



CAMILLA OLIVARES FIGUEIRA

**ESTUDO HEMODINÂMICO FETAL: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS
ARTÉRIAS E CORRELAÇÃO DA ARTÉRIA RENAL COM VOLUME
DE LÍQUIDO AMNIÓTICO**

***FETAL HEMODYNAMIC STUDY: EVALUATION OF MAIN
ARTERIES AND CORRELATION OF RENAL ARTERY AND
AMNIOTIC FLUID VOLUME***

**CAMPINAS
2014**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

CAMILLA OLIVARES FIGUEIRA

**ESTUDO HEMODINÂMICO FETAL: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ARTÉRIAS
E CORRELAÇÃO DA ARTÉRIA RENAL COM VOLUME DE LÍQUIDO
AMNIÓTICO**

ORIENTADORA: PROF^ª. DR^ª. FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA
COORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI

***FETAL HEMODYNAMIC STUDY: EVALUATION OF MAIN ARTERIES AND
CORRELATION OF RENAL ARTERY AND AMNIOTIC FLUID VOLUME***

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

Master's Dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology, Graduate Program the School of Medical Sciences, University of Campinas, to obtain the MSc degree in Health Science in the Concentration Area of Maternal and Perinatal Health.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA CAMILLA OLIVARES FIGUEIRA
E ORIENTADA PELA Prof^ª. Dr^ª FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA**

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS
2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F469e Figueira, Camilla Olivares, 1982-
Estudo hemodinâmico fetal : avaliação das principais
artérias e correlação da artéria renal com volume de
líquido amniótico / Camilla Olivares Figueira. --
Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Fernanda Garanhani de Castro Surita.
Coorientador : José Guilherme Cecatti.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ultrassonografia Doppler. 2. Artéria renal. 3.
Líquido amniótico. I. Surita, Fernanda Garanhani de
Castro, 1964-. II. Cecatti, José Guilherme. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Fetal hemodynamic study : evaluation of main arteries and correlation of renal artery and amniotic fluid volume

Palavras-chave em inglês:

Ultrasonography, Doppler

Renal artery

Amniotic fluid

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Fernanda Garanhani de Castro Surita [Orientador]

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

Rodrigo Pauperio Soares de Camargo

Data de defesa: 09-05-2014

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Camilla Olivares Figueira

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Garanhani de Castro Surita

Coorientador: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti

Membros:

1. *Fernanda Surita*
2. *Roddy Augusto*
3. *Roddy Augusto*

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

Data: 09/05/2014

201421523

Dedico este trabalho

Dedico esta dissertação a todos que de alguma forma me incentivaram a concluir o trabalho.

Dedico à minha mãe Yara e minha irmã Karinne, que sempre acreditaram na conclusão do trabalho e nunca deixaram de me apoiar, ainda que, às vezes, o final parecesse tão longe.

Ao meu noivo Renato que pacientemente ouviu muitos desabafos, entendeu meus momentos de angústia e nunca deixou de confiar no meu potencial.

Agradecimentos

À minha orientadora, Fernanda Garanhani de Castro Surita – pela dedicação à pesquisa, ajuda e compreensão em muitos momentos. Por ter sempre acreditado na conclusão do trabalho.

Aos amigos que ajudaram de tantas maneiras para que essa obra fosse concluída.

Ao amigo e professor Marcelo Nomura por nunca me deixar desanimar e sempre seguir em frente.

À Sirlei, que mesmo em meio às mudanças encontrou tempo para analisar tantas variáveis complicadas e esteve sempre disponível para solucionar minhas dúvidas.

À Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM/UNICAMP), pela oportunidade e apoio durante o mestrado.

Às gestantes que participaram do estudo.

Sumário

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	IX
RESUMO	XI
SUMMARY	XIII
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3. SUJEITOS E MÉTODOS	23
3.1. DESENHO DO ESTUDO	23
3.2. TAMANHO AMOSTRAL	23
3.3. VARIÁVEIS	23
3.3.1. <i>Variável independente</i>	23
3.3.2. <i>Variáveis dependentes</i>	24
3.3.3. <i>Variáveis de controle</i>	25
3.4. SELEÇÃO DOS SUJEITOS	26
3.5. PROCEDIMENTOS, TÉCNICAS E EXAMES	28
3.6. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	29
3.7. COLETA DE DADOS.....	29
3.8. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO	29
3.9. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	30
3.10. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	30
4. PUBLICAÇÕES.....	31
4.1. ARTIGO 1	32
4.2. ARTIGO 2	52
5. DISCUSSÃO	72
6. CONCLUSÃO	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
8. ANEXOS	87

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

%	porcentagem
ACM	artéria cerebral média
AFI	Amniotic fluid index
AR	artérias renais
AU	artérias umbilicais
AUT	artérias uterinas
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Conselho Nacional de Saúde - Ética em Pesquisa
DP	desvio padrão
DUM	data da última menstruação
DTG	Departamento de Tocoginecologia
FCF	frequência cardíaca fetal
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g	gramas
Hz	hertz
IG	idade gestacional
ILA	índice de líquido amniótico
IMC	índice de massa corporal
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
IUGR	intrauterine growth restriction
Kg/m ²	kilograma(s) por metro quadrado
LA	líquido amniótico
LES	lúpus eritematoso sistêmico
MCA	middle cerebral artery
mg/dL	miligramas por decilitro
MHz	mega hertz

mm	milímetros
Mmhg	milímetros de mercúrio
n	número de sujeitos
p	nível de significância estatística
PI	pulsatility index
RA	renal artery
RCIU	restrição de crescimento intrauterino
S/D	relação sístole diástole
SV	Systolic velocity
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UA	umbilical artery
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UtA	uterine artery
VD	velocidade diastólica
VS	velocidade sistólica

Resumo

Objetivo: Estudar longitudinalmente os parâmetros Dopplervelocimétricos de artérias fetais e uterinas em mulheres com gestação de baixo risco, construindo intervalos de referência para as artérias uterinas (AUT),umbilical (AU), cerebral média (ACM), e renal (AR), correlacionando esta última com índice de líquido amniótico (ILA). **Métodos:** Estudo de coorte longitudinal descritivo em 63 mulheres com gestação de baixo risco no Hospital Prof. Dr.José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM/UNICAMP. Foram aferidos o índice de pulsatilidade (IP) e a velocidade sistólica (VS) dos vasos estudados em intervalos de 4 semanas até a 36^a semana e após, a cada 2 semanas até o parto para construção do intervalo longitudinal dos parâmetros. Para análise estatística foram calculadas as médias por intervalos de idade gestacional, valores dos percentis 5, 50 e 95 para cada parâmetro estudado e ainda, os índices de correlação intra classe e inter classe para cada artéria estudada. Foi estabelecido um nível de significância de 5% e para os procedimentos de análise foram utilizados os programas Epi.Info e SAS. **Resultados:** Foram construídas curvas de intervalos de referência e estabelecidos os percentis 5, 50 e 95 para IP e VS das artérias uterinas, umbilical, cerebral média e renais ao longo da gestação. A evolução dos parâmetros Dopplervelocimétricos na população estudada foi semelhante ao padrão encontrado na literatura, entretanto foram observadas algumas diferenças nos valores absolutos. O ILA foi aferido e correlacionado ao Doppler da artéria renal, porém não houve associação entre eles. O coeficiente de

correlação intra classe mostrou valores adequados para a maioria dos parâmetros, indicando boa reprodutibilidade. **Conclusões:** Foram estabelecidas curvas de intervalos de referência para a avaliação de VS e IP das principais artérias estudadas durante a gestação em um seguimento longitudinal. Os intervalos de referência mostram a evolução esperada dos parâmetros de uma gestação de baixo risco e são úteis no acompanhamento das gestações de alto risco. As avaliações intra e inter observador indicaram boa reprodutibilidade do método.

Palavras-chave: Doppler, vitalidade fetal, intervalo de referência, líquido amniótico, artéria renal.

Summary

Objective: To study longitudinal Dopplervelocimetry parameters of uterine and fetal arteries in fetus of low risk pregnant women, and to develop reference interval values for uterine (UtA), umbilical (UA), middle cerebral (MCA), and renal arteries (RA) and correlate the latter with amniotic fluid index (AFI). **Methods:** longitudinal cohort study with 63 low risk pregnant women at Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Hospital-CAISM/UNICAMP. Pulsatility index (PI) and systolic velocity (SV) of the arteries studied were measured at a 4 week interval until 36 weeks and then every 2 weeks until birth to construct the longitudinal interval. Mean for intervals of gestational age and percentiles 5, 50 and 95 were calculated for each parameter and Spearman correlation index was used to correlate the AFI with RA parameters. The Intraclass Correlation Coefficients were also calculated to evaluate the intra and inter observer variability for each vessel. A 5% significance level was established and programs Epi.Info and SAS were used for analysis. **Results:** Longitudinal reference intervals were constructed and the 5th, 50th and 95th percentiles for PI and SV of uterines, umbilical, middle cerebral and renal arteries established during pregnancy. AFI was measured and correlated with renal artery Doppler, but we found no association between these two parameters. The Intraclass Correlation Coefficient showed adequate values for the majority of the parameters, indicating good reproducibility. **Conclusions:** We have established a curve of reference intervals for the assessment of SV and PI of the main arteries studied during pregnancy after a longitudinal follow up. Reference intervals show

the expected evolution of low risk pregnancy parameters and are useful in monitoring high risk pregnancies. Intra and inter observer evaluation indicated good reproducibility of the method.

Keywords: Doppler, fetal surveillance, reference interval, amniotic fluid, renal artery.

1. Introdução

O estudo da ultrassonografia em obstetrícia iniciou-se em 1958 com Ian Donald (Kurjak A, 2000) e desde então tornou-se instrumento importante na avaliação e seguimento do bem estar fetal. Inicialmente, sua aplicação consistia no uso do modo B e posteriormente na associação com a Dopplervelocimetria.

O fenômeno Doppler foi descrito em 1842 por Christian Johann Doppler, que descreveu que a cor da luz depende da sua frequência e distância do observador (Doppler, 1842). Em ultrassonografia, consiste na percepção da variação da frequência da onda sonora refletida por um objeto em movimento que se altera dependendo do sentido desse movimento (McNay& Fleming, 1999). Isso possibilitou a avaliação de objetos em movimento, especialmente as hemáceas no interior dos vasos sanguíneos.

A hemodinâmica é o termo que se refere ao estudo das adaptações do organismo para oxigenação adequada dos tecidos (Brezinka, 2001) e passou a ser alvo de inúmeras pesquisas, especialmente as relacionadas a adaptações dos fetos em condições de suprimento sanguíneo anormal (FitzGerald & Drumm, 1977), visando a detecção precoce dessas alterações e melhorando o manejo obstétrico dos casos.

A circulação fetal apresenta um funcionamento singular devido a *shunts* e desvios próprios (Phoon, 2001). A avaliação Dopplervelocimétrica na prática obstétrica iniciou-se em 1977 com o estudo das artérias umbilicais (AU), que são as artérias mais estudadas na circulação fetal devido à facilidade de acesso e boa

reprodutibilidade dos dados (Maulik et al.,1989). Originam-se do cito e sinciotrofoblasto e iniciam sua formação entre a terceira e quarta semanas de gestação. São espiraladas, visando aumentar a superfície de troca, e até 50% mais longas que o cordão umbilical (Brezinka, 2001).

A medida do fluxo das AU pode ser feita em diversos pontos da artéria: alça livre, inserção placentária e inserção abdominal. Para cada um desses locais, há curvas de normalidade criadas e, dependendo do local da medida, o valor obtido pode variar em até 46% (Maulik et al., 1989; Arduini et al., 2011). Alterações no fluxo sanguíneo como constrictões do cordão (por compressão externa ou circular), movimentação fetal e movimentos respiratórios podem alterar ou impossibilitar a adequada medida do Doppler.

Assim, o estudo da hemodinâmica possibilitou adeteccção de condições de suprimento sanguíneo diferente do padrão esperado para o feto (FitzGerald & Drumm, 1977) e tornou-se importante instrumento de avaliação da perfusão dos órgãos ainda em ambiente uterino (Gallarreta et al., 2008) e sua correlação com bem estar, sendo cada vez mais utilizado na vigilância da vitalidade fetal e na programação do momento mais adequado para o parto.

Os benefícios advindos da avaliação Dopplervelocimétrica, associado à melhora nos equipamentos de ultrassom estimularam o estudo do fluxo de outros territórios, entre eles o cerebral. Inicialmente o fluxo cerebral foi demonstrado através das artérias carótidas comum, carótidas internas e cerebrais (van den Wijngaard et al., 1989), porém a artéria cerebral média (ACM) tornou-se a mais utilizada devido à fácil obtenção da sua medida e boa sensibilidade na deteccção de complicações fetais como anemia (Mari et al., 2000). Além da anemia,

cardiopatias e outras situações que levam a hipoxemia, alteram a hemodinâmica do feto e essas alterações se refletem nos índices Dopplervelocimétricos.

