



NELSILENE MOTA CARVALHO TAVARES

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA CONDICIONAIS DE
PARÂMETROS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS MATERNOFETAIS**

***CONDITIONAL REFERENCE INTERVALS OF
MATERNO-FETAL DOPPLER PARAMETERS***

**CAMPINAS
2012**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

NELSILENE MOTA CARVALHO TAVARES

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA CONDICIONAIS DE
PARÂMETROS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS MATERNOFETAIS**

ORIENTADOR: Prof. Dr. RICARDO BARINI
COORIENTADOR: Prof. Dr. CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA

***CONDITIONAL REFERENCE INTERVALS OF
MATERNO-FETAL DOPPLER PARAMETERS***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Tocoginecologia da Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde Materna e Perinatal.

Master's dissertation submitted to the Programme of Obstetrics and Gynecology of the College of Medical Sciences of the University of Campinas (Unicamp) to obtain the degree of Master in Health Sciences in the Perinatal Health.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNA NELSILENE MOTA CARVALHO TAVARES
E ORIENTADA PELO PROF. DR. RICARDO BARINI
E COORIENTADA PELO Prof. Dr. CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA**

Assinatura do Orientador

Campinas, 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T197i Tavares, Nelsilene Mota Carvalho, 1971 -
Intervalos de referência condicionais de parâmetros
dopplervelocimétricos materno-fetais / Nelsilene Mota
Carvalho Tavares. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Ricardo Barini.
Coorientador: Cleisson Fábio Andrioli Peralta.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Valores de referência (Medicina). 2. Estudos
longitudinais. 3. Ultrassonografia pré-natal. I. Barini,
Ricardo. II. Peralta, Cleisson Fábio Andrioli. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Conditional reference intervals of materno-fetal Doppler parameters.

Palavras-chave em inglês:

Reference values (Medicine)
Longitudinal studies
Ultrasonography, prenatal

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Ricardo Barini [Orientador]
João Luiz de Carvalho Pinto e Silva
Edward Araújo Júnior

Data da defesa: 02 – 08 – 2012

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTECC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: NELSILENE MOTA CARVALHO TAVARES

Orientador: Prof. Dr. RICARDO BARINI

Co-Orientador: Prof. Dr. CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA

Membros:

1.

2.

3.

Ricardo Barini
Edvaldo Franco Júnior

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 02/08/2012

201220740

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais queridos, Antônio e Maria,
por toda a dedicação e ensinamentos de vida.
Por meio de seus exemplos de amor, educação, caráter,
trabalho e perseverança, tornaram-me uma pessoa de bem.*

*Ao meu esposo, Joaquim,
pelo amor, companheirismo, paciência e incentivo ímpar
para que eu sempre lute pelos meus sonhos.
E com seu exemplo,
ensinou-me a ser uma pessoa mais forte e confiante.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus, força esplêndida em minha vida, sempre me fortalecendo e guiando-me, iluminando-me com Sua sabedoria, ensinando-me que adversidades do caminho são aprendizados que nos tornam mais fortes e melhores.

Aos Professores Dr. Ricardo Barini e Dr. Cleisson Fábio Andrioli Peralta pela oportunidade, credibilidade e por toda a atenção dispensada no decorrer da elaboração deste trabalho. Sem vocês, não teria aprendido tanto e concluído esta etapa.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de Mestrado.

Ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM- UNICAMP) e à coordenação do curso pela oportunidade da realização deste Mestrado.

Ao Professor Dr. Emílio Marussi, chefe do serviço de ecografia, pelo imenso apoio e ajuda no decorrer desta empreitada.

A Dra. Cristina Faro, assistente do serviço de ecografia, pelos ensinamentos, amizade e apoio, principalmente, nos momentos mais difíceis.

À Vanda de Oliveira, bibliotecária, pelo seu profissionalismo, sempre me assistindo e colaborando em minhas pesquisas bibliográficas.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	viii
Summary	x
1. Introdução	12
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
3. Publicação.....	20
4. Conclusões.....	44
5. Referências Bibliográficas.....	45
6. Anexos	52
6.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	52
6.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACM – Artéria Cerebral Média

AU – Artéria Umbilical

AUT – Artéria Uterina

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúded Mulher

DV – Ducto Venoso

IG – Idade Gestacional

IP – Índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

PE – Pré-Eclâmpsia

RCF – Restrição de Crescimento Fetal

S/D – Relação Sístole pela Diástole

SF – Sofrimento Fetal

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivos: Determinar intervalos de referência condicionais (longitudinais) para os valores de índices de pulsatilidade (IP) nos fluxos da artéria umbilical (AU), cerebral média (ACM), ducto venoso (DV) e IP médio das artérias uterinas (AUT), por meio da avaliação de gestantes de baixo risco de uma amostra da população brasileira. **Métodos:** Estudo observacional descritivo longitudinal realizado de fevereiro de 2010 a maio de 2012, no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (CAISM-UNICAMP). Exames ultrassonográficos quinzenais foram realizados para obtenção dos IP das AU, AUT, ACM e IP venoso do DV em gestantes de baixo risco da 18^a a 40^a semana de gravidez. **Análise estatística:** Modelos lineares mistos foram usados para elaboração de intervalos de referência longitudinais (percentis 5, 50 e 95) dos IP dos vasos mencionados. Variáveis maternas e perinatais foram descritas com o uso de medianas e limites (variáveis contínuas), frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas). Os IP das porções placentária e abdominal do cordão umbilical foram comparados por meio do teste T para amostras independentes. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos. **Resultados:** Duzentas e

três gestantes de baixo risco foram incluídas no estudo. Cento e sessenta e quatro gestantes concluíram o estudo, sendo realizados 1242 exames ultrassonográficos, com mediana de oito exames por paciente (limites de 4 a 12). Houve redução significativa dos IP de todos os vasos estudados com a idade gestacional (IG). As equações obtidas para predição das medianas foram: $IP-AU = 1,5602786 - (0,020623 \times IG)$; Logaritmo do $IP-ACM = 0,8149111 - (0,004168 \times IG) - [0,002543 \times (IG - 28,7756)^2]$; Logaritmo do $IP-DV = 0,26691 - (0,015414 \times IG)$; $IP-AUt = 1,2362403 - (0,014392 \times IG)$. Houve diferença significativa entre os IP-AU obtidos nas extremidades placentária e abdominal fetal ($p < 0,001$). **Conclusões:** Foram estabelecidos intervalos de referência condicionais (longitudinais) dos principais parâmetros dopplervelocimétricos gestacionais em uma amostra da população brasileira. Estes podem ser mais adequados para o acompanhamento das modificações hemodinâmicas materno-fetais em gestações normais ou não, a partir de uma validação.

Palavras-chave: Dopplervelocimetria materno-fetal, intervalos de referência, estudo longitudinal, ultrassonografia obstétrica.

Summary

Purpose: To determine longitudinal reference intervals of pulsatility index (PI) of the umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA), uterine arteries (UTA) and ductus venosus (DV) in low risk pregnancies of the a Brazilian cohort.

Methods: Longitudinal observational study performed from February 2010 to May 2012. Obstetric scans were performed fortnightly for the measurements of the PI of the UA, UTA, MCA, DV in low-risk pregnant women between 18-40 weeks of gestation. **Statistical analysis:** Linear mixed models were used for the elaboration of longitudinal reference intervals (5th, 50th and 95th centiles) of these measurements. Maternal and perinatal variables were described using median and range (continuous variables), absolute and relative frequencies (categorical variables). The PI obtained at the placental and abdominal portions of the umbilical artery were compared using independent samples T test. P values of less than 0,05 were considered statistically significant. Results: Two hundred and three low-risk pregnancies were included in the study. One hundred sixty four pregnant women completed the study and underwent 1242 scans. There was a significant decrease in the PI values of all studied vessels with gestational age (GA). The equations obtained for the prediction of the

medians were as follows: PI-AU = $1,5602786 - (0,020623 \times GA)$; Logarithm of the PI-MCA = $0,8149111 - (0,004168 \times GA) - [0,002543 \times (GA - 28,7756)^2]$; Logarithm of the PI-DV = $-0,26691 - (0,015414 \times GA)$; PI-UtA = $1,2362403 - (0,014392 \times GA)$. There was a significant difference between the PI-UA obtained at the abdominal and placental ends of the umbilical cord ($p < 0,001$).

