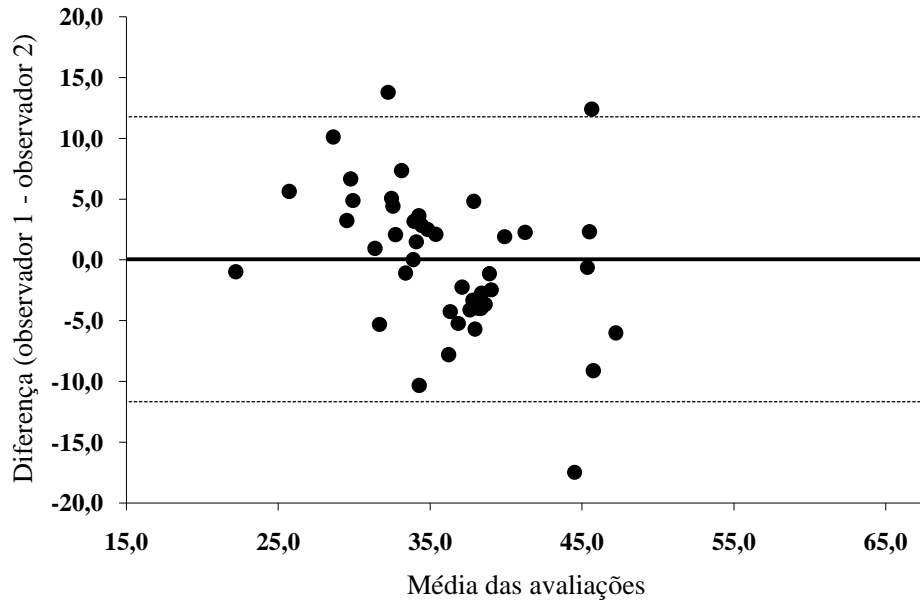
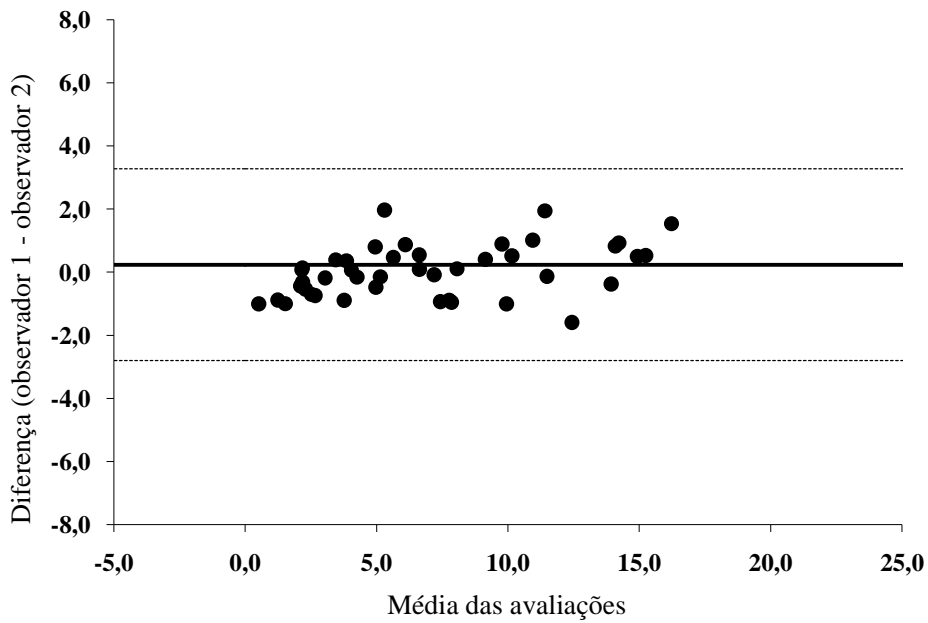


Gráfico 8. Gráfico de Bland-Altman interobservador para avaliação do IVF - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011



5.4 – Avaliação do rim fetal

5.4.1 – Influência da profundidade nos índices de vascularização renal

Avaliou-se se havia correlação dos índices de vascularização com a profundidade, que é a menor distância entre a sonda do aparelho ultrassonográfico e o córtex do rim fetal avaliado, utilizando a análise de correlação de Pearson. A Tabela 4 representa os resultados da avaliação.

Tabela 4: Correlações dos índices de vascularização com a profundidade - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Correlação	N	p
IV	- 0,183	204	0,009
IF	-0,314	204	<0,001
IVF	-0,198	204	0,005

IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo.

Como observamos na Tabela 4, há correlação inversa dos três índices com a profundidade, porém a correlação é fraca apesar de ser significativo ($p < 0,05$). Dessa forma, não foi realizada a correção dos índices vasculares pela profundidade, a qual variou de 13,4 a 87,3 mm (média de 32,36 mm).

5.4.2 – Volume renal

Para a comparação dos volumes dos rins foram realizadas ANOVAs com medidas repetidas, tendo a idade gestacional como covariável, já que os volumes dependem diretamente das idades gestacionais.

Tabela 5. Resultado das comparações entre os volumes dos rins direito e esquerdo de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Fator	Valor F	p
Volume D vs E	0,035	0,851
IG	361,99	<0,001
Lado vs IG	0,003	0,959

F= Fisher; vs= versus; D= direito; E= esquerdo; IG= idade gestacional.

A Tabela 5 mostra que o comportamento dos rins direito e esquerdo é estatisticamente o mesmo, ao longo das idades gestacionais ($p = 0,959$), sendo que há influência estatisticamente significativa da idade gestacional no volume dos rins ($p < 0,001$), mas não há diferença estatisticamente significativa dos volumes entre os lados direito e esquerdo ($p = 0,851$).

Tabela 6. Resultado do teste de Levene para comparação das variabilidades das medidas ao longo das idades gestacionais para categorias de idade gestacionais a cada 5 semanas - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Estatística de teste (Levene)	p
Volume Rim D (cc)	28,68	<0,001
Volume Rim E (cc)	18,56	<0,001
Volume Médio (cc)	27,30	<0,001

D= direito; E= esquerdo; cc= centímetros cúbicos

A Tabela 6 mostra que todas as medidas realizadas apresentam estatisticamente diferença nas variabilidades ao longo das idades gestacionais ($p < 0,05$).

Os resultados foram ilustrados com o uso de gráficos de dispersão com os respectivos intervalos dos valores de referência para os volumes do rim direito, do rim esquerdo e a média do volume de ambos os rins e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Gráfico 9. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o volume do rim direito de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

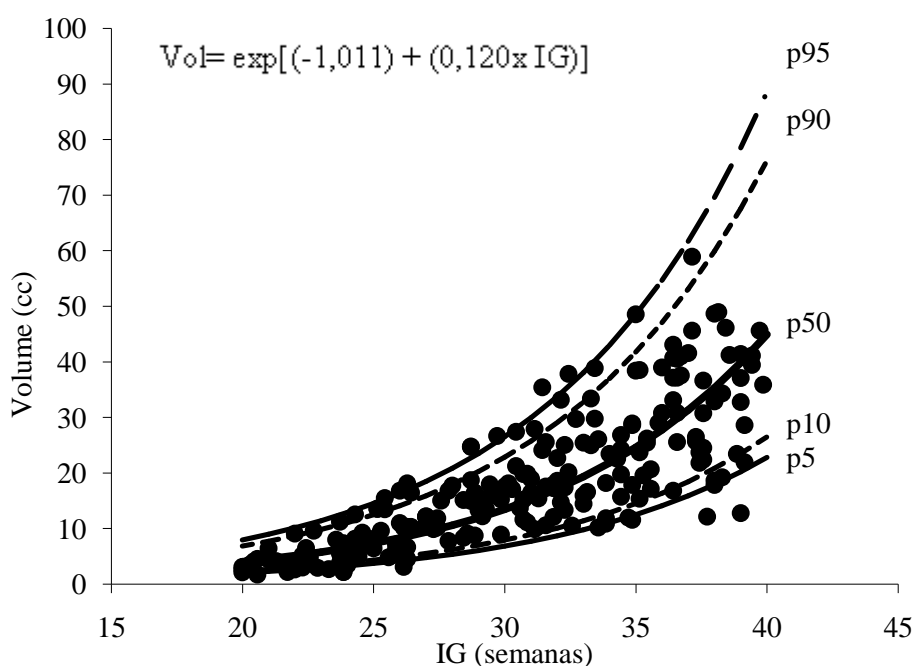


Gráfico 10. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o volume do rim esquerdo de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