Sabe-se que a hipóxia fetal leva a redistribuição do fluxo sanguíneo (*brain sparing effect*) priorizando o fluxo para o cérebro, coração e adrenais. Essas adaptações são caracterizadas pelo aumento na velocidade diástólica (VD) (Al Qahtani, 2011), diminuição no índice de pulsatilidade (IP) na ACM (Mari & Deter 1992; Vyas et al., 1990; Al Qahtani, 2011) e aumento do IP na AU (Arduini & Rizzo, 1991; van den Wijngaard et al., 1989). Alguns estudos sugerem que a relação IP AU/IP ACM seria uma boa preditora de hipóxia por detectar a alteração no suprimento sanguíneo mais precocemente e desfecho perinatal adverso quando comparado aos valores da AU apenas (Arduini & Rizzo, 1992; Arias, 1994; Baschat & Gembruch, 2003).

A aorta fetal também passou a ser alvo de estudos por ser facilmente identificada ao ultrassom. Alguns autores sugeriram que o ponto de insonação para medida do Doppler seria logo acima do diafragma, enquanto outros sugeriram que esse ponto deveria ser abaixo (aorta descendente). Independente do local de insonação, encontraram redução precoce da diástole em resposta ao aumento da resistência placentária. Entretanto, não é uma medida utilizada rotineiramente devido à dificuldade de obtenção da onda livre de artefatos (Brezinka, 2001).

As artérias uterinas (AUT) são responsáveis pelo suprimento sanguíneo uterino e se originam do ramo anterior da artéria íliaca interna, alcançando o istmo uterino pelo ligamento cardinal (Lakhkar & Ahamed, 1999). São facilmente identificadas ao color Doppler na junção cérvico corporal, na altura do cruzamento

dos vasos ilíacos. Durante a gestação normal, a circulação passa de um fluxo de alta resistência e baixa velocidade para um fluxo de alta velocidade e baixa resistência a partir da 5ª semana, decorrente da invasão trofoblástica. A avaliação do suprimento uterino pode ser realizada através do IP, índice de resistência (IR) e relação sístole diástole (S/D) (Bower et al., 1998). Passaram a ser largamente utilizadas na predição de risco materno de patologias gestacionais como a pré eclâmpsia (FitzGerald & Drumm, 1977), restrição de crescimento intra uterino (RCIU), descolamento de placenta e desfecho perinatal adverso (Al Qahtani, 2011), sendo o risco maior naquelas mulheres que apresentam IP médio aumentado (Demers et al., 2013).

Inicialmente sua medida era feita no 2º trimestre, possibilitando seguimento mais frequente das mulheres consideradas de alto risco. Porém, estudos mais recentes sugeriram que essa medida com a estimativa de risco pode ser feita já no primeiro trimestre de gestação (Demers et al., 2013), permitindo intervenções mais precoces e que aparentemente diminuem a ocorrência dos eventos adversos tanto maternos quanto fetais (Roberge et al., 2013).

O LA confere proteção mecânica contra traumas, contribui para a movimentação fetal e desenvolvimento anatômico e pulmonar do feto. É formado a partir da urina fetal, secreção dos pulmões, passagem de água via transmembrana e através da pele (Beall et al., 2007). Na segunda metade da gestação, a maior parte do LA advém da urina fetal (Underwood et al., 2005).

É influenciado pelo volume plasmático materno e perfusão uterina (Hallak et al., 1993) e, já que reflete o bem estar fetal, algumas técnicas visando o aumento do volume plasmático materno como amnioinfusão (Kilpatrick, 1997) e

hiperhidratação (Oosterhof et al., 2000), foram estudadas na tentativa de aumentar o LA em casos específicos de oligoâmnio. Porém, pouco dessa conduta é ainda praticada nos dias atuais.

As artérias renais (AR) são ramos diretos da aorta e passaram a ser alvo de estudos também pela relativa facilidade técnica de obtenção de suas ondas. A Dopplervelocimetria deve ser realizada em plano de corte longitudinal em que se identifique o rim e a artéria que a ele se direciona proveniente da aorta descendente (Veille et al., 1993). Não há diferença significativa entre os valores encontrados para as artérias renais direita e esquerda (Gallarreta et al., 2008), porém (Haugen et al., 2004) sugeriram que a aferição na AR esquerda varia menos em seu sítio proximal e seria a melhor escolha para aferição.

Sabe-se que o tamanho do rim fetal, seu suprimento sanguíneo e o pico de velocidade sistólica (VS) aumentam no decorrer da gestação (Veille et al., 1989, 1998) enquanto que o IR e IP diminuem no 3º trimestre, provavelmente em decorrência do aumento do fluxo sanguíneo para o órgão (Vyas et al., 1989; Miura, 1991; Vajda & Pál, 1994). Alguns autores correlacionaram a Dopplerfluxometria da AR com o índice de líquido amniótico (ILA) (Mari et al., 1993; Veille et al., 1993; Yoshimura et al., 1997; Selam et al., 2000; Iura et al., 2005; Verburg et al., 2007), já que parte do ILA é formado pela urina fetal e a filtração glomerular se inicia em torno das 11 semanas de gestação (Luzi et al., 1996).

Em 1989, Vyas et al., construíram uma curva de intervalos de referência para o IP das AR em gestações sem comorbidades e outra para fetos com RCIU, encontrando IP aumentado nesses últimos. Com isso, alguns autores concluíram

que o fluxo sanguíneo nas artérias renais poderia estar relacionado com o volume de LA, ou seja, que haveria redução na produção de urina fetal em fetos hipóxicos (Miura, 1991; Luzi et al., 1996) como consequência da redistribuição de fluxo, encontrando relação inversa entre IP da AR e ILA (Arduini & Rizzo, 1991). Mari et al., (1993) correlacionaram IP de AR com desfecho obstétrico, peso fetal e Doppler de outros vasos principalmente nos casos de RCIU, esperando encontrar algum parâmetro que pudesse ser usado para antever sofrimento fetal e assim poder optar por condutas mais adequadas e planejar o melhor momento para o parto.

Vyas et al., (1989) correlacionaram ainda o aumento do IP da AR desses fetos com déficit de oxigenação analisado via cordocentese. Verburg et al., (2007) encontraram relação inversa entre resistência placentária e/ou sinais de redistribuição de fluxo e volume renal no feto, sugerindo que o órgão teria volume menor devido à hipoperfusão e hipodesenvolvimento. Houve ainda associação direta entre o volume do rim fetal e maior bolsão de LA, sugerindo que os rins de tamanho normal seriam capazes de produzir mais urina, o que refletiria no ILA. Encontrou-se ainda relação entre IP da AR e líquido amniótico, tanto em fetos adequados para idade gestacional como em fetos com RCIU (Yoshimura et al., 1997).

Entretanto a relação entre volume LA e Dopplerfluxometria de AR não é bem estabelecida na literatura já que em algumas publicações não houve associação entre IP AR e ILA (de Koekkoek-Doll et al., 1994), mesmo quando se comparou casos de oligoâmnio isolado com gestações com ILA normal, sugerindo que a redução isolada do LA não se deve a alterações na perfusão renal (Fong et al., 1999).

O estudo da hemodinâmica fetal é relativamente recente e a Dopplerfluxometria é hoje, um dos métodos mais aceitos para seguimento de vitalidade fetal. Sabe-se também que há ainda fatores, parâmetros e associações menos conhecidas e que talvez pudessem contribuir com uma melhora na detecção dos casos que necessitem de atenção obstétrica individualizada. Entre esses fatores estão o estudo correlacionado das artérias relacionadas com a produção de LA (umbilicais e renais) e no conhecimento de como essas alterações interferem no bem estar fetal já que o início do comprometimento fetal normalmente é acompanhado de alterações sutis na circulação fetal e que o Doppler de um único vaso pode não identificar (Baschat & Gembruch, 2003). Esse estudo se propõe a analisar alguns desses parâmetros e suas correlações em uma população brasileira de baixo risco.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Estudar parâmetros Dopplervelocimétricos uterinos e fetais em coorte longitudinal de gestantes de baixo risco.

2.2. Objetivos específicos

1. Construir curva com intervalos de referência longitudinais de IP e VS de AU, ACM e AUT e avaliar reprodutibilidade do método em amostra da população brasileira;
2. Construir curva com intervalos de referência longitudinais de IP e VS de AR, avaliar reprodutibilidade do método e correlacionar com o ILA em amostra da população brasileira.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte longitudinal descritivo.

3.2. Tamanho amostral

Calculou-se um tamanho amostral de 63 casos, baseado em um estudo que comparou IP em fetos normais e hipóxicos. Para assegurar que o tamanho amostral fosse suficiente ao final do estudo, acrescentou-se mais 5% por eventuais perdas de seguimento ou exclusões, resultando em um total de 66 gestantes. Assumiu-se um erro α de 0,05. (Vyas et al., 1989).

3.3. Variáveis

3.3.1. Variável independente

- **Idade Gestacional (IG)** = número de semanas completas da gestação em curso, calculada a partir da data da última menstruação (DUM) quando conhecida e de certeza, ou pela avaliação ultrassonográfica, quando realizado antes da 12^a semana de gestação. Será categorizada em 16-19, 20-23, 24-27, 28-31, 32-35, 36-37, 38-39, 40-41semanas.

3.3.2. Variáveis dependentes

- **Velocidade Sistólica Máxima, Média e Velocidade Diastólica do Fluxo Sangüíneo na Artéria Cerebral Media (ACM)** - velocidade máxima do fluxo sangüíneo mensurada na porção média da artéria cerebral média (a cerca de 1cm do polígono de Willis), através da análise das ondas de fluxo sangüíneo geradas a cada ciclo cardíaco – em cm/s.
- **Velocidade Sistólica Máxima, Média e Velocidade Diastólica do Fluxo Sangüíneo nas Artérias Umbilicais (AU)** - velocidade máxima do fluxo sangüíneo mensurada em alça livre de cordão, através da análise das ondas de fluxo sangüíneo geradas a cada ciclo cardíaco – em cm/s.
- **Velocidade Sistólica Máxima, Média e Velocidade Diastólica do Fluxo Sangüíneo nas Artérias Uterinas (AUT)** - velocidade máxima do fluxo sangüíneo mensurada na região cérvico-corporal, na altura do cruzamento dos grandes vasos ilíacos, através da análise das ondas de fluxo sangüíneo geradas a cada ciclo cardíaco – em cm/s.
- **Velocidade Sistólica Máxima, Média e Velocidade Diastólica do Fluxo Sangüíneo nas Artérias Renais (AR)** - velocidade máxima do fluxo sangüíneo mensurada na sua emergência da aorta abdominal, através da análise das ondas de fluxo sangüíneo geradas a cada ciclo cardíaco – em cm/s.
- **Índice de Resistência (IR) de todas as artérias estudadas** - Calculado pela fórmula:

$$IR = \frac{\text{Velocidade sistólica} - \text{Velocidade diastólica}}$$

Velocidade sistólica.

- **Índice de Pulsatilidade (IP)**- Calculado pela fórmula:

$$IP = \frac{\text{Velocidade sistólica} - \text{Velocidade diastólica}}$$

Velocidade média.

- **Frequência Cardíaca Fetal (FCF)** = é o número de batimentos cardíacos por minuto, – em bpm.
- **Volume de Líquido Amniótico** – obtido através da técnica de Phelan et al. (1987) e modificada por Jeng et al. (1990), que se baseia em anteparos anatômicos para a medição do LA. Usando como ponto para a divisão no sentido transversal, uma linha imaginária que passa pelo ponto médio entre a sínfise púbica e o fundo uterino, dividindo o útero em superior e inferior, e a linha nigra para nova divisão em porções esquerda e direita. Com o transdutor em sentido perpendicular ao solo, mede-se o maior bolsão no sentido vertical em cada quadrante e a soma dos valores dos 4 bolsões é a medida do índice do LA (em mm).

3.3.3. Variáveis de controle

- **Idade:** números de anos completos, referido pela mulher no início do estudo.
- **Cor ou Raça:** cor da pele da mulher, auto classificada pelo sujeito (IBGE, 2000): categorizada em branca, preta, parda, amarela, indígena, ou outra.

- **Paridade:** número de partos com idade gestacional superior a 22 semanas que a mulher teve anteriormente, independentemente da via de parto e ou vitalidade do concepto.
- **Índice de massa corpórea (IMC):** critério de avaliação do grau de obesidade (peso, em quilogramas, mensurado em uma balança digital, dividido pelo quadrado da altura, em metros). Classificados em: abaixo do peso (<18,5); peso ideal (18,5 a 24,9); sobrepeso (25,0-29,9); obesidade (\geq 30,0).

