



SABRINA GIROTTTO FERREIRA

**IDADE GESTACIONAL E DOPPLERVELOCIMETRIA FETOPLACENTÁRIA
E UTEROPLACENTÁRIA EM RELAÇÃO AO GRAU PLACENTÁRIO DE
GRANNUM EM GESTAÇÕES DE BAIXO RISCO – ESTUDO LONGITUDINAL**

***GESTATIONAL AGE AND FETOMATERNAL DOPPLER PARAMETERS
ACCORDING TO PLACENTA GRANNUM GRADING IN LOW-RISK
PREGNANCIES – A LONGITUDINAL STUDY***

**CAMPINAS
2012**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

SABRINA GIROTTTO FERREIRA

**IDADE GESTACIONAL E DOPPLER VELOCIMETRIA FETOPLACENTÁRIA
E UTEROPLACENTÁRIA EM RELAÇÃO AO GRAU PLACENTÁRIO DE
GRANUM EM GESTAÇÕES DE BAIXO RISCO – ESTUDO LONGITUDINAL**

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

***GESTATIONAL AGE AND FETOMATERNAL DOPPLER PARAMETERS
ACCORDING TO PLACENTA GRANUM GRADING IN LOW-RISK
PREGNANCIES – A LONGITUDINAL STUDY***

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de tocoginecologia da Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração em saúde materna e perinatal.

Dissertation submitted to the Programme of Obstetrics and Gynecology of the State University of Campinas Medical School (Unicamp) for obtaining the title of Master in Health Sciences in the concentration area of Maternal and Perinatal Health

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNA SABRINA GIROTTTO FERREIRA
E ORIENTADA PELO PROF. DR. CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA
E COORIENTADA PELO Prof. Dr. RICARDO BARINI**

Assinatura do Orientador

Campinas, 2012

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

F413i

Ferreira, Sabrina Giroto, 1978 -
Idade gestacional e dopplervelocimetria fetoplacentária e
útero-placentária em relação ao grau placentário de grannum em
gestações de baixo risco – estudo longitudinal / Sabrina Giroto
Ferreira. --Campinas, SP : [s.n.], 2012.

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

1. Ultrassonografia. 2. Placenta. 3. Ultrassonografia Doppler.
4. Valores de referência. 5. Feto – Desenvolvimento. I. Peralta,
Cleisson Fábio Andrioli. II. Barini, Ricardo. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Gestational age and fetomaternal doppler parameters according to placenta grannum grading in low-risk pregnancies – a longitudinal study.

Palavras-chave em inglês:

Ultrasonography
Placenta
Doppler ultrasonography
Reference values
Fetal development

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Cleisson Fábio Andrioli Peralta [Orientador]
Belmiro Gonçalves Pereira
Nelson Lourenço Maia Filho

Data da defesa: 07 – 08 – 2012

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

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

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: SABRINA GIROTTTO FERREIRA

Orientador: Prof. Dr. CLEISSON FÁBIO ANDRIOLI PERALTA

Co-Orientador: Prof. Dr. RICARDO BARINI

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 07/08/2012

Dedico este trabalho...

*Às minhas filhas Giullia e Letícia, meus amores,
que a busca pela Razão das coisas
sirva de inspiração para suas vidas...*

*Ao meu esposo Wladimir,
meu eterno amor...*

Agradecimentos

A Deus, pela existência.

Aos meus pais, Antonio e Anadégi, pela VIDA e por acreditarem nos meus sonhos.

Ao meu esposo, que com amor, amizade e paciência compartilhou comigo os melhores momentos de minha vida. Sem você nada disso seria possível!

Às minhas filhas, que com pureza e energia trazem alegria, emoção e muito aprendizado à minha vida!

Ao Prof. Dr. Cleisson Fábio Andrioli Peralta, cuja dedicação à pesquisa e a excelência no atendimento em medicina fetal são alvos de minha admiração. Muito obrigada pela paciência, respeito, serenidade e dedicação a este projeto.

Ao Prof. Dr. Emilio F. Marussi, pelo acolhimento, pela ideia inicial deste projeto e por todas as considerações feitas, sempre com muito bom humor e autenticidade.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti e Profa. Dra. Helaine Milanez pela pertinência das considerações feitas durante a qualificação.

Ao Prof. Dr. Nelson Lourenço Maia Filho pelo incentivo, credibilidade e exemplo.

À Profa. Dra. Lenir Mathias, minha eterna Mestra, exemplo de dedicação, conhecimento e disposição para ensinar e aprender, sempre!

Ao Dr. Valdecir de Jesus Machado e Rosemary Machado pelo acolhimento e credibilidade em meu trabalho.

Aos professores do curso de Pós-graduação.

Aos colegas do curso de Pós-graduação com os quais criei laços de amizade inesquecíveis.

À Denise Barbosa Amadio, secretária do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, por sua ajuda em todos os momentos.

Às funcionárias da ecografia do CAISM: Rosiane Rodrigues de Faria, Eliana Castro, Giovanna Mantovani Chaves e Simone Ap. da Silva por seu auxílio, organização e apoio a esta pesquisa.

Às técnicas de enfermagem: Jandira, Lenira, Genilda, Teresa Cristina e Arlete por acolherem e conduzirem as pacientes com tanto carinho às salas da ecografia do CAISM.

À Dra. Nelsilene Mota Tavares, pela eficiência e comprometimento com a coleta de dados desta pesquisa.

Ao Dr. João Renato Bennini Júnior, pelo acolhimento, apoio e liderança do grupo de pesquisa da ecografia do CAISM.

À Dra. Georgia Coelho e Dr. Rafael Davi Botelho, que entraram no nosso grupo e vão dar continuidade a essa linha de pesquisa.

À Célia Maria Sobrinho, por cuidar das minhas filhas, da minha casa e de mim com tanto amor e carinho, o que foi essencial para que, com tranquilidade, eu pudesse realizar projetos como este.

À Audrey Cristina Rosatti de Souza, por seu auxílio e amizade incondicional.

Às pacientes que aceitaram participar deste projeto; sem vocês nada seria possível.

Aos meus alunos da Faculdade de Medicina de Jundiaí, que me inspiram e não deixam apagar a “chama” do prazer de lecionar.

*Àqueles que, de alguma forma, colaboraram e torceram para a realização deste projeto.
Muito Obrigada!*

“Aqui, no entanto, nós não olhamos para trás por muito tempo.

*Nós continuamos seguindo em frente,
abrindo novas portas e fazendo coisas novas,
porque somos curiosos... e a curiosidade
continua nos conduzindo
por novos caminhos.”*

Walt Disney

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	xi
Summary	xiii
1. Introdução	15
1.1. Dopplervelocimetria.....	21
2. Objetivos	27
2.1. Objetivo geral	27
3. Publicação.....	28
4. Conclusões.....	48
5. Referências Bibliográficas.....	49
6. Anexos	55
6.1. Anexo 1 – Parecer da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP	55
6.2. Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP	56
6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AC – *Abdominal circumference*

APD – *Anteroposterior abdominal diameter*

AU – artérias umbilicais

AUT – artérias uterinas

BPD – *Biparietal diameter*

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

D – velocidade diastólica final

EFW – *Estimated fetal weight*

EPA – *Early placental ageing*

FDL – *Femur diaphysis lenght*

FGR – *Fetal growth restriction*

GA – *gestational age*

IG – Idade gestacional

IP – Índice de pulsatilidade

IP-AU – Índice de pulsatilidade da artéria umbilical

IPm – Índice de pulsatilidade médio

IPm-AUT – Índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas

IR – Índice de resistência

LLD – *Laterolateral abdominal diameter*

mm – Milímetro(s)

p – Nível descritivo do teste estatístico (significância estatística)

% – Porcentagem

RCIU – Restrição de crescimento intrauterino

S – velocidade sistólica máxima

S/D – Relação sístole por diástole

Umb A – *umbilical artery*

UmbA-PI – *Umbilical artery pulsatility indexes*

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

USG – Ultrassonografia

UtA – *uterin artery*

UtA-PI – *Uterin artery pulsatility index*

VM – Velocidade média

Resumo

Objetivo: Estabelecer intervalos de referência de idade gestacional (IG), índices de pulsatilidade (IP) das artérias umbilical (AU) e média das artérias uterinas (AUT) de acordo com o grau placentário de Grannum. Esses dados servirão como base para estudo em andamento que avalia o impacto do amadurecimento precoce da placenta nos parâmetros dopplervelocimétricos acima mencionados e os resultados perinatais. **Sujeitos e métodos:** estudo prospectivo longitudinal observacional realizado em hospital universitário terciário, em que 133 gestações de baixo risco foram avaliadas quinzenalmente pela USG, entre 18 e 41 semanas. A classificação placentária de Grannum et al. (1), IP-AU e IPm-AUT foram obtidos em cada exame. Os intervalos de referência (mediana, 5°, 10°, 90° e 95° percentil) de IG, IP-AU e IPm-AUT foram estabelecidos para cada grau placentário. Testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni foram utilizados para comparar os parâmetros acima mencionados entre dois diferentes graus placentários. O valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** A IG aumentou significativamente com a mudança do grau placentário. IP-AU e IP-AUT reduziram significativamente do grau zero para o um e do grau um para o dois, mas permaneceram estáveis depois disso.