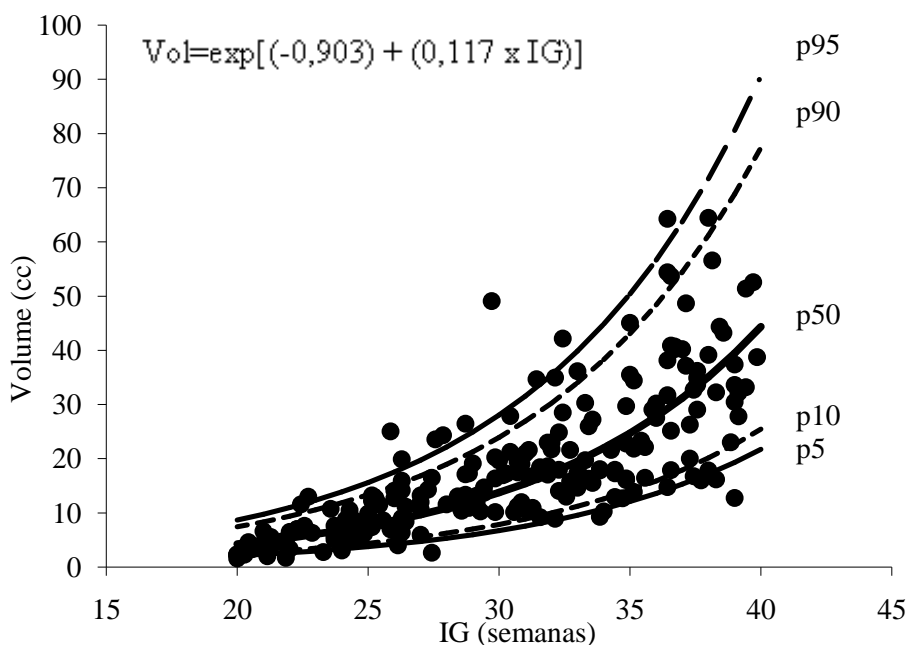
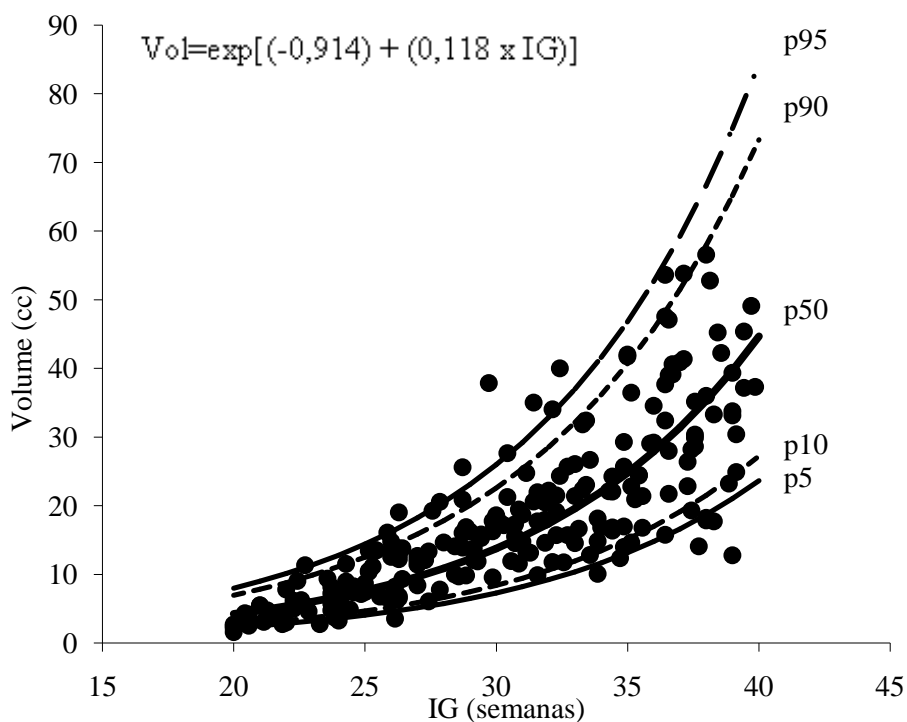


Gráfico 11. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o volume médio dos rins esquerdo e direito de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011



Os Gráficos 9 a 11 sugerem que, com o aumento da idade gestacional, há aumento das medidas avaliadas. Nota-se que para todas as medidas parece haver aumento da variabilidade das medidas com o aumento da idade gestacional, ou seja, quanto maior a idade gestacional maior é a possibilidade de variação dos valores das medidas.

Foram verificadas as adequações dos modelos ajustados com uso de análises de resíduos e calculados os índices de determinação dos mesmos. Dessa forma, criaram-se os intervalos dos valores de referência do volume renal com os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95, para o rim direito, para rim esquerdo e para a média de ambos, conforme ilustram as Tabelas 7, 8 e 9, respectivamente.

Tabela 7. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para volume do rim direito para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume pelo método VOCAL - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	2,05	2,39	3,06	4,04	5,34	6,86	7,96
21	2,32	2,69	3,45	4,56	6,02	7,73	8,98
22	2,61	3,03	3,90	5,15	6,79	8,72	10,13
23	2,95	3,42	4,40	5,80	7,66	9,84	11,43
24	3,32	3,86	4,96	6,55	8,64	11,10	12,89
25	3,75	4,36	5,59	7,38	9,75	12,52	14,54
26	4,23	4,91	6,31	8,33	11,00	14,12	16,40
27	4,77	5,54	7,12	9,39	12,40	15,93	18,50
28	5,38	6,25	8,03	10,60	13,99	17,97	20,87
29	6,07	7,05	9,05	11,95	15,78	20,27	23,54
30	6,85	7,95	10,21	13,48	17,80	22,86	26,55
31	7,72	8,97	11,52	15,21	20,08	25,79	29,95
32	8,71	10,12	12,99	17,15	22,65	29,09	33,78
33	9,83	11,41	14,66	19,35	25,55	32,81	38,10
34	11,08	12,87	16,53	21,83	28,82	37,01	42,98
35	12,50	14,52	18,65	24,62	32,50	41,74	48,48
36	14,10	16,38	21,03	27,77	36,66	47,08	54,68
37	15,91	18,47	23,72	31,32	41,36	53,11	61,68
38	17,94	20,84	26,76	35,33	46,65	59,90	69,58
39	20,24	23,51	30,18	39,85	52,62	67,57	78,48

Tabela 8. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para volume do rim esquerdo para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume pelo método VOCAL - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	2,08	2,43	3,16	4,24	5,68	7,40	8,66
21	2,33	2,73	3,56	4,77	6,39	8,32	9,74
22	2,62	3,07	4,00	5,36	7,19	9,35	10,95
23	2,95	3,46	4,50	6,03	8,08	10,52	12,32
24	3,32	3,89	5,06	6,78	9,09	11,83	13,85
25	3,73	4,37	5,69	7,62	10,22	13,30	15,57
26	4,20	4,91	6,40	8,57	11,49	14,96	17,51
27	4,72	5,53	7,19	9,64	12,92	16,82	19,69
28	5,31	6,21	8,09	10,84	14,53	18,91	22,15
29	5,97	6,99	9,10	12,19	16,34	21,27	24,90
30	6,71	7,86	10,23	13,71	18,37	23,92	28,01
31	7,55	8,84	11,50	15,42	20,66	26,90	31,49
32	8,49	9,94	12,93	17,34	23,24	30,25	35,41
33	9,54	11,17	14,54	19,50	26,13	34,01	39,82
34	10,73	12,57	16,36	21,92	29,38	38,25	44,78
35	12,07	14,13	18,39	24,65	33,04	43,01	50,36
36	13,57	15,89	20,68	27,72	37,16	48,37	56,63
37	15,26	17,87	23,26	31,18	41,79	54,39	63,68
38	17,16	20,09	26,16	35,06	46,99	61,16	71,62
39	19,30	22,60	29,41	39,42	52,84	68,78	80,53

Tabela 9. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para volume médio dos rins para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume pelo método VOCAL - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	2,24	2,58	3,26	4,23	5,49	6,94	7,99
21	2,52	2,90	3,67	4,76	6,18	7,81	8,99
22	2,84	3,26	4,13	5,36	6,95	8,79	10,11
23	3,19	3,67	4,64	6,03	7,82	9,89	11,38
24	3,59	4,13	5,22	6,78	8,80	11,12	12,80
25	4,04	4,65	5,88	7,63	9,90	12,51	14,40
26	4,55	5,23	6,61	8,58	11,14	14,08	16,20
27	5,11	5,89	7,44	9,66	12,53	15,84	18,23
28	5,75	6,62	8,37	10,86	14,10	17,82	20,51
29	6,47	7,45	9,42	12,22	15,86	20,05	23,07
30	7,28	8,38	10,60	13,75	17,84	22,56	25,96
31	8,19	9,43	11,92	15,47	20,07	25,38	29,20
32	9,22	10,61	13,41	17,40	22,59	28,55	32,86
33	10,37	11,94	15,09	19,58	25,41	32,13	36,97
34	11,67	13,43	16,98	22,03	28,59	36,14	41,59
35	13,13	15,11	19,10	24,79	32,16	40,66	46,79
36	14,77	17,00	21,49	27,89	36,19	45,75	52,64
37	16,62	19,12	24,18	31,37	40,71	51,47	59,23
38	18,70	21,51	27,20	35,30	45,80	57,91	66,64
39	21,04	24,21	30,60	39,71	51,53	65,15	74,97

As Tabelas 7 a 9 apresentam os valores estimados dos volumes dos rins, bem como seus intervalos de referência com os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95.