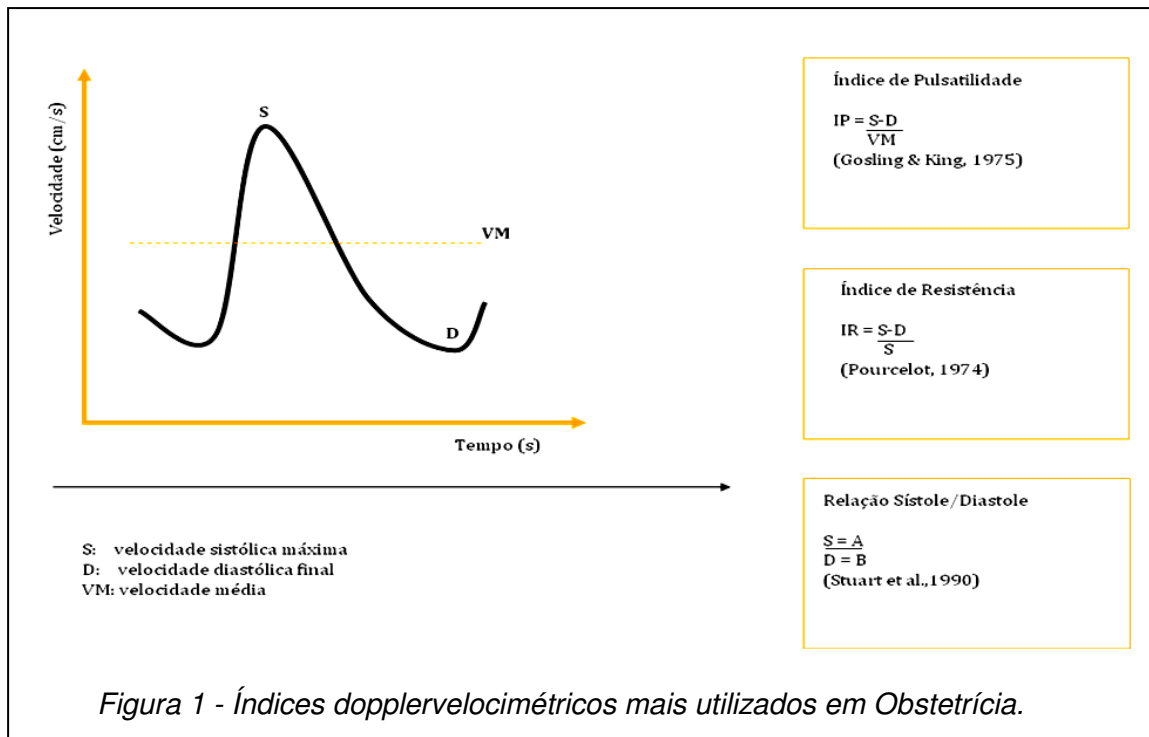
Conclusions: Longitudinal reference intervals for the main gestational Doppler parameters were obtained from a Brazilian cohort. These intervals could be more adequate for the follow-up of materno-fetal haemodynamic modifications in normal and abnormal pregnancies, which still requires further validation.

Keywords: Feto-maternal Doppler, reference intervals, longitudinal study, obstetric ultrasound.

1. Introdução

O efeito Doppler é um conceito em física que significa a mudança de frequência de uma onda, quando emitida ou refletida por um objeto em movimento em relação a um observador. O nome atribuído ao fenômeno homenageia o físico austríaco Johann Christian Andréas Doppler, que o descreveu pela primeira vez em 1842(1).

A função Doppler do equipamento de ultrassonografia utiliza mudanças de frequência do ultrassom para estimar velocidades do sangue no interior dos vasos. Desta forma, diferentes velocidades relacionadas a fases distintas em um mesmo ciclo cardíaco podem ser obtidas e utilizadas para o cálculo de índices. Estes são parâmetros hemodinâmicos obtidos em locais específicos do leito vascular. Os mais utilizados em Obstetrícia têm sido (Figura 1) (2-5):



- Índice de pulsatilidade (IP) – descrito por Gosling et al. em 1975, definido como a relação entre a velocidade sistólica máxima menos a velocidade diastólica final pela velocidade média ($IP = S-D/VM$).
- Índice de resistência (IR) – descrito por Pourcelot em 1974, definido como a relação entre a velocidade sistólica máxima menos a velocidade diastólica final pela velocidade sistólica máxima ($IR = S-D/S$).
- Relação sístole por diástole – descrita por Stuart et al., em 1990, definida como a divisão da velocidade sistólica máxima pela velocidade diastólica final (S/D).

Os índices dopplervelocimétricos avaliam o comportamento do fluxo sanguíneo no decorrer do ciclo cardíaco. O IP e o IR avaliam diretamente a

impedância, definida como a relação entre a pressão de entrada e a velocidade de fluxo em um local específico no leito vascular (2-5).

A importância do uso do Doppler em Obstetrícia começou a aumentar na década de 70. Por esta época, foi observada a associação entre valores anormais dos índices dopplervelocimétricos nas artérias umbilicais (AU) e a restrição de crescimento fetal (RCF), o sofrimento fetal (SF) e o aumento no número de internações do neonato em unidades de terapia intensiva (6). Desde então, a dopplervelocimetria tem sido muito estudada para avaliação das circulações fetal, fetoplacentária e uteroplacentária. Por ser método não invasivo, tornou-se indispensável na investigação do bem-estar fetal e das respostas hemodinâmicas do concepto frente a situações que colocam em risco sua adequada nutrição e oxigenação (7-12).

Para avaliação da circulação fetal (hemodinâmica fetal), os principais vasos estudados são a ACM e o DV (13-17).

O fluxo de sangue na ACM, em gestações normais, é anterógrado e contínuo durante todo o ciclo cardíaco. Os valores de IP obtidos neste vaso são considerados normais quando acima do percentil 5 de intervalos de referência (18-20). Na hipoxemia fetal (baixa tensão de oxigênio no sangue), ocorre redução no tônus vascular da ACM e conseqüente queda nos valores de IP. Além disso, a medida da velocidade do sangue no interior da ACM tem sido utilizada para a suspeição de anemia fetal, tendo em vista que, nesta situação,

há redução da viscosidade do sangue, que passa a fluir mais rapidamente no interior do vaso (21-23).

O DV é um vaso que liga o seio portal (comunicação da porção intra-hepática da veia umbilical com o ramo portal esquerdo) à veia cava inferior, imediatamente antes de sua conexão com o átrio direito. Este vaso direciona parte do sangue oxigenado que retorna da placenta para as câmaras cardíacas esquerdas, através do forame oval, assegurando adequado aporte de oxigênio para o miocárdio e cérebro. Sua avaliação é imprescindível em gestações de alto risco, principalmente quando a dopplervelocimetria das AU demonstra ausência de fluxo (diástole zero) ou fluxo reverso (diástole reversa) durante a diástole cardíaca. Nestes casos, alterações no padrão de fluxo no ducto venoso têm relação com falência miocárdica e acidemia fetal (24,25). O fluxo de sangue no DV é considerado normal quando seu IP está abaixo do percentil 95 de intervalos de referência (26,27).

A avaliação do padrão de fluxo no DV também tem importância no primeiro trimestre da gestação (entre 11 e 14 semanas de gravidez), ao contribuir com o cálculo de risco para anomalias cromossômicas. Além disso, alterações do fluxo no DV neste período relacionam-se ao aumento de risco para cardiopatias congênitas (28,29).

A circulação fetoplacentária pode ser estudada por meio da dopplervelocimetria nas AU. Em gestações normais, o fluxo de sangue do feto para a placenta aumenta gradativamente com IG, o que é acompanhado por

progressiva queda nos valores de IP e IR medidos nestes vasos. No segundo e terceiro trimestres da gestação, o fluxo sanguíneo nas AU é contínuo e anterógrado durante todo o ciclo cardíaco. São considerados normais IP e IR abaixo do percentil 95 de intervalos de referência (30-34).

A dopplervelocimetria das AU pode ser considerada uma avaliação indireta da função placentária. Quando os IP dessas artérias encontram-se abaixo do 95º percentil dos intervalos de referência, sabe-se que pelo menos 70% das vilosidades placentárias estão funcionando adequadamente. Quando os IP encontram-se acima deste limite, há comprometimento da função de 30% a 50% das vilosidades. Quando ocorre a diástole zero ou reversa, mais de 50% e mais de 70% das vilosidades placentárias encontram-se alteradas, respectivamente (35-37). Assim sendo, a dopplervelocimetria das AU tem papel relevante na avaliação do bem-estar fetal, contribuindo para a redução da mortalidade perinatal, principalmente em casos de restrição de crescimento fetal (38-40).