3.4. Seleção dos sujeitos

As mulheres foram selecionadas dos Ambulatórios de Pré-Natal e na Unidade de Ultrassonografia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e foram convidadas a participar voluntariamente do estudo. A identificação dos casos de interesse foi realizada pelos pesquisadores e assistentes de pesquisa durante visitas às unidades envolvidas. Após essa identificação, o pesquisador esclareceu à mulher os objetivos da pesquisa, o método que seria utilizado na avaliação da hemodinâmica, elucidando possíveis dúvidas. As entrevistadas que concordaram em participar voluntariamente do estudo, foram avaliadas clinicamente pelo pesquisador na forma de uma entrevista médica e fornecido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para assinatura.

Critérios de inclusão:

- Idade entre 14 e 40 anos no momento da admissão.
- Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo1)
- Gestação de baixo risco, única, com até 12 semanas de idade gestacional.

Critérios de exclusão:

Foram aplicados na entrada da gestante ao estudo e incluíram antecedentes ou presença de:

- Hipertensão Arterial Sistêmica – mulheres com histórico de hipertensão ou uso prévio de medicação hipotensora, ou ainda que apresentem pressão arterial superior ou igual a 140/90mmHg no momento da avaliação clínica.
- Pré-eclâmpsia ou hipertensão recorrente da gestação.
- Peso – mulheres com IMC superior a 40 (obesidade mórbida).
- Vasculopatias – mulheres com diagnóstico estabelecido (clínico, radiológico e/ou laboratorial) de doenças vasculares.
- Anemia - mulheres com hematócrito inferior a 30mg/dl, no momento da inclusão. Será utilizado o resultado do exame coletado na avaliação obstétrica do Ambulatório de Pré-Natal.
- Colagenoses – mulheres com diagnóstico clínico confirmado de doenças que cursam com inflamação e/ou degeneração do colágeno (LES, síndrome antifosfolípide, esclerodermia, etc).
- Medicamentos – mulheres em uso regular (diário) de qualquer outra medicação, que não vitaminas e/ou suplemento de ferro.

- Tabagismo e Drogadição – mulheres com histórico atual ou recente (inferior a um ano) de tabagismo ou drogadição.
- Diabetes mellitus de qualquer etiologia e/ou duração.

3.5. Procedimentos, Técnicas e Exames

Após assinado o termo de consentimento livre esclarecido, foi realizada a primeira avaliação fetal a partir de 12 semanas, quando receberam um folheto com a data e horário das futuras avaliações. A mensuração das variáveis hemodinâmicas fetais ocorreu em uma sala semi-escura e silenciosa, localizada no setor de Ecografia do CAISM, com a gestante na posição de decúbito dorsal a 15 graus, após 10 minutos de repouso absoluto.

As artérias uterinas e renais foram avaliadas bilateralmente. A correta insonação foi obtida através de correção do ângulo, mais próximo de zero possível e não ultrapassando 21° para a artéria cerebral média e 30° para as demais artérias. Este estudo foi realizado em dois aparelhos, utilizando-se em ambos de transdutores convexos multifrequenciais de 3,5 MHz. O controle da profundidade do sinal possibilita um ajuste que varia entre 25 a 150mm. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo investigador e na maioria dos casos uma segunda vez (pelo mesmo investigador ou outro médico selecionado do setor), utilizando sempre um dos dois aparelhos.

3.6. Instrumento para coleta de dados

A avaliação inicial de cada caso será realizada utilizando-se uma lista de verificação (check-list) desenvolvida para o presente estudo (Anexo 2).

A identificação dos sujeitos de pesquisa, bem como a coleta de dados dos parâmetros hemodinâmicos estudados durante as avaliações ultrassonográficas, foram realizadas por um dos pesquisadores. Os instrumentos de coleta de dados foram numerados e houve uma listagem dos sujeitos de pesquisa com a respectiva numeração do instrumento como chave de identificação. A inclusão de cada caso no estudo ocorreu após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), desenvolvido para o estudo (Anexo 1).

3.7. Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada pelos pesquisadores na própria instituição, através de entrevista médica e exame físico, laudos de ultrassom, exames laboratoriais do prontuário médico e pela avaliação hemodinâmica fetal, conforme técnica descrita. Na ocasião da coleta, os dados foram transcritos para o específico tipo de instrumento..

3.8. Critérios para Descontinuação

Foram excluídas do estudo as gestantes que apresentaram algum dos critérios de exclusão ao longo do acompanhamento no estudo, ou ainda, não compareceram

aos agendamentos. Foi permitida uma variação de até 7 dias para mais ou para menos da data programada para o exame.

3.9. Processamento e Análise dos Dados

Foi desenvolvido um programa para entrada, armazenamento e constituição de um banco de dados, utilizando o *software* Epi Info, versão 2000. Os dados foram digitados e armazenados à medida que foram sendo coletados. Após o término do período de prospecção de dados, foi realizado o depuramento dos dados e análise de consistência. Na análise estatística das variáveis hemodinâmicas cerebrais e sistêmicas, foi obtido o valor médio e desvio padrão de cada variável hemodinâmica nas diferentes idades gestacionais, utilizando-se também o cálculo dos percentis 5, 50 e 95 na construção da curva de normalidade dos diferentes parâmetros avaliados. Para o cálculo da variabilidade inter e intra observador, as medidas realizadas respectivamente por dois pesquisadores, ou pelo mesmo pesquisador foram comparadas utilizando-se o índice de correção intraclasses. O nível de significância assumido foi de 5%.

3.10. Considerações Éticas

Todas as pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (Parecer número 311/05) (Anexo 3)..

4. Publicações

Artigo 1

Intervalos de referência longitudinais da Dopplervelocimetria das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em coorte de gestações de baixo risco.

Artigo 2

Intervalos de referência longitudinais da Dopplervelocimetria das artérias renais fetais e sua correlação com índice de líquido amniótico em gestações de baixo risco.

4.1. Artigo 1

Intervalos de referência longitudinais da Dopplervelocimetria das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em coorte de gestações de baixo risco.

Dear Dr.Med. Surita,

Your submission entitled "Longitudinal Dopplervelocimetric reference intervals of uterine, umbilical and middle cerebral artery in a cohort of low risk pregnant" has been assigned the following manuscript number: IJG-D-14-00361.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial Systems as an author.

The URL is <http://ees.elsevier.com/ijg/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Office
International Journal of Gynecology and Obstetrics
2011 Impact Factor: 2.045

Clinical article

Longitudinal Dopplervelocimetric reference intervals of uterine, umbilical and middle cerebral artery in a cohort of low risk pregnancies

Camilla Olivares Figueira^a

Fernanda Garanhani Surita^a

Márcia San Juan Dertkigil^a

Simiran Leite Pereira^a

João Renato Benini Jr ^a

Sirlei Siani Morais^a

José Guilherme Cecatti^a

- a. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas, Brazil.

Keywords: Dopplervelocimetry, pregnancy, reference intervals, umbilical artery, fetal middle cerebral artery, uterine artery, longitudinal study, fetal surveillance.

Correspondence:

Fernanda Garanhani Surita

Alexander Fleming Street, 101 – Campinas- São Paulo- Brazil

ZIP code 13083-881

Telephone (+5519) 35219304

E-mail: surita@unicamp.br

Longitudinal reference interval of umbilical, uterines and fetal middle cerebral artery showed similar pattern of other studies with different absolute percentiles values.

Abstract:

Objectives: To elaborate a curve of longitudinal reference intervals for pulsatility index (PI) and systolic velocity (SV) for uterine (UtA), umbilical (UA) and middle cerebral arteries (MCA), in low risk pregnancies.

Methods: Dopplervelocimetric measurements of PI and SV of UtA, UA and MCA of 63 low risk pregnant women between 16-41wk of gestational age, performed at University of Campinas. Mean for intervals of gestational age and percentiles 5, 50 and 95 were calculated. The Intraclass Correlation Coefficients (ICC) was also calculated.

Results: Mean PI of UtA showed decreasing values during pregnancy, but no regular pattern for mean SV. For UA, PI decreased and SV increased along gestation. MCA presented PI increasing values until 32-35wk. SV showed higher levels with increasing gestation. ICC indicated good reproducibility.

Conclusions: Reference intervals for the assessment of SV and PI of UtA, UA and MCA were established. The curves presented a similar pattern of other studies, with some difference in the absolute values. The reference intervals show how a normal pregnancy is expected to progress and are useful to follow high risk pregnancies. The comparison between results using different curves may provide insights about the best patterns to be used.

Introduction:

Hemodynamic fetal study is being applied in routine ultrasonography practice since 1977, with Dopplervelocimetry of the umbilical artery (UA) and the capability of diagnosing conditions of abnormal blood flow to the fetus [1]. Since then, fetal hemodynamic measurements enabled the evaluation of intrauterine organs' perfusion [2] and its' correlation with fetal *status*, becoming a very helpful method of fetal surveillance.

Technological advances in the equipments enabled the study of other vessels such as middle cerebral and renal arteries, improving detection of fetus with disturbance in well being. In human fetus hypoxemia leads to a redistribution of blood flow to the brain, in an attempt to keep brain metabolism [3]. This is the *brain sparing effect* and it is shown by a diastolic increasing [4], lower MCA PI [4-6] and increased UA PI [7, 8].

Uterine arteries (UtA) are the responsible for uterus blood supply and are widely used as a screening method to predict the mother's risk of developing gestational diseases as preeclampsia [1]. Elevated PI level, associated or not with early diastolic notch in the waveform, is associated with impaired uteroplacental perfusion and a higher risk of pregnancy complications as preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), placental abruption and adverse perinatal outcome [4].

Thus many studies emerged to determine values considered adequate for the majority of the population and reference ranges were created for the Dopplervelocimetric parameters. Thereby the follow up of the women at risk get standardized.

Hemodynamic study is relatively recent, but many benefits of Dopplervelocimetry have already been demonstrated in fetal surveillance. This was a study in low risk pregnancies that constructed longitudinal reference intervals for the UtA, UA and MCA as well as their respective 5th, 50th and 95th percentiles.

Methods

This longitudinal study in a cohort of low risk pregnant women evaluated prospectively, the PI and SV of umbilical, uterine and middle cerebral arteries. The pregnant women were selected from March 2008 until July 2009 at the University of Campinas Medical School and answered a questionnaire to select those that matched the inclusion criteria. First trimester ultrasound scan confirmed the gestational age previously calculated by the last menstrual period. A scan for morphological abnormalities was also performed. Then, Dopplervelocimetry study of these parameters was measured from 16 to 36 weeks at a 4 week interval and then each 2 weeks until birth.

Exclusion criteria were: development of any medical complication, fetuses with diagnosis of malformation or inadequate growth for gestational age.

The study was previously approved by the Institutional Review Board (311/2005) and all patients that agreed in participating signed the written informed consent.

Doppler parameters were performed using a 3.5 to 6MHz convex transducer (*Voluson Expert 750*, GE Medical Systems or *Xario*, Toshiba) on women in the semi recumbent position in a partially darkened room. All examinations were carried out twice, either by the same ultrasonographer or by two different ones to enable the assessment of intra and inter observer variability.

Color Doppler imaging was used to identify the uterine arteries at the cervix-corporeal transition and the measurements were taken at this level with a 1-2 mm sample volume [2]. The insonation angle was as close to 0° and when below 30° the measure was adjusted according to international rules [2].

Umbilical artery was investigated with color Doppler ultrasonography and the waveforms studied at its free loop portion. Middle cerebral artery was recognized by color flow mapping at a transverse section of fetal head at the level of the lesser wing of the sphenoid bone. The recordings were made at the proximal portion of the vessel [1, 2]. The insonation angle was as close to 0° and when below 30° the measure was adjusted according to international rules [2].

All the recordings were obtained in the absence of fetal breathing and movements with the fetal heart rate between 120-160 bpm. The Doppler parameters were calculated automatically by at least three consecutive waves. The high pass filter was set to 50-70 Hz.

For statistical analysis, the reference intervals and percentiles 5, 50 and 95 were established by the mean of the measurements for the quantitative parameters in each gestational age group. The Intraclass Correlation Coefficient was also calculated for each vessel to evaluate the intra (same ultrasonographer) and inter observer (two ultrasonographers) variability. A 5% significance level was established and statistical procedures were performed using EXCEL and SAS.

The intra observer variation was measured in 268 occasions by the same examiner while the inter observer variation was taken by two different examiners at the same day and performed 129 times. Intra and inter observer variability of these measurements were evaluated using Intraclass Correlation Coefficient.