5.4.3 – Vascularização renal

Para a criação das curvas de valores de referência dos índices de vascularização pela idade gestacional, foram realizados modelos de regressão linear com o logaritmo natural¹⁰³, pois a variabilidade das medidas aumenta conforme avanço da idade gestacional (teste de homocedasticidade de Levene $p < 0,05$)¹⁰⁴ à exceção da medida de IF, que não foi estatisticamente diferente ao longo das idades gestacionais ($p > 0,05$). Portanto, foi aplicado o modelo de regressão linear simples para a criação da curva de valores de referência pela da idade gestacional (Gráficos 12 a 14).

Tabela 10. Resultado do teste de Levene para comparação das variabilidades dos índices de vascularização ao longo das idades gestacionais para categorias de idade gestacionais a cada 5 semanas - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Estatística de teste (Levene)	p
IV	15,79	<0,001
IF	0,93	0,425
IVF	14,69	<0,001

IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo

A Tabela 10 mostra que as medidas colhidas apresentam diferença estatística nas variabilidades, ao longo das idades gestacionais ($p < 0,05$), com exceção da medida de IF ($p = 0,425$), cuja variabilidade é estatisticamente a mesma ao longo das idades gestacionais.

Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de dispersão com os respectivos intervalos de valores de referência e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Gráfico 12. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o IV de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

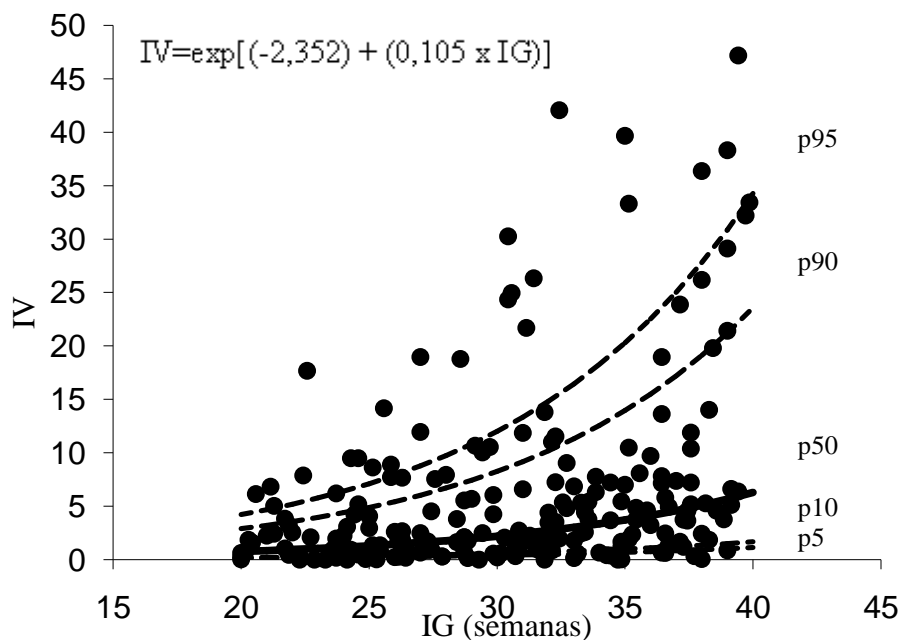


Gráfico 13. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o IF de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

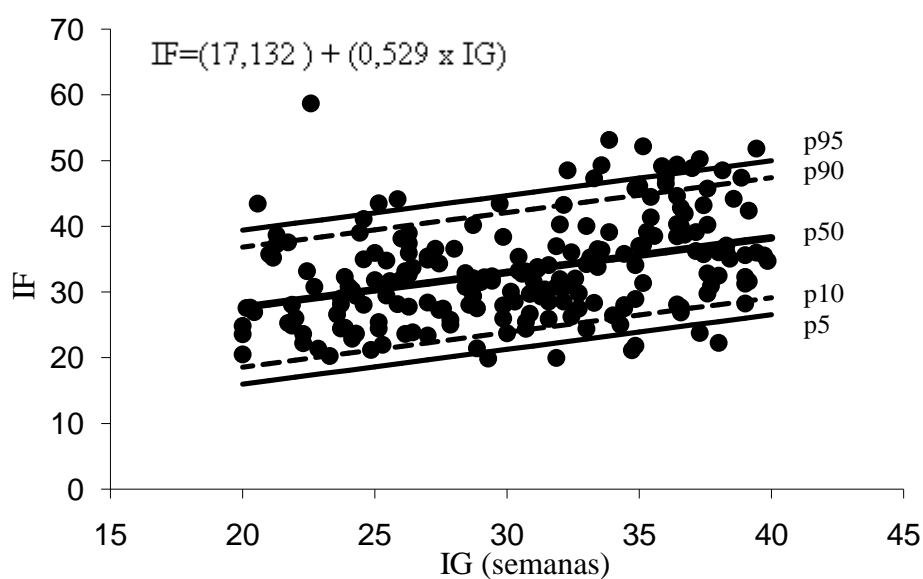
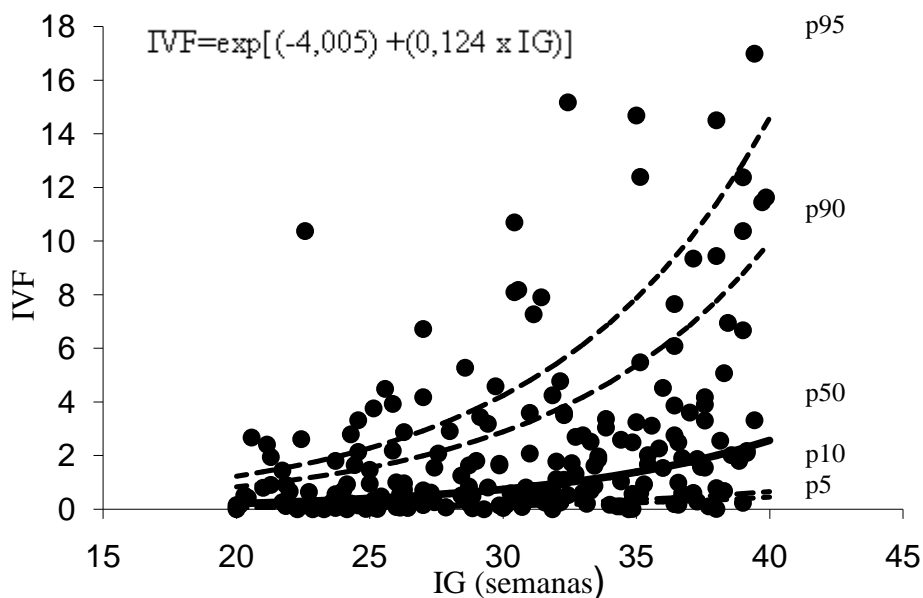


Gráfico 14. Diagrama de dispersão e dos percentis dos valores de referência estimados para o IVF de acordo com a idade gestacional - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011



Foram verificadas as adequações dos modelos ajustados com uso de análises de resíduos e calculados os seus índices de determinação. Dessa forma, criaram-se os intervalos dos valores de referência dos índices de vascularização com os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95, como ilustram as tabelas de 11 a 13.