Conclusões: Os intervalos de referência dos parâmetros dopplervelocimétricos que refletem implantação normal e função placentária foram elaborados como um primeiro passo que permitirá comparar e testar nossos dados com as publicações existentes para a predição de resultados perinatais em casos de amadurecimento precoce da placenta em gestações de baixo risco.

Palavras-chave: Ultrassonografia, placenta, ultrassonografia Doppler, valores de referência, feto-desenvolvimento.

Summary

Objective: To establish reference intervals of gestational age (GA), umbilical artery (UmbA) and mean uterine artery (mUtA) Doppler pulsatility indexes (PI) according to placental grade. This will serve as a basis for an ongoing study aimed at evaluating the impact of early placental ageing and the abovementioned Doppler parameters on pregnancy outcomes. **Materials and Methods:** Longitudinal observational study realized in tertiary university hospital where 133 low-risk pregnancies were scanned fortnightly from 18 to 41 weeks. Placental classification according to Grannum et al. (1), UmbA-PI and mUtA-PI were obtained in each scan. Reference intervals (median, 5th, 10th, 90th and 95th centiles) of GA, UmbA-PI and mUtA-PI were established for each placental grade. Mann-Whitney U tests with Bonferroni adjustments were used to compare these parameters between two different placental grades. Two-tailed p-values of less than 0.05 were considered statistically significant. **Results:** GA significantly increased as placental grade changed. UmbA-PI and mUtA-PI significantly decreased between grades zero and one and between grades one and two, but remained stable between grades two and three. **Conclusions:** Reference intervals of GA and Doppler parameters which reflect normal implantation and function of the placenta

were elaborated as a first step to allow further testing and comparison of our data with those previously published for the prediction of pregnancy outcomes in cases of suspicion of an early placental ageing is suspected.

Keywords: Ultrasonography, placenta, doppler ultrasonography, reference value, Fetal development.

1. Introdução

A placenta é um órgão vital para o desenvolvimento do conceito. Sua perfusão adequada determina que suas funções sejam cumpridas e influencia diretamente o crescimento e bem-estar fetal (1-3).

Algumas das mudanças histológicas que se relacionam com o crescimento e maturação placentária resultam em aumento da eficiência de transporte e trocas de acordo com as necessidades fetais no decorrer da gestação. No entanto, alterações na arquitetura placentária podem causar um decréscimo da sua função, principalmente se houver comprometimento importante da sua superfície de trocas. Estas alterações incluem, por exemplo, tamanho da placenta, obstrução de vasos fetais, deposição de fibrina na superfície do vilo, nas placas basal e coriônica, bem como qualquer alteração no espaço intervilosos (2-5).

A avaliação detalhada da placenta é obrigatória em toda exploração ecográfica (6). A sistematização de sua avaliação é fundamental e deveria incluir os seguintes parâmetros: localização, morfologia (textura da placa basal e

região retroplacentária), local de inserção do cordão umbilical, vascularização e grau placentário proposto por Grannum e cols (6,7).

Em 1979, Grannum e cols. propuseram uma classificação ecográfica da placenta (7), conforme descrito a seguir:

- *Grau zero*: textura homogênea, com placa corial lisa e ausência de sinais de calcificação (Figura1) (7).

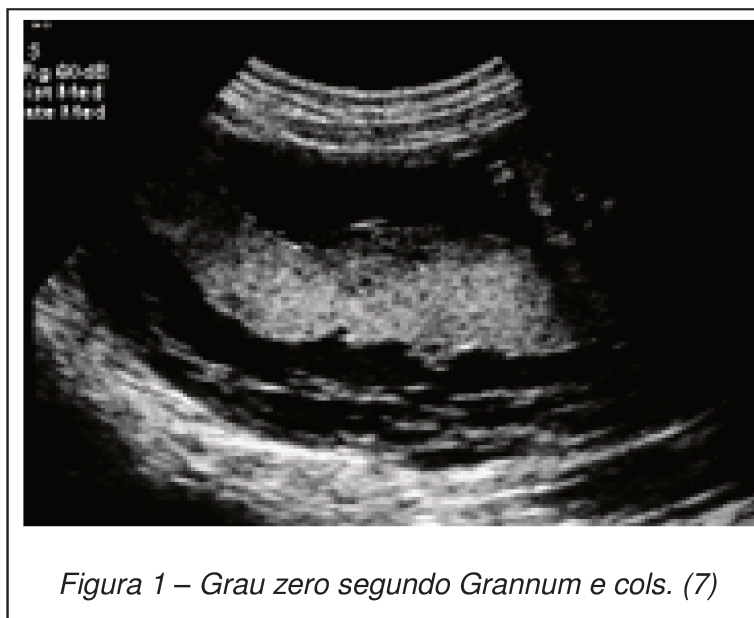


Figura 1 – Grau zero segundo Grannum e cols. (7)

- *Grau I*: parênquima placentário com focos ecogênicos esparsos de 2mm – 4mm de diâmetro e placa coriônica apresentando pequenas endentações (Figura 2) (7).

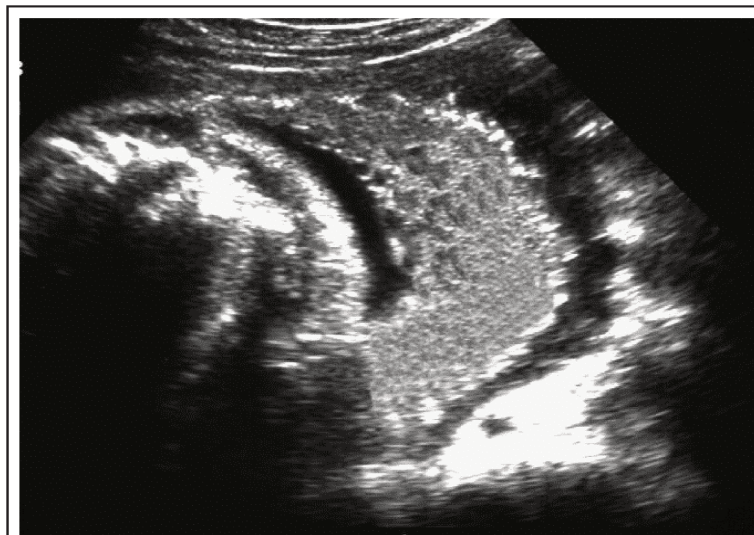


Figura 2 – Grau I segundo Grannum e cols. (7)

- *Grau II*: áreas septais direcionadas no sentido da placa basal para a corial, porém sem alcançar a placa basal; focos ecogênicos aumentam em número e tamanho, a camada basal torna-se evidente com ecogenicidade linear alargada (Figura 3) (7).



Figura 3 – Grau II segundo Grannum e cols. (7)

- *Grau III*: septações ecogências completas, da placa corial até a placa basal, criando segmentos (Figura 4) (7).



Figura 4 – Grau III segundo Grannum e cols. (7)

Na mesma pesquisa, Grannum e cols. relacionaram a graduação placentária com a maturidade pulmonar expressa pela relação lecitina/ esfingomielinina maior ou igual a dois. Essa relação foi encontrada em 100% das placentas grau III, em 88% das placentas grau II, em 68% daquelas com grau I e em nenhuma das placentas grau zero. Portanto, concluiu-se que havia associação entre placentas grau III e maturidade pulmonar (7).

Em 1984, Kazzi observou que em gestantes de alto risco a presença de placenta grau III no termo era um confiável preditor de maturidade pulmonar.

Porém, no pré-termo, apesar da placenta grau III, houve a ocorrência de doença da membrana hialina nos neonatos (8). Esse dado colocou em dúvida a associação proposta por Grannum e cols. (8-11).