Results

Sixty three of 66 women recruited for the study from March 2008 to July 2009, completed the follow up and met all the inclusion criteria. Three of them were excluded: one for fetal cardiac malformation, one pregnant woman with Guillain Barré syndrome and the third for loss to follow up. Fifty nine women delivered in the study institution and therefore, have the complete data for the delivery and perinatal outcome. Mean age of the women was 27 years; the majority was Caucasian (87%) and was at their first pregnancy (47%). Overweight or obese women corresponded to 45% of the population studied. Mean gestational age at birth was 39 weeks and mean birth weight was 3175g. Preterm birthrate was 15.8% and all the newborns had Apgar score above 7 in the fifth minute. Complete clinical characteristics, pregnancy and neonate outcomes are shown in Table 1.

Table 2 shows mean values and standard deviation (SD) of SV and PI of UtA, UA and MCA according to gestational age intervals. Values of SV of UA are increasing during pregnancy and its PI decreasing. For the MCA, the SV also increased and the PI has increasing values until 32-35 weeks, decreasing after that GA.

Table 3 describes the 5th, 50th and 95th percentiles of SV and PI of the three vessels studied and graphic presentation of these parameters is in Figure 1.

Tables 4 shows the intra and inter observer variability of the Dopplervelocimetric parameters evaluated with their Intraclass Correlation Coefficient (ICC).

Table 1. Sociodemographic characteristics, parity and neonatal outcomes of women included in the study

	n	%
Age (years)		
≤ 19	4	6.3
20-29	41	65.1
≥ 30	18	28.6
Parity		
0	30	47.6
≥1	33	52.4
Ethnicity		
Caucasian	55	87.3
Others	8	12.7
BMI*		
<18,5 (low)	0	0
18.5-24.9 (normal)	33	55
25-29.9 (overweight)	19	31.7
≥30.0 (obesity)	8	13.3
GA at birth		
<35	1	1.7
35-37	4	6.8
37-40	43	72.9
>40	11	18.6
Birth weight**		
<2500g	2	3.5
2500-3999g	53	93.0
≥4000g	2	3.5
Apgar score<7		
1º. Minuto	1	1.7
5º. Minuto	0	0

*3 women without BMI data

** 2 newborns without birth weight data

Table 2. Means and standard deviation of PI and SV of uterine, umbilical and middle cerebral artery in cohort of a low risk pregnant women.

GA (weeks)	N	Uterine artery		Umbilical artery		Middle cerebral artery	
		PI (\pm SD)	SV cm/s (\pm SD)	PI (\pm SD)	SV cm/s (\pm SD)	PI (\pm SD)	SV cm/s (\pm SD)
16-19	63	1.16 (\pm 0.37)	244.91 (\pm 949.99)	1.43 (\pm 0.24)	26.61(\pm 5.60)	1.70 (\pm 0.28)	21.78 (\pm 4.40)
20-23	63	0.93 (\pm 0.24)	89.69 (\pm 32.44)	1.24 (\pm 0.14)	29.52 (\pm 7.08)	1.81 (\pm 0.36)	22.93 (\pm 5.05)
24-27	63	0.85 (\pm 0.20)	94.28 (\pm 31.74)	1.08 (\pm 0.17)	35.64 (\pm 8.73)	2.14 (\pm 0.71)	28.36 (\pm 6.36)
28-31	63	0.77 (\pm 0.20)	97.36 (\pm 26.05)	1.03 (\pm 0.15)	39.36 (\pm 8.03)	2.14 (\pm 0.41)	38.42 (\pm 7.99)
32-35	63	0.8 (\pm 0.35)	149.93 (\pm 277.64)	0.93 (\pm 0.24)	44.20 (\pm 9.65)	2.18 (\pm 0.44)	49.22 (\pm 9.81)
36-37	53	0.73 (\pm 0.23)	96.13 (\pm 26.79)	0.85 (\pm 0.20)	44.44 (\pm 11.10)	1.79 (\pm 0.45)	53.24 (\pm 13.56)
38-39	29	0.71 (\pm 0.20)	104.41 (\pm 28.35)	0.79 (\pm 0.12)	45.40 (\pm 9.26)	1.72 (\pm 0.32)	52.98 (\pm 13.54)
41-41	14	0.90 (\pm 0.30)	84.84 (\pm 30.23)	0.81 (\pm 0.15)	44.85 (\pm 10.87)	1.74 (\pm 0.39)	61.25 (\pm 19.19)

GA, gestational age; SV, systolic velocity; PI, pulsatility index; SD, standard deviation

Table 3. Percentiles 5, 50 and 95 of SV and PI of uterine, umbilical and middle cerebral arteries according to gestational age intervals
Systolic velocity (cm/s)

GA (weeks)	N	Uterine arteries			Umbilical artery			Middle cerebral artery		
		P5	P50	P95	P5	P50	P95	P5	P50	P95
16-19	63	40.25	78.08	151.25	18.36	26.14	36.16	16.24	21.71	30.36
20-23	63	49.25	85.49	142.48	19.11	28.63	41.30	15.19	22.25	29.40
24-27	63	48.98	93.33	139.17	23.30	35.88	48.37	18.53	27.98	36.61
28-31	63	58.64	97.17	147.36	27.27	40.77	49.78	27.01	38.48	53.60
32-35	63	58.40	97.17	181.39	28.23	43.95	57.54	35.30	47.31	66.90
36-37	53	60.02	91.91	141.90	29.11	43.20	64.25	33.89	51.80	72.72
38-39	29	65.57	104.53	162.30	31.51	45.01	60.72	24.20	55.22	72.37
40-41	14	40.25	84.08	140.08	34.60	39.53	63.55	30.36	65.66	92.49
Pulsatility index										
16-19	63	0.79	1.09	1.64	1.12	1.38	1.92	1.34	1.66	2.21
20-23	63	0.60	0.90	1.38	1.01	1.25	1.47	1.40	1.71	2.33
24-27	63	0.58	0.85	1.17	0.88	1.08	1.34	1.47	2.01	3.04
28-31	63	0.51	0.72	1.11	0.79	1.03	1.27	1.52	2.12	2.97
32-35	63	0.50	0.72	1.47	0.66	0.91	1.18	1.52	2.12	2.91
36-37	53	0.43	0.67	1.30	0.56	0.84	1.16	0.87	1.75	2.51
38-39	29	0.46	0.67	1.09	0.63	0.79	0.98	1.22	1.72	2.29
40-41	14	0.62	0.78	1.55	0.63	0.78	1.10	1.36	1.68	2.78

GA, gestational age; P, percentile

Table 4. Intra and inter-observer variability of the Dopplervelocimetric measurements of PI and SV of some fetal arteries evaluated with their ICC in a cohort of low risk pregnant women

PI				
Artery	Intra-observer		Inter-observer	
	N	ICC (95%CI)	N	ICC (95%CI)
UtA	268	0.757 (0.701-0.804)	129	0.826 (0.761-0.874)
MCA	272	0.617 (0.538-0.685)	129	0.391 (0.234-0.527)
UA	271	0.795 (0.746-0.835)	129	0.692 (0.590-0.772)

SV				
UtA	268	0.812 (0,767-0.849)	129	0.248 (0.078-0.404)
MCA	272	0.891 (0.864-0.913)	129	0.926 (0.896-0.947)
UA	271	0.696 (0.629-0.752)	129	0.638 (0.552-0.730)

PI: pulsatility index; UtA: uterine artery; MCA: middle cerebral artery; UA: umbilical artery; ICC: intraclass correlation coefficient; CI: confidence interval; SV: systolic velocity

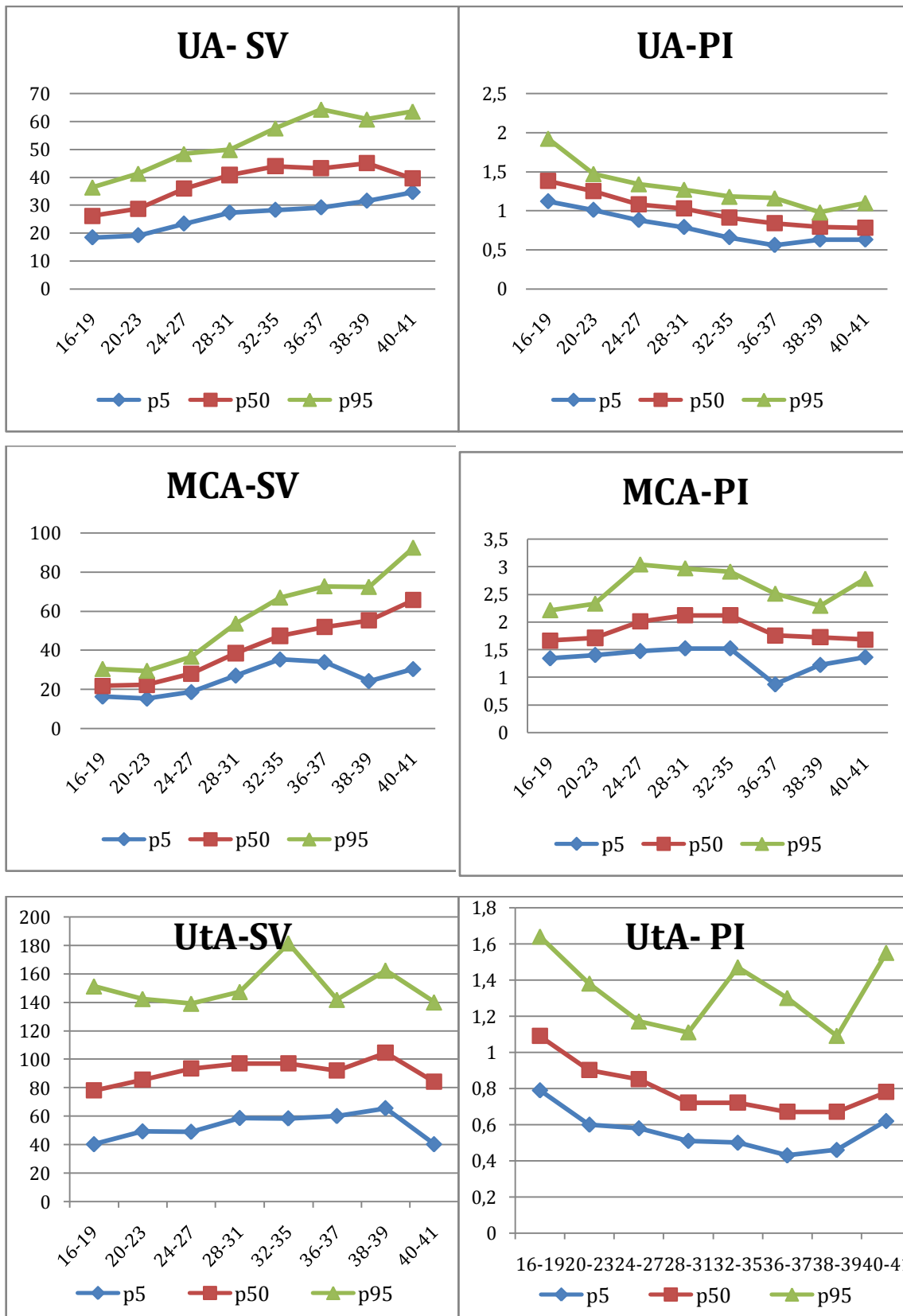


Figure1.longitudinal distribution of SV and PI of UA, MCA and Uta.

Discussion

The reference ranges presented in this study were based on the longitudinal follow up of low risk pregnant women and had a similar evolutive pattern from those already well established ones, with some variation in absolute values.

Dopplervelocimetry is a useful parameter to evaluate hemodynamic in the uterus placental and feto placental territories, especially for monitoring fetal well being in high risk pregnancies [3-8], and the reference ranges considered normal for the parameters are studied in low risk population as it is assumed an adequate perfusion to organs.

Some authors believe that Dopplervelocimetric values may differ according to the population studied [9]. The reference intervals mostly used nowadays were constructed based on populations with ethnic and biometric differences when comparing to our population. That may lead to little variations and, in some circumstances, to untrue interpretation in fetal status and anticipated actions that could put the neonate at unnecessary and undesirable risk.

Some studies have published reference intervals for many Dopplervelocimetric parameters [1-5, 9-15], specially the PI (that better describes the shape velocity waveforms) of UA, MCA and UtA and SV of MCA that are the indices mostly used in the care of high risk pregnancies. Blood flow redistribution occurs in response to fetal distress and is demonstrated by increased PI values of UA [16-18] and altered brain perfusion showed by lower PI values at MCA marks the fetal response to placental insufficiency [19]. Fetal anemia is better diagnosed and followed through MCA SV [6, 16, 20].

This study constructed reference intervals based on longitudinal follow up as it is believed to achieve more reliable results than the cross sectional studies [3, 5, 6, 21]. Overall, the progressive pattern found was similar to other literature data. For UA, the PI declined along pregnancy as showed in other studies [2, 9, 11, 12, 15], but the absolute values varied. Some authors found higher absolute values [2, 11] that could be explained by the different population or just variability with no clinical significance.