Tabela 11. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para IV para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	0,14	0,21	0,39	0,77	1,55	2,90	4,22
21	0,16	0,23	0,43	0,86	1,72	3,22	4,68
22	0,18	0,25	0,48	0,95	1,91	3,58	5,20
23	0,19	0,28	0,53	1,06	2,12	3,97	5,77
24	0,22	0,31	0,59	1,18	2,36	4,41	6,41
25	0,24	0,35	0,65	1,31	2,62	4,90	7,12
26	0,27	0,39	0,72	1,45	2,91	5,44	7,91
27	0,30	0,43	0,80	1,61	3,23	6,04	8,78
28	0,33	0,48	0,89	1,79	3,59	6,70	9,75
29	0,36	0,53	0,99	1,99	3,98	7,44	10,83
30	0,40	0,59	1,10	2,21	4,42	8,27	12,02
31	0,45	0,65	1,22	2,45	4,91	9,18	13,35
32	0,50	0,73	1,36	2,72	5,45	10,19	14,82
33	0,55	0,81	1,51	3,02	6,05	11,32	16,46
34	0,62	0,90	1,67	3,35	6,72	12,57	18,28
35	0,68	0,99	1,86	3,72	7,47	13,96	20,30
36	0,76	1,10	2,06	4,14	8,29	15,50	22,54
37	0,84	1,23	2,29	4,59	9,21	17,21	25,03
38	0,94	1,36	2,54	5,10	10,22	19,11	27,80
39	1,04	1,51	2,83	5,66	11,35	21,22	30,87

Tabela 12. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para IF para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	15,99	18,58	22,90	27,70	32,50	36,83	39,41
21	16,52	19,11	23,43	28,23	33,03	37,35	39,94
22	17,05	19,64	23,96	28,76	33,56	37,88	40,47
23	17,58	20,17	24,49	29,29	34,09	38,41	41,00
24	18,11	20,69	25,02	29,82	34,62	38,94	41,53
25	18,64	21,22	25,54	30,35	35,15	39,47	42,05
26	19,17	21,75	26,07	30,87	35,68	40,00	42,58
27	19,69	22,28	26,60	31,40	36,20	40,53	43,11
28	20,22	22,81	27,13	31,93	36,73	41,05	43,64
29	20,75	23,34	27,66	32,46	37,26	41,58	44,17
30	21,28	23,87	28,19	32,99	37,79	42,11	44,70
31	21,81	24,39	28,72	33,52	38,32	42,64	45,23
32	22,34	24,92	29,24	34,05	38,85	43,17	45,75
33	22,87	25,45	29,77	34,57	39,38	43,70	46,28
34	23,39	25,98	30,30	35,10	39,90	44,23	46,81
35	23,92	26,51	30,83	35,63	40,43	44,75	47,34
36	24,45	27,04	31,36	36,16	40,96	45,28	47,87
37	24,98	27,57	31,89	36,69	41,49	45,81	48,40
38	25,51	28,09	32,42	37,22	42,02	46,34	48,93
39	26,04	28,62	32,94	37,75	42,55	46,87	49,45

Tabela 13. Percentis dos valores de referência gerados pelo modelo ajustado para IVF para cada semana gestacional em gestantes submetidas à US3D para avaliação da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Idade gestacional (semanas)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
20	0,04	0,06	0,11	0,22	0,44	0,84	1,23
21	0,04	0,06	0,12	0,24	0,50	0,95	1,39
22	0,05	0,07	0,14	0,28	0,56	1,07	1,57
23	0,06	0,08	0,15	0,31	0,64	1,21	1,78
24	0,06	0,09	0,17	0,35	0,72	1,37	2,02
25	0,07	0,10	0,20	0,40	0,82	1,55	2,28
26	0,08	0,12	0,22	0,45	0,93	1,76	2,58
27	0,09	0,13	0,25	0,51	1,05	1,99	2,92
28	0,10	0,15	0,29	0,58	1,19	2,25	3,31
29	0,12	0,17	0,32	0,66	1,34	2,55	3,74
30	0,13	0,19	0,37	0,74	1,52	2,89	4,24
31	0,15	0,22	0,41	0,84	1,72	3,27	4,79
32	0,17	0,25	0,47	0,95	1,95	3,70	5,43
33	0,19	0,28	0,53	1,08	2,20	4,18	6,14
34	0,21	0,32	0,60	1,22	2,49	4,73	6,95
35	0,24	0,36	0,68	1,38	2,82	5,36	7,86
36	0,27	0,40	0,77	1,56	3,19	6,06	8,90
37	0,31	0,46	0,87	1,77	3,61	6,86	10,07
38	0,35	0,52	0,98	2,00	4,09	7,76	11,39
39	0,40	0,58	1,11	2,27	4,62	8,78	12,89

As Tabelas 11 a 13 apresentam os valores estimados das medidas dos índices de vascularização, bem como seus intervalos dos valores de referência nos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95. Com exceção da medida IF, cujo modelo ajustado apresenta variabilidade constante (desvio padrão igual em todas as idades gestacionais), foram estimados os intervalos dos valores de referência, considerando a diferença na variabilidade ao longo das idades gestacionais com uso das ponderações dos modelos.

Em resumo, a Tabela 14 mostra que as medidas do volume do rim esquerdo, do rim direito, do volume médio dos rins e dos valores do IV e IVF apresentam relação exponencial de acordo com a idade gestacional. Já, o IF apresenta relação linear de primeiro grau segundo a idade gestacional.

Para estimar as medidas dos volumes renais e dos valores do IV e IVF, aplica-se a fórmula $\exp[(\text{coeficiente} \times \text{fator}) \text{ da linha superior} + (\text{coeficiente} \times \text{fator}) \text{ da linha inferior}]$, já para o IF, aplica-se a fórmula $[(\text{coeficiente} \times \text{fator}) \text{ da linha superior} + (\text{coeficiente} \times \text{fator}) \text{ da linha inferior}]$ com os dados fornecidos pela Tabela 14.

Quando o fator for constante, multiplica-se por 1, como por exemplo, para estimar o valor médio do volume do rim fetal com a idade gestacional (IG) de 23 semanas o cálculo é: $\exp[(-0,914 \times 1) + (0,118 \times 23)]$, logo o valor esperado do volume médio do rim é 6,04 cc.

Os modelos para o cálculo do volume do rim apresentam uma boa explicação segundo a idade gestacional, pois os coeficientes de determinação (R^2) são próximas a 0,7. Porém, as medidas dos índices de vascularização apresentam pouca explicação pela idade gestacional, com valores dos coeficientes de determinação abaixo de 0,2.

Para todos os modelos, a análise de resíduos comprova as suposições dos modelos e mostra ajuste adequado deles.

A Tabela 15 representa as equações obtidas para a estimação dos valores das medidas da variável de interesse.

Tabela 14. Resultado dos modelos de regressão para os volumes dos rins e para as medidas dos índices de vascularização em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume e da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Coefficiente	Fator	Erro Padrão	p	R ²
Volume Rim D (cc)	-1,011	Constante	0,157	<0,001	0,728
	0,120	IG	0,005	<0,001	
Volume Rim E (cc)	-0,903	Constante	0,166	<0,001	0,698
	0,117	IG	0,005	<0,001	
Volume Médio Rim (cc)	-0,914	Constante	0,146	<0,001	0,746
	0,118	IG	0,005	<0,001	
IV	-2,352	Constante	0,671	0,001	0,104
	0,105	IG	0,022	<0,001	
IF	17,132	Constante	2,806	<0,001	0,145
	0,529	IG	0,090	<0,001	
IVF	-4,005	Constante	0,689	<0,001	0,134
	0,124	IG	0,022	<0,001	

D= direito; E= esquerdo; cc= centímetros cúbicos; IG= idade gestacional; IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo.

Tabela 15. Equações fornecidas pelos modelos de regressão para os volumes dos rins e para as medidas dos índices de vascularização em gestantes submetidas à US3D para avaliação do volume e da vascularização renal fetal pelo método VOCAL acoplado ao *Power Doppler* - HCFMUSP - abril de 2009 a março de 2011

Variável	Equação
Volume Rim Direito (cc)	$\exp[(-1,011) + (0,120 \times IG)]$
Volume Rim Esquerdo (cc)	$\exp[(-0,903) + (0,117 \times IG)]$
Volume Médio Rim (cc)	$\exp[(-0,914) + (0,118 \times IG)]$
IV	$\exp[(-2,352) + (0,105 \times IG)]$
IVF	$\exp[(-4,005) + (0,124 \times IG)]$
IF	$(17,132) + (0,529 \times IG)$

IG= idade gestacional; cc= centímetros cúbicos; IV= índice de vascularização; IF= índice de fluxo; IVF= índice de vascularização e fluxo.

DISCUSSÃO

6 – Discussão

O presente estudo é o primeiro trabalho transversal e prospectivo, utilizando a US3D pelo método VOCAL, acoplado ao *Power Doppler*, com a finalidade de avaliar o volume e os índices de vascularização renal fetal, de acordo com a idade gestacional, em gestações normais, para a obtenção de curvas com medidas de valores de referência. Acreditamos que os nossos achados possam ser utilizados de referência na comparação de fetos patológicos cuja evolução natural altere a função renal.

6.1 – Avaliação do volume renal fetal

Com o objetivo de avaliar o volume dos rins fetais humanos *pós mortem*, entre 13 a 36 semanas pós-concepção, Sampaio⁴⁰ observou que o volume renal aumenta com o decorrer da idade gestacional e não há diferença no crescimento do volume renal entre o rim esquerdo e o direito.