A avaliação da circulação uteroplacentária é realizada por intermédio da dopplervelocimetria das AUT. Estas apresentam baixo fluxo diastólico e alta resistência no primeiro trimestre da gestação. À medida que a invasão trofoblástica ocorre, há gradativa queda na resistência ao fluxo no interior desses vasos. Dessa forma, principalmente após a 20ª semana de gravidez, o padrão de fluxo nas AUT passa a ser de baixa resistência, refletindo adequado processo de implantação da placenta e, portanto, apropriado aporte de sangue ao território uteroplacentário (41).

O papel da dopplervelocimetria das AUT tem sido muito estudado para o rastreamento da pré-eclâmpsia (PE) e de RCF. Sabe-se que 77,2% das gestantes que desenvolvem PE precoce (antes de 34 semanas), 43,8% das que apresentam RCF precoce e 82,3% daquelas que apresentam ambas as complicações têm IP médio das AUT acima de 1,5 na metade da gestação (entre 20 e 24 semanas) (42). Também tem sido demonstrado que IP acima do percentil 95 nestes vasos relacionam-se a maior incidência destas adversidades (43-45).

a interpretação de cada um dos parâmetros dopplervelocimétricos mencionados acima (AUT, AU, ACM e DV) tem sido feita rotineiramente com base em intervalos de referência transversais, todos construídos em outros países (18,19):

Cabe aqui um breve comentário sobre intervalos de referência, termo mais correto a ser aplicado para as chamadas curvas de normalidade. Intervalos de referência para quaisquer medidas podem ser elaborados por meio de estudos transversais ou longitudinais. Os intervalos de referência transversais são obtidos de avaliações únicas dos participantes do estudo, sendo muito apropriados para investigação do estado de um indivíduo em determinado momento. No entanto, os intervalos de referência longitudinais (ou condicionais) são obtidos por avaliações sequenciais dos sujeitos da pesquisa. Desta forma, ao se calcular um valor em um determinado momento do processo evolutivo, cada valor de um mesmo indivíduo é levado em conta de forma condicional, para o cálculo dos respectivos valores subsequentes. Têm, portanto, a finalidade de demonstrar

padrões de modificações ao longo do tempo, isto é, como se comportam determinadas medidas ao longo do tempo em indivíduos normais (46-48).

Na gestação, a vantagem potencial do uso de intervalos de referência longitudinais dos parâmetros dopplervelocimétricos seria a melhor interpretação das alterações hemodinâmicas materno-fetais em situações de alto risco. Estas sabidamente apresentam caráter evolutivo e provavelmente se beneficiariam de avaliações seriadas (13,31).

No Brasil, não se dispõe dos intervalos de referência longitudinais dos parâmetros dopplervelocimétricos mais utilizados na atualidade para avaliação das circulações fetal, fetoplacentária e uteroplacentária (30,49,50). Portanto, pode ser questionado se o seguimento das gestantes com comprometimento do bem-estar fetal neste país está sendo realizado da forma mais adequada possível.

Intervalos de referência longitudinais produzidos em outros países (16,20,31) poderiam ser usados como base para seguimento das gestantes brasileiras. No entanto, não se sabe se diferenças étnicas interferem nos valores dos parâmetros dopplervelocimétricos mencionados.

O objetivo deste estudo foi determinar intervalos de referência condicionais (longitudinais) dos parâmetros dopplervelocimétricos mais usados na gestação, com uma amostra da população brasileira.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Determinar intervalos de referência condicionais de parâmetros dopplervelocimétricos materno-fetais por meio da avaliação longitudinal de gestantes de baixo risco, entre a 18^a e 40^a semanas de gravidez, atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM-UNICAMP).

2.2. Objetivos específicos

Determinar intervalos de referência condicionais (longitudinais) para os valores de índices de pulsatilidade dos fluxos nos seguintes vasos:

- Artéria umbilical.
- Artéria cerebral média.
- Ducto venoso.
- Artérias uterinas.

3. Publicação

Artigo submetido à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

Dr. Cleisson Fabio Peralta,

Recebemos o artigo "Intervalos de referência condicionais de parâmetros dopplervelocimétricos materno-fetais", protocolado sob nº 4439. O mesmo encontra-se em análise.

Atenciosamente,

*Rosane Apda Cunha Casula
Secretária Executiva da RBGO
(16) 3602-2803*

Intervalos de referência condicionais de parâmetros dopplervelocimétricos materno-fetais

Conditional reference intervals of materno-fetal Doppler parameters

Nelsilene Mota Carvalho Tavares¹

Sabrina Giroto Ferreira¹

João Renato Bennini²

Emílio Francisco Marussi³

Ricardo Barini⁴

Cleisson Fábio Andrioli Peralta⁵

Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, S.P Brasil

¹Aluna do Programa de Pós-graduação, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do CAISM-UNICAMP.

²Médico Assistente, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do CAISM-UNICAMP.

³Professor Doutor, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do CAISM-UNICAMP.

⁴Professor Livre Docente, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do CAISM-UNICAMP.

⁵Médico Assistente Doutor, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do CAISM-UNICAMP.

Correspondência:

Cleisson Fábio Andrioli Peralta

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – CAISM - UNICAMP

Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz

Distrito de Barão Geraldo

13083-970 - Campinas, S.P., Brasil

Fone: (19) 35219188 / Fax: (19) 35219331

E-mail: cfaperalta@gmail.com

Resumo

Objetivo: Determinar intervalos de referência longitudinais para os valores de índices de pulsatilidade (IP) dos fluxos nas artérias umbilicais (AU), cerebral média (ACM) e uterinas (AUT) e IP venoso do fluxo no ducto venoso (DV), por meio da avaliação de gestantes de baixo risco de uma amostra da população brasileira. Métodos: Estudo observacional longitudinal realizado de fevereiro de 2010 a maio de 2012, no Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (CAISM-UNICAMP). Exames ultrassonográficos quinzenais foram realizados para obtenção dos IP das AU, AUT, ACM e IP venoso do DV em gestantes de baixo risco da 18^a- 40^a semanas de gravidez. Modelos lineares mistos foram usados para elaboração de intervalos de referência longitudinais (percentis 5, 50 e 95) dos IP dos vasos mencionados. Os IP das porções placentária e abdominal do cordão umbilical foram comparados por meio do teste T para amostras independentes. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos. Resultados: Duzentas e três pacientes de baixo risco foram incluídas no estudo. Cento e sessenta e quatro gestantes concluíram o estudo, sendo realizados 1242 exames ultrassonográficos. Houve redução significativa dos IP de todos os vasos estudados com a idade gestacional (IG). As equações obtidas para predição das medianas foram: IP-AU = $1,5602786 - (0,020623 \times IG)$; Logaritmo do IP-ACM = $0,8149111 - (0,004168 \times IG) - [0,002543 \times (IG - 28,7756)^2]$; Logaritmo do IP-DV = $-0,26691 - (0,015414 \times IG)$; IP-AUT = $1,2362403 - (0,014392 \times IG)$. Houve diferença significativa entre os IP-AU obtidos nas extremidades placentária e

abdominal fetal ($p < 0,001$). Conclusões: Foram estabelecidos intervalos de referência longitudinais dos parâmetros dopplervelocimétricos gestacionais mais importantes em uma amostra da população brasileira. Estes podem ser mais adequados para o acompanhamento das modificações hemodinâmicas materno-fetais em gestações normais ou não, a partir de uma validação.

Palavras-chave: Dopplervelocimetria materno-fetal, intervalos de referência, estudo longitudinal, ultrassonografia obstétrica, vitalidade fetal.

Abstract

Purpose: To determine longitudinal reference intervals of pulsatility index (PI) of the umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA), uterine arteries (UTA) and ductus venosus (DV)) in low risk pregnancies of the a Brazilian cohort.