MCA PI showed rising values until 28-31 weeks, with declining values after that. This pattern is in agreement with the results of Tavares et al., Konje et al., Ebbing et al, Tarzamni et al [2, 5, 9, 12]. However, all the studies, except for the Norway one, found lower absolute values [12]. Ertan et al., also found lower levels, but the study begins at the 28th week, so the pattern of our complete range is incomparable [11]. SV increased during pregnancy for almost all the authors [5, 9, 12].

The UtA reflect the uteroplacental circulation and became relevant to early detection of gestational risks [22]. Then, it is important to have well established reference values to distinguish the low risk from the high risk pregnancies as elevated PI is an indicator of uteroplacental insufficiency and so, the pregnancy might have a closer follow up [23-25]. PI is the uniformly used parameter. Overall, our study found a tendency to decreasing values for 5 and 50 percentiles, but no regular pattern for the 95th one. These decreasing values are in agreement with other studies [9, 13, 14], although in the German study, patients with lateral placenta were not analyzed as it may be responsible for some changes in the PI values. Also, patient selection may influence the results and the absolute values of

each study as some included smokers; others excluded patients with a diastolic notch and selected patients with certain placenta location. For the SV, the values increased thorough pregnancy and our values were considerably higher than Bahlmann et al [14].

For the analysis of the method, we found adequate intra observer values for PI and SV for all the three vessels studied. The inter observer variability also indicates adequate values, except for SV for uterine arteries and MCA PI. The latter maybe could be explained by the transducer pressure applied to the fetal head during the measurements. So, this study concludes that Dopplervelocimetry of UtA, UA and MCA is a method with adequate reproducibility, though it is crucial to have an accurate training to use the technique for proper results.

In summary, we have presented a Dopplervelocimetric reference range studied longitudinally, in low risk women. The patterns found were similar to other reference intervals, but the local variations of each population and the population selection may be responsible for the variability in the absolute values. Although small, the variations may imply in inadequate interpretation of the fetal well being. Thus, we believe that despite the well established worldwide reference ranges, each population could adapt the values for its own needs, in order to refine local obstetric practice.

Conclusion

We have established a curve of reference intervals for pulsatility index and systolic velocity of the main arteries evaluated during pregnancy. The Dopplervelocimetric measurements showed good reproducibility of the method.

Conflit of Interest

There is no conflit of interest with any institution.

Acknowledgments

This study had no financial support.

REFERENCES

1. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Müller 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(2):112-20.
2. Konje JC, Abrams KR, Taylor DJ. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(3):230-7.
3. 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.
4. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, 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(2):162-9.
5. 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;8:50.
6. Kalache KD, Dückelmann AM. Doppler in obstetrics: beyond the umbilical artery. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):288-95.

7. Al Qahtani N. Doppler ultrasound in the assessment of suspected intra-uterine growth restriction. *Ann Afr Med.* 2011;10(4):266-71.
8. Goffinet F, Paris J, Nisand I, Bréart G. [Clinical value of umbilical Doppler. Results of controlled trials in high risk and low risk populations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997;26(1):16-26.
9. Tavares NM, Ferreira SG, Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CF. [Longitudinal reference intervals of maternal-fetal Doppler parameters]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(1):33-8.
10. Arduini M, Luzi G, Affronti G, Epicoco G. Intra-abdominal versus free-loop portion Doppler analysis of the umbilical artery: the importance of the choice. *Minerva Ginecol.* 2011;63(4):333-8.
11. Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt W. Fetomaternal Doppler sonography nomograms. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(4):211-6.
12. 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(3):287-96.
13. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-32.

14. Bahlmann F, Fittschen M, Reinhard I, Wellek S, Steiner E. Reference values for blood flow velocity in the uterine artery in normal pregnancies from 18 weeks to 42 weeks of gestation calculated by automatic Doppler waveform analysis. *Ultraschall Med.* 2012;33(3):258-64.
15. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):124-7.
16. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1262-70.
17. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(9):797-803.
18. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
19. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1998;119(3):717-23.
20. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler

- Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
21. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero 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.
 22. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet.* 1983;1(8326 Pt 1):675-7.
 23. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(3):182-8.
 24. 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.
 25. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Group FMFSTS. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-9.

4.2. Artigo 2

Intervalos de referência longitudinais da Dopplervelocimetria das artérias renais fetais e sua correlação com índice de líquido amniótico em gestações de baixo risco.

A ser submetido ao USOG

Longitudinal Dopplervelocimetric reference intervals of fetal renal artery and their correlation with amniotic fluid index in a cohort of low risk pregnancies

Camilla Olivares Figueira^a
Fernanda Garanhani Surita^a
Márcia San Juan Dertkigil^a
Simiran Leite Pereira^a
João Renato Benini Jr ^a
Sirlei Siani Morais^a
José Guilherme Cecatti^a

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas, Brazil.

Keywords: Dopplervelocimetry; reference intervals; renal artery; amniotic fluid index; longitudinal study

Correspondence:

Fernanda Garanhani Surita
Alexander Fleming Street, 101 – Campinas- São Paulo- Brazil
ZIP code 13083-881
Telephone (+5519) 35219304
E-mail: surita@unicamp.br

Abstract

Objectives: To elaborate a curve of longitudinal reference interval for pulsatility index (PI) and systolic velocity (SV) for fetal renal artery (RA) and evaluate the reproducibility of the method and the correlation with amniotic fluid index (AFI) in low risk pregnancies. **Methods:** Dopplervelocimetric measurements of PI and SV of fetal RA and AFI of 63 low risk pregnant women between 16 and 41 weeks at State University of Campinas were performed. Mean for intervals of gestational age and percentiles 5, 50 and 95 were calculated for each parameter and also the Intra Class Correlation Coefficients to evaluate the intra and inter observer variability. Spearman correlation index was used to correlate the AFI with RA parameters. **Results:** PI of renal artery showed declining values after 24 weeks of pregnancy, although there was little variation throughout the study. SV presented increasing values until 37 weeks and decreasing values afterwards. AFI did not correlate with RA Dopplervelocimetric parameters and ICC indicated good reproducibility. **Conclusions:** Longitudinal reference intervals for the assessment of SV and PI of RA were established. AFI did not correlate with RA Dopplervelocimetric parameters in low risk pregnancies. The method showed good reproducibility. After evaluating the progression of the Dopplervelocimetric parameters in low risk population, we can safely study these parameters in high risk pregnancies.

Introduction

Fetal hemodynamic study began to be used in practice at 1977 with the Dopplervelocimetry of the umbilical arteries (UA), what enabled the detection of

abnormal blood flow to the fetus (1) and evaluation of intrauterine organs' perfusion (2). Hypoxia leads to redistribution of blood flow, which is recognized by decreased pulsatility index (PI) values of middle cerebral artery (MCA) and increased PI of umbilical artery (UA)(3, 4). The advance in technological equipment allowed the study of other vessels, including the renal artery (RA), improving fetal surveillance (1).

The RA emerge straight from the aorta. Renal size, blood flow and peak systolic velocity rise during pregnancy (5, 6) as the PI decreases due to the increased perfusion to the organ (7, 8). Studies have been assessing Dopplervelocimetric parameters and trying to correlate them with several clinical situations and with amniotic fluid index (AFI) (4, 9-12).

Amniotic fluid is a well established parameter of fetal well being (13). After the second half of pregnancy it is basically composed by fetal urine, what legitimated the idea that oligohydramnios could be related to renal volume and function(14). However, the association between RA Doppler and AFI remains controversial.

The fetal hemodynamic study is relatively recent, but many benefits of Doppler evaluation were already proved for fetal surveillance. Although there are parameters that probably are not completely understood, new researches may clarify some aspects and improve clinical obstetric practice. Among these parameters are the integrate study of RA and UA and the relationship with the AFI, as early changes in the Dopplervelocimetry of RA could imply in an early stage of fetal impairment and enable closer following of these pregnancies. It is

important to understand the Dopplervelocimetry evolution of anormal pregnancy to correlate the results of the parameter in pregnancies with fetal impairment.

Thus, this study aimed to establish curves of reference intervals for RA PI and SV, evaluate the method reproducibility and correlate the Dopplervelocimetric parameters with AFI in low risk pregnancies.

Methods

A longitudinal and prospective study in a cohort of low risk pregnant women was performed to measure the PI and SV of renal artery and its correlation with amniotic fluid index. The women were selected at State University of Campinas Medical School and answered a questionnaire to select those that matched the criteria. Gestational age was calculated by the last menstrual period and confirmed with a first trimester ultrasound. A scan for abnormalities was also performed. The Dopplervelocimetry parameters mentioned were measured from 16 to 36 weeks at a 4 week interval and then each 2 weeks until birth. Furthermore, AFI was calculated in all exams according to Phelan's technique (15).

Patients that developed any medical complications or whose fetuses had malformations were excluded.

All patients signed the written informed consent and the study was previously approved by the Institutional Review Board for medical research (311/2005).

The fetal Dopplervelocimetric parameters were performed at a 3.5 to 6MHz convex transducer (*Voluson Expert 750*, GE Medical Systems or *Xario SSA*

680-A, Toshiba Medical Systems Corporation) on women in the semi recumbent position in a partially darkened room. All examinations were carried out twice, either by the same researcher or by two different ones.

The RA were identified emerging from the aorta in a frontal plane through the fetal abdomen, using color flow mapping. Either the left or right artery was measured with the pulsed wave Doppler with the sample volume adjusted in 1 or 2mm (2) and put in the centre of the vessel, in its proximal portion (16). The insonation angle was as close to 0° and when below 30° the measure was adjusted according to international rules (2). The recordings were obtained in the absence of fetal breathing and movements with the fetal heart rate between 120-160 bpm. The Doppler parameters were calculated automatically by the medium of at least three consecutive waves. The high pass filter was set to 50-70 Hz.

For statistical analysis, the reference intervals and percentiles 5, 50 and 95 were established by the mean of the measurements for the quantitative parameters in each group of gestational age. The Intraclass Correlation Coefficient was also calculated for the parameters to evaluate the intra (same ultrasonographer) and inter observer (two ultrasonographers) variability. The Spearman correlation index was used to correlate the AFI with RA parameters. A 5% significance level was established and statistical procedures were performed using EXCEL and SAS.

Results

The study population was recruited from March 2008 and July 2009. Sixty six women fulfilled the inclusion criteria and began the following. Population selection and follow up are presented in figure 1.

Mean age was 27 years, the majority was Caucasian (87%) and approximately a half of them was in their first pregnancy (47%). Overweight or obese women corresponded to 45% of the study population.

Gestational age of delivery ranged from 34 to 41 weeks (mean 39 weeks). Four women delivered in other institutions and data of delivery and perinatal outcome were not available. Mean weight of the newborns was 3175g (1635 to 4653g) and all had Apgar score more than 7 in the 5th minute.

Table 1 presents the mean values and standard deviations (SD) of SV and PI of the RA according to gestational age groups.

Percentiles 5, 50 and 95 with 95% confidence interval of these parameters were performed and are shown on table 2. The graphic presentation of these parameters is demonstrated in figure 2.

Table 3 shows the Spearman correlation index to the AFI with PI and SV of RA. We found no association to the parameters.

Table 4 shows the intra and inter observer variability of the Dopplervelocimetric parameters evaluated with their Intraclass Correlation Coefficient (ICC).