A associação entre calcificação placentária e idade gestacional tem sido observada desde os primeiros estudos sobre placenta (7,8,12), porém ressalta-se a importância do aparecimento de calcificações e sonolucências na placenta precocemente, sugerindo que esse achado possa representar disfunção e não maturação fisiológica (13,14). O amadurecimento precoce da placenta é conceituado de maneiras diferentes na literatura quanto à idade gestacional; no entanto, o mais utilizado é a presença de grau III antes de 36 semanas (15-19).

O amadurecimento precoce da placenta tem sido foco de muitos estudos, tanto em gestações de alto risco (9,10,16,19-26) como em gestações de baixo risco (15,18). Extensa pesquisa envolvendo 2000 gestantes entre 34 e 36 semanas associou o aparecimento da placenta grau III ao tabagismo, à baixa paridade, à idade materna baixa e à origem caucasiana. Houve maior risco para complicações perinatais nessas mulheres (10). Estudo semelhante foi realizado por McKenna e cols. envolvendo somente gestantes de baixo risco. Neste caso, a presença de placenta grau III com 36 semanas auxiliou a identificar pacientes com gestação “em risco” de desenvolver condições patológicas, principalmente pré-eclâmpsia, e fetos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU). No entanto, não houve associação com resultados perinatais ruins (18).

O estudo de McKenna e cols. tem sido vastamente citado na literatura, porém, apesar da casuística ter se baseado em mulheres de baixo risco para desenvolver morbidades gestacionais, não se excluíram as mulheres usuárias de tabaco e álcool, o que demonstrou ter participação significativa no aparecimento precoce do grau III de Grannum (18). Estudo recente excluiu as mulheres tabagistas da sua casuística de gestantes de baixo risco, comparou a idade gestacional do aparecimento do grau III placentário com resultados adversos maternos e fetais, e demonstrou que houve maior incidência de intercorrências maternas (hemorragia pós-parto, descolamento prematuro da placenta e necessidade de cuidados intensivos) e perinatais (prematuridade, baixo peso ao nascer, baixo índice de Apgar e óbito neonatal) quando a placenta amadureceu antes de 32 semanas. Naquelas em que este amadurecimento ocorreu entre 32 e 36 semanas, os resultados maternos e perinatais não tiveram diferenças significativas em relação às que tiveram a evolução normal do grau placentário (15).

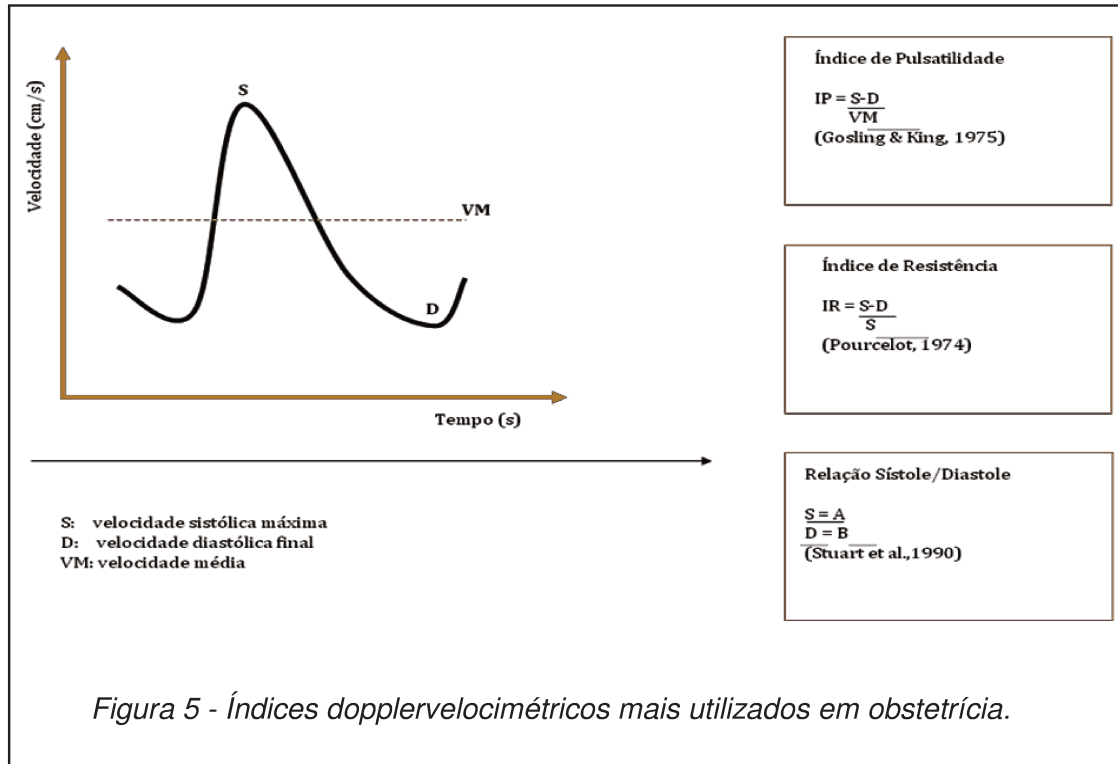
Em estudos histopatológicos foi observado que o grau placentário relacionou-se com a maturação vilosa; porém, a maturidade vilosa demonstrou ter maior relação com a idade gestacional do que com o aspecto ecográfico da placenta. O estudo em questão observou 767 placentas cujas alterações ecográficas placentárias não correspondiam a alterações histológicas, e o grau III, de maturidade, quando isolado, não se relacionou a riscos perinatais. Estes riscos foram constatados nos casos em que a placenta era menor e apresentava o grau III antes do termo (27).

Alguns autores descreveram uma relação entre o grau de maturidade placentário proposto por Grannum e cols.(7) e a função da placenta, que avaliada através da dopplervelocimetria das circulações fetoplacentária e uteroplacentária, traz benefícios para a monitorização do bem-estar fetal (17).

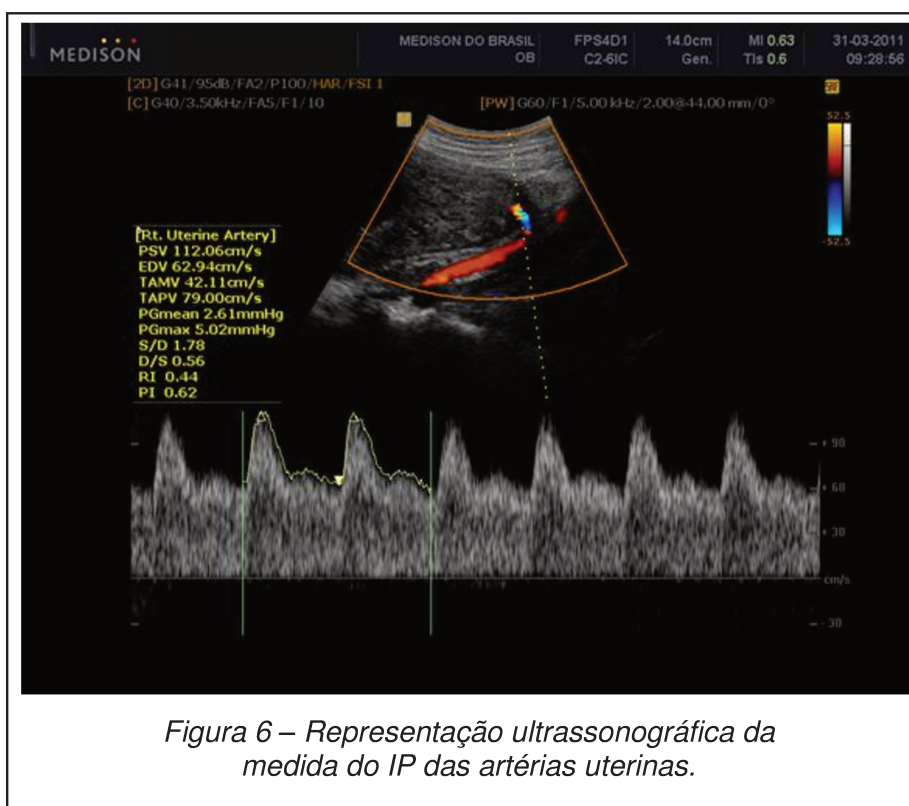
1.1. Dopplervelocimetria

Johan Christian Andréas Doppler descreveu o efeito físico que leva seu nome. Em ultrassonografia, utilizam-se as mudanças de frequência do ultrassom para estimar velocidades de fluxo sanguíneo no interior dos vasos. Desta forma, diferentes velocidades relacionadas a fases distintas do mesmo ciclo cardíaco podem ser obtidas e utilizadas para o cálculo de índices, que são parâmetros hemodinâmicos obtidos em determinados locais do leito vascular (Figura 5). Os índices mais utilizados em obstetrícia são (28-31):

- a) Índice de pulsatilidade (IP) - descrito por Gosling et al. em 1975, definido como a relação entre a velocidade sistólica máxima menos a velocidade diastólica final pela velocidade média ($IP = S-D / VM$) (29,30,32).
- b) Índice de resistência (IR) - descrito por Pourcelot em 1974, definido como a relação da velocidade sistólica máxima menos a velocidade diastólica final pela velocidade sistólica máxima ($IR = S-D / S$) (28).
- c) Relação sístole por diástole - descrita por Stuart et al., em 1990, definida como a divisão da velocidade sistólica máxima pela velocidade diastólica final (S/D) (31).

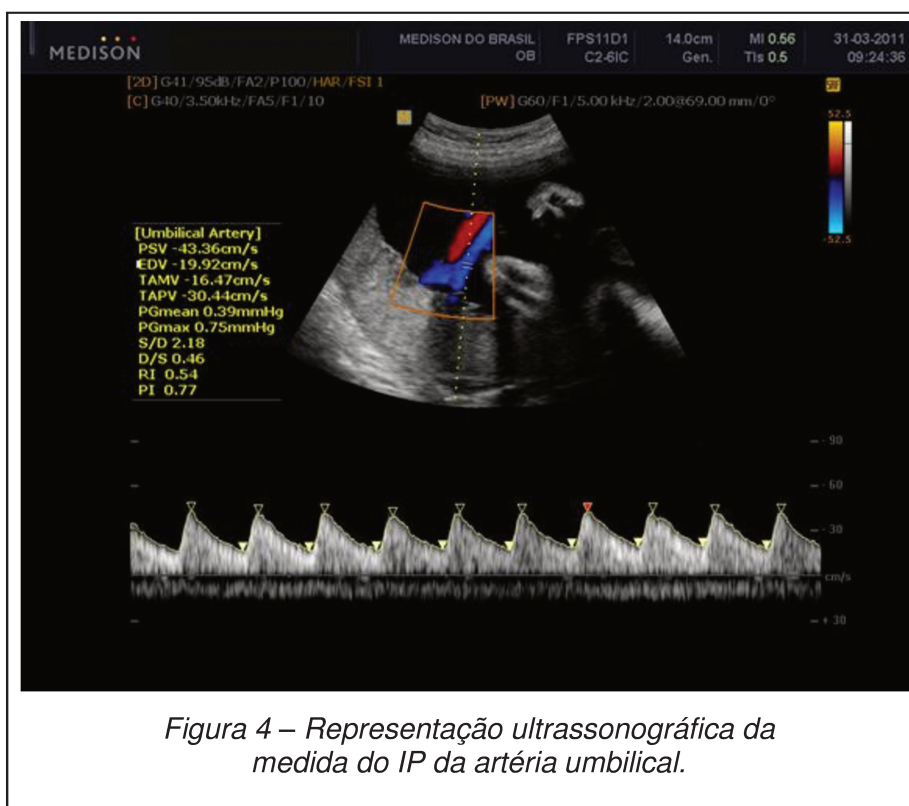


A avaliação da circulação uteroplacentária é realizada através da dopplervelocimetria das artérias uterinas (AUT) (Figura 6), que representam a implantação placentária (1,33). O índice dopplervelocimétrico utilizado para essa análise é a média dos IP das AUT ($IP_{mAUT} = (IP_{AUT \text{ direita}} + IP_{AUT \text{ esquerda}})/2$) (34). São considerados normais os valores de IP abaixo do 95º percentil, de acordo com os intervalos de referências existentes (32). Tem sido demonstrado que IP alterados nestes vasos associam-se com o aparecimento de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (29,33-39). Palma-Dias constatou em seu estudo que quanto mais precoce ocorrer a alteração dos índices dopplervelocimétricos das AUT, mais grave é a morbidade materno-fetal (40).



A circulação fetoplacentária pode ser estudada através da dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU) (Figura 7). São considerados normais valores de IP abaixo do percentil 95 para a idade gestacional, de acordo com os intervalos de referência existentes (29,32,33). Embora conste na literatura que o estudo Doppler não é considerado um teste direto de função placentária, sabe-se que os índices dopplervelocimétricos ao nível da artéria umbilical refletem indiretamente a função de condução vilosa, e altos índices de pulsatilidade estão relacionados com a vascularização reduzida nos vilos intermediários e terminais da placenta, refletindo o que pode acontecer nos casos de insuficiência placentária (3,17,41-45). Estudos têm demonstrado que

este aumento da impedância da AU está associado com comprometimento placentário e resultados perinatais desfavoráveis (43,46-47) e aparece quando mais de 60% do leito placentário já está obliterado (33,43).



A dopplervelocimetria tem 90% de sensibilidade e 95% de especificidade para alterações das estruturas vasculares uteroplacentárias. Porém, em gestações normais, o grau de maturidade placentária precoce não tem demonstrado alterações nos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais e uterinas (26). Sabe-se que o Doppler dos fluxos uteroplacentário e fetoplacentário em gestações de baixo risco não traz benefício à mãe e ao feto, ao contrário do que acontece

em gestações de alto risco, em que a alteração dopplervelocimétrica pode determinar medidas a serem tomadas, reduzindo em até 30% a mortalidade perinatal, conforme descrito em recente revisão sistemática (48,49).

Na prática clínica, atualmente, a maturidade placentária precoce é motivo de preocupação, como já descrito (6,15-18,50) . No entanto, a capacidade funcional da placenta madura é maior do que a da placenta imatura em gestações de baixo risco, e a correlação entre amadurecimento precoce da placenta nestas mulheres e intercorrências gravídicas ainda não está bem estabelecida, visto que não há evidências significativas sobre o assunto (6,16,17). Dentre as gestações de alto risco em que se estabelece o grau III antes de 36 semanas, foi observada maior incidência (quatro vezes maior) de comprometimento da hemodinâmica fetoplacentária (diástole zero e reversa na AU) do que em gestações de baixo risco, demonstrando que em gestações de alto risco as modificações placentárias parecem estar relacionadas com um processo patológico e não fisiológico (16).

A correlação do amadurecimento placentário precoce com resultados perinatais adversos, evidente em gestações de alto risco, e sua analogia a gestantes de baixo risco, promove a insegurança do obstetra frente aos prognósticos materno e fetal. Esse desconhecimento gera um excesso de zelo, aumentando o número de consultas no pré-natal, de exames de ultrassonografia, preocupação da paciente e, por vezes, a antecipação iatrogênica do parto (50). Por haver casos de aparência placentária anormal em gestações normais com

resultados perinatais normais, a classificação proposta por Grannum e cols.(7) tem reduzido seu valor em ultrassonografia (2,51).

Diante da carência de estudos que correlacionem o grau de maturidade placentário com sua função expressa pela dopplervelocimetria da circulação uteroplacentária e fetoplacentária em gestantes de baixo risco, um estudo longitudinal, comparando esses parâmetros hemodinâmicos em relação à evolução do grau placentário, poderia ser de grande utilidade na prática clínica. A análise utilizando intervalos de referência de crescimento fetal e índices dopplervelocimétricos construídos na mesma população reflete melhor acurácia na interpretação e seguimento de gestantes com amadurecimento precoce da placenta.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Construir intervalos de referência de idade gestacional, índices de pulsatilidade dos fluxos da artéria umbilical e das artérias uterinas, de acordo com o grau placentário em gestações de baixo risco, avaliadas longitudinalmente, de 18 a 41 semanas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

3. Publicação

Artigo submetido à Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

From: <susana.benedet@gu.se>
Date: Mon, Jul 2, 2012 at 8:39 AM
Subject: Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS) - Manuscript ID AOGS-12-0514
To: cfaperalta@gmail.com
02-Jul-2012

Dear Dr Peralta:

Your manuscript entitled "Gestational age and fetomaternal Doppler parameters according to placenta Grannum grading in low-risk pregnancies – a longitudinal study" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS).

Your manuscript ID is AOGS-12-0514.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/aogs> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/aogs>.

Thank you for submitting your manuscript to Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS).

Sincerely,

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS) Editorial Office

Gestational age and fetomaternal Doppler parameters according to placenta Grannum grading in low-risk pregnancies – a longitudinal study

Running headline: Fetal growth, fetomaternal Doppler and placental Grannum grade

Sabrina G Ferreira, MD, Nelsilene MC Tavares, MD, João R Bennini, MSci,
Emílio F Marussi, PhD, Ricardo Barini, PhD, Cleisson FA Peralta, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Professor José Aristodemo Pinotti
Hospital, Center for Integral Assistance to Women's Health, State University of
Campinas Medical School, Campinas, Brazil

Correspondence: Cleisson Fábio Andrioli Peralta

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Professor José
Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM)
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz
Distrito de Barão Geraldo, Campinas, S.P., Brasil
CEP: 13083-970
Phone: (55) (19) 35219500
Fax: (55) (19) 35219331
E-mail: cfaperalta@gmail.com

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

ABSTRACT

Objective: To establish reference intervals of gestational age (GA) as well as umbilical artery (UmbA) and mean uterine artery (mUtA) Doppler pulsatility indexes (PI) according to placenta Grannum grade. This will serve as a basis for an ongoing study aimed at evaluating the impact of early placental ageing and the abovementioned Doppler parameters on pregnancy outcomes. Design: Longitudinal observational study. Setting: Tertiary university hospital. Population: One hundred thirty-three low-risk pregnancies. Methods: Patients were scanned fortnightly from 18 to 41 weeks of gestation. Placental classification according to Grannum et al. (1), UmbA-PI and mUtA-PI were obtained in each scan. Main outcome measures: Reference intervals (median and 5th, 10th, 90th and 95th percentiles) of GA, UmbA-PI and mUtA-PI were established for each placental grade. Mann-Whitney U tests with Bonferroni adjustments were used to compare these parameters between two different placental grades. Two-tailed p-values of less than 0.05 were considered statistically significant. Results: GA significantly increased as the placental grade changed. UmbA-PI and mUtA-PI significantly decreased between grades zero and one and between grades one and two, but remained stable between grades two and three. Conclusions: Reference intervals of GA and Doppler parameters, which reflect normal implantation and function of the placenta were elaborated as a first step to allow further testing and comparison of our data with those previously published for the prediction of pregnancy outcomes in cases in which early placental ageing is suspected.

Key words: ultrasound; placenta; Grannum grade; Doppler; umbilical artery blood flow; uterine artery blood flow; longitudinal reference ranges; fetal growth.

Introduction

After Grannum et al. (1) first proposed a classification for the sonographic aspects of the placenta and described its association with fetal lung maturity, other authors reported a possible relationship between placental features and adverse pregnancy outcomes, especially in high-risk patients (2-14). However, a consistent link between placental grading according to Grannum et al. (1) and gestational complications in low-risk women such as pre-eclampsia (PE), intrauterine growth restriction (IUGR) and adverse perinatal outcomes, require better elucidation (5,6,8-10). Despite the paucity of evidence, early placental ageing frequently leads to unjustifiable excessive fetal surveillance in low-risk pregnancies, sometimes followed by iatrogenic labor induction. Moreover, the concept of early placental ageing remains fairly confusing in the literature. On one hand, McKenna et al. (12) described a higher incidence of late PE in low-risk patients presenting with a grade three placenta before 37 weeks of gestation. On the other hand, Chen et al. (13) reported a significant increase in the risk of IUGR and adverse perinatal outcomes in low-risk women if placental grade three was diagnosed before 32 weeks of gestation, but not after.

Apart from a lack of consensus on the definition of early placental ageing, no study has combined the placental grade according to the Grannum et al. (1) classification with other sonographic parameters related to its implantation and function for the prediction of adverse pregnancy outcomes in low-risk women. Such an approach could optimize the suspicion of pregnancy complications in this group or minimize the importance of the B-mode placental scanning for pregnancy monitoring.

These uncertainties led us to establish a longitudinal study involving low-risk women with the main purpose of evaluating the impact of an early placental ageing together with umbilical artery (UmbA) and mean uterine artery (mUtA) pulsatility indexes (PI) on pregnancy outcomes. However, as a first step to achieve this main goal and as the objective of the present study, we aimed at establishing reference intervals for GA, UmbA-PI and mUtA-PI according to placental grade.

Materials and Methods

This is part of an ongoing longitudinal study at the Professor Jose Aristodemo Pinotti Hospital, Center for Integral Assistance to Women's Health. The data acquired during the first 15 months (between February 2011 and April 2012) were used in this analysis. The ethics committee of the State University of Campinas Medical School approved this protocol. All patients who agreed to participate signed an informed consent form.

The following eligibility criteria were used for recruitment of patients: 1) singleton pregnancy; 2) GA between 18 and 20 weeks, defined based on the known date of the last menstrual period or the measurement of embryonic/fetal crown-rump length during the first trimester (15); 3) normal fetal anatomy during obstetric scans performed before inclusion in the study; 4) no placental alterations, such as placenta previa, circumvallate placenta, or suspicion of placenta accreta, chorioangioma or mesenchymal dysplasia; 5) no umbilical cord abnormalities, such as an unusual number of vessels, knots, tumors or villamentous insertions into the placenta; and 6) no maternal diseases or conditions associated with

alterations in fetal growth, such as hypertensive disorders, diabetes or tobacco use. The following exclusion criteria were used: 1) any malformation or chromosomal abnormality detected in the fetus during follow-up scans or in the neonate; 2) any placental or umbilical cord alteration detected before or after birth; 3) maternal disease diagnosed after study inclusion; 4) nonattendance of more than two consecutive follow-up scans; 5) unexplained fetal or neonatal death; 6) development of fetal growth restriction associated with oligohydramnios and increased PI or absent end-diastolic flow in the umbilical artery Doppler; and 7) delivery at another institution.

For the calculation of the GA, when there was an 8% or greater difference between the estimations using the last menstrual period date and embryonic/fetal crown-rump length, the first recorded method was discarded (16). If this discrepancy was equal to or less than 8%, the date of the last menstrual period was used.

The inclusion of patients was non-consecutive and depended on the schedules of the two fetal medicine specialists (SGF and NMC, 5 and 12 years of experience, respectively) responsible for all of the scans performed in this study. The enrollment of patients respected the chronological sequence in which they were referred from the low-risk antenatal care unit for a routine anomaly scan.

Ultrasound examinations were performed transabdominally, every two weeks, with a Medison Accuvix V10 scanner, equipped with a C2 - 6 probe (Medison, South Korea). In every scan, fetal anatomy and biometry, placental position and classification according to Grannum et al. (1), the amount of amniotic fluid and the umbilical and uterine artery Dopplers were evaluated.

Fetal biometry [biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC) and femur diaphysis length (FDL)] was performed following standardized and universally used methods (15). Fetal weight was calculated according to the following formula $\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 1.335 - 0.0034(\text{AC} \times \text{FDL}) + 0.0316(\text{BPD}) + 0.0457(\text{AC}) + 0.1623(\text{FDL})$ (17).

The placenta was classified according to Grannum et al. (1) as grade zero (homogeneous placental body; even chorionic plate), grade one (placental body with a few echogenic densities measuring 2 - 4 mm in diameter; chorionic plate showing small indentations), grade two (marked indentations in the chorionic plate, with comma-like densities extending into the placental substance but not reaching the basal plate; the echogenic densities within the placenta increase in size and number; the basal layer becomes punctuated with enlarged linear echoes that are parallel to the basal layer) or grade three (complete indentations of the chorionic plate to the basilar plate creating segments).

All Doppler measurements were performed with the mother in a semirecumbent position. Color mapping of the vessels was initially used to optimize the positioning of the pulsed-wave Doppler gate. The insonation angle was kept below 20° , the sample volume was adjusted to cover the entire vessel, the high pass filter was set at low, and the thermal index was kept below 1.5. For each measurement, at least five consecutive uniform waveforms were obtained to calculate the PI using the following formula: $\text{PI} = \frac{\text{maximum velocity} - \text{minimum velocity}}{\text{mean velocity}}$. The UmbA was assessed during fetal quiescence, as close as possible to its insertion in the chorionic plate of the placenta. For UtA

Doppler, the pulsed-wave gate was positioned less than 2 cm from where it crossed the external iliac vessels. The mUtA-PI was used for analysis.

Maternal and perinatal data, including clinical characteristics of the newborn (weight and Apgar scores) were collected from the mother's hospital files. All neonates were weighed immediately after birth in the delivery room on the same precision electronic Filizola Baby scale (Filizola SA, Weighing and Automation, Campo Grande, MS, Brazil).

Statistical analysis

Demographic characteristics of the mothers and perinatal data were described with the use of medians for quantitative variables, and the absolute and relative frequencies for qualitative data.