O cálculo do volume renal pela US2D, apesar de fácil aplicação, apresenta falhas, principalmente, na avaliação volumétrica de estruturas irregulares, pois o órgão é considerado elipsoide que não é característico do rim fetal⁴³. Segundo Bakker et al.¹¹, há subestimação de 24% do volume renal se considerar o rim como corpo elíptico, mesmo utilizando a técnica da US2D e da RM.

A técnica da US3D apresenta, na avaliação do volume de órgãos fetais, maior precisão em relação à US2D e foi demonstrada por vários trabalhos^{12,13,14,15}.

A reprodutibilidade *in vivo* da US3D, pelo método VOCAL, foi avaliada por Ruano et al.⁶⁹ (2005) que concluíram que a US3D pelo método VOCAL pode estimar com boa acurácia o volume pulmonar fetal.

Yu et al.¹⁷ utilizaram a técnica da US3D, pelo método multiplanar, para avaliar o volume renal fetal e criaram valores de referência. Na atualidade, como referido anteriormente, a técnica mais utilizada é a da US3D pelo método VOCAL.

Dessa forma, Tedesco et al.^{18,19} realizaram estudo prospectivo e longitudinal com a finalidade de avaliar o volume renal fetal, utilizando a técnica e o método mencionados e geraram valores de referência das medidas dos volumes renais fetais.

O presente estudo utilizou metodologia diferente, com avaliação prospectiva e transversal que pode representar melhor as características de uma população, porém, não as individuais do sujeito em estudo que são melhores especificadas em avaliação longitudinal como a de Tedesco et al.^{18,19}.

Comparando as medidas dos valores das curvas de volume do nosso estudo com as de Tedesco et al.¹⁸, observamos que os valores dos volumes renais apresentam maiores medidas se considerado o percentil 50. Isso se deve à entrada de uma população maior para a análise dos volumes renais, pela variação do peso estimado fetal da população estudada e a aquisição do volume renal que era realizada imediatamente após a avaliação da US2D, podendo ocorrer a maior variabilidade das medidas dos volumes renais. No estudo de Tedesco et al.¹⁸, a análise das medidas dos valores do volume renal era avaliada posteriormente à aquisição do bloco da

estrutura de interesse. Entretanto, se compararmos as medidas dos volumes renais no percentil 10, essa diferença é pequena, podendo não ser significativa.

Já na comparação com o estudo de Yu et al.¹⁷, os dados das medidas dos valores do volume renal fetal são conflitantes devido, provavelmente, à utilização de metodologia diferente e principalmente devido à miscigenação da nossa população em estudo.

Os achados do nosso trabalho corroboram os anteriores^{15,17,18,62} quanto à constatação de que a medida do volume renal aumenta com a idade gestacional e a medida do volume dos rins direito e esquerdo não apresenta diferenças significativas, quando avaliados pela US3D apesar da utilização de técnicas diferentes. Para avaliar as diferentes técnicas, Barreto et al.⁷⁰, em estudo *in vitro*, não observaram diferença significativa na porcentagem entre o volume estimado e o real dos objetos, utilizando a US3D com as técnicas multiplanar e VOCAL.

O ângulo de rotação de 30° no delineamento do rim fetal foi utilizado, em nosso estudo, porque oferece a realização do exame em tempo mais curto e com boa acurácia.

Peixoto-Filho et al.¹⁰⁵ compararam as rotações de 30 e 15 graus para o delineamento da bexiga fetal, para o cálculo de volume com a US3D pelo método VOCAL. Observaram que ambas as técnicas são confiáveis e não havia diferença na reprodutibilidade quando utilizada a rotação de 15 ou 30 graus.

Da mesma forma, Suwanrath et al.¹⁰⁶ compararam as medidas dos volumes vesicais de 180 fetos, utilizando a US3D pelo método VOCAL com os ângulos de

rotação de seis, nove, 15 e 30 graus entre dois operadores independentes. Observaram alto grau de reprodutibilidade e não notaram diferença nas medidas dos volumes vesicais entre os diferentes ângulos de rotação.

A padronização da aquisição volumétrica dos órgãos fetais deveria ocorrer como na técnica da realização do cálculo da translucência nugal ou mesmo do cálculo do peso estimado fetal e da idade gestacional. Sem a normatização dos planos de corte da aquisição da estrutura a ser avaliada e do modo como deve ser realizada a delimitação dessa estrutura, haverá variações entre os estudos que impossibilitariam a sua comparação. Sugerimos, para a aquisição do volume renal, que o corte da imagem do rim fetal seja longitudinal com qualidade máxima e rotação de 30°, devido aos fatores expostos anteriormente.

6.2 – Avaliação dos índices de vascularização renal fetal

Na avaliação da vascularização renal fetal, utilizamos a ultrassonografia PD3D porque é mais sensível do que o *Doppler* convencional na visualização de pequenos vasos e de fluxos lentos, o que viabiliza o seu uso na avaliação da vascularização do parênquima de órgãos fetais.

A avaliação dos vasos sanguíneos por meio do *Doppler* convencional permite analisar a informação pela mudança de frequência da velocidade dos componentes do sangue. Já o uso do *Power Doppler*, pode-se avaliar a componente amplitude do sinal recebido para representar o número de células sanguíneas em movimento. Dessa

forma, o *Power Doppler* permite a visualização de fluxos de baixa velocidade, é menos dependente do ângulo de insonação e oferece melhor definição nos cortes.

Dubiel et al.⁹⁰ avaliaram o IF, por meio do PD3D, nas artérias uterinas em gestantes normais e observaram que o valor da medida do IF da artéria uterina diminuiu sutilmente com o avançar da gestação. Entretanto, a medida do volume dos vasos da artéria uterina aumentou com a idade gestacional. A baixa correlação foi encontrada entre o IF e a velocidade de fluxo e o fluxo de volume no fluxo artificial (fluxo fantasma). Concluíram que o IF é pobremente relacionado com a velocidade de fluxo ou com fluxo de volume.

Morel et al.⁹², em estudo experimental com modelo animal, utilizaram o PD3D para avaliar a relação dos índices de vascularização com o fluxo sanguíneo. Vários graus de oclusão da artéria uterina (0-100%), que irrigava a unidade uteroplacentária, foram realizados e os índices de vascularização foram calculados. Observaram que todos os índices foram correlacionados significativamente com o fluxo sanguíneo.

No nosso estudo, as medidas dos índices de vascularização renal apresentaram aumento de medidas com o avanço da idade gestacional, com exceção da medida de IF, cuja variabilidade é estatisticamente a mesma, ao longo das idades gestacionais (Tabela 10). Esses dados corroboram os achados observados no estudo de Chang et al.³⁵

Os Gráficos 12 a 14 sugerem que, com o avanço da idade gestacional, há aumento das medidas avaliadas. Nota-se que para todas as medidas parece haver aumento da variabilidade com o aumento da idade gestacional, ou seja, quanto maior o valor da idade gestacional maior é a possibilidade de variação dos valores das

medidas, a única exceção parece ser a medida do IF que sugere ser constante ao longo das idades gestacionais. Essa última observação confirma o estudo de Rainen-Fenning et al.⁹¹ que refere que o IF frequentemente demonstra uma complexa relação cúbica que não é sempre lógica.

Nos gráficos do IV e IVF (12 e 14, respectivamente), observamos que há muitas medidas acima do percentil 95. Isso se deve à variação inerente do exame e da equação utilizada para estimar os valores do IV e IVF que foram equações exponenciais que melhor adequaram as estimativas das medidas com nível de significância de 5%. Além do mais, o valor de interesse clínico está relacionado *a priori* aos valores dos índices de vascularização abaixo do percentil 10, onde há diminuição da vascularização renal com a importância biológica a ser estudada.

A dificuldade na comparação do nosso estudo está na diferença das metodologias utilizadas nos trabalhos com os “*pre-settings*” determinados nos aparelhos de ultrassonografia (por exemplo, o PRF de 1,0 KHz utilizado por Chang et al.³⁵ e PRF de 0,3 KHz por Bernardes et al.^{34,36}). A utilização de valores altos de PRF não permite a visualização de fluxos de baixa velocidade, como aquele presente no córtex dos rins. Por esse motivo, para melhor caracterização do fluxo do córtex renal é interessante o uso de PRF abaixo de 0,5 KHz³⁶. Esse fato ressalta a importância dos valores de referência apresentados no nosso estudo, que utilizou PRF adequado para a aplicação do método em fetos com anomalias renais, conforme sugerido por Bernardes et al.³⁶.