Methods: Longitudinal observational study performed from February 2010 to May 2012. Obstetric scans were performed fortnightly for the measurements of the PI of the UA, MCA, DV and UTA. DV in low-risk pregnant women between 18-40 weeks of gestation. Statistical analysis: Linear mixed models were used for the elaboration of longitudinal reference intervals (5th, 50th and 95th centiles) of these measurements. The PI obtained at the placental and abdominal portions of the umbilical artery were compared using independent samples T test. P values of less than 0,05 were considered statistically significant. Results: Two hundred and three low-risk pregnancies were included in the study. One hundred sixty four pregnant women completed the study and underwent 1242 scans. There

was a significant decrease in the PI values of all studied vessels with gestational age (GA). The equations obtained for the prediction of the medians were as follows: PI-AU = $1,5602786 - (0,020623 \times GA)$; Logarithm of the PI-MCA = $0,8149111 - (0,004168 \times GA) - [0,002543 \times (GA - 28,7756)^2]$; Logarithm of the PI-DV = $- 0,26691 - (0,015414 \times GA)$; PI-UTA = $1,2362403 - (0,014392 \times GA)$. There was a significant difference between the PI-UA obtained at the abdominal and placental ends of the umbilical cord ($p < 0,001$). Conclusions: Longitudinal reference intervals for the main gestational Doppler parameters were obtained from a Brazilian cohort. These intervals could be more adequate for the follow-up of materno-fetal haemodynamic modifications in normal and abnormal pregnancies, which still requires further validation.

Keywords: Feto-maternal Doppler, reference intervals, longitudinal study, obstetric ultrasound, fetal well being.

Intervalos de referência condicionais de parâmetros dopplervelocimétricos materno-fetais

Conditional reference intervals of materno-fetal Doppler parameters

Introdução

A dopplervelocimetria tem sido uma das principais ferramentas na avaliação do bem-estar fetal, principalmente por meio da obtenção dos índices de pulsatilidade (IP) dos fluxos nas artérias uterinas (AUT), umbilicais (AU), cerebrais médias (ACM) e no ducto venoso (DV). Estes permitem respectiva avaliação das condições hemodinâmicas nos territórios vasculares uteroplacentário (AUT) e fetoplacentário (AU, ACM e DV).¹⁻⁶

A interpretação de cada um desses parâmetros tem sido feita rotineiramente com base em intervalos de referência transversais, que podem não refletir de forma adequada as adaptações maternas e/ou fetais ao longo da gravidez.⁷⁻⁹

Potencial vantagem do uso de intervalos de referência longitudinais desses parâmetros dopplervelocimétricos seria uma melhor interpretação das alterações hemodinâmicas materno-fetais em situações de alto risco. Estas sabidamente apresentam caráter evolutivo e necessitam de avaliações seriadas.¹⁰⁻¹² Além disso, não sabemos se diferenças étnicas podem interferir nesses intervalos, indisponíveis com dados provenientes de nossa população.

O objetivo deste estudo foi determinar intervalos de referência condicionais (longitudinais) dos principais parâmetros dopplervelocimétricos usados na gestação, com uma amostra da população brasileira.

Métodos

Este foi um estudo observacional descritivo longitudinal realizado no Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), de fevereiro de 2010 a maio de 2012. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) aprovou o projeto e todas as pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As gestantes foram selecionadas entre aquelas encaminhadas do pré-natal do CAISM para ultrassonografia Obstétrica. Os seguintes critérios foram respeitados para inclusão no estudo: 1) gestação única; 2) idade gestacional (IG) entre 18 e 24 semanas, definida com base na data da última menstruação (quando conhecida) ou na medida do comprimento céfalo-caudal embrião/feto no primeiro trimestre da gravidez, interpretado em intervalos de referência publicados por Robinson & Fleming¹³; 3) anatomia fetal normal; 4) ausência de alterações placentárias, como: placenta prévia, circunvalada, com suspeita de acretismo ou de qualquer tipo de tumor; 5) ausência de alterações no cordão umbilical, como: número alterado de vasos, nós, tumores ou inserção velamentosa na placenta; 6) ausência de doenças maternas; 7) gestantes não usuárias de drogas lícitas ou ilícitas.

Foram utilizados os seguintes critérios para exclusão de pacientes do estudo: 1) qualquer anormalidade estrutural ou cromossômica, detectada no período neonatal e que não foi diagnosticada durante a gestação. 2) óbito fetal ou neonatal sem causa determinada; 3) impossibilidade de obtenção dos dados do parto e do recém-nascido; 4) Apgar de 5º minuto menor que 7.

Foram utilizados os seguintes critérios para descontinuidade: 1) doença materna diagnosticada durante o seguimento; 2) qualquer anormalidade estrutural ou cromossômica fetal; alteração de placenta ou de cordão (mencionada nos critérios de inclusão) detectada durante o seguimento ultrassonográfico; 3) desenvolvimento de restrição de crescimento fetal associado a oligoâmnio e alterações dopplervelocimétricas nas AU; 4) Manifestação da paciente em retirar-se do estudo por qualquer motivo; 5) falta em mais de dois exames ultrassonográficos consecutivos.

Para o cálculo da IG, quando a discrepância entre as estimativas obtidas com o uso da data da última menstruação e da medida do comprimento céfalo-caudal do embrião/feto no primeiro trimestre foi maior do que 8%, o primeiro método foi descartado. Se a diferença obtida fosse menor ou igual a 8%, a data da última menstruação era considerada.¹³

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por três operadores (NMCT, SGF e JRB, com 12, cinco e seis anos de experiência em ultrassonografia Obstétrica, respectivamente), por via abdominal, com a gestante em decúbito dorsal elevado (em torno de 30°), com equipamento Medison Accuvix V10, equipado com transdutor C2 – 6 (Medison, South Korea). Cada paciente foi agendada para exames quinzenais após a inclusão no estudo e foi informada de que duas faltas consecutivas implicariam em sua retirada do estudo, sem que seu acompanhamento pré-natal na instituição fosse prejudicado. Em cada exame ultrassonográfico foram avaliados: anatomia fetal, quantidade de líquido amniótico, características e posição da placenta, biometria fetal básica (diâmetro

biparietal, circunferência craniana, circunferência abdominal, comprimento do fêmur) e dopplervelocimetria (AU, AUT, ACM e DV).

A biometria fetal foi realizada de acordo com método universalmente difundido e a estimativa de peso foi obtida com o uso da fórmula proposta por Hadlock et al. ($\text{Log}_{10} \text{EFW} = 1.3598 + 0.051 \times \text{AC} + 0.1844 \times \text{FL} - 0.0037 \times \text{AC} \times \text{BPD}$).¹⁴

Para avaliação dopplervelocimétrica de todos os vasos investigados neste estudo, foram respeitados alguns princípios gerais: 1) inicialmente, a identificação do vaso foi realizada com o uso do Doppler colorido, para que a janela do Doppler pulsátil pudesse ser adequadamente posicionada; 2) o ângulo de insonação (entre a direção do vaso e a do feixe do Doppler pulsátil) foi mantido abaixo de 20°; 3) a amostra volume (janela do Doppler pulsátil) foi ajustada entre 1,5 e 3mm, na dependência do tamanho do vaso insonado; 4) o filtro de parede foi mantido o mais baixo possível na dependência do vaso avaliado (<50Hz para o DV e <100Hz para os demais); 5) pelo menos cinco ondas de velocidades de fluxo (ondas do Doppler pulsátil) uniformes foram obtidas para o cálculo do IP (velocidade máxima – velocidade mínima / velocidade média); 5) O índice térmico foi mantido abaixo de 1,5, de acordo com as orientações da Sociedade Internacional de Doppler Perinatal.^{11,15}

As avaliações da AU, da ACM e do DV foram realizadas durante completo repouso fetal (incluindo ausência de movimentos respiratórios). A dopplervelocimetria da AU foi efetuada em dois locais diferentes do cordão (o mais próximo possível do abdome fetal e o mais próximo possível da placenta). Na avaliação da ACM e do DV, a amostra volume foi posicionada no terço proximal do vaso (ACM - próximo ao círculo arterial do cérebro; DV - próximo ao

seio portal). Para a dopplervelocimetria das AUT, a janela do Doppler pulsátil foi posicionada até 2 cm abaixo ou acima do cruzamento deste vaso com os ilíacos externos. A média dos IP obtidos nas duas AUT foi usada para análise.

As variáveis maternas e perinatais avaliadas neste estudo foram: idade materna por ocasião da inclusão no estudo, paridade, tipo de parto, IG no momento do parto, peso do recém-nascido e Apgar no 5º minuto. Os dados perinatais foram colhidos dos prontuários médicos das pacientes.

Análise estatística

As variáveis maternas e perinatais foram descritas com o uso de medianas e limites (variáveis contínuas), frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas).