Figure 1.Flowchart of patient selection and follow up

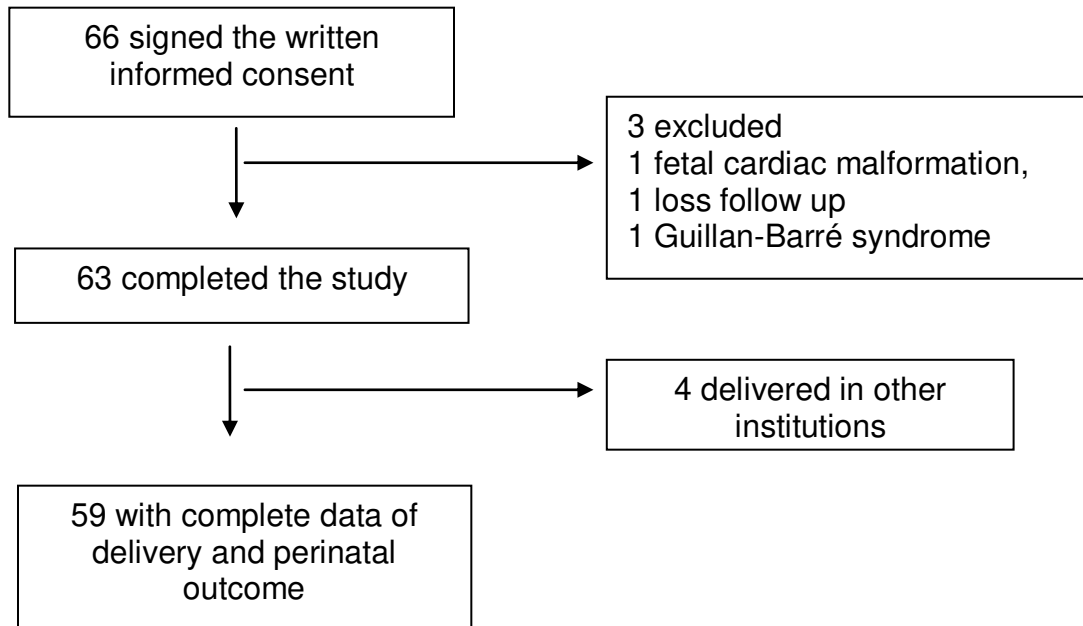


Table 1. Means and standard deviation of renal artery SV and PI in a cohort of low risk pregnancies

GA (weeks)	N	SV (cm/s) \pm SD	PI \pm SD
16-19	63	19.27 (\pm 4.98)	2.02 (\pm 0.45)
20-23	63	26.22 (\pm 7.09)	2.35 (\pm 0.48)
24-27	63	32.71 (\pm 9.27)	2.45 (\pm 0.49)
28-31	63	35.47 (\pm 10.34)	2.44 (\pm 0.41)
32-35	63	40.29 (\pm 13.42)	2.34 (\pm 0.52)
36-37	53	42.31 (\pm 12.39)	2.37 (\pm 0.52)
38-39	29	39.69 (\pm 14.81)	2.23 (\pm 0.54)
40-41	14	34.57 (\pm 13.32)	2.11 (\pm 0.42)

SV, systolic velocity; PI, pulsatility index; GA, gestational age; n, number of patients; SD, standard deviation

Table 2- Percentiles 5, 50 and 95 of SV and PI of renal artery according to gestational age intervals in a cohort of low risk pregnancies

GA (weeks)	N	SV (cm/s)			PI		
		P5	P50	P95	P5	P50	P95
16-19	63	11.66	18.53	27.54	1.28	2.03	2.77
20-23	63	14.86	25.95	38.15	1.56	2.38	2.99
24-27	63	19.59	32.83	44.75	1.67	2.42	3.20
28-31	63	20.65	34.49	52.25	1.78	2.43	3.01
32-35	63	21.18	40.25	60.72	1.59	2.32	3.17
36-37	53	25.42	43.78	60.72	1.47	2.48	3.15
38-39	29	15.36	39.19	58.46	1.61	2.10	3.39
40-41	14	20.48	33.18	60.80	1.64	2.16	3.12

SV, systolic velocity; PI, pulsatility index; GA, gestational age; n, number of patients; P, percentile

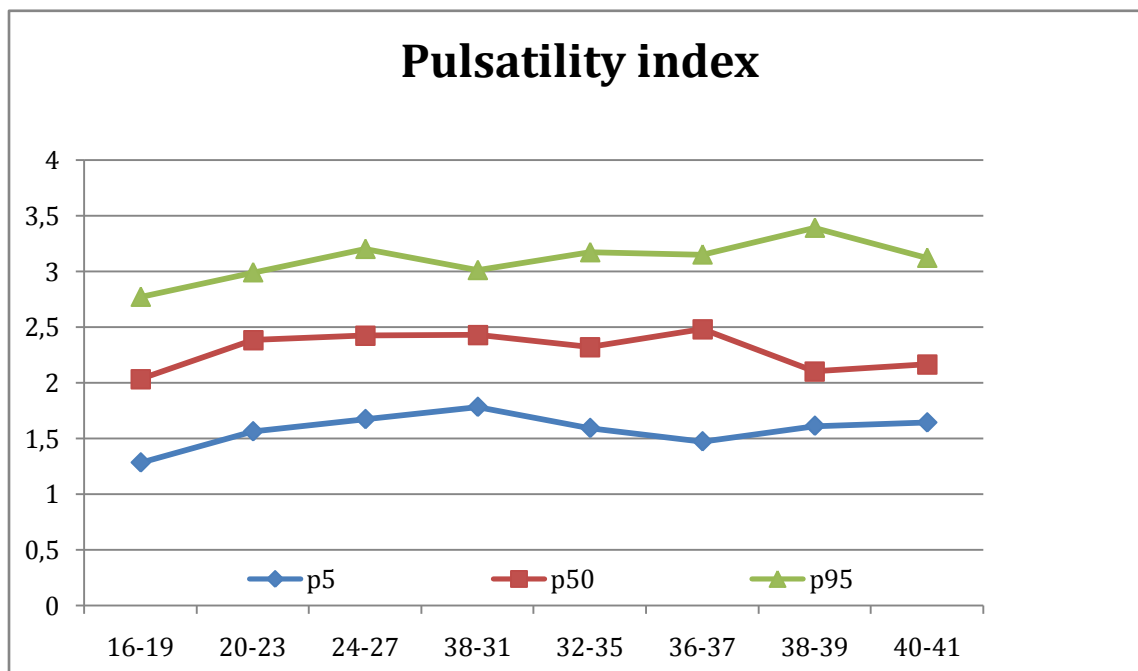
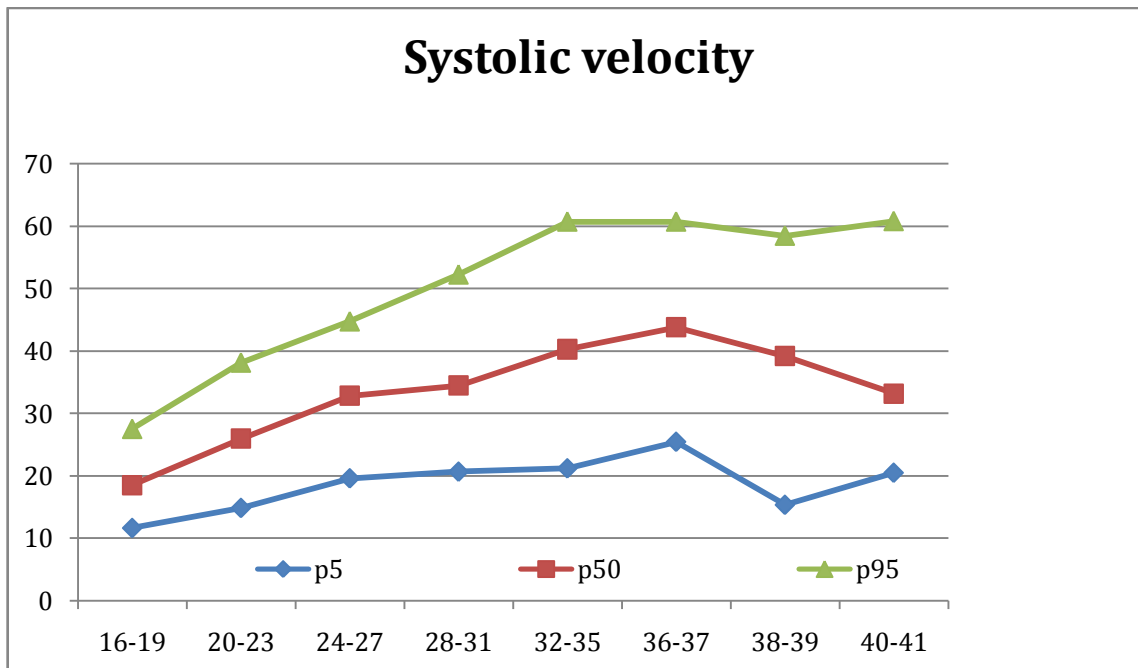


Figure 2. longitudinal distribution of SV and PI of RA in a cohort of low risk pregnancies

Table 3. Spearman correlation index (AFI and RA)

GA (weeks)	PI		SV	
	r	p value	r	p value
16-19	0.149	0.2529	0.158	0.2245
20-23	0.125	0.3329	0.015	0.9099
24-27	-0.098	0.4547	-0.114	0.3801
28-31	0.275	0.0291	-0.062	0.6302
32-35	0.165	0.1999	-0.046	0.7219
36-37	0.191	0.1893	0.221	0.1271
38-39	0.100	0.6199	0.245	0.2181
40-41	0.196	0.5637	-0.251	0.4574

AFI, amniotic fluid index; RA, renal artery; PI, pulsatility index; SV, systolic velocity; GA, gestational age

Table 4. Intra and inter-observer variability of the Dopplervelocimetric measurements of PI and SV of renal artery evaluated with their ICC in a cohort of low risk pregnant women

Renal artery			
	N	PI	SV
		ICC (95%CI)	ICC (95%CI)
Intra-observer	271	0.528 (0.437-0.609)	0.752 (0,695-0.799)
Inter-observer	129	0.114 (-0.06-0.282)	0.739 (0.648-0.809)

PI: pulsatility index; ICC: intraclass correlation coefficient; CI: confidence interval; SV: systolic velocity

Discussion

The reference ranges presented in this study were based on the longitudinal follow up of low risk pregnant women and there was no correlation between the RA Dopplervelocimetric parameters and AFI.

The expected evolution of the values of our study is in agreement with others in literature (12, 17, 23-25), however with different absolute values.

The reference ranges considered normal for any Dopplervelocimetric parameter are studied in low risk population as it is assumed an adequate perfusion to organs. The values considered normal for any parameter is imperative to detect abnormalities in pregnancies at risk. Thereafter, the curves of reference intervals are expected to become indispensable to the following of high risk pregnant women, especially those in which renal perfusion may be compromised due to the *brain sparing effect*. Our findings of no correlation between PI and SV of RA and AFI must be precisely to the fact that we studied low risk women, in which is not supposed to find renal flow disorders. However, it is the first step to understand the results and try to establish correlations when the method is applied to pregnancies with fetal risk.

A Brazilian longitudinal study demonstrated increasing values of the RA PI until 30 weeks of gestation, and decreasing values afterwards. This tendency and the 50th percentile are similar to our study, except for the fact that we found lower values for 5th percentile and higher values for the 95th. This could have occurred because the insonation angle of the RA that we considered was 30° and theirs 60°. Also, we followed the pregnancy until 41 weeks while they finished the

research with 38 weeks and our study involved more patients, what can mean more reliable numbers (2).

Another longitudinal study followed 70 women with low risk pregnancies between 24 and 38 weeks of gestation in order to establish a local reference range for Dopplervelocimetry of 5 vessels, including the renal artery. They found lower values for the PI in all the 5th, 50th and 95th percentiles, but they excluded the cases that had a preterm delivery no matter the cause. This rigorous selection of patients could result in a narrower reference range that does not represent the real population. In our study there were 8 deliveries before 37 weeks of gestation, (not related to restricted growth or maternal diseases) and their measurements were all included to calculate the values as they didn't represent women with exclusion criteria (26).

The SV also has an ascendant tendency during pregnancy (25), probably due to an increasing in the perfusion to the kidneys. The range established by the longitudinal study of Iura et al. found lower values than our study along all gestational ages despite using the same technique measurement (23). That could be because our sampling was larger, different population characteristics or other unknown reasons (25).

AFI is related to fetal well-being and as it is almost all fetal urine in the second half of pregnancy, emerged studies trying to correlate the amount of fluid with RA Dopplervelocimetry (13). However, the methodology of Doppler measurements, selection of patients, definition of oligohydramnios and statistical analysis were different and so the different results found in some studies are incomparable (2, 16, 26, 27).

Stigter et al. followed 16 growth restricted fetuses and compared the Dopplervelocimetric values with the reference created by Joern et al. (28). They found no difference between the PI of RA comparing normal to growth restricted fetuses and no correlation between de PI and AFI. This is in contrast with Arduini et al. that pointed out an inverse correlation between PI of RA and AFI, hypothesizing that if the PI is elevated, the blood flow to the kidneys is lower and this would justify the reduced in amniotic fluid (4, 17). Stigter also found the SV in the growth restricted group was below the 5th percentile. This lower velocity suggests that there is a reduction in blood supply directed to the kidneys, what reduces the organ perfusion leading to less urine production and decreased amount of amniotic fluid (27).

Some studies compared RA Dopplervelocimetry of normal to growth restricted fetuses and the majority of them showed increased PI in the IUGR group (16, 17), with higher values in the cases with oligohydramnios(14). Also, the increasing PI was associated with deficit in fetal oxygen, analyzed through cordocentesis (23).

Blood flow redistribution, *brain sparing effect* and increased placenta resistance during pregnancy are related to reduced fetal kidney volume and might be related to the amount of amniotic fluid. This association lead to correlate kidney size with its function (14) as probably the reduced size of the organ is due to a decreasing in nephrons number (29).