A PRF determina o intervalo de tempo entre os pulsos do ultrassom e é importante na determinação da profundidade para que dados inequívocos possam ser

obtidos tanto nas imagens e no modo *Doppler*. Os pulsos do ultrassom devem estar espaçados com tempo suficiente para permitir que a onda sonora viaje para a estrutura de interesse e retorne antes do próximo pulso ser enviado¹⁰⁷. Caso isso não aconteça, a onda sonora, que está retornando, não será analisada se outra onda for emitida antes de seu retorno ao transdutor. Ou seja, a utilização de valores altos de PRF há mais emissão de ondas sonoras com intervalo de tempo mais curto para o retorno destas para análise, dessa forma a vascularização de baixa velocidade do córtex renal não é adequadamente analisada quando utilizado esses valores altos de PRF.

Sugerimos a padronização para a aquisição dos índices de vascularização com corte longitudinal do rim, sem a sombra acústica causada pela coluna e sempre o mais próximo do transdutor do aparelho ultrassonográfico. Este último dado pode ter sido o motivo pelo qual a profundidade não influenciou as medidas dos índices de vascularização em nosso estudo.

A atenuação entre a distância do probe do aparelho ultrassonográfico até o órgão de interesse acontece na travessia do som no tecido com perda da energia e diminuição da pressão da onda em amplitude. Isso é o resultado da combinação da absorção, do espalhamento e da reflexão da onda sonora. A atenuação depende da frequência de insonação e da natureza do tecido. As altas frequências emitidas no aparelho ultrassonográfico são atenuadas mais rapidamente do que as baixas frequências¹⁰⁷.

Chang et al.³⁵ questionaram a influência da atenuação dos tecidos maternos sobre os índices vasculares. Para avaliá-la, Raine-Fenning et al.⁹¹ realizaram estudo experimental com o PD3D, utilizando fluxo artificial (fluxo fantasma) para avaliar os

três índices vasculares: o IV, o IF e o IVF. Observaram que o IV, o IF e o IVF são todos significativamente afetados pela atenuação em formas diferentes.

No presente estudo, a profundidade (menor distância entre o probe do aparelho ultrassonográfico até ao parênquima renal) apresentou correlação inversa com os três índices vasculares, sendo os valores de -0,183, -0,314 e - 0,198 para o IV, IF e IVF, respectivamente. Entretanto, a correlação foi considerada fraca porque os valores estão entre zero e - 0,3; logo, optamos em não realizar a correção dos índices vasculares pela profundidade, diferentemente de Bernardes et al.³⁴ que optaram por fazer a correção.

O coeficiente de correlação utilizada foi a de Pearson que varia de -1 a 1, sendo que o valor 1 implica em uma relação positiva perfeita entre duas medidas X e Y, ou seja, quando as medidas de X aumentam, as de Y aumentam em uma relação linear. O valor -1 implica em uma relação negativa ou inversa, ou seja, quando as medidas de X aumentam, os valores de Y diminuem. O valor de zero implica que não há correlação linear entre as variáveis estudadas¹⁰³.

6.3 – Avaliação intraobservador e interobservador

Na avaliação intraobservador e interobservador, as mensurações dos volumes do rim e dos índices de vascularização apresentam valores de reprodutibilidade bastante alta, quase todas com coeficientes de correlação intraclassa acima de 0,8 e a única exceção é o IF cujo valor é 0,72 e 0,68, para a avaliação intra e interobservador, respectivamente, mas que também é uma reprodutibilidade aleatória próxima de 1. A correlação intraclassa é um coeficiente que varia de zero a 1, sendo

que quanto mais próximo de 1, maior é a reprodutibilidade (concordância) entre as mensurações¹⁰².

6.4 - Aplicabilidade clínica

A medida do volume renal pode diferenciar os fetos com restrição de crescimento fetal daqueles sem restrição, de acordo com o trabalho de Chang et al.¹⁶. Os nossos dados devem ser analisado com a cautela de utilizar principalmente os valores das medidas dos volumes renais fetais abaixo do percentil 10, em que há interesse na avaliação da função renal, como discutido no trabalho de Konje et al.¹⁰ e é provavelmente concordante com o estudo de Tedesco et al.^{18,19}. Na prática clínica, esse dado pode ser associado com o valor do peso estimado fetal avaliado por meio da US2D.

Já as medidas dos índices de vascularização renal podem ser utilizadas na avaliação da vascularização renal fetal, nos casos em que há a suspeita de obstrução renal fetal, como no estudo pioneiro de Bernardes et al.^{34,36}, em que concluíram que os índices de vascularização renal fetal foram significativamente menores nos fetos que desenvolveram insuficiência renal. Assim, nosso estudo propõe utilizar não somente o volume renal para avaliar a função dos rins fetais, mas também os índices de vascularização.

Acreditamos que o nosso estudo pode ser utilizado como referência na comparação de fetos com patologia renal que altere a sua função. Entretanto, a técnica na obtenção do volume renal e dos valores dos índices de vascularização

deve ser padronizada para que possa ser comparável e testada em grupos de fetos com patologia renal.

A próxima etapa de nosso estudo é corrigir os valores observados de volumes e de índices de vascularização dos rins em fetos com anomalias renais avaliados pela US3D de acordo com os valores esperados, dependendo da idade gestacional (valores de referência apresentados no presente estudo).

6.5 - Dificuldades do estudo

Na avaliação, por meio da US3D pelo método VOCAL, acoplada ao *Power Doppler*, a aquisição da imagem tridimensional foi interferida pelo movimento fetal, pela atitude fetal no momento do exame, pelos movimentos respiratórios da paciente e do feto e pelo biotipo materno. Para tentar amenizar algumas dessas interferências, pedíamos à paciente manter a apneia por alguns segundos, quando necessário, ou aguardávamos o repouso fetal ou tentávamos mudar a atitude fetal com movimentos sutis no abdome ou com a mudança do decúbito materno e assim realizar a aquisição da imagem de interesse.

Na nossa amostra inicial, houve maior porcentagem de exclusões, principalmente entre 20 e 23 semanas de idade gestacional devido, provavelmente, a um viés de seleção porque, nas idades gestacionais mais avançadas, se pré-seleciona as pacientes com menor risco de apresentar intercorrências na gestação.

A exclusão das pacientes do nosso trabalho ficou em 26,6% da amostra total, próximo ao estimado que seria de 20%. Esse fato não interferiu nos dados, pois foi possível construir as curvas de valores de referência com precisão de 0,2 a 0,3 pontos.

6.6 - Perspectivas futuras

As curvas de valores de referência das medidas dos índices de vascularização renal fetal avaliadas por meio da US3D pelo método de VOCAL acoplada ao *Power Doppler*, obtidas no presente estudo, podem ser utilizadas na avaliação da função renal de fetos com patologia obstrutiva das vias urinárias e, dessa forma, selecionar os casos em que há indicação de cirurgia intraútero, por exemplo, nas derivações do trato urinário e nas cistoscopias fetais. Mas também podem ser utilizadas no seguimento dos casos, após a terapia cirúrgica intrauterina, e a sua correlação com o prognóstico fetal.

CONCLUSÃO

7 – Conclusão

O presente estudo permite concluir que:

- 1) As medidas dos volumes renais fetais variam de forma exponencial, ao longo da idade gestacional, de acordo com os valores de referência propostos e;
- 2) As medidas dos índices de vascularização renal fetal, exceto o IF, variam também, de forma exponencial, ao longo da idade gestacional, de acordo com os valores de referência apresentados.

ANEXOS

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

1. NOME DO PACIENTE.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....
BAIRRO:CIDADE:.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....).

2. RESPONSÁVEL

LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Curvas de volume e da vascularização dos rins fetais pela ultrassonografia tridimensional – proposta de valores de referência**

PESQUISADOR: Carlos Tadashi Yoshizaki CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 108224

UNIDADE DO HCFMUSP: Obstetrícia e Ginecologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO () RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

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

As medidas dos volumes e da vascularização dos rins fetais (do bebê no útero) são potencialmente interessantes para predizer a função renal da criança ao nascimento. Essas medidas seriam úteis quando o bebê tem algum problema nos rins (que não é o caso do seu bebê), já identificado dentro do útero, antes de nascer. O problema é que não existem curvas ou dados de valores normais nas crianças dentro do útero (da barriga). Assim, estamos propondo este estudo que tem como objetivo realizar exames de ultrassonografia tridimensional (sem risco para o seu bebê), para medir o volume e a vascularização dos rins de seu bebê. Com isso, pretendemos avaliar vários bebês para poder construir curvas de valores normais de referência.

A ultrassonografia não tem efeitos colaterais, não é invasiva e não tem radiação, não trazendo riscos a mais para seu bebê e nem para você.

Se concordar em participar, serão analisados alguns parâmetros a mais na realização do ultrassom de seguimento de seu bebê (+- 10 minutos a mais de exame à cada vez).