Modelos lineares mistos foram usados para elaboração de intervalos de referência condicionais (longitudinais) dos valores de IP da AU (porções abdominal e placentária), da ACM, do DV e de IP médio das AUT. Em cada modelo, o valor absoluto do IP ou seu logaritmo foram usados como variáveis dependentes e a IG e o número do exame (efeito randômico) foram usados como variáveis preditoras.¹⁶ Para cada variável dependente, modelos de até segunda ordem foram testados, sendo o melhor escolhido com base na comprovação da normalidade dos resíduos gerados (usados testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilks para este fim).^{16,17} Os percentis 5, 50 e 95 dos valores condicionais de IP de fluxo de cada vaso foram estabelecidos.

O poder do estudo foi estimado da seguinte forma: Antecipando que um estudo transversal necessita de um certo número de pacientes (Nt), Royston et

al ¹⁸ calculam que o número correspondente em um estudo longitudinal (NI)

para o mesmo propósito seja de: $NI = \frac{Nt}{2,3}$.

Aproximadamente 15 observações em cada semana gestacional são necessárias para calcular percentís confiáveis. Um período de observação envolvendo 23 semanas corresponderia a $Nt = 345$ e $NI = 152$. Uma taxa de insucesso estimada em 20%, eleva o número necessário de participantes que ingressam no estudo para 190.¹⁸

Os valores de IP obtidos nas duas porções do cordão umbilical foram divididos pelo IP esperado (percentil 50) para a IG (calculado por meio do modelo de predição de valores condicionais de IP na porção placentária) para que pudessem ser expressos em múltiplos da mediana e assim comparados por meio do teste T para amostras independentes.¹⁸⁻²⁰

A análise estatística foi realizada com os programas SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA), Excel para Windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) e JMP 9 (SAS Institute, USA). Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas quando os valores de p obtidos foram menores do que 0,05.

Resultados

Duzentas e três gestantes foram convidadas a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Dentre elas, 39 (19,2%) foram descontinuadas pois faltaram em mais de duas avaliações consecutivas (31/39 = 79,5%), desenvolveram pré-eclâmpsia (4/39 = 10,3%) ou apresentaram

restrição de crescimento fetal com alterações dopplervelocimétricas na AU e oligoâmnio (4/39 = 10,3%).

Nas demais 164 pacientes que completaram o estudo, 1242 exames ultrassonográficos foram realizados (mediana de oito exames por paciente: 4 – 12). As medianas das IG nos momentos de inclusão no estudo e do último exame antes do nascimento foram 20,1 semanas (18,0 – 24,4) e 37,3 semanas (29,0 – 40,7) respectivamente. As idades materna e gestacional por ocasião do parto tiveram medianas de 25 anos (13 – 46) e 39,3 semanas (35,3 – 41,9), respectivamente. Cento e cinco pacientes (105/164 = 64%) tiveram parto por via vaginal e 59 (59/164 = 36%) por operação cesariana. Setenta e seis pacientes (76/164 = 46%) eram primigestas. As medianas de peso ao nascimento e de Apgar no quinto minuto foram 3180 g (1460 – 4220) e 10 (7 - 10).

Os intervalos de referência longitudinais de IP da AU (obtidos nas porções abdominal e placentária do cordão), da ACM, do DV e de IP médio das AUT encontram-se representados nas figuras 1 a 4 e na tabela 2, sendo suas respectivas fórmulas expostas nas figuras mencionadas (percentil 50) e na tabela 1 (percentis 5 e 95). Houve redução significativa nos valores de todos esses parâmetros com o avançar da IG.

Os IP obtidos nas duas porções do cordão umbilical (placentária e abdominal), expressos em múltiplos da mediana (calculada com o modelo de predição de valores condicionais de IP na porção placentária) foram significativamente diferentes ($p < 0,001$).

Discussão

Neste estudo, foram estabelecidos intervalos de referência longitudinais para os valores de IP dos fluxos na AU, na ACM, no DV e de IP médio dos fluxos nas AUT, a partir da avaliação longitudinal de uma amostra da população brasileira. Foi também demonstrada diferença significativa entre os valores de IP da AU obtidos nas extremidades do cordão.

Um dos principais motivos para a realização deste estudo foi a falta de intervalos de referência longitudinais locais para os parâmetros mencionados. Não é possível saber se diferenças étnicas influenciam nos parâmetros dopplervelocimétricos durante a gravidez, como o fazem na biometria fetal. Seria portanto adequado que padrões em amostras da nossa população fossem estabelecidos. Outro motivo importante é o fato de que as condições que cursam com alterações dopplervelocimétricas na gestação têm caráter evolutivo e demandam avaliações sequenciais das pacientes. Sabe-se que, para interpretação de modificações de quaisquer parâmetros ao longo do tempo, idealmente, intervalos de referência longitudinais devem ser usados. Estes intervalos, diferentes daqueles construídos por meio de estudos transversais, traduzem padrões de modificações ao longo do tempo, e não o estado de um indivíduo em ocasião única. Apesar disso, a interpretação dos parâmetros dopplervelocimétricos obstétricos é frequentemente realizada com base em intervalos de referências transversais, que podem não refletir da forma mais precisa as adaptações maternas e/ou fetais ao longo da gravidez.^{7,8,21}

Apesar de não ter sido objetivo deste trabalho a comparação dos intervalos de referência aqui gerados com outros disponíveis na literatura,

algumas observações e exemplos a respeito devem ser mencionadas. Comparando os intervalos de referência de IP da AU do presente estudo com aqueles obtidos por Acharia et al.²⁰ (também estudo longitudinal), observa-se semelhança entre os valores das medianas, mas intervalos entre os percentis 5 e 95 maiores no segundo estudo. Esta observação foi comum aos valores de IP da AU obtidos tanto na porção próxima a placenta como na porção próxima ao abdome fetal. De forma semelhante, ao compararmos os intervalos de referência de IP do DV obtidos no presente estudo com os intervalos longitudinais construídos por Kessler et al.²², também foi observada semelhança entre as medianas, mas discrepância na amplitude entre os percentis 5 e 95, maiores no último trabalho. Essas discrepâncias podem ser parcialmente justificadas pelo número de aferições realizadas em cada estudo. Nos trabalhos de Acharia et al.²⁰ e de Kessler et al.²², aproximadamente 500 medidas em cada vaso foram realizadas. Em nosso trabalho, 1242 exames foram efetuados, o que seguramente contribui para o estreitamento do espaço entre os percentis. Além disso, como mencionado anteriormente, não é possível saber se diferenças populacionais podem ter contribuído para estes achados.

Quando nossos dados (IP da AU e da ACM) são confrontados com intervalos de referência transversais classicamente utilizados na prática obstétrica, como os de Arduini & Rizzo⁷, as diferenças em relação aos percentis 5 e 95 ficam ainda maiores (intervalos mais amplos nos estudos transversais).

Um aspecto positivo do presente estudo, portanto, é o número de avaliações realizado em cada paciente, o que não foi observado em outros trabalhos com a mesma finalidade na literatura. Questão que ainda tem que ser

respondida é se estes diferentes intervalos de referência têm desempenhos e impactos distintos na detecção e no seguimento dos casos com comprometimento hemodinâmico materno e/ou fetal.

Referências

- [1] Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
- [2] Kalache KD, Duckelmann AM. Doppler in Obstetrics: Beyond the Umbilical Artery. *Clin Obstet and Gynecol.* 2012;55(1):288-295.
- [3] Kaponis A, Harada T, Makrydimas G, Kiyama T, Arata K, Adonakis G et al. The importance of venous Doppler velocimetry for evaluation of intrauterine growth restriction. *J Ultrasound Med.* 2011;30(4):529-45.
- [4] Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S et al. Computerized heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6.
- [5] Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1379-87.
- [6] Papageorghiou AT, Yu CK, Cícero S, Bower S, Nicolaidis KH. Second - trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.

- [7] Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
- [8] Amim JJ, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Netto H, Montenegro CAB. Dopplervelocimetria da artéria umbilical : valores normais para a relação A/B, índice de resistência e índice de pulsatilidade. *J Bras Ginec* 1990;100:337- 49.
- [9] Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Y. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;11:42-50.
- [10] Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Relation between utero-placental and fetoplacental circulations: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol.* 2010;89:1270-5.
- [11] Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen KR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:937-4.
- [12] Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Wanapirak C, Tongsong T. Normal reference ranges of ductus venosus Doppler indices in the period from 14 to 40 weeks' gestation. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73(1):32-7.
- [13] Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynecol.* 1975;82:702-10.

- [14] Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Oark SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head abdomen measurements. *Radiology*. 1984;150:535-40.
- [15] Barnett SB. Conclusions and recommendations on thermal and non-thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(1):1-16.
- [16] Fieuws S, Verbeke G, Molenberghs G. Random-effects models for multivariate repeated measures. *Stat Methods Med Res*. 2007;16(5):387-97.
- [17] Yong IT. Proof without prejudice: use the Kormogorov-Smirnov test for the analysis of histograms from flow systems and others source. *J Histochem Cytochem* 1977; 25(7):935-41.
- [18] Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11:30-38.
- [19] Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:287–96.
- [20] Acharya G, Wilsgaard T, Bernstsen GKR, Maltau JM, Kiresud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:162-9.

- [21] Kurmanavicius J, Florio L, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Muller R et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation . *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10:112-20.
- [22] Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 28:890-98.

Tabela 1 – Fórmulas obtidas para cálculos dos percentis condicionais (longitudinais) 5 e 95 dos índices de pulsatilidade das artérias umbilical e cerebral média, do ducto venoso e do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas

Vaso	N	Percentil	Equação
Artéria umbilical (placenta)	164	5	$IP = 1,5021678 - (0,022539 \times IG)$
		95	$IP = 1,6183893 - (0,018706 \times IG)$
Artéria umbilical (abdome)	164	5	$IP = 1,6863976 - (0,027471 \times IG)$
		95	$IP = 1,8565756 - (0,021894 \times IG)$
Artéria cerebral média	164	5	$\text{Logn IP} = 0,7424818 - (0,006598 \times IG) - [0,00292 \times (IG - 28,7756)^2]$
		95	$\text{Logn IP} = 0,8873405 - (0,001737 \times IG) - [0,002165 \times (IG - 28,7756)^2]$
Ducto venoso	119	5	$\text{Logn IPV} = - 0,365597 - (0,018702 \times IG)$
		95	$\text{Logn IPV} = - 0,168223 - (0,012129 \times IG)$
Artérias uterinas	160	5	$IP = 1,1623672 - (0,016838 \times IG)$
		95	$IP = 1,3101135 - (0,011946 \times IG)$

N = Número de pacientes para os quais a avaliação do vaso foi possível em pelo menos quatro avaliações

IG = Idade gestacional

IPV = Índice de pulsatilidade venoso

IP = Índice de pulsatilidade

Logn = Logaritmo natural

Tabela 2 – Percentis condicionais 5, 50 e 95 dos índices de pulsatilidade das artérias umbilical e cerebral média, do ducto venoso e do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas

IG	Umbilical placenta			Umbilical abdome			Cerebral média			Ducto venoso			Uterinas		
	5	50	95	5	50	95	5	50	95	5	50	95	5	50	95
18,0	1,10	1,19	1,28	1,19	1,33	1,46	1,33	1,56	1,83	0,50	0,58	0,68	0,86	0,98	1,10
19,0	1,07	1,17	1,26	1,16	1,30	1,44	1,40	1,64	1,91	0,49	0,57	0,67	0,84	0,96	1,08
20,0	1,05	1,15	1,24	1,14	1,28	1,42	1,47	1,71	1,99	0,48	0,56	0,66	0,83	0,95	1,07
21,0	1,03	1,13	1,23	1,11	1,25	1,40	1,53	1,77	2,05	0,47	0,55	0,66	0,81	0,93	1,06
22,0	1,01	1,11	1,21	1,08	1,23	1,37	1,59	1,83	2,12	0,46	0,55	0,65	0,79	0,92	1,05
23,0	0,98	1,09	1,19	1,05	1,20	1,35	1,64	1,89	2,17	0,45	0,54	0,64	0,78	0,91	1,04
24,0	0,96	1,07	1,17	1,03	1,18	1,33	1,68	1,93	2,22	0,44	0,53	0,63	0,76	0,89	1,02
25,0	0,94	1,04	1,15	1,00	1,15	1,31	1,71	1,96	2,25	0,43	0,52	0,62	0,74	0,88	1,01
26,0	0,92	1,02	1,13	0,97	1,13	1,29	1,73	1,99	2,28	0,43	0,51	0,62	0,72	0,86	1,00
27,0	0,89	1,00	1,11	0,94	1,11	1,27	1,74	2,00	2,30	0,42	0,51	0,61	0,71	0,85	0,99
28,0	0,87	0,98	1,09	0,92	1,08	1,24	1,74	2,01	2,31	0,41	0,50	0,60	0,69	0,83	0,98
29,0	0,85	0,96	1,08	0,89	1,06	1,22	1,73	2,00	2,31	0,40	0,49	0,59	0,67	0,82	0,96
30,0	0,83	0,94	1,06	0,86	1,03	1,20	1,72	1,99	2,30	0,40	0,48	0,59	0,66	0,80	0,95
31,0	0,80	0,92	1,04	0,83	1,01	1,18	1,69	1,96	2,28	0,39	0,47	0,58	0,64	0,79	0,94
32,0	0,78	0,90	1,02	0,81	0,98	1,16	1,65	1,93	2,25	0,38	0,47	0,57	0,62	0,78	0,93
33,0	0,76	0,88	1,00	0,78	0,96	1,13	1,60	1,88	2,21	0,37	0,46	0,57	0,61	0,76	0,92
34,0	0,74	0,86	0,98	0,75	0,93	1,11	1,55	1,83	2,16	0,37	0,45	0,56	0,59	0,75	0,90
35,0	0,71	0,84	0,96	0,72	0,91	1,09	1,49	1,77	2,10	0,36	0,45	0,55	0,57	0,73	0,89
36,0	0,69	0,82	0,94	0,70	0,88	1,07	1,42	1,70	2,04	0,35	0,44	0,55	0,56	0,72	0,88
37,0	0,67	0,80	0,93	0,67	0,86	1,05	1,35	1,63	1,97	0,35	0,43	0,54	0,54	0,70	0,87
38,0	0,65	0,78	0,91	0,64	0,83	1,02	1,28	1,55	1,89	0,34	0,43	0,53	0,52	0,69	0,86
39,0	0,62	0,76	0,89	0,62	0,81	1,00	1,20	1,47	1,81	0,33	0,42	0,53	0,51	0,67	0,84
40,0	0,60	0,74	0,87	0,59	0,78	0,98	1,12	1,39	1,72	0,33	0,41	0,52	0,49	0,66	0,83

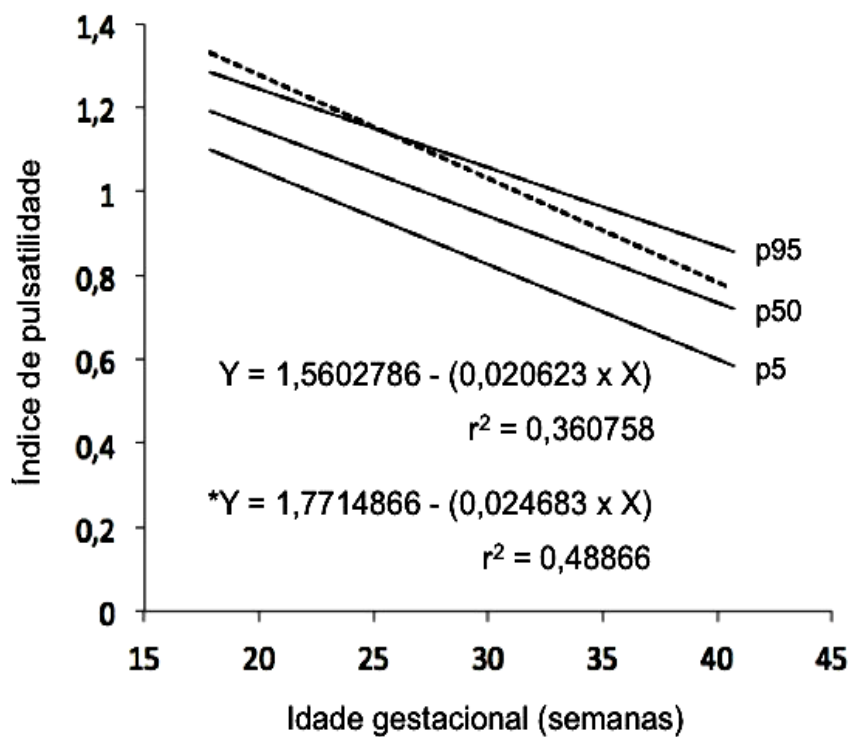


Figura 1 – Intervalos de referência longitudinais dos índices de pulsatilidade da AU próximo à placenta, da 18^a a 40^a semanas, com a respectiva fórmula para cálculo das medianas. A linha pontilhada representa as medianas dos intervalos de referência dos índices de pulsatilidade da AU próximo ao abdome fetal e sua fórmula é antecipada por um *.

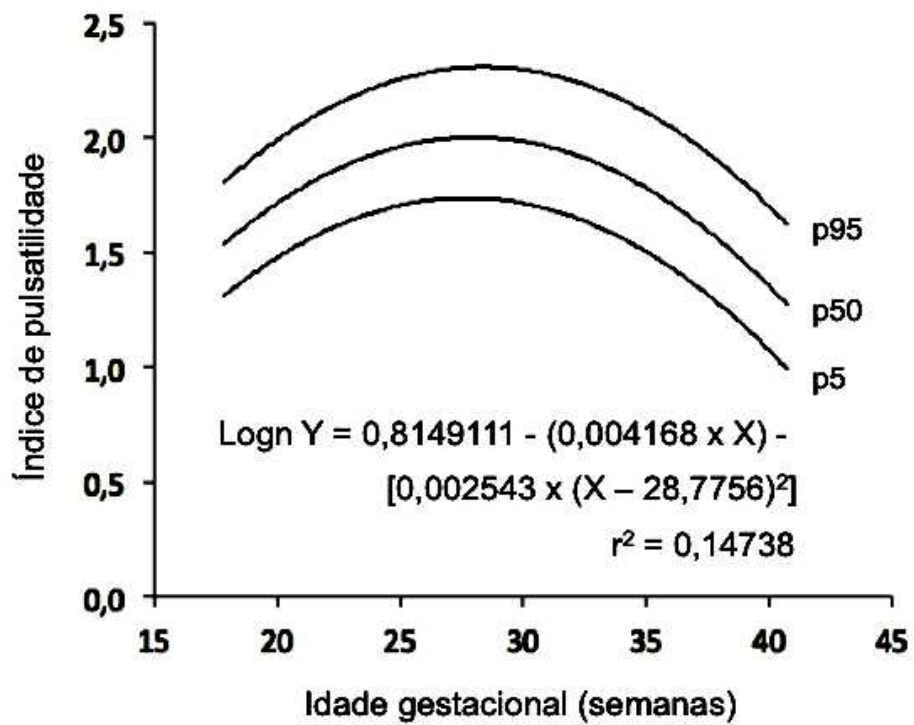


Figura 2 – Intervalos de referência longitudinais dos índices de pulsatilidade da artéria cerebral média, da 18ª a 40ª semanas, com a respectiva fórmula para cálculo das medianas.

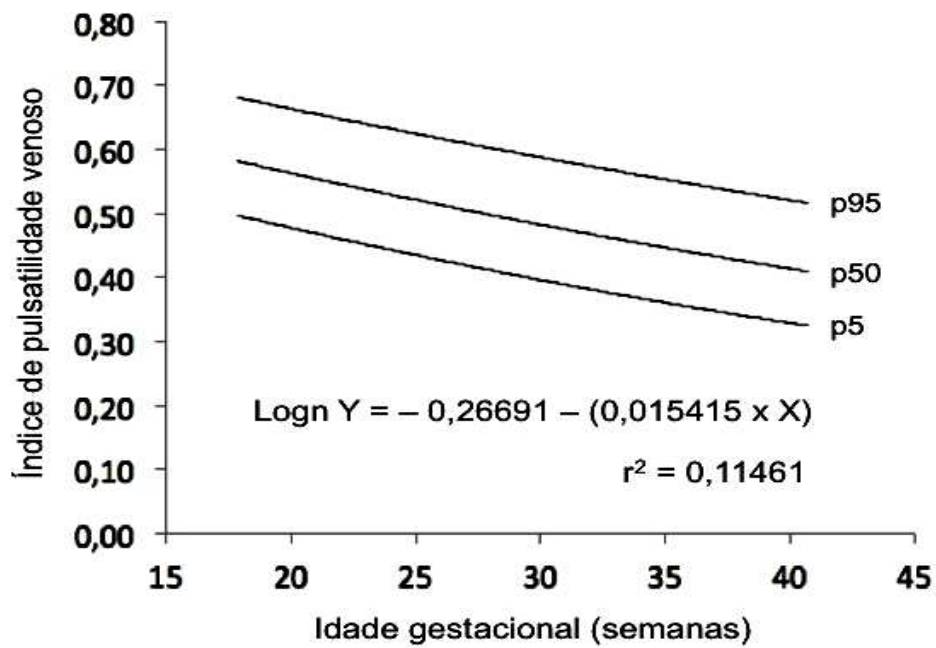


Figura 3 – Intervalos de referência longitudinais dos índices de pulsatilidade do ducto venoso, da 18ª a 40ª semanas, com a respectiva fórmula para cálculo das medianas.

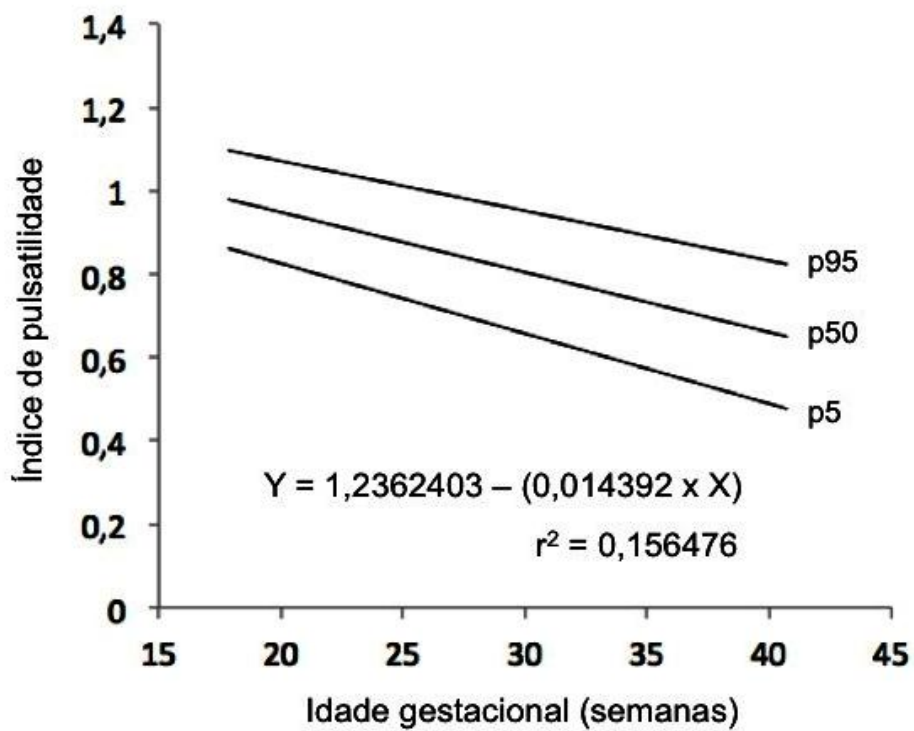


Figura 4 – Intervalos de referência longitudinais dos índices de pulsatilidade médios das artérias uterinas, da 18ª a 40ª semanas, com a respectiva fórmula para cálculo das medianas

4. Conclusões

Foram obtidos intervalos de referência condicionais (longitudinais) para os índices de pulsatilidade nos fluxos da artéria umbilical, artéria cerebral média, ducto venoso e artérias uterinas por meio da avaliação de uma amostra da população brasileira. Houve redução significativa dos índices obtidos em todos os vasos com o aumento da idade gestacional.

5. Referências Bibliográficas

1. Merrit CR. Doppler US: the basics. Radiographics. 1991;11(1):109-19.
2. Gill RW. Doppler ultrasound: Physical aspects. Semin Perinatol. 1987;11(4):292-9.
3. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery - I. Indices derived from the maximum velocity waveform. Ultrasound Med Biol. 1986;12(11):835-44.
4. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery - II. Indices derived from the mean velocity and first waveforms. . Ultrasound Med Biol. 1986;12(11):845-54.
5. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87(9):780-5.
6. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: A new method. Br Med J. 1977;2(6100):1450-1.
7. Marsoosi V, Bahadori F, Esfahani F, Ghasemi-Rad M. The role of Doppler indices in predicting intra ventricular hemorrhage and perinatal mortality in fetal growth restriction. Med Ultrason. 2012;14(2):125-32.

8. Kalache KD, Duckelmann AM. Doppler in Obstetrics: Beyond the Umbilical Artery. *Clin Obstet and Gynecol.* 2012;55(1):288-95.
9. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
10. Sciscione AC, Hayles EJ. Uterine Artery Doppler flow studies in Obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):121-6.
11. Alfirovic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1379-87.
12. Barnett SB. Conclusions and recommendations on thermal and non-thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(1):1-16.
13. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
14. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:295–302.
15. Nakagawa K, Tachibana D, Nobeyama H, Fukui M, Sumi T, Koyama M et al. Reference ranges for time-related analysis of ductus venosus flow velocity waveforms in singleton pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012;1:1-7.
16. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28:890-8.

17. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Wanapirak C, Tongsong T. Normal reference ranges of ductus venosus Doppler indices in the period from 14 to 40 weeks' gestation. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73(1):32-7.
18. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
19. Tarzamini MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Y. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;12:8-50.
20. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:287-96.
21. Sau A, El-Matary A, Newton L, Wickramarachchi DC. Management of red cell alloimmunized pregnancies using conventional methods compared with that of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):475-8.
22. Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol.* 2011;38(1):83-102.
23. Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, Gougeul-Tesnière V, Cortey A, Soulié JC et al. Use the peak systolic velocity of the middle cerebral artery in the management of fetal anemia due to fetomaternal erythrocyte alloimmunization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37(2):163-9.

24. Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CG, Barbosa MM et al. Ductus venosus Doppler velocimetry to predict acidemia at birth in pregnancies with placental insufficiency. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(4):221-7.
25. Hung JH, Fu CY, Hung J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict academic growth-restricted neonates. *J Ultrasound Med.* 2006;25(8):957-62.
26. Marcolin AC, Berezowski AT, Crott GC, Gonçalves CV, Duarte G. Longitudinal reference values for ductus venosus Doppler in low-risk pregnancies. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(3):392-6.
27. Kaponis A, Harada T, Makrydimas G, Kiyama T, Arata K, Adonakis G et al. The importance of venous Doppler velocimetry for evaluation of intrauterine growth restriction. *J Ultrasound Med.* 2011;30(4):529-45.
28. Karadzov-Orlic N, Egic A, Milovanovic Z, Marinkovic M, Damnjanovic-Pazin B, Lukic R et al. Improved diagnostic accuracy by using secondary ultrasound markers in the first-trimester screening for trisomies 21,18 and 13 and Turner syndrome. *Prenat Diagn.* 2012;9:1-6.
29. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29:127-34.
30. Amim Jr J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Netto H, Montenegro CAB. Dopplervelocimetria da artéria umbilical: valores normais para a relação A/B, índice de resistência e índice de pulsatilidade. *J Bras Ginecol.* 1990;100:337-49.
31. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen KR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):937-44.

32. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen KR, Maltau JM, Kiserud T. Doppler –derived umbilical artery absolute velocities and their relationship to fetoplacental volume blood flow: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:444-53.
33. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen KR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:162-9.
34. Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Relation between utero-placental and fetoplacental circulations: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol.* 2010;89:1270-5.
35. Trundiger BJ, Stevens D, Connely A, Hales JR, Alexander G, Bradley L et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1443-8.
36. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):1055-60.
37. Kingdom JCP, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:271-86.
38. Marsál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2009;23(6):857-70.
39. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S et al. Computerized heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6.

40. Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M. Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal Doppler indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82(1):47-52.
41. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trofoblast Invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69:1-7.
42. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:310-13.
43. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One – stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):559-64.
44. Papageorghiou AT, Yu CK, Cíceros S, Bower S, Nicolaides KH. Second - trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.
45. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu CK, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:138-46.
46. Royston P, Wright EM. How to construct normal ranges for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:30-38.
47. Fieuws S, Verbeke G, Molenberghs G. Random-effects models for multivariate repeated measures. *Stat Methods Med Res.* 2007;16(5):387-97.

48. Yong IT. Proof without prejudice: use the Kormogorov-Smirnov test for the analysis of histograms from flow systems and others source. *J Histochem Cytochem* 1977;25(7):935-41.
49. Costa AG, Mauad Filho F, Spara P, Gadelha EB, Santana Netto PV. Evolution of Doppler índices and velocities of the middle cerebral artery in fetuses of normal pregnant women. *RBGO*. 2003;25(6):437-42.
50. Costa AG, Mauad Filho F, Spara P, Gadelha EB, Santana Netto PV. Fetal hemodynamics evaluated by Doppler velocimetry in the second half of pregnancy. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(8):1023-30.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 26/11/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 964/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0750.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE PARÂMETROS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS FETAIS, FETOPLACENTÁRIOS E UTEROPLACENTÁRIOS DE 18 A 41 SEMANAS DE GRAVIDEZ - ESTUDO LONGITUDINAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Nelsilene Mota Carvalho Tavares

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/10/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/11/11 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS

Determinar intervalos de referência de parâmetros dopplervelocimétricos das circulações fetal, fetoplacentária e uteroplacentária, por meio da avaliação longitudinal de pacientes de baixo risco entre a 18ª a 41ª semanas de gestação atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM-UNICAMP).

III - SUMÁRIO

A dopplervelocimetria em obstetrícia contribui de forma relevante para o acompanhamento da vitalidade fetal. Os intervalos de referência de parâmetros dopplervelocimétricos fetais, fetoplacentários e uteroplacentários mais usados em nosso país foram construídos em estudos transversais há mais de 20 anos. Como a avaliação da vitalidade fetal exige avaliações sucessivas, o presente estudo será realizado longitudinalmente. **Objetivos:** Determinar intervalos de referência longitudinais de parâmetros hemodinâmicos fetais, fetoplacentário e uteroplacentário. **Material e métodos:** Serão avaliadas 190 pacientes de baixo risco, entre 18 a 41 semanas. As medidas dos índices dopplervelocimétricos serão realizadas a cada duas semanas. **Análise estatística:** modelos multinível serão usados para a construção de intervalos de referência. Testes de Bland-Altman serão utilizados para avaliação da concordância entre duas medidas realizadas pelo mesmo observador e por observadores diferentes.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).


O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de outubro de 2010.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

6.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Intervalos de referência condicionais de parâmetros dopplervelocimétricos materno-fetais

Pesquisadores responsáveis pelo projeto: Dra Nelsilene M.C.Tavares. Orientador: Dr. Ricardo Barini

Coorientador: Dr. Cleisson Fábio A. Peralta

Nome: _____ RG: _____

Idade: _____ anos. Telefones: _____

Endereço: _____ Nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Eu, _____ fui convidada para participar de uma pesquisa que realizará ultrassom no meu bebê e avaliará o fluxo sanguíneo do bebê a cada duas semanas. Esse exame é chamado ultrassonografia obstétrica com Doppler e permite saber se o bebê está em boas condições de nutrição e crescimento, desta forma, permitindo avaliar seu bem-estar.

Por meio da minha participação nesse estudo, terei o benefício direto do acompanhamento ultrassonográfico do meu bebê no decorrer da minha gestação e também estarei contribuindo para o avanço do conhecimento sobre os valores do fluxo sanguíneo do bebê e de suas variações no decorrer das gestações, ajudando no melhor entendimento das variações que ocorrem com o fluxo do bebê em cada período da gestação.

Para participar desse estudo, fui informada e devo saber:

- 1) Minha participação é voluntária e uma recusa não trará prejuízo no meu atendimento;
- 2) Somente participarão do estudo gestantes normais, com bebês normais e sem vícios. No decorrer da gestação, caso eu apresente alguma alteração ou meu

bebê, terei que sair do estudo, mas posso continuar sendo atendida na rotina normal do pré-natal;

- 3) Para participar, deverei vir a cada duas semanas realizar o exame;
- 4) A pesquisa será feita de forma confidencial, ou seja, as informações sobre minha pessoa não serão identificadas;
- 5) As informações sobre meu exame poderão ser utilizadas em trabalhos científicos;
- 6) A utilização do ultrassom com Doppler não apresenta riscos previsíveis ao meu bebê, descritas na literatura e não causa danos a minha saúde;
- 7) Eu sou livre para desistir da participação no trabalho a qualquer momento, sem isso prejudicar o meu atendimento no hospital;
- 8) Caso queira entrar em contato com a pesquisadora Dr^a Nelsilene M.C. Tavares, posso ligar no número (19) 3521-95-00 nos dias úteis das 08:00 às 17:00 horas;
- 9) Caso tenha alguma dúvida sobre como a pesquisa está sendo realizada, posso entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do telefone (19) 3522-89-36.

Li, entendi e aceito participar deste estudo. Eu recebi uma cópia deste termo.

Assinatura da paciente ou responsável legal

Data: __/__/__.

Assinatura do pesquisador