Reference intervals (median and 5th, 10th, 90th and 95th percentiles) of GA, UmbA-PI and mUtA-PI were established for each placental grade. Mann-Whitney U tests with Bonferroni adjustments were used to compare the abovementioned parameters between two different placental grades. As three comparisons, between grades zero and one, one and two, and two and three, were concomitantly performed for each parameter, differences were considered statistically significant when the adjusted p value was less than 0.017 (0.05/3) (18).

The data were analyzed using the statistical software packages SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) and Excel for Windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Two-tailed p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 186 patients were invited to participate in the study and signed the informed consent form before enrollment. Among them, 53 (28.5%) were excluded as they failed to attend more than two consecutive follow-up scans ($45/53 = 84.9\%$), developed pre-eclampsia ($4/53 = 7.5\%$) or presented with an intrauterine growth restriction with oligohydramnios and UmbA Doppler alterations ($4/53 = 7.5\%$).

In the remaining 133 ($133/186 = 71.5\%$) women who completed the study, 1084 scans were performed from a median GA at inclusion of 20 weeks (range: 18.0 – 21.1 weeks) to a median GA at the last examination of 37.6 weeks (range: 32.0 – 40.7 weeks). The median maternal and gestational ages at delivery were 24 years (range: 14 – 39 years) and 39.0 weeks (range: 35.6 – 41.4 weeks), respectively. The median number of scans per patient was 8 (range: 5 – 11 scans).

Reference intervals for GA, UmbA-PI and mUtA-PI according to placental grade are presented in Tables 1 and 2 and Figures 1 and 2. GA significantly increased as the placental grade changed. UmbA-PI and mUtA-PI significantly decreased between grades zero and one and between grades one and two, but remained stable between grades two and three.

All patients reached placental grade one at a certain stage of the pregnancy. However, 117 ($117/133 = 88.0\%$) women reached grade two and only 32 ($32/133 = 24.0\%$) patients reached grade three by the end of gestation.

Discussion

This study has established reference intervals of GA, UmbA-PI and mUtA-PI according to placental grade. It was demonstrated that GA significantly increased as the placental grade changed, and the UmbA-PI and mUtA-PI significantly decreased from grades zero to two, remaining stable thereafter.

Several authors have demonstrated an association between the sonographic appearance of the placenta and adverse perinatal outcomes in low- and high-risk pregnancies (2-14,19). There are two main studies showing this relationship in low-risk women. McKenna et al. (12) verified a five-fold increase in the risk of development of late PE in low-risk patients when grade three placentas were diagnosed before 37 weeks of gestation. However, no direct or indirect assessment of placental function was performed, and 53% of their patients were smokers. Another study demonstrated, in low-risk nonsmoking patients, that grade three placentas before 32 weeks of gestation were associated with increased risks of IUGR and adverse perinatal outcomes, which were not observed when grade three placentas were diagnosed between 32 and 36 weeks of gestation (13). Similarly to McKenna's study, no direct or indirect evaluation of placental function was performed.

Currently, the assessment of feto-placental (UmbA-PI) and materno-placental (mUtA-PI) circulation has been practically incorporated into routine ultrasound examinations. The UmbA-PI could be considered as an indirect parameter for the evaluation of placental function, as it is closely related to the vascular development of the villi throughout pregnancy (20-26). Alterations in UmbA-PI are well known to be associated with the degree of placental compromise and to unfavorable pregnancy outcomes (20-24,27,28). The UtA-PI

has been mainly used as an adjunct factor in the screening for PE and IUGR, as it changes with vascular modifications of the uteroplacental vascular bed (spiral arteries) during placental implantation (25,29,30).

As both placental gray scale and, more consistently, Doppler ultrasound parameters, which assess placental implantation and function, have been related to perinatal outcomes, we aimed at studying their association in a cohort of low-risk pregnancies followed-up longitudinally. The main intention was to elaborate reference intervals for GA, UmbA-PI and mUtA-PI as placental grade modified throughout pregnancy. Despite the evident observation that GA increased as the placental grade changed, establishing reference intervals could serve as a basis for a more objective definition of early placental ageing. Instead of an arbitrary cut-off by GA below which a placental grade of three is considered abnormal, one could use the lower percentiles (2.5th, 5th or 10th) of GA for each placental grade as a means of defining early placental ageing. It is not known whether just the early appearance of a grade three placenta influences pregnancy outcomes, or if these could also depend on the early development of grades one or two.

The observation that both Doppler parameters (UmbA-PI and mUtA-PI) significantly decreased from placental grade zero to two and remained stable thereafter was expected and in agreement with the trends reported for all reference intervals of UmbA-PI and UtA-PI according to GA. Our reference intervals according to the placental grade could reassure physicians and patients in cases where the suspicion of early placental ageing is raised, especially when these events are not associated with other conditions known to increase the risk of pregnancy complications. In fact, the inverse correlation of placental grade

modifications and Doppler indexes reinforces the normal implantation and function of the organ.

As mentioned before, this is the first part of an ongoing larger study aimed at testing and comparing not only GA but also Doppler parameter reference intervals according to placental grades with previously published data for the prediction of pregnancy outcomes in cases in which early placental ageing is suspected.

References

1. Grannum P, Berkowitz R, Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133(8):915-22.
2. Kazzi GM, Gross TL, Sokol RJ, Kazzi NJ. Detection of intrauterine growth retardation: a new use for sonographic placental grading. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145 (6):733-7.
3. Patterson RM, Hayashi RH, Cavazos D. Ultrasonographically observed early placental maturation and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147(7):773-7.
4. Hills D, Irwin GAL, Tuck S, Baim R. Distribution of placental grade in high-risk gravidas. *AJR.* 1984; 143(5):1011-13.
5. Kazzi G, Gross T, Rosen M, Jaatoul-Kazzi N. The relationship of placental grade, fetal lung maturity, and neonatal outcome in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148(1):54-8.

6. Proud J, Grant A. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *Br Med J*. 1987; 294(6588):1641-4.
7. Brown HL, Miller JM, Khawli O, Gabert HA. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol*. 1988; 71(6 Pt 1):914-7.
8. Chitlange SM, Hazari KT, Joshi JV, Shah RK, Mehta C. Ultrasonographically observed preterm grade III placenta and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990; 31(4):325-8.
9. Dudley NJ, Fagan DG, Lamb MP. Short communication: Ultrasonographic placental grade and thickness: associations with early delivery and low birthweight. *Br J Radiol*. 1993; 66(782):175-7.
10. Fox, H. Aging of the placenta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1997; 77: F165–70.
11. Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M. Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal doppler indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 82:47-52.
12. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84:7-10.
13. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37:328-34.

14. Chen KH, Chen LR, Lee YH. The role of preterm placental calcification in high-risk pregnancy as a predictor of poor uteroplacental blood flow and adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(6):1011-8.
15. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: Reevaluation of relation to menstrual age (5 – 18 weeks) with high resolution real-time US. *Radiology*. 1992; 182:501-5.
16. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984; 153:497-501.
17. Hadlock FP, Harrist RB, Shearman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151:333-7.
18. Ludbrook J. Multiple comparison procedures update. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998; 25:1032-7.
19. Gudmundsson S, Dubiel M, Sladkevicius P. Placental morphologic and functional imaging in high-risk pregnancies. *Semin Perinatol*. 2009; 33(4):270-80.
20. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 75:1534–42.

21. Hitschold TP . Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179: 540-3.
22. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92(1):35-43.
23. Sebire NJ, Talbert D. 'Cor placentale': placental intervillous/intravillous blood flow mismatch is the pathophysiological mechanism in severe intrauterine growth restriction due to uteroplacental disease. *Med Hypotheses.* 2001; 57(3):354-7.
24. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15(2):147-57.
25. Mihiu C, Suşman S, Rus Ciucă D, Mihiu D, Costin N. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50(4):549-57.
26. Todros T, Piccoli E, Rolfo A, Cardaropoli S, Guiot C, Gaglioti P et al. Review: Feto-placental vascularization: a multifaceted approach. *Placenta.* 2011; 25:S165-9.
27. 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; 18:571-7.

28. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relation to antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:501-14.
29. Urban G, Vergani P, Ghidini A, Tortoli SR, Patrizio P, Paidas M. State of the art: non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Sem Perinatol.* 2007; 31:232-39.
30. Palma-Dias R, Fonseca M, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann C, et al. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 24:462-9.

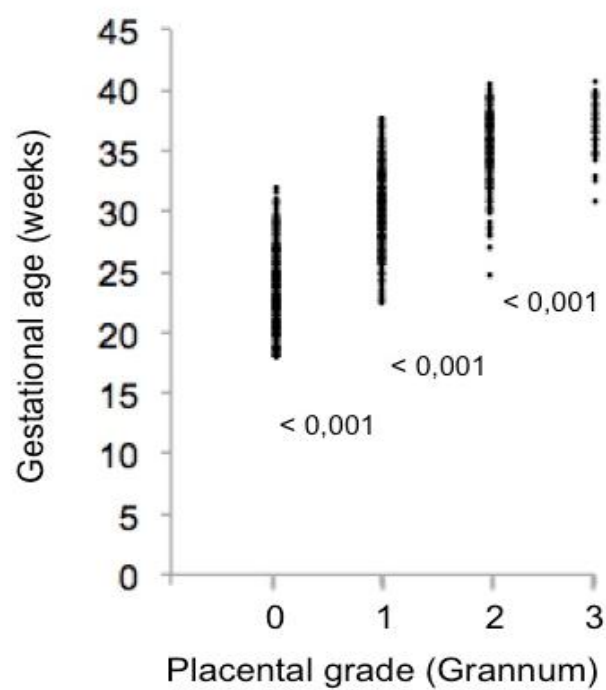


Figure 1. Scatterplot of gestational age according to placental grade. Numbers between the distributions are p values obtained using Mann-Whitney U tests.

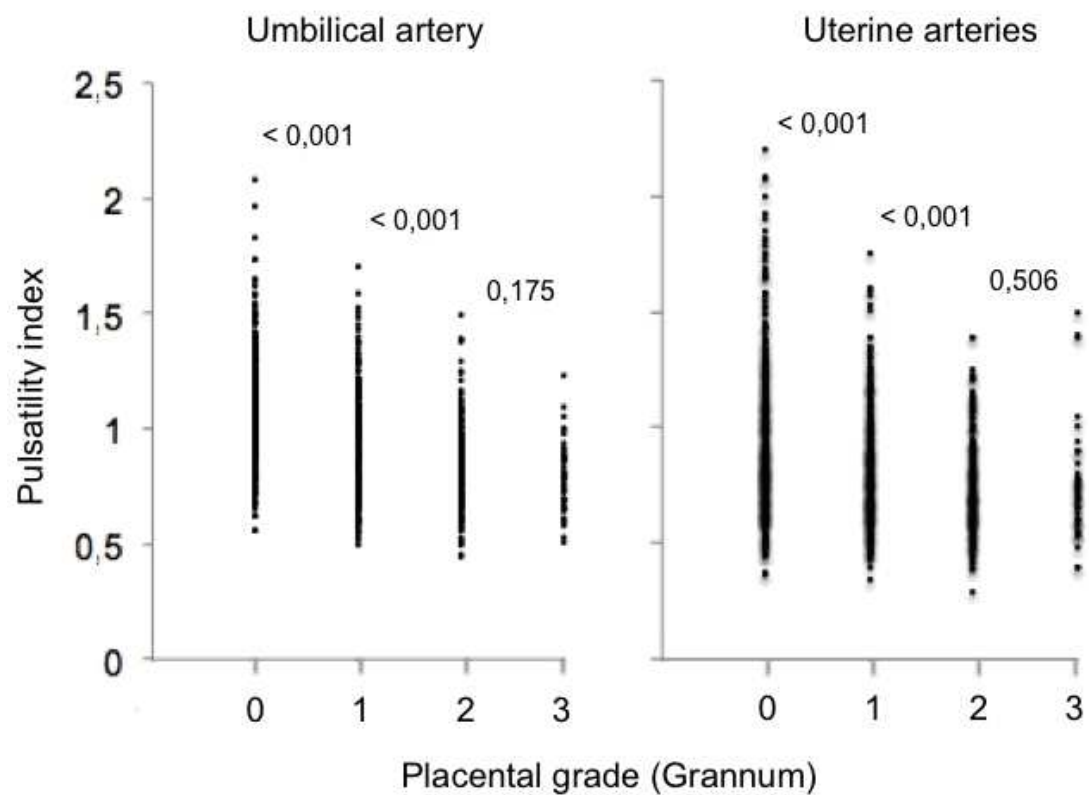


Figure 2. Scatterplot of umbilical artery and mean uterine artery pulsatility indexes according to placental grade. Numbers between the distributions are p values obtained using Mann-Whitney U tests.

Table 1. Percentiles of gestational age according to placental grade (Grannum).

Grannum	n	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th
0	442	18.7	19.4	22.9	27.5	29.0
1	354	25.0	26.0	30.5	34.4	35.6
2	240	30.2	32.0	35.7	38.4	39.3
3	48	32.7	34.5	37.0	39.6	39.9

n = number of ultrasound examinations

Table 2. Percentiles of umbilical artery and mean uterine artery pulsatility indexes according to placental grade (Grannum)

Grannum	n	Umbilical artery pulsatility index					Mean uterine artery pulsatility index				
		5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th
0	442	0.75	0.83	1.10	1.36	1.46	0.54	0.61	0.86	1.32	1.57
1	354	0.61	0.69	0.96	1.19	1.29	0.50	0.56	0.78	1.17	1.26
2	240	0.57	0.62	0.81	1.07	1.13	0.48	0.53	0.71	1.02	1.13
3	48	0.55	0.60	0.79	1.00	1.10	0.44	0.54	0.70	1.00	1.40

n = number of ultrasound examinations

4. Conclusões

Este estudo permitiu concluir que após estabelecidos os intervalos de referência de idade gestacional, índices de pulsatilidade dos fluxos nas artérias umbilicais e uterinas, foi observado que: a idade gestacional aumentou significativamente com o grau placentário; os índices de pulsatilidade das artérias umbilical e uterinas reduziram de forma significativa até o grau placentário dois, mantendo-se estáveis depois, o que denota a adequada implantação e função placentária.

5. Referências Bibliográficas

1. Mihi C, Suşman S, Rus Ciucă D, Mihi D, Costin N. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2009; 50(4):549-57.
2. Gudmundsson S, Dubiel M, Sladkevicius P. Placental morphologic and functional imaging in high-risk pregnancies. *Semin Perinatol*. 2009;33(4):270-80.
3. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):35-43.
4. Cunningham F .Implantation, Embryogenesis, and placental development. In: Cunningham F, Rouse D, Rainey B, Spong C, Wendel G, editors. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. p. 39-89.
5. Mayhew TM. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. *J Anat*. 2009;215: pp.77-90.
6. Abramowicz J, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach. Part I: Imaging. *Placenta*. 2008;29(3):225-40.
7. Grannum P, Berkowitz R, Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 133(8):915-22.

8. Perrotti MR, Cecatti JG, Bricola Filho M, Andrade KC. Evolução das características ecográficas da placenta, da posição e da apresentação fetal em gestações normais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(9):499-504.
9. Kazzi GM, Gross TL, Sokol RJ, Kazzi NJ. Detection of intrauterine growth retardation: a new use for sonografic placental grading. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145 (6):733-7.
10. Proud J, Grant A. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *Br Med J.* 1987; 294(6588):1641-4.
11. Hooper KD, Kompa GH, Bice P. A reevaluation of placental grading and its clinical significance. *J Ultrasound Med.* 1984;3(6):261-6.
12. Spirt BA, Cohen WN, Weinstein HM. The incidence of placental calcification in normal pregnancies. *Radiology.* 1982;142:707-11.
13. Quinlan R, Cruz A, Buhi W, Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. Incidence of grade III changes in the placenta in correlation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(4):468-70.
14. Gudmundsson S, Dubiel M, Sladkevicius P. Placental morphologic and functional imaging in high-risk pregnancies. *Semin Perinatol.* 2009; 33(4):270-80.
15. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:328-34.
16. Chen KH, Chen LR, Lee YH. The role of preterm placental calcification in high-risk pregnancy as a predictor of poor uteroplacental blood flow and adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(6):1011-8.

17. Yin T, Loughna P, Ong S, Padfield J, Mayhew T. No correlation between ultrasound placental grading at 31-34 weeks of gestation and a surrogate estimate function at term obtained by stereological analysis. *Placenta*. 2009;30(8):726-30.
18. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84:7-10.
19. Brown HL, Miller JM, Khawli O, Gabert HA. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol*. 1988;71(6 Pt 1):914-7.
20. Kazzi GM, Gross TL, Sokol RJ, Kazzi NJ. Detection of intrauterine growth retardation: a new use for sonographic placental grading. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 145 (6):733-7.
21. Patterson RM, Hayashi RH, Cavazos D. Ultrasonographically observed early placental maturation and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 147(7):773-7.
22. Hills D, Irwin GAL, Tuck S, Baim R. Distribution of placental grade in high-risk gravidas. *AJR*. 1984; 143(5):1011-13.
23. Chitlange SM, Hazari KT, Joshi JV, Shah RK, Mehta C. Ultrasonographically observed preterm grade III placenta and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990; 31(4):325-8.
24. Dudley NJ, Fagan DG, Lamb MP. Short communication: Ultrasonographic placental grade and thickness: associations with early delivery and low birthweight. *Br J Radiol*. 1993; 66(782):175-7.
25. Fox H. Aging of the placenta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1997; 77: F165-70.

26. Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M. Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal doppler indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 82:47-52.
27. Beck T, Höckel M, Friesse K. Degree of placental maturity and histopathologic finding: clinical prospective studies of a sample of term births and premature births. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1988;192(1):24-32.
28. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P, éditeur. *Vélocimétrie Ultrasonore Doppler.* Paris: Inserm; 1974.p.213-40.
29. Abuhamad A. O papel da ultrassonografia com Doppler em obstetrícia In Callen P. *Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier;2009.p.794-807.
30. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med.* 1974;67(6 Pt1):447-9.
31. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1980;87(9):780-5.
32. 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.
33. Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. Methodology of Doppler assessment of the placental and fetal circulations. In: *Doppler in Obstetrics. The Fetal Medicine Foundation (on-line).* London: United Kingdom; 2002 (acesso em 15 de maio de 2010). Disponível em URL: <http://www.fetamedicine.com/fmf/online-education/03-doppler>.
34. Papageorghiou A, Yu C, Cicero S, Bower S, Nicolaides K. Second-trimester uterin artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.

35. Alfievic Z, Neilson J. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1379-87.
36. Papageorghiou A, Yu C, Bindra R, Pandis G, Nicolaides K, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. 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.
37. Gómez O, Figueras F, Martinez J, Del Rio M, Palacio M, Eixarch E et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-8.
38. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides K. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol.* 2001;98:369-73.
39. Urban G, Vergani P, Ghidini A, Tortoli SR, Patrizio P, Paidas M. State of the art: non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Sem Perinatol.* 2007; 31:232-9.
40. Palma-Dias R, Fonseca M, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann C et al. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 24:462-9.
41. Hitschold TP. Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179: 540-3.
42. Sebire NJ, Talbot D. 'Cor placentalis': placental intervillous/intravillous blood flow mismatch is the pathophysiological mechanism in severe intrauterine growth restriction due to uteroplacental disease. *Med Hypotheses.* 2001; 57(3):354-7.

43. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 75:1534–42.
44. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15(2):147-57.
45. Todros T, Piccoli E, Rolfo A, Cardaropoli S, Guiot C, Gaglioti P et al. Review: Feto-placental vascularization: a multifaceted approach. *Placenta.* 2011; 25:S165-9.
46. 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; 18:571-7.
47. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relation to antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:501-14.
48. Abramowicz J, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach. Part II: functional assessment (Doppler). *Placenta.* 2008; 29(11):921-9.
49. Bricker L, Neilson J, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(8):CD001451.
50. Queiroz AP, Costa CF. Amadurecimento precoce da placenta avaliada pela ultra-sonografia e prognóstico perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(3):165-70.
51. Feldstein V, Harris R, Machin G. Avaliação ultrassonográfica da placenta e cordão umbilical In: Callen P, editor. *Ultrassonografia em ginecologia e obstetricia.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.p. 721-57.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Parecer da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP



Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM

Campinas, 16 de fevereiro de 2011.

Protocolo nº: 003/2011

O protocolo de pesquisa *“Dopplervelocimetria feto-placentária e útero-placentária em relação ao grau placentário em gestações normais”*, da pesquisadora Dra. Sabrina Giroto Ferreira, orientada pelo Dr. Cleisson Fábio Andrioli Peralta, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM em 15/02/2011.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MARY ANGELA PARPINELLI

Presidente em Exercício da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM

6.2. Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 22/03/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 150/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0107.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “DOPPLERVELOCIMETRIA FETO-PLACENTÁRIA E UTERO-PLACENTÁRIA EM RELAÇÃO AO GRAU PLACENTÁRIO EM GESTAÇÕES NORMAIS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sabrina Girotto Ferreira

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/03/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/03/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Avaliar a relação entre o grau placentário e a idade gestacional, as características hemodinâmicas feto-placentárias e materno-placentárias em pacientes de baixo risco entre a 18ª e a 41ª semanas de gravidez.

III – SUMÁRIO.

Propõe-se um estudo longitudinal e prospectivo, no qual serão avaliadas 100 gestantes de baixo risco, entre 18 e 41 semanas. A avaliação do grau placentário, as medidas dos índices dopplervelocimétricos e a biometria fetal serão realizadas a cada duas semanas. Para análise estatística será realizado o teste de Shapiro-Wilks, para avaliar a normalidade dos dados por grau placentário. Os índices de pulsatilidade e resistência das artérias uterinas e umbilicais serão comparados com os diferentes graus placentários por meio dos testes T pareados com ajuste de Bonferroni. Será avaliada também a reprodutibilidade do grau placentário, com a avaliação interobservador; a concordância entre essas avaliações por diferentes observadores será calculada pelo coeficiente Kappa.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação e transporte para as voluntárias.

V - PARECER DO CEP.

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

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

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

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

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

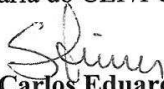
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e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

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

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

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de março de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Dopplervelocimetria feto-placentária e útero-placentária em relação ao grau placentário em gestações normais.

Pesquisadores responsáveis pelo projeto: Dra Sabrina Girotto Ferreira.

Orientador: Dr. Cleisson Fábio A. Peralta, co-orientador: Dr. Ricardo Barini.

Nome: _____ RG: _____
Idade _____ anos.
Telefones: _____
Endereço: _____ Nº _____
Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Eu, _____ fui convidada para participar de uma pesquisa que realizará ultrassom no meu bebê e avaliará o fluxo sanguíneo do bebê e da placenta a cada duas semanas. A placenta é um órgão vital para o bebê dentro do útero, é através dela que se fazem as trocas entre mãe e feto, além de outras funções. Sabe-se que a placenta apresenta modificações em sua aparência com o evoluir da gestação; estas modificações estão relacionadas com calcificações na placenta e são classificadas como grau zero, I, II ou III. Neste estudo vamos avaliar o fluxo sanguíneo do útero e placenta através do ultrassom com Doppler. Este exame será realizado logo após um ultrassom normal, e não causa nenhum prejuízo à mãe nem ao bebê. Com esta pesquisa, vamos avaliar se existem alterações do fluxo sanguíneo do útero e placenta conforme a placenta muda seu grau em gestantes normais. Isso poderá orientar e tranquilizar gestantes e obstetras quanto a relação entre o grau de maturidade placentário e a função placentária em gestações normais.

Para participar desse estudo, fui informada e devo saber:

- 1) Minha participação é voluntária e uma recusa não trará prejuízo para o meu atendimento.
- 2) Somente participarão do estudo, gestantes normais com bebês normais, e sem vícios. No decorrer da gestação, caso eu apresente alguma alteração ou meu bebê, terei que sair do estudo, mas posso continuar sendo atendida na rotina normal do pré-natal.

- 3) Para participar deverei vir a cada duas semanas realizar o exame. Não receberei ressarcimento de transporte e alimentação, quando exceder o número de vezes que virei para a rotina pré-natal.
- 4) A pesquisa será feita de forma confidencial, ou seja, as informações sobre minha pessoa não serão identificadas.
- 5) As informações sobre meu exame poderão ser utilizadas em trabalhos científicos.
- 6) A utilização do ultrassom com Doppler não apresenta riscos previsíveis ao meu bebê na literatura, e não causa danos a minha saúde.
- 7) Eu sou livre para desistir da participação no trabalho a qualquer momento, sem isso prejudicar no meu atendimento no hospital.
- 8) Caso queira entrar em contato com a pesquisadora Dr^a. Sabrina Giroto Ferreira, posso ligar no número (19) 3521-9500 nos dias úteis das 8 às 17 horas.
- 9) Caso tenha alguma dúvida sobre como a pesquisa está sendo realizada, posso entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do telefone (19) 35218936.

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

Assinatura da paciente ou responsável legal:_____

Data: __/__/__.

Assinatura do pesquisador:_____