Besides, another study evaluated that between fetuses with oligohydramnios, those with the worst perinatal outcome are the ones with altered Dopplervelocimetric parameters of RA (12). In our study, all the fetuses had a

good perinatal outcome, without impairment as expected, as it was conducted in low risk population. This shows the importance of having a well established reference range, where to base a decision according to the risk and benefits.

For the analysis of the method, we found adequate intra observer values for PI and SV for the renal artery. The inter observer variability also indicates adequate value for SV but the values found for the PI shows that it has not a good reproducibility. So, this study concludes that SV of RA is a parameter with adequate reproducibility that could be used to monitoring blood flow to the fetal kidneys; though it is crucial to have an accurate training to use the technique for proper results. We can't afford about whether PI is a reproducible parameter or not to be incorporated in routine. Further studies, probably with a higher number of patients and more defined technique may clarify the value of this parameter in fetal surveillance.

Overall, the studies that assess pregnant women in order to evaluate the fetal renal Doppler parameters have small sample sizes and heterogeneous inclusion and exclusion criteria, what interfere in an adequate comparison of the results. So, the results remain controversial and the real benefit of incorporating renal Doppler in the following of high risk women, especially those with oligohydramnios is unclear. However, establishing a reference range and defining the proper technique and the best parameter are the first steps to evaluate this question and improve clinical practice.

References

1. Fitz Gerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J.* 1977;2(6100):1450-1.
2. Gallarreta FM, Martins WdeP, de Morais EN, Ferreira AdaC, Nicolau LG, Barra DeA, et al. [Evaluation of blood flow in the fetal renal artery between the 22nd and 38th week in normal pregnancies]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(10):494-8.
3. van den Wijngaard JA, Groenenberg IA, Wladimiroff JW, Hop WC. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(7):845-9.
4. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):370-3.
5. Veille JC, McNeil S, Hanson R, Smith N. Renal Hemodynamics: Longitudinal Study from the Late Fetal Life to One Year of Age. *J Matern Fetal Investig.* 1998;8(1):6-10.
6. Veille JC, Kanaan C. Duplex Doppler ultrasonographic evaluation of the fetal renal artery in normal and abnormal fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1502-7.

7. Tavares NM, Ferreira SG, Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CF. [Longitudinal reference intervals of maternal-fetal Doppler parameters]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(1):33-8.
8. Miura H. [Evaluation of fetal renal arterial blood flow waveforms with pulsed Doppler flowmetry and the correlation to estimated fetal body weight, fetal urine production rate and amniotic fluid volume]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991;43(12):1647-52.
9. Bar-Hava I, Divon MY, Sardo M, Barnhard Y. Is oligohydramnios in postterm pregnancy associated with redistribution of fetal blood flow? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):519-22.
10. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal redistribution of blood flow and amniotic fluid volume in growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1997;47(3):297-304.
11. Veille JC, Penry M, Mueller-Heubach E. Fetal renal pulsed Doppler waveform in prolonged pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):882-4.
12. Mari G, Kirshon B, Abuhamad A. Fetal renal artery flow velocity waveforms in normal pregnancies and pregnancies complicated by polyhydramnios and oligohydramnios. *Obstet Gynecol.* 1993;81(4):560-4.
13. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):320-34.

14. Verburg BO, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Witteman JC, et al. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The Generation R Study. *Kidney Int.* 2007;72(6):754-61.
15. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med.* 1987;32(7):540-2.
16. Haugen G, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Doppler blood flow velocity waveforms in the fetal renal arteries: variability at proximal and distal sites in the right and left arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):590-3.
17. 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.
18. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, 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(2):162-9.
19. 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;8:50.

20. Kalache KD, Dückelmann AM. Doppler in obstetrics: beyond the umbilical artery. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):288-95.
21. Al Qahtani N. Doppler ultrasound in the assessment of suspected intra-uterine growth restriction. *Ann Afr Med*. 2011;10(4):266-71.
22. Goffinet F, Paris J, Nisand I, Bréart G. [Clinical value of umbilical Doppler. Results of controlled trials in high risk and low risk populations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26(1):16-26.
23. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):168-72.
24. Akiyama M, Kuno A, Tanaka Y, Tanaka H, Hayashi K, Yanagihara T, et al. Comparison of alterations in fetal regional arterial vascular resistance in appropriate-for-gestational-age singleton, twin and triplet pregnancies. *Hum Reprod*. 1999;14(10):2635-43.
25. Iura T, Makinoda S, Fujita S, Matsuzawa S, Waseda T, Ohshima K, et al. Analysis of renal artery hemodynamics in normal fetuses using the color Doppler method. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20(2):86-90.
26. Konje JC, Abrams KR, Taylor DJ. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(3):230-7.

27. Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):141-5.
28. Joern H, Funk A, Goetz M, Kuehlwein H, Klein A, Fendel H. Development of quantitative Doppler indices for uteroplacental and fetal blood flow during the third trimester. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(7):823-35.
29. Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro L. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1320-5.

5. Discussão

A avaliação da vitalidade fetal é de extrema importância na prática obstétrica atual, especialmente em situações de risco materno e/ou fetal. A Dopplervelocimetria em muito colaborou para esse seguimento por refletir as condições hemodinâmicas do território estudado e apresentou evoluções importantes desde o início de sua aplicabilidade em 1977. Vem sendo largamente utilizada por ser um método não invasivo, sem efeitos deletérios conhecidos para o feto e de reprodutibilidade aceitável.

Este estudo foi desenhado no intuito de construir uma curva de intervalos de referência para os parâmetros Dopplervelocimétricos da AR, avaliar a reprodutibilidade do método e correlacionar esses parâmetros com o ILA em gestantes de baixo risco, visto que os resultados de outros estudos disponíveis na literatura são antigos, baseados em populações distintas e controversos.

Como análise secundária, foram estabelecidos também os parâmetros Dopplervelocimétricos da AU, AUT e ACM e comparados com outras curvas existentes na literatura, visto que os valores utilizados atualmente foram construídos em uma população com composição étnica/ nutricional diferente da nossa população e a influência nos valores desses parâmetros não é totalmente conhecida.

Nos nossos resultados, estabelecemos a média e os percentis 5, 50 e 95 para IP e VS das AU, ACM, AUT e AR e os valores dos intervalos de referência obtidos apresentaram o mesmo padrão evolutivo dos estudos já existentes, com algumas

variações nos valores absolutos. Para a AU, encontramos IP com tendência decrescente e VS ascendente, em concordância com os estudos de Konje et al., Tavares et al., Ertan et al. e Ebbing et al. A ACM apresentou VS crescente e IP com valores inicialmente ascendentes até em torno da 32ª semana de gestação e decrescentes após. Esses resultados foram similares aos estudos de Konje et al., Ertan et al. e Ebbing et al. As AUT apresentaram valores de IP com tendência a queda e VS pouco variável. Para a AR tendência a leve queda nos valores de IP durante a gestação; mesmo padrão de Konje et al., Vyas et al., Gallarreta et al.

Apesar da variação nos valores absolutos ser discreta, ela poderia determinar a resolução iatrogênica de uma gestação que ainda poderia ser seguida mais algum tempo, aumentando as morbidades advindas da prematuridade. Por exemplo, as curvas para IP da AU construídas por Konje et al., e Ertan et al., apresentaram valores do percentil 95 maiores que os nossos. Isso poderia significar que uma gestante seria considerada baixo risco se utilizasse a curva de referência desses autores, já que o Doppler estaria normal, entretanto já apresentaria aumento da resistência placentária e deveria ser seguida mais cautelosamente se os valores utilizados fossem os encontrados em nosso estudo.

Os estudos para construção de curvas com intervalos de referência para diversos parâmetros (Dopplervelocimetria, peso e biometria fetal, etc) são rotineiramente realizados em gestações de baixo risco, já que representam a evolução normal dos fetos. Apesar de parecer de utilidade limitada, é baseado nesses parâmetros que pode ser diagnosticada uma gravidez com evolução anormal e se inicia um seguimento mais apropriado para cada caso.

Os estudos para construção de intervalos de referência podem ser realizados de forma transversal, onde várias gestantes são avaliadas apenas uma vez; ou longitudinal. Este último envolve o seguimento de uma mesma paciente ao longo de toda a gestação, com maior dificuldade quanto ao tamanho da amostra e perdas de seguimento. Entretanto os estudos longitudinais levam em consideração variações individuais no curso da gestação, tendendo a ser mais fidedignos e necessitar de um número de pacientes menor que os transversais.

Além das dificuldades no seguimento completo das gestantes, há ainda a variação na metodologia quando comparados com outros estudos da literatura, como a angulação tolerada do feixe de ultrassom, diferentes critérios de seleção dos sujeitos e de descontinuação das pacientes ao longo do estudo, medidas realizadas em todas as idades gestacionais ou então agrupadas em intervalos de idade gestacional e variação na análise estatística dos estudos. Isso torna ainda menos exequível a comparação de resultados e realização de metanálises para uma conclusão mais fidedigna.

Muitas propostas de seguimento e estudos de novas correlações surgiram, e entre elas a associação entre AR e ILA. Porém os estudos são pequenos, antigos e apresentaram resultados controversos. Através do coeficiente de correlação de Spearman, analisamos a possibilidade de correspondência entre IP da AR e ILA. Porém, como estudamos gestantes de baixo risco para a construção dos intervalos de referência, foi esperado não encontrar correlação entre parâmetros normais Dopplervelocimétricos renais e LA. Gallarreta et al., não encontraram relação entre VS da AR e ILA. Silver et al. e Stigter et al., estudaram fetos normais e com RCIU e não observaram diferença significativa no IP dos fetos com e sem

alteração no ILA. Por outro lado, Arduini & Rizzo e Veille et al., encontraram correlação entre oligoâmnio e aumento de resistência nas AR, de forma a não haver ainda uma conclusão sobre a aplicabilidade desse parâmetro na prática obstétrica.

Talvez ampliando o estudo para gestantes de risco para distúrbios no bem estar fetal, encontremos associação entre algum parâmetro de perfusão renal e a quantidade de líquido amniótico do feto. Isso poderia talvez, aprimorar o seguimento das gestantes de alto risco e refinar a decisão de intervenção obstétrica dos casos mais complexos, antes da ocorrência de danos irreversíveis.

Quanto à reprodutibilidade do método, a literatura refere boa reprodutibilidade para o Doppler dos parâmetros e vasos mais utilizados (AU, AUT e ACM), porém com menor número de estudos avaliando a reprodutibilidade específica dos vasos renais. Nossos achados confirmam tal fato visto que a reprodutibilidade para AU, AUT e ACM foi melhor que para a AR (apesar de valores reprodutíveis para VS), talvez pela técnica mais bem estabelecida e pela facilidade de obtenção da imagem dos primeiros vasos.

A medicina está em constante mudança, visando ao aperfeiçoamento de técnicas existentes e à descoberta de novos padrões. Em obstetrícia, isso se reflete na busca pelo método que identifique o mais precocemente possível os casos com tendência a evolução desfavorável e fetos com alteração de vitalidade.

A avaliação da AR e sua possível correlação com ILA poderia ser um método adicional na avaliação de fetos de gestantes de alto risco. Entretanto, estudos adicionais são necessários para melhorar a avaliação da Dopplervelocimetria das artérias renais fetais e conferir a validade do método. Sugerimos a realização de

estudos longitudinais e multicêntricos com maior número de pacientes tanto no grupo de baixo risco a fim de se comparar mais adequadamente os valores de referência com os demais já existentes na literatura; como em pacientes de alto risco, avaliando a capacidade do método em identificar os casos que realmente necessitam de seguimento diferenciado e melhorar o desfecho materno e perinatal.

6. Conclusão

1. Foram criadas curvas com intervalos de referência longitudinais para IP e VS da AU, ACM e AUT e a tendência evolutiva encontrada foi similar aos das curvas descritas por outros autores, com IP da AU e AUT decrescentes e ACM com valores ascendentes até cerca de 32 semanas e decrescentes após. A VS apresentou tendência crescente para os três vasos estudados. Os valores absolutos variaram quando comparados a outros estudos na literatura e apresentaram boa reprodutibilidade.
2. Foram criadas curvas com intervalos de referência longitudinal para IP e VS da AR e o padrão evolutivo encontrado foi similar aos das curvas descritas por outros autores, com IP decrescente com pequena variação ao longo da gestação e VS crescentes porém com valores absolutos distintos. A reprodutibilidade do método foi boa, exceto para avaliação inter observador do IP. Quando avaliada correlação entre o IP e ILA, não houve correlação dessas variáveis nas gestantes de baixo risco.

7. Referências Bibliográficas

AcharyaG, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, KiserudT. 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 Aug;26(2):162-9.

Al Qahtani N. Doppler ultrasound in the assessment of suspected intra-uterine growth restriction. *Ann Afr Med.* 2011 Oct-Dec;10(4):266-71.

Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):370-3.

Arduini D, Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetuses: comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. *J Perinat Med.* 1992;20(1):29-38.