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

É importante lembrar que o ultrassom é um método inócuo, que não apresenta riscos a você ou ao seu bebê. Esse exame será realizado a mais e não pretende interferir no seu acompanhamento pré-natal. Se, por acaso, for identificada qualquer alteração no seu bebê, você será comunicada, assegurando o seu seguimento adequado.

A qualquer momento você pode desistir da realização do ultrassom caso sinta-se desconfortável, sem que isso afete seu seguimento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

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

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

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

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

Pesquisador executante e responsável: Carlos Tadashi Yoshizaki e Rodrigo Ruano. Médico do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HCFMUSP. Telefone de contato: 011 3069-6209. Correspondência: r. Dr. Enéias de Carvalho de Aguiar, 155, 10.o andar. CEP 05409-900 São Paulo - SP.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)



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 18/02/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0066/09**, intitulado: "**CURVAS DE VOLUME E DA VASCULARIZAÇÃO DOS RINS FETAIS PELA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL - PROPOSTA DE VALORES DE REFERÊNCIA**" 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: **Dr. Rodrigo Ruano**

Pesquisador (a) Executante: **Carlos Tadashi Yoshizaki**

CAPPesq, 20 de Fevereiro de 2009

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

REFERÊNCIAS

9 – Referências

1. Grisoni ER, Gauderer MWL, Wolfson RN, Izant RJ. Antenatal ultrasonography: the experience in a high risk perinatal center. *J. Pediatr Surg.* 1986; 21: 358-361.
2. Elder JS. Antenatal hydronephrosis: fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44(5): 1299-321.
3. Moore, KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embriology.* WB Saunders Company; 1988.
4. Yoshizaki CT, Bunduki V, Giron AM. *Medicina Fetal.* 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
5. Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD and Khan KS. Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 900–911.
6. Johnson, MP, Evans, M.I. Advances in prenatal evaluation and patient selection. In: Ehrlich, R.M, Freedman, A. (eds.) *Advances in fetal therapy for obstructive uropathy. Dialogues in Pediatric Urology.* 1996; 19: 2-3.

7. Ruano R, Yoshisaki CT, Salustiano EM, Giron AM, Srougi M, Zugaib M. Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jun;37(6):696-701.
8. Quintero, RA. Advances in diagnostic and treatment technology In: Ehrlich, R.M, Freedman, A. (eds.) Advances in fetal therapy for obstructive uropathy. *Dialogues in Pediatric Urology.* 1996; 19: 4-5.
9. Miguelez J, Bunduki V, Yoshizaki C, Santos Rodrigues Sadek L, Koch V. Fetal obstructive uropathy: is urine sampling useful for prenatal counselling? *Prenat Diagn.* 2006; 26: 81–84.
10. Konje JC, Bell JC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci.* 1996 Aug;91(2):169-75.
11. Bakker J, Olree M, de Lange EE, Beek FJ. In vitro measurement of kidney size: Comparison of ultrasonography and MRI. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24:683– 688.
12. Levental M, Pretorius DH, Sklansky MS, Budorick NE, Nelson TR, Lou K. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal heart: comparison with two-dimensional imaging. *J Ultrasound Med.* 1998;17:341-8.

13. Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wallenburg HC, Wladimiroff JW. Fetal liver volume measurement by threedimensional ultrasonography: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:93-6.
14. Pohls UG, Rempfen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:6-12.
15. Hsieh YY, Chang CC, Lee CC, and Tsai HD. Fetal renal volume assessment by three-dimensional Ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:377-9.
16. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, Ko HC, Chang FM. Predicting fetal growth restriction with renal volume using 3-d ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34:533-7.
17. 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 Oct;26(8):1253-6.
18. Tedesco GD. *Avaliação ultrassonográfica tridimensional do volume do rim fetal pelo método vocal: proposta de uma curva de normalidade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2008.
19. Tedesco GD, Bussamra LC, Araujo Júnior 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.

20. Iura T, Makinoda S, Tomizawa H, Watanabe Y, Waseda T, Inoue H, Neyatani N. Hemodynamics of the renal artery and descending aorta in fetuses with renal disease using color Doppler ultrasound--longitudinal comparison to normal fetuses. *J Perinat Med.* 2005;33(3):226-31.
21. Chaoui R, Kalache KD and Hartung J. Application of three-dimensional power Doppler ultrasound in prenatal diagnosis *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17: 22–29.
22. Heling KS, Chaoui R, Bollmann R. Prenatal diagnosis of an aneurysm of the vein of Galen with three-dimensional color power angiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Apr;15(4):333-6.
23. Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Brunelle F, Dumez Y, Dommergues M. Perinatal three-dimensional color power Doppler ultrasonography of vein of Galen aneurysms. *J Ultrasound Med.* 2003 Dec;22(12):1357-62.
24. Kalache K, Romero R, Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Schoen ML, Treadwell MC, Lee W. Three-dimensional color power imaging of the fetal hepatic circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1401-6.

25. Sciaky-Tamir Y, Cohen SM, Hochner-Celnikier D, Valsky DV, Messing B, Yagel S. Three-dimensional power Doppler (3DPD) ultrasound in the diagnosis and follow-up of fetal vascular anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jan;194(1):274-81.
26. Chaoui R, Kalache KD. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the fetal great vessels. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 May;17(5):455-6.
27. Chaoui R, Schneider MB, Kalache KD. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Dec;22(6):661-3.
28. Hasbun J, Alcalde JL, Sepulveda W. Three-dimensional power Doppler sonography in the prenatal diagnosis of a true knot of the umbilical cord: value and limitations. *J Ultrasound Med.* 2007 Sep;26(9):1215-20.
29. Yang PY, Wu JL, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, Hsieh CT. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein using three-dimensional sonography with Power Doppler. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Mar;46(1):43-6.
30. Hsu CY, Chen CP, Lin CJ. An aberrant renal artery arising from the iliac artery imaged by three-dimensional power Doppler ultrasonography: a sign of fetal horseshoe kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):358-9.

31. 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 Feb;38(2):59-65.
32. Sugitani M, Morokuma S, Hidaka N, Kinoshita Y, Taguchi T, Tsukimori K, Wake N. Three-dimensional power Doppler sonography in the diagnosis of a cystic sacrococcygeal teratoma mimicking a meningomyelocele: A case report. *J Clin Ultrasound*. 2009 Sep;37(7):410-3.
33. Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Revillon Y, Emond S, Dumez Y, Dommergues M. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration using three-dimensional Power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Feb;25(2):128-33.
34. 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 Dec;205(6):572.e1-7.
35. 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*. 2003e Jul;29(7):929-33.

36. Bernardes LS. *Análise da vascularização renal ao Power Doppler tridimensional em fetos com dilatação de vias urinárias: correlação com prognóstico renal pós – natal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.
37. Sadler TW. *Langman Embriologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
38. Zalel Y, Lotan D, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The early development of the fetal kidney – an in utero sonographic evaluation between 13 and 22 weeks’ gestation. *Prenat Diagn*. 2002. 22:962-5.
39. Krishnan A, de Souza A, Konijeti R, Baskin LS. The anatomy and embriology of posterior urethral valves. *The J Urol*. 2006. 175:1214-20.
40. Sampaio FJ. Analysis of kidney volume growth during the fetal period in humans. *Urol Res*. 1992;20:271-4.
41. Lawson TL, Foley WD, Berland LL, Clarck KE. Ultrasonic evaluation of fetal kidneys: analysis of normal size and frequency of visualization as related to stage of pregnancy. *Radiology*. 1981;138:153-6.
42. Mahony BS. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders; 1994.

43. Bartrum Jr RJ, Smith EH, D'Orsi J, Dantonio J. Evaluation of renal transplants with ultrasound. *JCU* 1974;2:281-5.
44. Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinont C, van Regemorter N. Measurement of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology*. 1982;144:159-62.
45. Gloor JM, Breckle RJ, Gehrking WC, Rosenquist RG, Mulholland TA, Bergstralh EJ, et al Fetal renal growth evaluated by prenatal ultrasound examination. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:124-9.
46. Bakker J, Olree M, Kaatee R, de Lange EE, Moons KG, Beutler JJ, Beek FJ. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):623-8.
47. King DL, King Jr DL, Shao MY. Evaluation of in vitro measurement accuracy of a three-dimensional ultrasound scanner. *J Ultrasound Med*. 1991;10:77-82.
48. Gilja OH, Thune N, Matre K, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. In vitro evaluation of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of abdominal organs. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(2):157-65.

49. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995 Dec;14(12):881-6.
50. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. In vivo three-dimensional sonographic measurement of organ volume: validation in the urinary bladder. *J Ultrasound Med.* 1996 Sep;15(9):627-32.
51. Pang BSF, Kot BCW, Ying M. Three-dimensional ultrasound volumetric measurements: is the largest number of image planes necessary for outlining the region-of-interest? *Ultrasound Med Biol.* 2006;32:1193-1202.
52. Gilja OH, Smievoll AI, Thune N, Matre K, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. In vivo comparison of 3D ultrasonography and magnetic resonance imaging in volume estimation of human kidneys. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(1):25-32.
53. Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan;11(1):13-6.
54. Bahmaie A, Hughes SW, Clark T, Milner A, Saunders J, Tilling K, Maxwell DJ. Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Aug;16(2):154-8.

55. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Volumetric assessment of normal fetal lungs using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003a;29:935-42.
56. Araujo Júnior E, Nardoza LM, Pires CR, Filho HA, Moron AF. Comparison of the two-dimensional and multiplanar methods and establishment of a new constant for the measurement of fetal lung volume. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan;21(1):81-8.
57. Gerards FA, Twisk JW, Fetter WP, Wijnaendts LC, van Vugt JM. Predicting pulmonary hypoplasia with 2- or 3-dimensional ultrasonography in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):140.e1-6.
58. Vergani P, Andreani M, Greco M, Farina G, Fedeli T, Cuttin S. Two- or three-dimensional ultrasonography: which is the best predictor of pulmonary hypoplasia? *Prenat Diagn.* 2010 Sep;30(9):834-8.
59. Gerards FA, Engels MA, Twisk JW, van Vugt JM. Normal fetal lung volume measured with three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Feb;27(2):134-44.
60. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Apr;129(4):607-13.

61. Gerards FA, Twisk JW, Bakker M, Barkhof F, van Vugt JM. Fetal lung volume: three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):533-6.
62. Kuno A, Hayashi Y, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-gestational-age fetus. *J Ultrasound Med.* 2002 Apr;21(4):361-6.
63. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. The assessment of normal fetal liver volume by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003b;29:1123-9.
64. Dos Santos Rizzi MC, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Diniz AL, Rolo LC, Moron AF. Nomogram of fetal liver volume by three-dimensional ultrasonography at 27 to 38 weeks of pregnancy using a new multiplanar technique. *Am J Perinatol.* 2010 Sep;27(8):641-8.
65. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26:981-8.
66. Hata T, Kuno A, Dai SY, Inubashiri E, Hanaoka U, Kanenishi K et al. Threedimensional sonographic volume measurement of the fetal spleen. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33:600-5.

67. Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, Dommergues M. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther.* 2004a Jan-Feb;19(1):87-91.
68. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, Benachi A, Aubry MC, Thalabard JC, Brunelle F, Dumez Y, Dommergues M. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenit aldiaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2004b Mar;23(3):353-8.
69. Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Dec;26(7):725-30.
70. Barreto EQ, Milani HJ, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LM, Moron AF. Reliability and validity of in vitro volume calculations by 3-dimensional ultrasonography using the multiplanar, virtual organ computer-aided analysis (VOCAL), and extended imaging VOCAL methods. *J Ultrasound Med.* 2010 May;29(5):767-74.
71. Duin LK, Willekes C, Vossen M, Beckers M, Offermans J, Nijhuis JG. Reproducibility of fetal renal pelvis volume measurement using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jun;31(6):657-61.

72. Ruano R, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dommergues M, Dumez Y, Benachi A. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med.* 2006 Jun;25(6):701-9.
73. Jani JC, Cannie M, Peralta CF, Deprest JA, Nicolaides KH, Dymarkowski S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. *Radiology.* 2007 Aug;244(2):575-82.
74. Ruano R, Benachi A, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dumez Y, Dommergues M. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2004c May;111(5):423-9.
75. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Three-dimensional sonographic measurement of contralateral lung volume in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound.* 2008a Jun;36(5):273-8.
76. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Ipsilateral lung volumes assessed by three-dimensional ultrasonography in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2008b;24(4):389-94.

77. Ruano R, Aubry MC, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *Am J Roentgenol*. 2008c May;190(5):1216-9.
78. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Benachi A. Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Dec;35(6):1031-41.
79. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaidis KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Feb;27(2):128-33.
80. Werneck Britto IS, de Silva Bussamra LC, Araujo Júnior E, Tedesco GD, Nardoza LM, Moron AF, Aoki T. Reference range of fetal lung volume by 3D-ultrasonography using the rotational method (VOCAL). *J Perinat Med*. 2009;37(2):161-7.
81. Araujo Júnior E, Nardoza LM, Rodrigues Pires C, Filho HA, Moron AF. Comparison of two- and three-dimensional ultrasonography in lung volume measurement of normal fetuses. *J Perinat Med*. 2007;35(5):415-21.

82. Britto IS, de Silva Bussamra LC, Araujo Júnior E, Tedesco GD, Nardoza LM, Moron AF, Aoki T. Fetal lung volume: comparison by 2D- and 3D-sonography in normal fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Sep;280(3):363-8.
83. Araujo Júnior E, De Oliveira PS, Nardoza LM, Simioni C, Rolo LC, Goldman SM, Szejnfeld J, Moron AF. Fetal lung volume in fetuses with urinary tract malformations: comparison by 2D/3D-sonography and magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Jan;23(1):60-8.
84. Roelfsema NM, Hop WCJ, Boito SME, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonographic measurement of normal fetal brain volume during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:275-80.
85. Benavides-Serralde A, Hernández-Andrade E, Fernández-Delgado J, Plasencia W, Scheier M, Crispi F, Figueras F, Nicolaides KH, Gratacós E. Three-dimensional sonographic calculation of the volume of intracranial structures in growth-restricted and appropriate-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):530-7.
86. Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Pires CR, Nardoza LM, Moron AF, Mattar R. Validation of fetal cerebellar volume by three-dimensional ultrasonography in Brazilian population. *Arch Gynecol Obstet*. 2007a;275:5-11.

87. Araujo Júnior E, Pires CR, Nardoza LM, Filho HA, Moron AF. Correlation of the fetal cerebellar volume with other fetal growth indices by three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Aug;20(8):581-7.
88. Rutten MJ, Pistorius LR, Mulder EJ, Stoutenbeek P, de Vries LS, Visser GH. Fetal cerebellar volume and symmetry on 3-d ultrasound: volume measurement with multiplanar and vocal techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Aug;35(8):1284-9.
89. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional Power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Aug;14(2):139-43.
90. Dubiel M, Hammid A, Breborowicz A, Pietryga M, Sladkevicius P, Olofsson PA, Breborowicz GH, Gudmundsson S. Flow index evaluation of 3-D volume flow images: an in vivo and in vitro study. *Ultrasound Med Biol.* 2006 May;32(5):665-71.
91. 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 Sep;32(4):540-50.

92. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, Evain-Brion D, Tsatsaris V. Correlation between uteroplacental three-dimensional Power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Nov;36(5):635-40.
93. Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chang FM, Chen HY. Assessment of normal fetal liver blood flow using quantitative three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003c Jul;29(7):943-9.
94. Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chen CL, Chang FM. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the assessment of the fetal brain blood flow in normal gestation. *Ultrasound Med Biol.* 2003d Sep;29(9):1273-9.
95. Nardoza LM, Araújo Júnior E, Simioni C, Torloni MR, Moron AF. Evolution of 3-D power Doppler indices of fetal brain in normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Apr;35(4):545-9.
96. Bartha JL, Moya EM, Hervías-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Sep;29(9):1609-18.
97. Moron AF, Milani HJF, Barreto EQS, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LMM. Análise da reprodutibilidade do Doppler de amplitude

tridimensional na avaliação da circulação do cérebro fetal. *Radiol Bras.* 2010;43(6):369–374.

98. Milani HJ, de Sá Barreto EQ, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LM, Moron AF. Assessment of cerebral circulation in normal fetuses by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Eur J Radiol.* 2011 Feb 5 [Epub ahead of print].
99. 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 Dec;195(6):1720-8.
100. Carvalho MHB, Francisco RPV, Brizot ML, Rolnik DL. *Zugaib Obstetrícia.* 2^a ed. Barueri: Manole; 2012.
101. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
102. Altman DG and Bland JM. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician.* 1983;32(3): 307-317.
103. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments.* New York: Wiley; 1986.

104. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.
105. Peixoto-Filho FM, As RA, Lopes LM, Velarde LG, Marchiori E, Ville Y. Three-dimensional ultrasound fetal urinary bladder volume measurement: reliability of rotational (VOCAL) technique using different steps of rotation. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Oct;276(4): 345-9.
106. Suwanrath C, Suntharasaj T, Sirapatanapipat H, Geater A. Three-dimensional ultrasonographic bladder volume measurement: reliability of the Virtual Organ Computer-Aided Analysis technique using different rotation steps. *J Ultrasound Med*. 2009 Jul;28(7):847-54.
107. Merritt CRB. *Diagnostic Ultrasound*. 3^a ed. St. Louis Missouri: Mosby; 2005.