Arduini M, Luzi G, Affronti G, Epicoco G. Intra-abdominal versus free-loop portion Doppler analysis of the umbilical artery: the importance of the choice. *Minerva Ginecol.* 2011 Aug;63(4):333-8.

Arias F. Accuracy of the middle cerebral to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Dec;171(6):1541-5.

Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):124-7.

Beall MH, van den Wijngaard JP, van Gemert MJ, Ross MG. Amniotic fluid water dynamics. *Placenta.* 2007 Aug-Sep;28(8-9):816-23. Epub 2007 Jan 23.

Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Oct;12(4):260-4.

Brezinka C. Fetal hemodynamics. *J Perinat Med.* 2001;29(5):371-80.

Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of Recurrent Preeclampsia Using First-Trimester Uterine Artery Doppler. *Am J Perinatol.* 2013 Mar 18.

Doppler C.A. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abh Königl Böhm Ges Wiss* 1843;2:465-482.

Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt W. Feto maternal Dopplersonography nomograms. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30(4):211-6.

FitzGerald DE, DrummJE. Non invasive measurements of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J. 1977 Dec 3;2(6100):1450-1.

Fong KW, Ohlsson A, Hannah ME, Grisaru S, Kingdom J, Cohen H, Ryan M, Windrim R, Foster G, Amankwah K. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. Radiology. 1999 Dec;213(3):681-9.

Gallarreta FM, Martins Wde P, de Moraes EN, Ferreira Ada C, Nicolau LG, Barra Dde A, Mauad Filho F. Evaluation of blood flow in the fetal renal artery between the 22nd and 38th week in normal pregnancies. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008 Oct;30(10):494-8.

Hallak M, Kirshon B, Smith EO, Cotton DB. Amniotic fluid index. Gestational age-specific values for normal human pregnancy. J Reprod Med. 1993 Nov;38(11):853-6.

Haugen G, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Doppler blood flow velocity waveforms in the fetal renal arteries: variability at proximal and distal sites in the right and left arteries. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Jun;23(6):590-3.

Iura T, Tomizawa H, Watanabe Y, Waseda T, Inoue H, Neyatani N. Hemodynamics of the renal artery and descending aorta in fetuses with renal disease. *J Perinat Med.* 2005;33(3):226-31.

Jeng CJ, Jou TJ, Wang KG, Yang YC, Lee YN, Lan CC. Amniotic fluid index measurement with the four-quadrant technique during pregnancy. *J Reprod Med.* 1990 Jul;35(7):674-7.

Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 May;17(5):416-20.

Kilpatrick SJ. Therapeutic interventions for oligohydramnios: amnioinfusion and maternal hydration. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Jun;40(2):328-36.

deKoekkoek-Doll PK, Stijnen T, Wladimiroff JW. Hourly fetal urinary production rate and blood velocity waveforms in the fetal renal artery relative to fetal heart rate pattern and fetal eye movements in normal pregnancies at 30-32 weeks of gestation. *Early Hum Dev.* 1994 Jul;38(1):27-34.

Kurjak A. Ultrasound scanning - Prof. Ian Donald (1910-1987). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jun;90(2):187-9.

Lakhkar BN, Ahamed SA. Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries during pregnancy. *Indian J Radiol Imaging* 1999;9:119-25.

Luzi G, Bori S, Iammarino G, Taddei F, Martines G, Piatti P, Di Renzo GC. Functional aspects of the fetal urinary apparatus in relation to growth. *Arch Ital Urol Androl*. 1996 Dec;68(5 Suppl):9-12.

Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational ages fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Apr;166(4):1262-70.

Mari G, Kirshon B, Abuhamad A. Fetal renal artery flow velocity waveforms in normal pregnancies and pregnancies complicated by polyhydramnios and oligohydramnios. *Obstet Gynecol*. 1993 Apr;81(4):560-4.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):9-14.

Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry – a prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jun;160(6):1406-9; discussion 1409-12.

McNay M, Fleming J. Forty years of obstetric ultrasound 1957–1997: from A-scope to three dimensions. *Ultrasound Med Biol*. 1999;**25**:3–56.

Miura H. Evaluation of fetal renal arterial blood flow waveforms with pulsed Doppler flowmetry and the correlation to estimated fetal body weight, fetal urine production rate and amniotic fluid volume. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1991 Dec;**43**(12):1647-52.

Nutrition During Pregnancy (1990) Institute of Medicine, pp.96-120, National Academy Press, Washington, D.C.

Oosterhof H, Haak MC, Aarnoudse JG. Acute maternal rehydration increases the urine production rate in the near-term human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;**183**(1):226-9.

Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med*. 1987 Aug;**32**(8):601-4.

Phoon CK. Circulatory physiology in the developing embryo. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;**13**(5):456-64.

Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;**41**(5):491-9.

Selam B, Koksai R, Ozcan T. Fetal arterial and venous Doppler parameters in the interpretation of oligohydramnios in postterm pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 May;15(5):403-6.

Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro L. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1320-5.

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 Nov 12;8:50. doi: 10.1186/1471-2393-8-50.

Tavares NM, Ferreira SG, Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CF. Longitudinal reference maternal-fetal Doppler parameters. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013 Jan;35(1):33-8.

Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine any more. *J Perinatol.* 2005 May;25(5):341-8.

Vajda G, Pál A. Fetal blood flow in the renal artery during the third pregnancy trimester. *Orv Hetil.* 1994 Aug 7;135(32):1751-3.

van den Wijngaard JA, Groenenberg IA, Wladimiroff JW, Hop WC. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Jul;96(7):845-9.

Veille JC, Kanaan C. Duplex Doppler ultrasonographic evaluation of the fetal renal artery in normal and abnormal fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Dec;161(6 Pt 1):1502-7.

Veille JC, Penry M, Mueller-Heubach E. Fetal renal pulsed Doppler waveform in prolonged pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):882-4.

Veille JC, McNeil S, Hanson R, Smith N. Renal Hemodynamics: Longitudinal Study from the Late Fetal Life to One Year of Age. *J Matern Fetal Investig.* 1998 Mar;8(1):6-10.

Verburg BO, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Witteman JC, Jaddoe VW. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The generation R study. *Kidney Int.* 2007 Sep;72(6):754-61. Epub 2007 Jul 18.

Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jul;161(1):168-72.

Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Sep;97(9):797-803.

Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal redistribution of blood flow and amniotic fluid volume in growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1997 Feb 20;47(3):297-304.

8. Anexos

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Hemodinâmica Cerebral na Artéria Cerebral Média por

Dopplervelocimetria durante a Gestação Normal.

Pesquisadores: Antonio Francisco de Oliveira Neto / José G. Cecatti / Mary
A. Parpinelli

Estudo hemodinâmico fetal: avaliação das principais artérias fetais, tempo de aceleração e suas correlações com o volume de líquido amniótico

Pesquisadores: Márcia San Juan Dertkigil / José Guilherme Cecatti

Este documento fornecerá a você as informações necessárias para ajudá-la a decidir se deseja participar ou não destes estudos, realizados conjuntamente e que têm por finalidade:

Estudo 1: saber qual é a pressão do sangue e a sua velocidade ao passar pelo cérebro da mãe nos diferentes meses de uma gestação normal.

Estudo 2: avaliar as principais artérias fetais mensurando diversos parâmetros do fluxo sanguíneo fetal destes vasos e correlacionado o estado hemodinâmico fetal com o volume de líquido amniótico nos diferentes meses de uma gestação normal.

Trata-se de estudos de grande importância para nossa população, pois não se têm descrito na literatura os valores de normalidade para as mulheres brasileiras. Sabendo a variação normal desses parâmetros ao longo da gestação, futuramente teremos as bases para podermos auxiliar no diagnóstico precoce e no tratamento de doenças que podem acometer as gestantes ou das adversidades que comprometem o bem estar fetal como na hipertensão materna,

na restrição de crescimento intra-uterino do feto e na pré eclâmpsia (pressão alta e convulsões).

Para a realização destes estudos, serão realizados exames de Ultrassom da cabeça da mãe e logo em seguida, exames de ultrassom com dopplerfluxometria colorida do feto, avaliando não só o bem estar e a adequada formação e crescimento do seu bebê, mas também as principais artérias fetais traçando um perfil hemodinâmico do feto. O exame de Ultrassom das artérias do cérebro é simples e rápido, permitindo verificar a passagem do sangue nos vasos do cérebro da mãe. Em todos os exames serão avaliados a sua Pressão Arterial e a sua Frequência Cardíaca.

Os exames serão marcados a cada mês, num total de nove exames, sendo o último realizado 42 dias após o parto. Cada exame tem uma duração aproximada de 45 minutos. Estes procedimentos serão sempre realizados pelos profissionais da equipe médica.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode recusar participar ou pedir para abandonar o estudo sem sofrer qualquer penalidade nem perder os benefícios ou a atenção que lhe é devida, estando ciente que ao deixar de participar do estudo a qualquer momento, não haverá prejuízo de seu atendimento no CAISM, e que não haverá gasto monetário de sua parte ao participar do estudo. Para cada vez que você venha para fazer uma avaliação, receberá um valor para pagar as despesas com transporte e alimentação.

Você terá sua identidade e endereço mantidos em sigilo, sendo apenas de conhecimento dos pesquisadores. Terá ainda suas informações sob caráter confidencial pela equipe profissional, garantindo que estas não sejam expostas sob nenhuma condição. Você deve estar ciente de que as dúvidas futuras, que possam vir a ocorrer, poderão ser esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados. Você tem o direito de receber uma cópia assinada deste termo de consentimento. Você pode e deve fazer perguntas sobre o estudo e ter suas dúvidas esclarecidas.

Consentimento por parte da participante:

Os objetivos e procedimentos deste estudo conforme descrito acima, me foram explicadas claramente. Eu li e entendi a informação fornecida. Tive todas

as possibilidades para fazer perguntas e as resposta foram de minha inteira satisfação.

Concordo em participar deste estudo. Compreendo que tenho o direito de me negar a participar deste estudo e de me retirar dele a qualquer momento. Declaro que recebi uma cópia deste Temo de Consentimento Livre e Esclarecido para consulta futura.

Eu, (nome e sobrenome da participante) livremente dou o meu consentimento para participar deste estudo.

Nome da Participante:

_____.

Assinatura: _____.

Idade: ____anos. Prontuário: _____. RG: _____.

Endereço:

_____.

Telefone para contato: _____.

Em caso de Menores de 18 anos:

Nome do responsável:

_____.

RG: _____. Grau de parentesco: _____.

Endereço:

_____.

Telefone para contato: _____.

Assinatura dos pesquisadores responsáveis:

Antonio Francisco de Oliveira Neto
RG: 5187458

Márcia San Juan Dertkigil
CRM: 91277 RG:19427844

Campinas ____/____/200__.

Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa – Tel: (19)7888936

ANEXO 2 –Checklist

Hemodinâmica Cerebral na Artéria Cerebral Média por Dopplervelocimetria durante
A Gestação Normal

Data da Verificação: / /

	SIM	Não
Hipertensão Arterial Sistêmica (antecedente e/ou atual)	()	()
Antecedente de Pré-eclâmpsia	()	()
Doenças Neurológicas	()	()
Trauma Craniano recente	()	()
Neurocirurgia recente	()	()
Diabetes (atual)	()	()
Colagenoses	()	()
Tabagismo	()	()
Drogadição	()	()
Gestação Múltipla	()	()
Vasculopatias	()	()
Anemia crônica	()	()

Se todas as respostas forem não a mulher é
elegível.

ANEXO 3 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



CEP, 28/06/05.
(Grupo III)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

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

✉ cep@fcm.unicamp.br

PARECER PROJETO: Nº 311/2005
CAAE: 0128.0146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO HEMODINÂMICO FETAL: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ARTÉRIAS, TEMPO DE ACELERAÇÃO E SUAS CORRELAÇÕES COM O VOLUME DE LÍQUIDO AMNIÓTICO”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Márcia San Juan Dertkigil

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/06/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/06/06

II - OBJETIVOS

O estudo estudar a hemodinâmica em coorte longitudinal de gestante, avaliando as principais artérias fetais e construindo suas respectivas e construindo suas respectivas curvas de crescimento.

III - SUMÁRIO

Serão incluídas 15 gestantes, que será estudada a pressão de perfusão cerebral pelo Doppler Transcraniano. Estabeleceu-se as variáveis dependentes, de controle e independentes. O trabalho será realizado no CAISM da UNICAMP. Estabeleceu-se os critérios de inclusão e exclusão, o cronograma e o orçamento.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um projeto de pesquisa para a tese de doutorado bem estruturado e elaborado. Apresenta um método adequado. O de Termo de Consentimento está adequado.

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, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os

anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

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.).

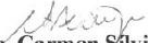
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e 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 VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2005


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP