

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

CAROLINA AMORIM DE BARROS

**MEDIDA DO VOLUME PULMONAR FETAL POR US 3D
COMO MARCADOR DE LETALIDADE EM FETOS COM
DISPLASIAS ÓSSEAS**

Belo Horizonte-MG

2013

CAROLINA AMORIM DE BARROS

**MEDIDA DO VOLUME PULMONAR FETAL POR US 3D
COMO MARCADOR DE LETALIDADE EM FETOS COM
DISPLASIAS ÓSSEAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientadora: Professora Doutora Alamanda Kfoury Pereira.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina-UFMG
2013

Barros, Carolina Amorim de.

B277m Medida do volume pulmonar fetal por US 3D como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas [manuscrito]. / Carolina Amorim de Barros. - - Belo Horizonte
69f.: Il

Orientadora: Alamanda Kfoury Pereira

Área de concentração: Saúde da Mulher

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doenças do Desenvolvimento Ósseo. 2. Ultrassonografia Pré-Natal. 3. Pulmão. 4. Medidas de Volume Pulmonar. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WE 250

Aos meus pais, Beatriz e Everaldo,
que me apoiam incondicionalmente
e ao Rafael, meu filho querido, que
me dá forças para enfrentar as
batalhas da vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Antônio Carlos Vieira Cabral pelos ensinamentos e pela oportunidade de participar e realizar os meus estudos no Centro de Medicina Fetal do HC-UFMG.

À Professora Alamanda Kfoury Pereira pelo exemplo de competência, humildade e dedicação. Difícil descrever tamanha doçura.

Ao Professor Henrique Victor Leite, pelo apoio durante toda a minha formação e pelos conselhos em momentos cruciais.

Ao Professor Guilherme Rezende, pela grande ajuda na realização do meu trabalho e pelo incentivo ao crescimento profissional.

À Professora Eura Martins Lage, pelo apoio e ajuda na análise estatística da tese.

Às colegas de profissão Marina Mariz e Laura Maria Maia, que acompanharam o desenvolvimento do trabalho e foram de grande apoio em muitos momentos.

Ao colega Fernando Bastos pela ajuda na obtenção de dados do trabalho e pelo ombro amigo.

A todos os residentes que estagiaram na Medicina Fetal, pelo apoio e ajuda na realização do trabalho, em especial Joana Dumont e Aluana Parolla.

À acadêmica Tayana Faria.

Aos amigos, imprescindíveis neste momento de luta, especialmente Letícia, Roberto, Denise, Daniela Souzalima, Carolina Moreira, Daniela Peixoto.

Aos sócios da Clínica Dopsom, por disponibilizarem o aparelho que possibilitou a realização deste estudo.

Aos pacientes do CEMEFE que permitiram que este estudo pudesse ser realizado, mesmo diante de um momento de sofrimento e luta, muito obrigada.

Aos meus pais, Beatriz e Everaldo, gratidão eterna e indescritível pelo amor incondicional.

À minha irmã Elka Amorim e querida sobrinha Isabella.

Ao meu filho Rafael, que mesmo sem saber, me deu forças diariamente.

“A persistência é o menor caminho do êxito”

Charles Chaplin

RESUMO

Objetivo: estudar a capacidade da ultrassonografia tridimensional (US 3D) em prever a letalidade em fetos com displasia óssea. **Métodos:** do total de 24 fetos foram adquiridas amostras de US 3D do tórax fetal três vezes, durante um único exame ultrassonográfico. As amostras tridimensionais foram adquiridas com o feto imóvel e seu dorso preferencialmente posterior. O método VOCAL™ foi utilizado obtendo-se sequência de seis cortes de cada pulmão em torno de um eixo fixo, com o ângulo de rotação de 30°. O cálculo do volume pulmonar total obtido foi analisado a partir de uma curva de normalidade. Após o nascimento o diagnóstico da hipoplasia pulmonar letal foi feito segundo critérios clínicos e radiológicos. Neste estudo não tivemos acesso ao critério anatomopatológico. **Resultados:** 18 (75%) dos casos de displasias ósseas foram letais. Destes, 4 foram de osteogênese imperfeita tipo II, 3 casos de displasia tanatofórica e 2 de displasia campomélica. Os outros 9 casos ficaram sem diagnóstico definitivo. A acurácia do US 3D em prever a letalidade das displasias ósseas foi elevada, com uma sensibilidade de 83,3%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 66,7%. Comparativamente a métodos bidimensionais usados na predição de letalidade (CT, CT/CA, AT/AC), o US 3D teve melhor acurácia em prever a letalidade. Avaliando-se o índice Kappa de 0,714, houve uma concordância substancial entre a possibilidade de letalidade pelo diagnóstico de hipoplasia pulmonar ao US 3D, e o real desfecho pós-natal de letalidade. Esta concordância é estatisticamente significativa, já que o valor de p foi $< 0,001$. **Conclusão:** O presente estudo indica que a ultrassonografia tridimensional é um bom preditor da hipoplasia pulmonar letal em fetos com displasias ósseas, apresentando elevada acurácia.

Palavras-chave: Ultrassonografia pré-natal. US 3D. Hipoplasia pulmonar perinatal letal. Displasia óssea.

ABSTRACT

Objective: to study the capacity of three-dimensional ultrasound (3D US) in predicting lethality in fetuses with skeletal dysplasia. **Methods:** 24 fetuses were studied and bilateral lung scans were performed during one ultrasound session, three times in each fetus. The samples of 3D ultrasound fetal chest volume were acquired preferably when the fetus was facing towards the transducer and was not moving. The VOCAL™ method was used to obtain a sequence of six sections of each lung around a fixed axis and a rotation angle of 30° was adopted. The lung volume measurements were analyzed according to normogram. After birth, lung hypoplasia was diagnosed considering clinical and radiological criteria. In this study we did not have access to pathologic criteria. **Results:** 18 (75%) of all cases of skeletal dysplasia were lethal. From the lethal cases, after post natal diagnosis, 4 were osteogenesis imperfecta type II, 3 were thanatoforic dysplasia, 2 were campomelic dysplasia. The other 9 remained without a final diagnosis. The accuracy of 3D US in predicting lethality in fetuses with skeletal dysplasia was high, with a sensibility of 83.3%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 66.7%. Compared to bidimensional methods used for predicting lethality (TC, TC/CA, TA/CA), 3D US had a better overall accuracy. Through the Kappa index of 0.174 it was possible to say that there was a substantial agreement between the possibility of lethality when the 3D ultrasound measurement was altered and real lethality after birth. This agreement was statistically significant, since the value of $p < 0.001$. **Conclusion:** This study suggests that 3D US is a good predictor of lethal pulmonary hypoplasia in fetuses with skeletal dysplasia, with high accuracy.

Keywords: Prenatal ultrasound. 3D US. Lethal perinatal pulmonary hypoplasia. Skeletal dysplasia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Área cardíaca
AP	Área pulmonar
AT	Área torácica
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
CT	Circunferência torácica
D	Direito
DBP	Diâmetro biparietal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DO	Displasias ósseas
E	Esquerdo
EDV	Velocidade diastólica final
HC	Hospital das Clínicas
HCT	Tomografia computadorizada helicoidal
HDC	Hérnia diafragmática congênita
HP	Hipoplasia pulmonar
IF	Índice de fluxo
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
IV	Índice de vascularização
IVF	Índice vascularização-fluxo
OI	Osteogênese imperfeita
PSV	Pico de velocidade sistólica
R	Razão
RNM	Ressonância nuclear magnética
RPM	Rotura prematura de membranas
TAV	Tempo de velocidade média
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

US 2D	Ultrasonografia bidimensional
US 3D	Ultrasonografia tridimensional
VOCAL	<i>Virtual Organ Computer-aided AnaLysis</i>
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
XI VOCAL	Extended imaging VOCAL

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Interpretação do índice de Kappa	43
TABELA 2 - Caracterização das gestações e resultados perinatais	44
TABELA 3 – Medidas do volume pulmonar fetal avaliadas de acordo com a técnica VOCAL TM	45
TABELA 4 - Diagnóstico de letalidade pelos parâmetros 2D e 3D	46
TABELA 5 – Distribuição dos tipos de displasias ósseas – diagnóstico pós-natal ..	47
TABELA 6 – Média dos volumes pulmonares na gestação	65

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - Fluxograma de inclusão e acompanhamento do grupo de estudo.....	37
FIGURA 2 - Corte transversal a no nível de quatro câmaras, mensuração da circunferência torácica.....	38
FIGURA 3 - Corte ecográfico transversal ou axial no nível de quatro câmaras (A) e obtenção da amostra volumétrica tridimensional – modo multiplanar.....	40
FIGURA 4 - Modo multiplanar - corte sagital do pulmão (B), posicionamento do eixo central “z” e tracejado manual no mesmo órgão, sequência do VOCAL™.	40
FIGURA 5 - Modo <i>Virtual Organ Computer Analysis</i> (VOCAL™): final do processo rotacional, imagem reconstruída do pulmão com o seu volume.....	41
FIGURA 6 - Volume pulmonar renderizado: imagem 3D reconstruída do órgão.....	41

Quadro

Quadro 1 - Descrição dos casos	65
--------------------------------------	----

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Displasias ósseas	15
2.1.1 Predição de letalidade das displasias ósseas	17
2.2 Desenvolvimento pulmonar.....	18
2.2.1 Período embriogênico.....	19
2.2.2 Período pseudoglandular.....	19
2.2.3 Período canalicular	19
2.2.4 Período sacular	20
2.2.5 Período alveolar	20
2.3 Hipoplasia pulmonar	21
2.3.1 Epidemiologia	21
2.3.2 Etiopatogenia	21
2.3.2.1 Compressão torácica	22
2.3.2.2 Inibição dos movimentos respiratórios fetais.....	22
2.3.2.3 Perda do líquido pulmonar.....	22
2.3.3 Diagnóstico pré-natal	22
2.3.3.1 Ultrassom bidimensional.....	23
2.3.3.2 Ultrassom tridimensional.....	24
2.3.3.3 Ressonância magnética nuclear.....	27
2.3.3.4 Dopplerfluxometria	28
2.3.3.4 Estudos comparativos	30
2.3.4 Diagnóstico pós-natal	33
2.3.4.1 Critérios anatomopatológicos	33
2.3.4.2 Critérios clínicos e radiológicos.....	33

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo geral.....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	36
4.1 Pacientes.....	36
4.2 Métodos.....	37
4.2.1 Ultrassom bidimensional.....	38
4.2.2 Ultrassom tridimensional (volumetria pulmonar fetal).....	39
4.2.3 Diagnóstico de hipoplasia pulmonar neonatal.....	42
4.3 Estatística.....	42
4.4 Parecer ético.....	43
5 RESULTADOS.....	44
6 DISCUSSÃO.....	48
7 CONCLUSÕES.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICES E ANEXO.....	61

1 INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas são conceituadas pela Organização Mundial da Saúde como anomalias estruturais ou funcionais, incluindo as desordens metabólicas, presentes no momento do nascimento. Também podem ser denominadas defeitos ao nascimento, desordens congênitas ou malformações congênitas. Entre as anomalias congênitas, várias são de grande interesse, devido ao impacto na morbimortalidade perinatal.

As displasias ósseas (DO) são um grupo de doenças heterogêneas, com baixa prevalência, mas que podem ser letais ou causarem morbidade, com limitações significativas. (DORAY *et al.*, 2000). A letalidade é comum e está associada à insuficiência pulmonar concomitante (KRAKOW; LACHMAN; RIMOIN, 2009).

A hipoplasia pulmonar é uma condição caracterizada pela redução do número de células, vias áreas e alvéolos, resultando em menor tamanho e peso pulmonar, causando uma insuficiência respiratória e morte neonatal (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995). A letalidade das displasias ósseas está diretamente relacionada ao diagnóstico de hipoplasia pulmonar, já que é este o seu principal mecanismo de causalidade.

O diagnóstico pré-natal da hipoplasia pulmonar é um desafio clínico. Muitos estudos avaliaram a possibilidade deste diagnóstico por medidas realizadas por ultrassom bidimensional (US 2D), mas a acurácia descrita é considerada baixa, impossibilitando o uso destes parâmetros como única forma de diagnóstico (KALACHE *et al.*, 2003; MOEGLIN *et al.*, 2005). O ultrassom tridimensional (US 3D) começou a ser realizado no final dos anos 90, e desde então começaram a surgir estudos relacionados ao seu uso clínico em algumas doenças fetais, por permitir o delineamento de órgãos que apresentam superfície irregular, como o pulmão (WLADIMIROFF, 2006).

A tecnologia em ultrassonografia tridimensional tem demonstrado ser importante no diagnóstico pré-natal da hipoplasia pulmonar grave. O US3D permite o cálculo do volume pulmonar fetal em gestações normais e de risco para hipoplasia pulmonar (HP), sendo uma técnica bem tolerada, de uso fácil e baixo custo (GERARDS *et al.*, 2007a; GERARDS *et al.*, 2008; MOEGLIN *et al.*, 2005, RUANO *et al.*, 2005). Porém, há poucos estudos na literatura

que investigam a capacidade da ultrassonografia tridimensional em predizer a HP neonatal letal em fetos de risco, e nos estudos existentes, a casuística de fetos com displasias ósseas é muito pequena.

No Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC/UFMG), funciona um serviço público terciário de saúde, para onde são referenciadas gestantes de Minas Gerais que tenham diagnóstico de fetos com malformações congênitas. É um centro acadêmico especializado em diagnóstico e acompanhamento destas gestações, e baseia-se em uma equipe multidisciplinar que visa não somente a doença fetal, mas também prioriza a assistência à gestante e sua família, minimizando assim os impactos causados pela condição fetal.

Este estudo foi desenvolvido no CEMEFÉ e lá pude aprender não só a importância da pesquisa de qualidade, mas principalmente, a importância da relação com estas famílias, e como o médico pode e tem o dever de agir em prol do bem-estar delas. Esta ação é realizada pela pesquisa e atividade acadêmica, quando tentamos melhorar o diagnóstico e acompanhamento destas gestações, mas também é realizada no dia-a-dia, com o suporte humanizado e contínuo, durante toda a gestação, parto e puerpério.

Nesta dissertação os meus principais questionamentos foram determinar a acurácia do US 3D como marcador de letalidade dos fetos com displasias ósseas e avaliar se este método diagnóstico é superior ao diagnóstico de letalidade por US 2D.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Displasias ósseas

As displasias ósseas ou osteocondrodisplasias são um grupo de doenças heterogêneas caracterizadas por anomalias na cartilagem, crescimento e desenvolvimento ósseo, resultando em anomalias de formato, tamanho e integridade do sistema esquelético. Segundo a classificação mais recente realizada pela Sociedade Internacional de Displasias Ósseas (International Skeletal Dysplasia Society), atualmente estão incluídas 456 diferentes condições clínicas, que foram divididas em 40 grupos, definidos por critérios moleculares, bioquímicos ou radiográficos (YEH *et al.*, 2011; WARMAN *et al.*, 2011).

A incidência das displasias ósseas varia de 2-7/10.000 nascimentos, enquanto os casos de displasia óssea letal são de apenas em torno de 1/10.000 nascimentos. A letalidade nos fetos com displasia óssea ocorre mais comumente por hipoplasia pulmonar secundária ao estreitamento e compressão torácica (RASMUSSEN *et al.*, 1996; HERSH *et al.*, 1998; TRETTER *et al.*, 1998; RUANO *et al.*, 2004; YEH *et al.*, 2011).

A suspeita do diagnóstico pré-natal das displasias ósseas se dá usualmente entre 18 a 22 semanas, com alterações ultrassonográficas de encurtamento global ou focal dos ossos longos, angulação dos ossos ou alteração da ecogenicidade óssea (GAFFNEY *et al.*, 1998).

O diagnóstico definitivo (acurácia diagnóstica) quanto ao tipo específico de displasia óssea é extremamente difícil, considerando-se o número de anomalias incluídas neste grupo. São doenças de características similares, mas muitas vezes com prognósticos bastante diferentes. O diagnóstico correto pode auxiliar o acompanhamento das gestantes, informando-as a respeito do percurso da doença. Vários estudos já descreveram os resultados de diagnóstico pré-natal através de ultrassom bidimensional. A acurácia diagnóstica demonstrada nesses estudos varia de 40 a 79%, o que mostra que ainda temos limitações importantes no diagnóstico pré-natal específico (GAFFNEY *et al.*, 1998; TRETTER *et al.*, 1998; DORAY *et al.*, 2000; PARILLA *et al.*, 2003; SCHRAMM *et al.*, 2009; YEH *et al.*, 2011).

A razão perímetro do gradil costal (rib cage perimeter)/ circunferência torácica foi descrita por um estudo americano em 1997. A hipótese foi de que esta razão pudesse ajudar no diagnóstico de algumas displasias ósseas, principalmente aquelas que têm como característica fetos com costelas curtas. Foram estudados 88 fetos normais e 8 fetos com displasias ósseas. A técnica é realizada com facilidade entre 14 e 39 semanas e é independente da idade gestacional. O valor médio da razão em estudo para fetos sem alterações foi de 0,67. Dos 8 casos de displasia óssea, 6 tiveram a razão muito reduzida, sendo os casos que posteriormente foram classificados como displasias que tinham costelas curtas como uma das características da doença. Esta medida pode ser usada como coadjuvante no diagnóstico definitivo de alguns tipos de displasias ósseas (DUGOFF; COFFIN; HOBBS, 1997).

O US 3D se mostrou superior em elucidar algumas características das displasias ósseas, como dismorfismos faciais, defeitos de dígitos (mão em tridente), algumas desproporções corpóreas (membros, dígitos), calcificações na condrodisplasia punctata. A utilização da técnica tridimensional pode ser um auxiliar no diagnóstico, aumentando a acurácia do diagnóstico específico das displasias ósseas (KRAKOW *et al.*, 2003).

Outro estudo comparou o diagnóstico pré-natal das displasias ósseas realizados por ultrassom 2D, ultrassom 3D e tomografia computadorizada helicoidal 3D (3D – HCT). Foram estudados seis fetos com diagnóstico pré-natal de displasia óssea, 3 com acondroplasia, 2 com osteogênese imperfeita tipo II e um com condrodisplasia punctata. Enquanto o ultrassom 2D diagnosticou corretamente o tipo de displasia óssea em 4 dos casos, o US 3D e a 3D-HCT acertaram todos os casos, e deram mais detalhes sobre os tipos de anomalias ósseas. A 3D-HCT diagnosticou maior número de anomalias esqueléticas que o US 3D. Apesar de o US 2D continuar sendo o exame de escolha no diagnóstico pré-natal de displasias ósseas, são exames que podem ser usados como auxiliares no diagnóstico (RUANO *et al.*, 2004).

A determinação da letalidade das displasias ósseas no período pré-natal pode ser mais importante do que o diagnóstico específico do tipo de displasia em questão. Em muitos países, os médicos se utilizam do diagnóstico pré-natal de letalidade para propor aos pais a possibilidade de interrupção da gestação. Apesar disto não ser possível no Brasil, o diagnóstico da letalidade não é menos importante. Com esse dado preciso, torna-se possível

acompanhar as gestantes e suas famílias de forma mais eficiente e humanizada, oferecendo suporte psicológico e pré-natal adequados.

2.1.1 Predição de letalidade nas displasias ósseas

Várias características que podem auxiliar no diagnóstico de letalidade já foram descritas. A predição de letalidade tem grande importância e chega próxima a 100% em muitos estudos.

Rahemtullah, McGilibray e Wilson (1997), descreveram o uso da razão fêmur/ circunferência abdominal (CA) como marcador de letalidade em fetos com DO. Foram diagnosticados 18 fetos com displasia óssea em um total de 35000 ultrassons realizados no local. A razão foi calculada para os fetos com DO e controles e comparadas com a evolução neonatal. O estudo sugere que esta razão pode ser usada como um bom critério de letalidade, apesar de ser um estudo com poucos casos. A razão fêmur / CA < 0,16 em exame inicial associou-se a letalidade em todos os casos. O cálculo desta razão parece ter maior valor quando calculada mais no início da gestação (15 a 30 semanas) do que próximo ao termo. A razão calculada para fetos com DO que evoluíram para o óbito, foi menor que 70% a razão calculada para os controles.

A razão comprimento do fêmur/ circunferência abdominal (CA) também foi avaliada como marcador de letalidade das displasias ósseas por um grupo americano. Foram estudados 27 fetos com diagnóstico pré-natal de displasia óssea. Destes, 20 tiveram o diagnóstico confirmado no pós-parto, sendo que um evoluiu para decesso fetal, 11 para óbito neonatal e 8 tiveram alta com vida. Concluíram que valores pouco abaixo da normalidade (0,20-0,24) não estavam associados à letalidade, mas que o valor de corte da razão < 0,16 era um bom preditor de letalidade. Deve-se apenas ter atenção especial com as displasias que cursam com intenso encurvamento ósseo, já que nestes casos pode-se ter um valor abaixo de 0,16 em uma displasia não letal (como na osteogênese imperfeita tipo III) (RAMUS; MARTIN; TWICKLER, 1998; HADLOCK *et al.*, 1985).

No estudo de Parilla *et al.* (2003), 12 dos 13 fetos com displasias ósseas letais tiveram a razão fêmur/CA < 0,16 em estudo antenatal. O único caso que não estava neste intervalo teve a

razão de 0,17. No entanto, entre os casos não letais (17), três tiveram a razão $< 0,16$, sendo eles casos de osteogênese imperfeita (OI) com fratura, acondroplasia e síndrome de Roberts.

A associação de algumas características das displasias ósseas também foi descrita como critério de letalidade. Hersh *et al.* (1998) encontraram um valor preditivo positivo (VPP) de 87% no diagnóstico de mortalidade neonatal usando o critério de haver a presença de pelo menos dois dos seguintes: comprimento do fêmur $<$ percentil 1 (- 3 desvios padrão (DP) para a idade gestacional), tórax em sino e redução da mineralização óssea, atingindo ecogenicidade próxima aos tecidos moles. O VPP sobe para 100% se considerados os casos de 3 pacientes com displasias ósseas que evoluíram para o óbito mais tardiamente, meses após o nascimento.

Em estudo de Tretter *et al.* (1998) houve 96% de acurácia diagnóstica de displasia óssea letal (26/27), mas os autores não citam quais critérios utilizaram como critérios de letalidade. Há o relato da necessidade de medidas cuidadosas de ossos longos e do volume de líquido amniótico, que são os fatores que consideram como mais importantes na determinação da letalidade. O único caso de erro diagnóstico neste estudo foi um caso de diagnóstico pré-natal de acondrogênese que evoluiu para interrupção médica da gestação e após necrópsia e radiografias foi diagnosticado crescimento intrauterino restrito (CIUR) idiopático.

Outro grande estudo alemão acompanhou 162 casos de displasias ósseas ao longo de 22 anos, tendo diagnosticado corretamente 99% dos casos de displasias letais (113/114), mas apesar de citarem a medida da circunferência torácica abaixo do percentil 5 como importante marcador, não deixa claro se usaram outros critérios diagnósticos. Dos casos de displasias não letais, 10% foram falso-positivos, diagnosticados como casos letais na avaliação pré-natal (3/31) (SCHRAMM *et al.*, 2009).

2.2 Desenvolvimento pulmonar

O desenvolvimento pulmonar é geralmente subdividido em cinco etapas, conforme descrito a seguir:

2.2.1 Período embriogênico

O período embriogênico vai de vinte e dois dias pós-concepção até a sexta a oitava semana de gestação. Inicialmente forma-se um divertículo ventral, na porção caudal do sulco laringotraqueal do intestino primitivo. O divertículo cresce caudalmente, dando origem à traqueia primitiva, e na porção final divide-se em brotos pulmonares. Estes brotos pulmonares se dividem e dão origem aos brônquios principais ou primários, sendo que à direita se subdividem em três ramos e à esquerda em dois ramos. Brônquios secundários são depois formados à partir destes, por um processo denominado dicotomização assimétrica. Ao final do período embriogênico, as vias aéreas maiores estão completamente formadas, com uma fina camada de tecido epitelial derivada do endoderma. Concomitantemente ao desenvolvimento das vias aéreas, o tecido mesodérmico dá origem a células mesenquimais que formam as estruturas não epiteliais do pulmão, incluindo vasos sanguíneos e linfáticos, cartilagem, músculo liso e tecido conectivo (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

2.2.2 Período pseudoglandular

Este período dura até a 16ª semana de gestação. Nele ocorre a formação do restante da árvore brônquica. As vias aéreas são formadas pelo estímulo do mesênquima ao redor, pela repetida ramificação dicotomizada, resultando em uma árvore com finos túbulos de células epiteliais. Essa ramificação das vias aéreas aumenta de tamanho mais para frente no desenvolvimento pulmonar, mas após a 16ª semana já não há mais formação de novos ramos. Quando são realizados cortes histológicos do pulmão nesta fase, observam-se estruturas redondas circundadas por mesênquima, dando o aspecto de glândulas, daí o nome pseudoglandular (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

2.2.3 Período canalicular

O período canalicular vai da 16ª até 26ª a 28ª semana de gestação. Como os segmentos cefálicos do pulmão se desenvolvem mais rapidamente, há uma sobreposição de fases de desenvolvimento nas diferentes áreas pulmonares. Ocorre uma diferenciação das vias aéreas, com ampliação do lúmen e afinamento gradual do epitélio cuboide. Há proliferação da rede

vascular e uma redução da quantidade de mesênquima, o que torna os vasos mais próximos ao epitélio das vias aéreas. Os bronquíolos respiratórios primitivos começam a se formar, delineando os ácinos. Ácinos são a porção de real troca gasosa da árvore traqueobrônquica. Com aproximadamente 22 a 24 semanas de gestação ocorre a diferenciação inicial dos pneumócitos tipo II, dos quais futuramente derivarão os pneumócitos tipo I. Os pneumócitos tipo II produzem surfactante, enquanto os pneumócitos tipo I, que compõem 90% da área de superfície do ácino maduro, são responsáveis pela troca gasosa (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

2.2.4 Período sacular

Ocorre da 28^a semana até em torno de 36 semanas. Neste período há desenvolvimento dos ácinos. No início do período sacular, as vias aéreas terminam em estruturas cilíndricas. Estas são subdivididas por septos, que trazem consigo uma vasta rede capilar, formando os subsáculos (sacos terminais) que se tornarão os alvéolos verdadeiros. O resultado final deste período é o rápido aumento da superfície de troca gasosa e afinamento do interstício. À partir da 32^a à 36^a semana de gestação os pneumócitos tipo II se tornam maduros, completando a maturidade pulmonar (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

2.2.5 Período alveolar

O período alveolar se inicia com 36 semanas de gestação, apesar de terem sido observadas estruturas alveolares primitivas à partir de 30-32 semanas. Este período só é completado aos 8 anos de idade. Ocorre durante todos estes anos o aumento do número de alvéolos, sendo o aumento mais importante nos dois primeiros anos de vida. Há também afinamento da barreira hemato-aérea, aumento da produção de surfactante e progressiva ramificação das vias respiratórias. As artérias pré-acinares e veias se desenvolvem em paralelo ao desenvolvimento das vias aéreas, enquanto os vasos intra-acinares seguem o desenvolvimento dos alvéolos (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

2.3 Hipoplasia pulmonar

A hipoplasia pulmonar, seja ela uni ou bilateral, pode ser definida como uma condição de desenvolvimento incompleto do pulmão, impedindo que ele atinja seu crescimento até o tamanho adulto. Esse desenvolvimento deficiente se deve ao número reduzido de células pulmonares, vias aéreas e alvéolos, resultando em um órgão com menor tamanho e peso (LAUDY; WLADMIROFF, 2000).

A falha do desenvolvimento pulmonar durante o período pseudoglandular (antes de 16 semanas de gestação) causa ramificação bronquiolar reduzida, distúrbio do desenvolvimento do tecido cartilaginoso, alteração na complexidade e maturação dos ácinos, vascularização retardada e atraso no afinamento da barreira hemato-aérea. Danos após a 16ª semana atingirão apenas o desenvolvimento dos ácinos (NAKAMURA *et al.*, 1992).

Como o desenvolvimento dos vasos pulmonares se dá em paralelo ao desenvolvimento das vias aéreas, há também comprometimento do desenvolvimento do leito vascular quando existe a hipoplasia pulmonar. Há descrição da ocorrência da diminuição do leito vascular, diminuição do número de vasos por unidade de tecido pulmonar e redução do músculo liso arterial (LAUDY; WLADMIROFF, 2000).

2.3.1 Epidemiologia

A incidência da hipoplasia pulmonar na população geral é de 9 a 14 a cada 10.000 nascimentos. Este dado, no entanto, pode ser subestimado, já que graus mais leves de hipoplasia podem não levar à morte, e as crianças podem sobreviver ao período neonatal. Em autópsias o diagnóstico gira em torno de 7,8 a 22% e em mais de 85% dos casos há outras anomalias associadas. A mortalidade perinatal gira em torno de 70% (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000; VERGANI, 2012).

2.3.2 Etiopatogenia

A hipoplasia pulmonar pode ser primária ou secundária, sendo a secundária a forma mais comum. A HP bilateral como fenômeno isolado é extremamente rara. Geralmente a condição

está associada a algum fenômeno que iniba o desenvolvimento pulmonar. Vários são os fatores que podem estar associados a esta inibição do desenvolvimento, mas os três fatores mais comuns são a compressão torácica por fatores intra ou extratorácicos, a inibição dos movimentos respiratórios fetais e a perda do líquido pulmonar (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADIMIROFF, 2000; VERGANI, 2012).

2.3.2.1 Compressão torácica

A compressão torácica inibe o desenvolvimento pulmonar normal por redução do volume intratorácico. A compressão pode ser intrínseca, como nos casos de hérnia diafragmática congênita, massas intratorácicas, derrame pleural e quilotórax, ou extrínseca, como no oligohidrânio, displasias ósseas e gestações extra-amnióticas (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; VERGANI, 2012).

2.3.2.2 Inibição dos movimentos respiratórios fetais

A falta do movimento respiratório parece reduzir o fluxo de fluidos para os pulmões e limitar a expansão pulmonar. Observa-se a ausência de movimentos respiratórios em fetos com oligohidrânio e desordens neuromusculares, como na síndrome de Pena-Shokeir (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

2.3.2.3 Perda do líquido pulmonar

Mecanismos que levam à falha em reter líquido nos pulmões ou aumento do fluxo de líquido para fora dos pulmões, causando inibição do desenvolvimento pulmonar. No oligohidrânio há redução da pressão intra-amniótica e conseqüentemente a pressão intratraqueal excede a pressão intra-amniótica. Isto gera um fluxo de fluido para fora dos pulmões, com perda de fluxo para a cavidade amniótica (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

2.3.3 Diagnóstico pré-natal

Há várias controvérsias quanto aos métodos usados para se tentar realizar o diagnóstico pré-natal da hipoplasia pulmonar. As controvérsias existem principalmente devido às diferenças

entre os critérios de diagnóstico da HP no período antenatal e os critérios anatomopatológicos. O método anatomopatológico mais simples de classificar a hipoplasia pulmonar é a razão peso pulmonar/ peso fetal na autópsia. Os pulmões são considerados hipoplásicos se esta razão for menor ou igual a 0,015 em gestações com menos de 28 semanas e menor ou igual a 0,012 em gestações com 28 semanas ou mais (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; VERGANI, 2012).

A questão crucial no diagnóstico da hipoplasia pulmonar é se a mesma é letal ou não-letal e para este questionamento o ideal seria um estudo com valor preditivo positivo de 100% (WLADIMIROFF, 2006).

2.3.3.1 Ultrassonografia bidimensional

A estimativa do volume pulmonar iniciou-se com imagens ultrassonográficas em duas dimensões, já que frequentemente correlaciona-se o volume pulmonar com o tamanho do tórax fetal (VERGANI, 2012).

As primeiras medidas biométricas foram a circunferência torácica (CT), área torácica (AT) e área torácica menos área cardíaca (AC). No estudo inicial com a medida da CT, Nimrod *et al.* (1988), encontraram uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 96% de predição de hipoplasia pulmonar. No entanto, estes parâmetros são variáveis de acordo com a idade gestacional, o que limita o estudo em pacientes cuja idade gestacional é incerta ou fetos que têm suspeita de crescimento intrauterino restrito (VERGANI, 2012).

Muitos estudos sugerem o uso de razões biométricas, que têm a vantagem de serem independentes da idade gestacional.

Yoshimura *et al.* (1996) compararam oito diferentes parâmetros ultrassonográficos para a predição de hipoplasia pulmonar fetal: circunferência torácica, área torácica, área torácica menos área cardíaca, área pulmonar, razão CT/ circunferência abdominal, razão AT/AC, razão AT menos AC/AT e razão área pulmonar/AT.

A razão CT/CA é independente da idade gestacional, mas tem utilidade limitada em fetos com excesso de pele e subcutâneo ou outras patologias que alterem a CA (rins policísticos, uropatias obstrutivas, defeito de fechamento de parede abdominal). Foi este parâmetro o de melhor correlação clínica no estudo de Yoshimura *et al.* (1996), mostrando estar relacionado com a razão peso pulmonar/peso fetal. Neste estudo, a razão teve a sensibilidade de 90,5%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo (VPP) de 86,4% e valor preditivo negativo (VPN) de 93,1%.

Vintzileos *et al.* (1989) também comparou diferentes métodos ultrassonográficos e, em seu estudo, determinou que o melhor parâmetro para predição de HP letal era a razão área torácica – área cardíaca x 100/área torácica, com sensibilidade de 85%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 85%.

As medidas diretas do parênquima por US 2D podem ser realizadas por medidas da área pulmonar, circunferência pulmonar e comprimento do pulmão/diâmetro do pulmão. No artigo de Heling *et al.* (2001), as medidas do pulmão na visão de quatro câmaras, transversa e ântero-posterior, não tiveram resultado satisfatório para a predição de letalidade, com sensibilidade de 57% e especificidade de 42%.

Há vários outros estudos que avaliam parâmetros ultrassonográficos de predição de hipoplasia pulmonar especificamente em fetos com hérnia diafragmática. Como este não é o foco desta dissertação, não serão detalhados, mas entre eles podemos citar a razão área do pulmão contra-lateral/ circunferência cefálica (CC), que dá acesso à área pulmonar contra-lateral à hérnia diafragmática. Este é um índice muito utilizado no prognóstico da hérnia diafragmática, sendo um bom parâmetro para avaliar hipoplasia pulmonar nestes fetos (METKUS *et al.*, 1996).

2.3.3.2 Ultrassonografia tridimensional

Observando-se a dificuldade para obter uma avaliação precisa do pulmão fetal através de medidas bidimensionais, iniciou-se a busca por um novo método de avaliação. Foram descritos os primeiros estudos com o objetivo de avaliar o volume pulmonar fetal por ultrassonografia tridimensional (US 3D).

Os estudos iniciais descreveram os volumes pulmonares fetais em diferentes idades gestacionais, observando o crescimento progressivo e exponencial do volume pulmonar ao longo da gestação, além da diferença de volume entre os pulmões contra-laterais, sendo o direito habitualmente de maior volume (D'ÁRCY *et al.*, 1996). No estudo de Lee *et al.* (1996) o volume pulmonar foi calculado subtraindo-se o volume cardíaco do volume torácico. Pohls e Rempen (1998) não obtiveram dados válidos em fetos acima de 34 semanas. Bahmaie *et al.* (2000) realizaram a medida dos pulmões de forma direta, e foram os primeiros a medir os pulmões em corte longitudinal, com o método multiplanar convencional, descrevendo em seu estudo a dificuldade técnica em muitos dos exames.

As técnicas de US 3D, multiplanar convencional e o método multiplanar rotacional (*Virtual Organ Computer-aided AnaLysis* - VOCAL™) foram comparadas por Kalache *et al.* (2003) para avaliação de volume pulmonar em fetos em risco para hipoplasia pulmonar. Foi também realizado estudo da variabilidade interobservador, avaliando reprodutibilidade das técnicas. Foram realizados 61 ultrassons em 32 fetos. Os resultados indicaram que ambas as técnicas produziram resultados similares de avaliação do volume pulmonar em fetos em risco para hipoplasia pulmonar. Houve, no entanto, maior variabilidade interobservador e menor concordância no método rotacional (VOCAL).

Foi realizada uma comparação dos métodos 3D multiplanar e VOCAL *in vitro*, por Rainefenning *et al.* (2003). Os autores compararam as volumes reais e as medidas de volume ultrassonográficas em três objetos, de formas variáveis, preenchidos por líquido contendo água e glicerol, mimetizando tecido *in vivo*. Na técnica VOCAL foram usados os diferentes ângulos possíveis de rotação, 6°, 9°, 15° e 30°. Os resultados mostraram que as duas técnicas são de alta confiabilidade, mas que a acurácia é melhor na técnica VOCAL com menor grau de rotação. A rotação de 30° não teve diferença estatisticamente significativa comparando com a técnica multiplanar convencional.

Ruano *et al.* (2005) realizaram o primeiro estudo comparando o volume pulmonar fetal estimado pelo método rotacional (VOCAL) com o volume real, avaliado por método anatomopatológico em autópsia. Foram estudados 8 fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC) e 25 controles (com outras malformações), sendo que todos eram submetidos à

interrupção da gestação logo após realização do ultrassom. Os resultados mostraram que o volume pulmonar fetal pode ser estimado de forma confiável com o método rotacional, sendo que o maior erro do VOCAL foi de 1,40 (0,71-2,52) cm³ nos fetos com hérnia diafragmática e 2,12 (0,05 a 4,98) cm³ nos controles. A acurácia diagnóstica encontrada foi de 84,8% e 91,4%, respectivamente nos casos de HDC e nos controles. Houve também uma pequena variabilidade interobservador.

Nos estudos de Peralta *et al.* (2006) e Gerards *et al.* (2006) foram construídos nomogramas dos volumes pulmonares, utilizando-se do US 3D.

Gerards *et al.* (2006) utilizaram a técnica multiplanar convencional, realizando 3 a 4 medidas por feto, com intervalo médio de 4 semanas entre as medidas. 78 fetos foram avaliados, com um total de 308 exames de ultrassom. Determinaram-se os valores de volume pulmonar fetal para fetos de 18 a 34 semanas, nos percentis 2,5; 5; 10; 50; 90; 95 e 97,5. As medidas acima de 30 semanas foram de pior qualidade, devido à posição fetal e à maior ossificação neste período. As medidas publicadas tiveram boa confiabilidade e a variabilidade intraobservador foi menor que 3%.

Peralta *et al.* (2006) utilizaram a técnica rotacional (VOCALTM), com rotação de 30°. Foram realizadas ultrassonografias em 650 fetos de gestações entre 12 e 32 semanas, obtendo-se as medidas dos pulmões direito e esquerdo e volume cardíaco em cada feto. O autor salienta a vantagem da técnica VOCAL, a qual visualiza todo o pulmão simultaneamente, permitindo que as partes inferiores que se estendem abaixo da cúpula diafragmática sejam incluídas, além de haver possibilidade de se modificar o contorno de cada plano, após cálculo inicial do volume, o que torna a medida final mais precisa. Observou-se que o ritmo de crescimento dos pulmões direito e esquerdo é similar durante toda a gestação, e que a razão entre os dois volumes permanece constante. Já a razão volume cardíaco/ volume pulmonar total, aumenta durante a gestação. O nomograma foi descrito e novos estudos são necessários para determinar a utilidade deste nomograma na predição dos resultados perinatais.

O estudo de Ruano *et al.* (2006a) mostrou boa concordância da razão volume pulmonar (US 3D - VOCAL) / peso fetal (US 2D - Hadlock) com hipoplasia pulmonar fetal. Os autores usaram os pontos de corte de < 0,012 para fetos maiores ou iguais a 28 semanas de gestação e

< 0,015 para fetos menores que 28 semanas. Este estudo, porém, não correlacionou os dados com o resultado pós-natal, tendo utilizado apenas o conceito anatomopatológico de hipoplasia pulmonar, necessitando de maiores estudos para uso desta medida na prática clínica.

O estudo de Cheong *et al.* (2009) comparou a variabilidade intra e interobservador para três métodos de medida volumétrica por ultrassom 3D – método multiplanar convencional, método rotacional (VOCAL™) e o XI VOCAL™ (eXtended Imaging VOCAL), o qual analisa o volume por um diagrama de fatias do objeto (MultiSlice View), mostrando simultaneamente uma sequência de imagens em planos paralelos. Foram avaliadas 30 gestações entre 11 e 14 semanas. A concordância entre os exames foi melhor quando comparados: método multiplanar (intervalo de 1 mm) e XI VOCAL (10 ou 15 fatias); VOCAL (12°) e XI VOCAL (10 fatias); VOCAL (18°) e XI VOCAL (15 fatias); VOCAL e técnica multiplanar. O método XI VOCAL, entretanto, mostra algumas limitações no uso para medida de objetos muito irregulares e não reproduz a imagem renderizada como o VOCAL.

Prendergast *et al.* (2011) demonstraram uma correlação entre as medidas de volume pulmonar fetal pela técnica VOCAL, com o resultado neonatal quanto à função respiratória do recém-nascido. Foram estudados 60 fetos, sendo 25 com HDC (alto risco para hipoplasia pulmonar), 25 com defeitos de fechamento de parede abdominal (médio risco) e 10 fetos saudáveis (baixo risco). Os fetos com hérnia diafragmática tiveram as menores medidas de volume pulmonar ao ultrassom e também foram os que tiveram os piores resultados neonatais, com maior necessidade de oxigênio suplementar, ventilação mecânica e menor capacidade residual funcional.

2.3.3.3 Ressonância magnética nuclear

A avaliação do volume pulmonar fetal também pode ser realizada através da ressonância magnética nuclear (RMN). Inicialmente, foram descritas medidas através da técnica eco-planar, mas Rypens *et al.* (2001) descreveram uma avaliação através da técnica *fast-spin echo* ponderada em T2, que oferece uma maior resolução espacial dos tecidos. Os autores descreveram um normograma, através desta técnica, para a avaliação do volume pulmonar fetal. Consideraram que esta técnica permitiu um excelente contraste dos pulmões com os tecidos adjacentes. Os resultados mostraram uma boa correlação entre as medidas por RMN e

o volume avaliado por exame anatomopatológico, sendo que a medida por RMN foi em média 10% menor que a do anatomopatológico.

Gorincour *et al.* (2005) publicaram um estudo multicêntrico realizado em 10 hospitais da Bélgica e França, no qual estudaram 77 fetos, entre 20 e 33 semanas, com hérnia diafragmática. Foi realizada medida do volume pulmonar fetal pela técnica *fast spin echo* ponderada em T2 e descrita a razão (R) volume pulmão fetal observado/ volume pulmonar fetal esperado. O volume pulmonar fetal esperado foi calculado pela fórmula de $0,0033g$, sendo g a idade gestacional. Estabeleceram $R = 25\%$ como ponto de corte abaixo do qual a sobrevida tinha grande piora. A sobrevida com $R > 25\%$ foi de 60%. A razão descrita teve boa correlação com o prognóstico neonatal, mas deve-se considerar que na hérnia diafragmática a hipoplasia pulmonar não é o único fator determinante de sobrevida.

Cannie *et al.* (2008) descreveram uma curva de normalidade da razão volume pulmonar fetal/ volume corporal fetal, ambos determinados por RMN. No estudo foram analisados 200 fetos entre 16 e 40 semanas. Foi utilizada a técnica de aquisição rápida *single-shot half-Fourier* ponderada em T2. Esta razão descrita tem como ponto positivo não depender do conhecimento da idade gestacional ou do crescimento fetal, mas a técnica de aquisição do volume corporal fetal é trabalhosa e exige profissional experiente. Não houve diferença estatística com a razão volume pulmonar fetal observado/ esperado.

Em revisão de literatura realizada, Deshmukh, Metens e Barth (2010) mostraram uma grande heterogenicidade nos estudos que realizaram medida dos volumes pulmonares fetais, tanto quanto à metodologia dos estudos, quanto à grande variação nos valores de normalidade do volume pulmonar fetal de acordo com a idade gestacional, avaliado por RMN. Isso resulta em um intervalo grande de normalidade e uma possível sobreposição de valores normais e alterados de volume pulmonar fetal.

2.3.3.4 Dopplerfluxometria

O sistema vascular do pulmão fetal já foi estudado através da dopplerfluxometria e descrito em vários estudos. Além da descrição das ondas nas artérias pulmonares e ramificações, características mais específicas foram encontradas. Foi observada uma redução do índice de

pulsatilidade nas artérias pulmonares periféricas em fetos normais, durante a gestação. (RIZZO *et al.*, 1996)

Mitchell, Roberts e Lee (1998) estudaram as características do doppler de artéria pulmonar e ramos periféricos em 150 fetos normais e 10 fetos com rins multicísticos bilaterais e hipoplasia pulmonar. A HP foi definida pelo comprimento do pulmão menor que o percentil 5 ao ultrassom e razão peso pulmonar /peso corporal (anatomopatológico) $\leq 0,015$ antes de 28 semanas e $\leq 0,012$ com 28 semanas ou mais . Assim como Rizzo *et al.* (1996), observou fluxo de alta resistência na vascularização arterial pulmonar. Nos ramos pulmonares periféricos houve queda progressiva da resistência durante a gestação nos fetos normais. Nos fetos com rins multicísticos, observou-se um aumento estatisticamente significativo da resistência vascular nos ramos periféricos. Nesses fetos há falha do desenvolvimento pulmonar, principalmente na fase canalicular, com conseqüente redução da vascularização dos bronquíolos e espaço de troca gasosa terminal. As paredes dos capilares eram mais espessas e a resistência vascular aumentada.

O índice de pulsatilidade (IP) de artérias pulmonares direita e esquerda, avaliado em 5 fetos com hipoplasia pulmonar grave (dois com hidropisia fetal, dois com displasia tanatofórica, e um com agenesia renal bilateral), foi significativamente maior do que a média para a idade gestacional, em estudo japonês. A curva de normalidade foi desenvolvida, com as medidas realizadas em 300 fetos sem alterações. (YOSHIMURA *et al.*, 1999)

Laudy *et al.* (2002) estudaram 42 fetos com oligohidrânio, sendo 31 com rotura prematura de membranas (RPM) e 11 com malformações associadas ao sistema urinário. Foram avaliados critérios biométricos, clínicos e dopplervelocimétricos para a determinação de hipoplasia pulmonar nestes fetos. Entre os parâmetros do estudo de doppler, o pico de velocidade sistólica (PSV) na artéria pulmonar proximal, a velocidade diastólica final (EDV) e o tempo de velocidade média (TAV) nas artérias pulmonares médias, foram os parâmetros com maior confiabilidade na detecção da hipoplasia pulmonar letal, tendo maior valor preditivo positivo (VPP) do que os parâmetros biométricos. O doppler sozinho, no entanto, não é foi parâmetro confiável o suficiente para ser usado como único parâmetro de avaliação. A combinação dos 3 critérios, biométrico (CT/CA), dopplervelocimétrico (PSV da artéria pulmonar proximal) e clínico (início, duração e grau do oligohidrânio), alcançou VPP de

100%, acurácia de 93% e sensibilidade de 71%, em determinar hipoplasia pulmonar letal nos casos de RPM.

O índice de vascularização foi avaliado em 21 fetos com hérnia diafragmática e 58 controles, entre 20 e 40 semanas de gestação. O índice de vascularização (IV) é uma medida realizada com a combinação do US 3D e power doppler 3D, sendo uma avaliação quantitativa, realizada pela razão voxel colorido/voxel total. Foi avaliado também o índice de fluxo (IF), que avalia a quantidade de células sendo transportadas em um período de tempo e o índice vascularização-fluxo (IVF), combinando as duas informações. Comprovou-se que em fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC), há uma redução da vascularização pulmonar e que isto está diretamente relacionado ao resultado perinatal e diagnóstico de hipertensão pulmonar. O IV e o IF reduziram de forma significativa nos fetos com HDC, mas o IV teve uma redução mais importante. Os índices correlacionaram-se com os volumes pulmonares medidos no US 3D e foram diretamente relacionados à gravidade da hipertensão pulmonar pós-natal e ao resultado perinatal. (RUANO *et al.*, 2006b)

2.3.3.5 Estudos comparativos

As técnicas de ultrassom 2D , 3D e RMN foram comparadas por alguns autores, afim de se verificar se há alguma mais adequada no diagnóstico da hipoplasia pulmonar fetal.

Moeglin et al. compararam as técnicas 2D, 3D multiplanar convencional e 3D VOCAL™ com rotação de 30°, estudando 39 fetos normais. Para realização da técnica em 2D, o volume pulmonar foi calculado considerando-se o pulmão como a forma geométrica de uma pirâmide - volume em mL = (área de superfície da base do pulmão direito em cm² + área de superfície da base do pulmão esquerdo)/ 1/3 da altura do pulmão direito em cm. Não houve diferença estatística na comparação dos dois métodos de ultrassom tridimensional. Na comparação entre os métodos 2D e 3D, os volumes obtidos por US 2D foram menores. (MOEGLIN *et al.*, 2005)

Um estudo alemão comparou medidas biométricas com US 2D e medidas de volume pulmonar com US 3D para a predição da hipoplasia pulmonar fetal em fetos com rotura prematura de membranas (RPM). 18 pacientes foram estudados, e 32 exames realizados e a hipoplasia pulmonar foi confirmada por critério anatomopatológico no período pós-natal. As

medidas utilizadas no US 2D foram: CT, CT/CA e AT/AC. O volume pulmonar medido por US 3D obteve a maior acurácia diagnóstica, com sensibilidade de 83%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 92%. Entre as medidas 2D, o melhor parâmetro diagnóstico foi a razão AT/AC, com sensibilidade de 100%, especificidade de 58%, VPP de 54% e VPN de 100%. (GERARDS *et al.*, 2007a)

O mesmo grupo comparou em 2007 a medida do pulmão fetal por RMN e US 3D (multiplanar) em 10 gestações normais. O estudo mostrou que as duas técnicas são confiáveis e tiveram boa reprodutibilidade. As diferenças de medidas entre os métodos foram pequenas, concluindo uma boa concordância entre eles. (GERARDS *et al.*, 2007b).

Gerards *et al.* (2008) estudaram apenas fetos com risco para hipoplasia pulmonar, entre eles, fetos com CIUR (9), anomalias renais (11), displasias ósseas e malformações neuromusculares (8), outras malformações como hidropisia fetal e gastrosquise (8). Foram realizados 54 exames em 33 pacientes, utilizando o US 3D (método multiplanar) para medida do volume pulmonar fetal e o US 2D para as medidas CT, comprimento do fêmur, CT/CA, AT/AC. Os métodos foram comparados para a predição de hipoplasia pulmonar fetal e o diagnóstico pós-natal foi confirmado por estudos anatomopatológico, clínico e radiológico. O US 3D teve melhor acurácia diagnóstica com sensibilidade de 94%, especificidade de 82%, VPP de 83% e VPN de 89%. Entre as medidas biométricas realizadas por US 2D, cada grupo de pacientes teve uma medida como melhor parâmetro diagnóstico. No grupo das displasias ósseas, o melhor parâmetro foi a CT.

Araújo Júnior *et al.* (2008) descreveram uma nova fórmula para medida do volume pulmonar fetal realizada por US 2D e compararam com a medida por US 3D (multiplanar). Foram estudados 51 fetos normais e 18 com risco aumentado para hipoplasia pulmonar. A concordância inicial entre as técnicas foi ruim, havendo uma superestimação das medidas no US 2D. Durante o estudo, a fórmula foi modificada e estabeleceram novas constantes para os pulmões esquerdo e direito, que foram aplicadas nos fetos com hipoplasia pulmonar letal (11) melhorando a sensibilidade do teste em 18,2%.

A medida do volume pulmonar fetal por US 3D (VOCAL) com ângulo de rotação de 30° também foi comparada com a medida do volume por US 2D, usando as equações propostas

por Moeglin *et al.* (2005), que considerou o pulmão com uma pirâmide, e Araújo Júnior *et al.* (2008), que considerou o pulmão como forma elipsoide. Foram estudados 50 fetos normais, com 24 a 32 semanas. Apesar de ter havido forte correlação entre as técnicas, a concordância entre elas foi baixa. O estudo foi desenvolvido principalmente devido às dificuldades de acesso ao US 3D nos países em desenvolvimento, no entanto, devido à baixa concordância com US 3D (VOCAL), os autores sugerem que as medidas em 2D não sejam usadas para estimar o volume pulmonar fetal (BRITTO *et al.*, 2009).

Vergani *et al.* (2010) estudaram 32 fetos com alto risco para hipoplasia pulmonar, entre eles, RPM, displasias ósseas, displasia renal bilateral e hidrotórax. Fetos com hérnia diafragmática foram excluídos por considerarem que a medida do volume pulmonar por US 3D não oferece vantagens sobre a mediada do LHR (lung to head ratio). Foram realizadas medidas do volume pulmonar fetal por US 3D multiplanar e medidas das razões CT/CA e AT/AC por US 2D. Comparou-se qual o melhor método para determinar a hipoplasia pulmonar fetal e o diagnóstico foi confirmado no período pós-natal por exame anatomopatológico, clínico ou radiológico. O estudo confirmou que a medida do volume pulmonar por US 3D é um preditor confiável de hipoplasia pulmonar. As medidas por US 2D, apesar de terem boa especificidade, não tiveram sensibilidade adequada para serem consideradas confiáveis na prática clínica, principalmente nas malformações fetais que estejam relacionadas ao tórax, como nas displasias ósseas e no hidrotórax.

Doze fetos entre 19 e 34 semanas com malformações do trato urinário foram estudados por Araújo Junior *et al.* As medidas dos volumes pulmonares foram obtidas por US 2D, US 3D (VOCALTM com rotação de 30°, 18° e 12°) e RMN. A avaliação do volume por US 2D foi realizada utilizando a fórmula descrita por Araújo Junior *et al.* (2008), que considera o pulmão como uma elipse. O diagnóstico pós-natal de hipoplasia pulmonar foi confirmado por exame anatomopatológico, clínico e/ou radiológico. A tabela de normalidade usada para avaliar o volume pulmonar foi a proposta por Gerards *et al.* (2007). Houve forte associação entre as medidas realizadas pelos três métodos. As medidas realizadas por US 2D e 3D, tenderam à sobre-estimação dos valores, comparados aos valores obtidos por RMN. A melhor correlação foi obtida entre os valores medidos por US 3D com rotações de 12° e RMN. É provável que as rotações maiores (18° e 30°) não tenham obtido a mesma concordância por

excluírem algumas áreas pulmonares, principalmente em casos com oligohidrânio, em que se tem distorção da estrutura pulmonar. (ARAUJO JUNIOR *et al.*, 2010)

2.3.4 Diagnóstico pós-natal

O diagnóstico da hipoplasia pulmonar no período pós-natal pode ser realizada por critérios anatomopatológicos, clínicos e radiológicos.

2.3.4.1 Critérios anatomopatológicos

Se o feto ou recém-nascido evoluir para o óbito, a avaliação mais comumente usada para definir a hipoplasia pulmonar é o a razão peso pulmonar/ peso corporal. Considera-se hipoplasia na razão $\leq 0,012$ nas gestações com 28 semanas ou acima e $\leq 0,015$ nas gestações abaixo de 28 semanas (WIGGLESWORTH; DESAI; GUERRINI, 1981)

A contagem de alvéolos radiais também é descrita, mas de mais difícil acesso. A recomendação diagnóstica é de que uma contagem alveolar menor que 75% do normal seja diagnóstico de hipoplasia pulmonar. É um método de avaliação importante principalmente nos casos em que a razão pelo pulmonar/peso corporal seja duvidosa (0,013 a 0,017). (ASKENAZI; PERLMAN, 1979; REALE; ESTERLY, 1973; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995)

A quantidade de ácido dextrorribonucleico (DNA) aumenta nos pulmões no decorrer da gravidez. Estudos mostraram que a quantidade de DNA pulmonar de conceptos com HP nascidos com 34 a 40 semanas de idade gestacional é equivalente ao DNA pulmonar de um feto normal de 20 a 22 semanas. O ponto de corte de 100 mg de DNA por quilograma de peso fetal tem sido proposto para o diagnóstico da HP (WIGGLESWORTH; DESAI, 1981b).

2.3.4.2 Critérios clínicos e radiológicos

Na maioria das vezes, a hipoplasia pulmonar é letal. Nas formas não-letais ou “subletais”, certas características clínicas e radiológicas já foram descritas em relatos de casos. Recém-nascidos com hipoplasia pulmonar têm circunferência torácica reduzida e imediatamente

começam com sinais de insuficiência respiratória, com aumento de necessidade de ventilação mecânica, mesmo na ausência de obstrução ou atelectasia. Muitos casos são complicados com síndromes de vazamento de ar, como pneumotórax e enfisema pulmonar intersticial. Hipertensão pulmonar com persistência da circulação fetal e shunt da direita para a esquerda, frequentemente ocorrem por falha do desenvolvimento vascular pulmonar adequado. Achados radiológicos incluem pulmões pequenos e aerados, com rebaixamento das costelas e elevação do diafragma até a sétima costela e tórax em sino. (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; LAUDY; WLADMIROFF, 2000)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar se a medida do volume pulmonar fetal por ultrassom 3D pode ser utilizado como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar a concordância entre a presença de hipoplasia calculada pela medida do volume pulmonar fetal por ultrassom 3D e a hipoplasia pulmonar letal pós-natal em fetos com displasia óssea.
- Calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da medida volumétrica dos pulmões fetais por meio da ultrassonografia tridimensional na predição de hipoplasia pulmonar letal neonatal e comparar com acurácia diagnóstica realizada por US 2D.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo de maio de 2011 a dezembro de 2012 no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC-UFMG). Os dados coletados foram analisados em conjunto com os dados anteriormente coletados por estudo semelhante, realizado no mesmo hospital, em 2011 (REZENDE, 2011).

A população selecionada (somatório do estudo atual com o estudo de Rezende, 2011) foi de 27 fetos, atendidos neste serviço e que apresentaram como critério de inclusão o diagnóstico pré-natal ultrassonográfico de displasia óssea.

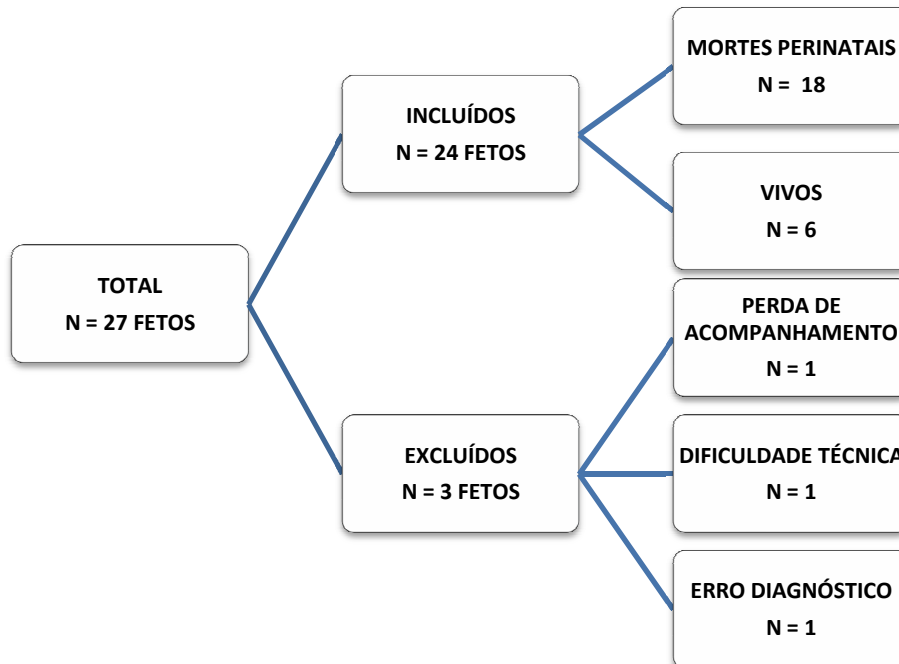
O diagnóstico de displasia óssea foi realizado utilizando-se a ultrassonografia bidimensional, na qual foi realizado um rastreamento fetal anatômico, incluindo medidas dos ossos longos dos quatro membros, além da avaliação das mãos, coluna e pólo cefálico, com atenção à mineralização e formato dos ossos.

Foram excluídos fetos com outras malformações fetais. Desse grupo de fetos, três não continuaram no estudo, um deles devido à perda do seguimento no período pós-natal, outro devido à impossibilidade de se realizar o ultrassom 3D, não se dispondo de imagem de qualidade para a volumetria pulmonar tridimensional, devido à posição do feto com dorso anterior, e o último por erro do diagnóstico pré-natal de displasia óssea (teve diagnóstico pós-natal de síndrome de Down e crescimento intrauterino restrito). O fluxograma de inclusão e acompanhamento dos pacientes no estudo está disposto na figura 1.

Os 24 fetos restantes foram avaliados, com medida do volume pulmonar por US 3D, método VOCAL™, entre 20 e 32 semanas, e depois seguidos durante todo o período da gestação, à partir do ingresso no CEMEFÉ, no parto e período pós-natal, até o óbito ou alta hospitalar. A maior permanência hospitalar foi de 70 dias, e neste caso, o recém-nascido veio a óbito.

A idade gestacional dos fetos foi determinada pela data da última menstruação e confirmada pelo primeiro ultrassom da gestação. Caso não fosse confirmada a data, utilizou-se a idade calculada pelo primeiro ultrassom.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão e acompanhamento do grupo de estudo



4.2 Métodos

Primariamente, todos os pacientes referenciados para o CEMEFE-HC-UFMG foram submetidos à avaliação ultrassonográfica bidimensional morfológica minuciosa, feita por profissional habilitado em Medicina Fetal (Rezende, G.C.), quando foram determinadas as anomalias das doenças de base.

Posteriormente, os fetos foram submetidos à ultrassonografia bidimensional e tridimensional, por um só observador, em sessão única, para a determinação da biometria fetal, medida do índice de líquido amniótico (ILA), biometria pulmonar e torácica e a volumetria pulmonar fetal. O aparelho utilizado foi um Voluson 730 *Expert*, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA, e a sonda volumétrica convexa RAB 4-8.

4.2.1 Ultrassom bidimensional

- Parâmetros biométricos bidimensionais mensurados: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), CA, comprimento do fêmur, peso fetal estimado, segundo a técnica descrita por Hadlock *et al.* (1985). O ILA foi medido pela técnica dos quatro quadrantes (PHELAN *et al.*, 1987). O ILA foi analisado segundo a curva de normalidade descrita por Moore e Cayle (1990).
- Biometria torácica e pulmonar: a CT, AT, circunferência cardíaca e AC foram medidas no corte transversal do tórax fetal no nível de quatro câmaras (**Figura 2**) (VINTZILEOS *et al.*, 1989).

Figura 2 - Corte transversal no nível de quatro câmaras, mensuração da circunferência torácica



4.2.2 Ultrassom tridimensional (volumetria pulmonar fetal)

Para determinação do volume dos pulmões fetais, foram adquiridas três amostras volumétricas de cada tórax fetal, com o feto posicionado preferencialmente com o dorso posterior e imóvel, procedendo-se ao armazenamento das imagens na memória do aparelho. A amostra feita em feto com dorso anterior foi excluída, devido à baixa qualidade do volume adquirido, considerando a sombra acústica posterior causada por coluna e costelas. O recurso da harmônica foi utilizado para obtenção de melhor contraste entre pulmão e órgãos abdominais, sendo o ângulo de varredura usado o de 40 a 85 graus, dependendo da idade gestacional no momento do exame. A melhor amostra volumétrica foi escolhida segundo os seguintes critérios: contornos pulmonares mais nítidos, melhor contraste entre as ecogenicidades hepática e pulmonar e reduzida transmissão de artefatos (sombra acústica posterior das costelas). Nesta mesma amostra, os volumes pulmonares foram medidos três vezes pelo mesmo ultrassonografista, sendo o resultado final considerado a média dessas três medidas.

O corte ecográfico de referência para a coleta da amostra volumétrica dos pulmões fetais foi o transversal no nível das quatro câmaras cardíacas (**Figura 3**). Nesse corte, três planos ortogonais foram obtidos, sendo eles um transversal ou axial (A) (superior esquerdo da tela), um longitudinal ou sagital (B) (superior direito da tela) e frontal ou coronal (C) (inferior direito da tela), os quais aparecem na tela simultaneamente. Assim, a seção sagital (B) foi escolhida (**Figura 4**) e o eixo central “z” da imagem tridimensional foi posicionado, de forma que o volume girasse em torno de si mesmo, tendo como limite superior o ápice pulmonar e inferior o diafragma, proporcionando cortes a cada 30 graus, totalizando seis em cada feto. Os pulmões, um de cada vez, foram delineados até que se completasse seu volume em forma tridimensional, resultando em valor absoluto em centímetro cúbico (**Figura 5**). O volume pulmonar total de um feto foi o somatório dos volumes do pulmão direito e esquerdo. A técnica utilizada é denominada VOCAL™. O volume médio de cada pulmão, assim como o total, foi considerado alterado quando abaixo do intervalo de referência de 95% em torno da média esperada para a idade gestacional (PERALTA *et al.*, 2006^a – ANEXO D).

Figura 3 – Corte ecográfico transversal ou axial no nível de quatro câmaras (A) e obtenção da amostra volumétrica tridimensional – modo multiplanar

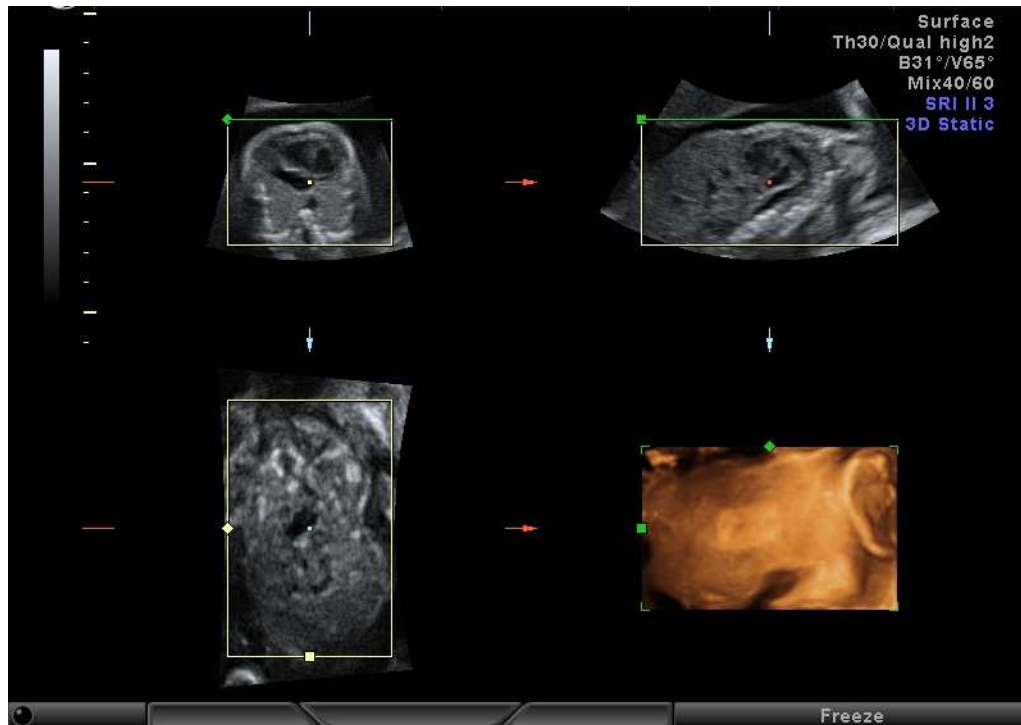


Figura 4 - Modo multiplanar - corte sagital do pulmão (B), posicionamento do eixo central “z” e tracejado manual no mesmo órgão, sequência do VOCAL™

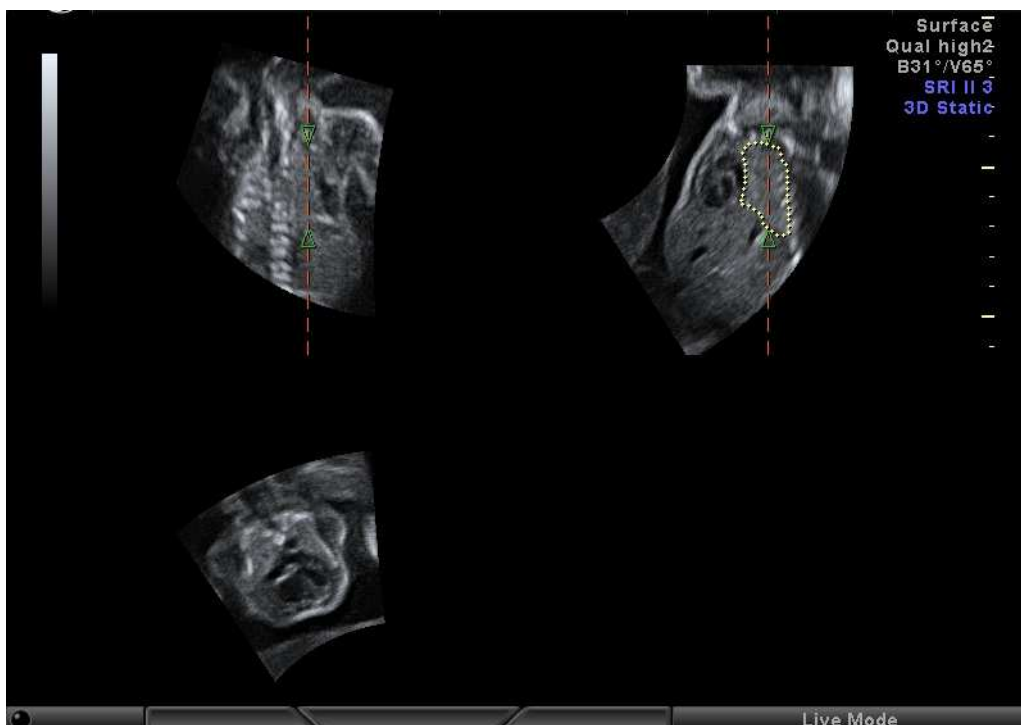


Figura 5 – Modo *Virtual Organ Computer Analysis* (VOCAL™): final do processo rotacional, imagem reconstruída do pulmão com o seu volume

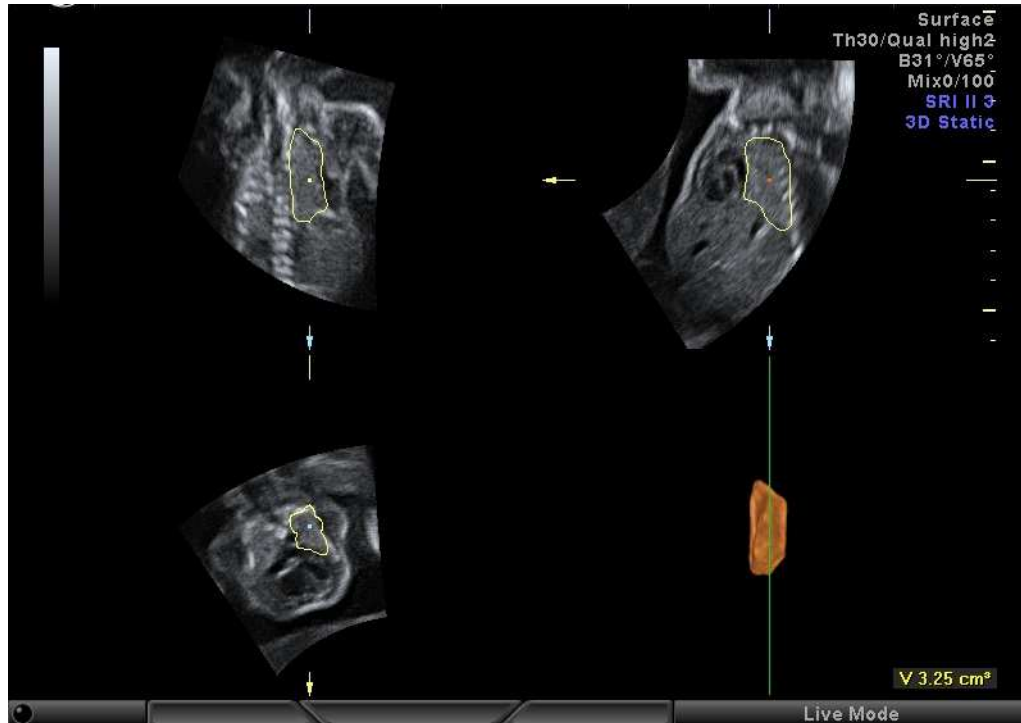
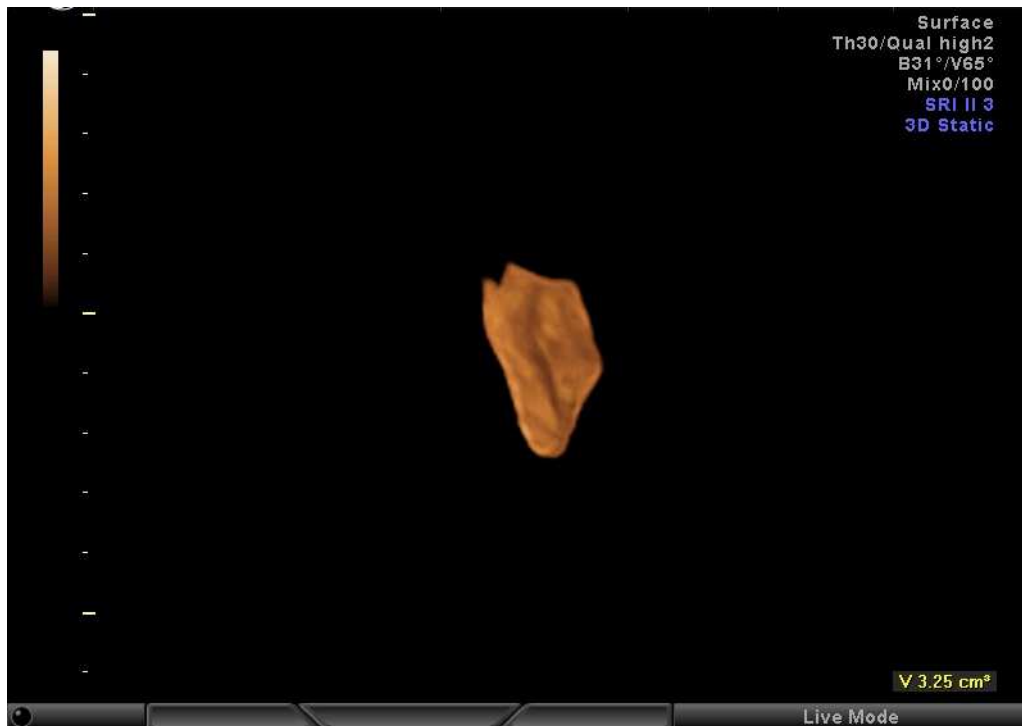


Figura 6 - Volume pulmonar renderizado: imagem 3D reconstruída do órgão



4.2.3 - Diagnóstico de hipoplasia pulmonar neonatal

Neste estudo não dispusemos de estudo anatomopatológico, tendo sido apenas considerado o diagnóstico clínico da hipoplasia. Portanto, naqueles fetos com diagnóstico de displasia óssea, que não tinham outras doenças associadas, e que evoluíram para óbito, consideramos que a *causa mortis* foi a hipoplasia pulmonar letal. Estes fetos tiveram, então, o diagnóstico de displasia óssea letal.

4.3 Estatística

Os dados obtidos foram analisados em termos de frequência, média e desvio padrão ou ainda mediana e valores máximos e mínimos, conforme a característica da variável.

O Teste de Kappa foi utilizado para avaliar concordância entre a presença de hipoplasia pulmonar letal pré-natal (definida pela medida do volume pulmonar fetal por ultrassom 3D) e a presença de hipoplasia pulmonar letal pós-natal. Esta medida de concordância tem como valor máximo o 1, onde este valor 1 representa total concordância e os valores próximos e até abaixo de 0, indicam nenhuma concordância, ou a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso.

A interpretação do índice de Kappa pode ser realizado de acordo com tabela abaixo (**Tabela 1**), descrita por Landis e Koch em 1977.

Tabela 1 – Interpretação do índice de Kappa

Values of Kappa	Interpretation
<0	No agreement
0-0.19	Poor agreement
0.20-0.39	Fair agreement
0.40-0.59	Moderate agreement
0.60-0.79	Substantial agreement
0.80-1.00	Almost perfect agreement

Fonte: Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 1977; **33**: 159-174

A acurácia da medida do volume pulmonar fetal pré-natal obtida na ultrassonografia tridimensional no prognóstico da ocorrência da HP letal ao nascimento foi calculada em termos de sua sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP) e negativa (VPN).

4.4 Parecer ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número 0685.0.203.000-11. Parecer em anexo (ANEXO A).

Todas as gestantes acompanhadas participaram voluntariamente da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo COEP esclarecendo todo o processo da pesquisa. Termo em anexo (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

Em 24 fetos foram realizadas medidas do volume pulmonar pelo método VOCAL™. Todos os fetos foram acompanhados durante toda a gestação e nascimento, até o óbito ou alta hospitalar.

Setenta e cinco por cento (18) dos fetos estudados tiveram o diagnóstico de displasia óssea letal. Destes, apenas dois casos foram nascimentos prematuros extremos (28 semanas). A idade materna média das pacientes foi de 29 anos. A mediana da idade gestacional ao nascimento foi de 38 semanas e do peso ao nascimento foi de 2238 gramas. O Apgar de primeiro minuto teve a mediana de 4 e o de quinto minuto, mediana foi 7 (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Caracterização das gestações e resultados perinatais

Característica	N	n	%	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo
Idade da gestante (anos)	24	24	100	28,0 ± 5,5	29	17-37
Idade gestacional	24	24	100	...	38	28-41
Peso ao nascimento	23	24	95,8	...	2238	745-4000
APGAR 1	23	24	95,8	...	4	0-9
APGAR 5	23	24	95,8	...	7	0-10

n= número de casos com a característica avaliada; N= número de casos que contem informação sobre a característica avaliada; DP: desvio padrão, APGAR 1 = APGAR de primeiro minuto; APGAR 5 = APGAR de quinto minuto

As medianas dos volumes pulmonares direito, esquerdo e volume pulmonar total, avaliadas de acordo com a técnica de VOCAL™. foram respectivamente de 6,25; 5,35 e 11,87 gramas (Tabela 3).

Tabela 3 – Medidas do volume pulmonar fetal avaliadas de acordo com a técnica VOCAL™

Característica	N	n	%	Mediana	Mínimo-máximo
Volume pulmonar D	24	24	100	6,25	1,12-37,7
Volume pulmonar E	24	24	100	5,35	1,36-34,8
Volume pulmonar Total	24	24	100	11,87	2,73-72,5

n= número de casos com a característica avaliada; N= número de casos que contem informação sobre a característica avaliada; Volume pulmonar D = Volume pulmonar Direito; Volume pulmonar E = Volume pulmonar Esquerdo

Dos 18 fetos que tiveram diagnóstico de displasia óssea com hipoplasia pulmonar letal, 15 (83%) tiveram o volume pulmonar, medido por US 3D, alterado.

O índice Kappa, que avalia a concordância entre a possibilidade de letalidade pelo diagnóstico de hipoplasia pulmonar ao US 3D, e o real desfecho pós-natal de letalidade, foi de 0,714, demonstrando uma concordância substancial entre o diagnóstico pré-natal e pós-natal de letalidade. Esta concordância é estatisticamente significativa, já que o valor de p foi < 0,001.

A acurácia diagnóstica do US 3D em predizer o diagnóstico de hipoplasia pulmonar letal nos fetos com displasia óssea foi avaliada segundo a especificidade, sensibilidade, VPP e VPN do exame. A sensibilidade foi de 83,3%, a especificidade de 100%, o VPP de 100% e o VPN de 66,7%. Esses dados foram comparados à acurácia realizada por US 2D, através das medidas

de CT, CT/CA, AT/AC e fêmur/CA. Foram usadas as curva de normalidade para CT proposta Chitkara *et al.* (1987) e de CT/CA e AT/AC propostas por Yoshimura *et al.* (1985). A avaliação do US 3D teve melhor acurácia global, comparada a todas as medidas bidimensionais em predizer letalidade (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Acuidade diagnóstica de letalidade pelos parâmetros 2D e 3D

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
US 3D – VOCAL	83,3%	100%	100%	66,7%
CT	72%	83%	92%	50%
CT/CA	66%	75%	92%	33%
AT/AC	29%	80%	83%	25%
Fêmur/CA	72%	80%	92%	44%

VPP= valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; CT = circunferência torácica ; CA = circunferência abdominal ; AT = área torácica; AC = área cardíaca.

Pudemos observar uma especificidade de 100%, e portanto, não houve casos falsos positivos. Três casos falsos negativos foram encontrados. O primeiro foi um exame realizado com 21 semanas, idade próxima ao limite inferior para realização do US 3D. O segundo foi de um feto com volume pulmonar total normal e valores biométricos sem alterações, mas a CT estava muito próxima ao limite inferior da normalidade (p5). O terceiro teve também todos os valores biométricos normais, mas ao US 2D observou-se a presença de encurtamento importante dos ossos longos, com presença de “fêmur em tenda”, CT próximo ao percentil 5 e ainda o volume pulmonar total foi próximo ao limite inferior da normalidade (15,4 cc para 24 semanas de gestação).

De todos os fetos com displasias ósseas estudados (24 casos), a distribuição de cada displasia, após diagnóstico pós-natal foi de:

- 18 foram consideradas displasias ósseas letais, entre elas, 4 casos de osteogênese imperfeita tipo II, 3 casos de displasia tanatofórica e 2 casos de displasia campomélica. O restante dos casos (9) ficou sem diagnóstico definitivo.

casos de OI tipo III, 1 caso de acondroplasia e 1 caso sem diagnóstico definitivo. (**tabela 5**)

Tabela 5 – Distribuição dos tipos de displasia óssea – diagnóstico pós-natal.

	Displasia letal	Displasia não-letal
	N (%)	N (%)
Tanatofórica	3 (16,5%)	0
Campomélica	2 (11,1%)	0
OI tipo I	0	1 (16,6%)
OI tipo II	4 (22,2%)	0
OI tipo III	0	2 (33,3%)
Acondroplasia	0	1 (16,6%)
Displasia diastrófica	0	1 (16,6%)
Sem diagnóstico	9 (50%)	1 (16,6%)
Total	18 (100%)	6 (100%)

OI – Osteogênese imperfeita.

6 DISCUSSÃO

As displasias ósseas constituem um grupo heterogêneo de doenças raras, caracterizadas pelo desenvolvimento e crescimento anormal de ossos e cartilagens, mas são causas importantes de morbimortalidade perinatal. O diagnóstico pré-natal das DO é um desafio, já que são muitas doenças, com características semelhantes. A acuidade do diagnóstico específico das displasias no período pré-natal por ultrassom 2D é baixa.

Para a realização de um acompanhamento pré-natal adequado, com os cuidados à gestante e ao feto, mais importante do que a realização do diagnóstico específico da displasia óssea, é o diagnóstico da letalidade desta displasia. Apesar da legislação brasileira vigente não permitir o abortamento nos casos de displasia óssea letal, o diagnóstico correto é importante por vários outros motivos. Com esta definição, a equipe de saúde, idealmente multidisciplinar, é capaz de acompanhar a gestante e sua família durante todo o pré-natal, ajudando-os a enfrentar os desafios da realidade que são gestar e parir um feto que não irá sobreviver, ou mesmo enfrentar dificuldades nas gestações de fetos que têm chance de sobrevivência, mas que terão dificuldades após o nascimento (como no caso de crianças com OI tipos I e III). Além do suporte psicológico, a equipe médica se orienta na conduta pré-natal também baseando-se no diagnóstico de letalidade, já que muitos riscos gestacionais aos quais a gestante será submetida na gestação só se justificam em fetos com chance de sobrevivência. A equipe pediátrica deverá sempre estar atenta também a este diagnóstico, atuando em conjunto com a equipe obstétrica, minimizando as condutas invasivas nos fetos portadores de displasias letais.

Sabe-se que a causa da letalidade nos fetos com DO é a hipoplasia pulmonar, decorrente da compressão torácica extrínseca, não permitindo o desenvolvimento e expansão pulmonares adequados. A hipoplasia pulmonar, que caracteriza-se pelo desenvolvimento pulmonar incompleto, pode levar a variados graus de insuficiência respiratória, e tem alta taxa de mortalidade.

O diagnóstico da hipoplasia pulmonar no período pré-natal permanece um desafio, já que as técnicas de diagnóstico por ultrassom 2D são insatisfatórias, ainda com acuidade insuficiente para uso na prática clínica, com segurança. O método ideal para o diagnóstico da HP seria um

método com valor preditivo positivo próximo a 100%, para que o diagnóstico de hipoplasia pulmonar, e consequentemente de alta chance de letalidade, seja preciso, com poucas chances de diagnósticos falso positivos. Yoshimura *et al.* (1996) encontraram um VPP de 86,4% na predição de hipoplasia pulmonar usando o parâmetro CT/CA e Vintzileos *et al.* (1989) encontraram um VPP de 83%, considerando-se a razão área torácica – área cardíaca x 100/área torácica.

A utilização do US 3D para o diagnóstico da hipoplasia pulmonar vem sendo estudada nos últimos anos, mas ainda é uma técnica que é pouco utilizada para este fim na prática clínica, principalmente nos países em desenvolvimento. Alguns trabalhos descrevem análises iniciais satisfatórias quanto à sua utilização, mas ainda há poucos estudos descritos em fetos com risco aumentado para hipoplasia pulmonar. Entre estes, os grupos mais estudados são os de fetos com hérnia diafragmática e fetos com oligohidrânio. Não há descrição do US 3D como único método de predição de letalidade estudando-se apenas fetos com displasia óssea.

O objetivo deste estudo foi de verificar se o US 3D, com o método VOCALTM, era capaz de ser utilizado como método eficaz na predição de letalidade neste grupo de fetos. Para isto, precisa ter alto VPP, diminuindo a chance de diagnósticos falsos positivos.

Em estudos internacionais publicados, tanto referentes às displasia ósseas, quanto às outras causas de risco para HP, o acompanhamento dos fetos durante toda a gestação é extremamente raro, já que a maioria das pacientes opta pela interrupção precoce da gestação, após o diagnóstico da possibilidade de letalidade ou morbidade importante. No nosso estudo, pudemos acompanhar todos os 24 fetos até o parto. Apenas dois conceptos foram prematuros extremos, tendo nascido com 28 semanas de gestação e apenas um foi natimorto, com 37 semanas de gestação.

No CEMEFE HC/UFMG, os atendimentos são realizados a pacientes referenciadas de toda Minas Gerais. Elas enfrentam dificuldades em vários momentos, tanto em questões práticas, como no transporte até o local de atendimento, quanto em questões emocionais, referentes à aceitação do quadro fetal, sem terem a opção da interrupção da gestação. Apesar destas dificuldades, e da baixa prevalência das DO, de 2-7/10.000 nascimentos, e 1/10.000 sendo letal, o presente estudo apresentou casuística importante, com o acompanhamento de 24 fetos

com DO e 18 deles com DO letal, sendo um número de pacientes comparável aos melhores trabalhos científicos referentes ao assunto.

Apenas três fetos perderam o acompanhamento durante o estudo. Um devido à perda do acompanhamento pré-natal, um devido à dificuldade técnica do exame (feto permaneceu com dorso anterior, impedindo a medida adequada do volume pulmonar ao US 3D) e o outro devido a erro do diagnóstico pré-natal de displasia óssea. Este último conceito teve diagnóstico de síndrome de Down com CIUR importante após o nascimento e não foi confirmada a suspeita diagnóstica de qualquer displasia óssea.

O desfecho final das gestações foi apenas classificado como displasia óssea letal ou não-letal e o US 3D foi avaliado como preditor desta letalidade, considerando que a maior causa de letalidade em fetos com displasia óssea é a hipoplasia pulmonar causada pela compressão torácica. Como tivemos dificuldades em nosso serviço em realizar exame anatomopatológico nos casos que evoluíram para o óbito, optamos por apenas analisar os critérios clínicos e radiológicos para avaliar a hipoplasia pulmonar no período pós-natal. Entre os casos letais, podemos ter tido algum caso em que o conceito evoluiu para o óbito por outro motivo que não fosse apenas pela própria hipoplasia pulmonar, e não tendo sido realizado exame anatomopatológico, este se torna um viés importante deste estudo, porém, considerando-se que apenas dois casos foram nascimentos prematuros extremos e não havia outras morbidades associadas às displasias ósseas, consideramos que esta questão não interferiu no resultado do estudo.

Os exames de ultrassom foram realizados em aparelho Voluson 730 *Expert*, GE *Medical Systems*, Milwaukee, WI, USA, na Clínica Dopsom, que se situa nas proximidades do HC-UFMG.

A idade gestacional no momento do exame de US3D variou de 20 a 32 semanas. No terceiro trimestre, a mensuração ecográfica torna-se mais difícil e menos reprodutível, devido a problemas como posição fetal, aumento dos movimentos respiratórios e elevado número de sombra acústica posterior causada pelas costelas fetais (PERALTA *et al.*, 2006b). Foi utilizada a curva de normalidade publicada por Peralta *et al.* (2006a), pois foi adotada uma técnica de exame semelhante à descrita por esses autores.

A avaliação da medida do pulmão fetal por US 3D pode ser realizada pelos métodos multiplanar convencional ou pelo método multiplanar rotacional (*Virtual Organ Computer-aided AnaLysis - VOCAL™*). Os dois métodos foram avaliados por alguns autores. Kalache *et al.* (2003) demonstrou em seu estudo uma maior variabilidade interobservador e menor concordância no método rotacional, porém ambas as técnicas produziram resultados similares de avaliação do volume pulmonar em fetos em risco para hipoplasia pulmonar. Ruano *et al.* (2005), também observaram uma boa correlação entre a medida do volume pulmonar fetal pelo método rotacional, comparando aos volumes reais, após o nascimento. Raine-Fenning *et al.* (2003), avaliando a medida ultrassonográfica tridimensional e comparando com volumes reais de objetos, demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre as medidas com o método VOCAL com 30° de rotação e o método multiplanar.

Neste estudo optamos pelo uso do método VOCAL™, com rotação de 30°. Apesar de alguns estudos, como Raine-Fenning *et al.* (2003) terem demonstrado que quanto menor a rotação, melhor a acurácia, a maioria dos estudos que descrevem o uso da técnica rotacional, utilizam a rotação de 30° devido à maior facilidade técnica e não houve diferença estatística com o método multiplanar no estudo de Raine-Fenning *et al.* (2003).

Há pouquíssimos estudos na literatura utilizando a metodologia de mensuração volumétrica pulmonar do tipo VOCAL™ com 30 graus de varredura na predição da HP letal em fetos de risco e comparando a acurácia com medidas e relações obtidas com a ultrassonografia bidimensional. Ruano *et al.* (2005) compararam pela primeira vez a predição de hipoplasia pulmonar pelo método VOCAL, mas apenas fetos com HDC foram estudados, e a amostra foi pequena, com 8 fetos com HDC apenas. Rezende (2011) descreveu uma boa acurácia do método, avaliando 47 fetos em risco para hipoplasia pulmonar.

Há, no entanto, estudo realizado por Gerards *et al.* (2008), utilizando o método multiplanar convencional para avaliação de 33 fetos com risco para hipoplasia pulmonar. Neste estudo o autor comparou a acurácia do US 3D com as medidas bidimensionais e encontrou resultados semelhantes a este estudo e ao de Rezende (2011), porém menor VPP, de 83%, com maior taxa de falsos positivos.

Na comparação entre os métodos VOCAL™ e multiplanar, Kalache *et al.* (2003) avaliaram 32 fetos em risco para hipoplasia pulmonar e demonstraram que ambas as técnicas produziram resultados similares de avaliação do volume pulmonar, no entanto, houve maior variabilidade interobservador e menor concordância no método rotacional (VOCAL).

O método VOCAL™ permite que se modifique, após o início da mensuração, o contorno do órgão, corrigindo e melhorando a obtenção do volume final, o que não é possível com o método multiplanar, além de excluir outras estruturas intratorácicas como timo, mediastino e coração. Além disso, visualiza todo o pulmão simultaneamente, permitindo que as partes inferiores que se estendem abaixo da cúpula diafragmática sejam incluídas, o que torna a medida final mais precisa (MOEGLIN *et al.*, 2005; PERALTA *et al.*, 2006a).

A avaliação bidimensional que foi realizada neste estudo, através das medidas da CT, CT/CA e AT/AC, obteve menor acurácia na predição de letalidade. Entre estes parâmetros, a melhor acurácia na predição de letalidade das displasias ósseas foi a CT, o que também foi concluído no estudo de Gerards *et al.* (2008). Poderia-se questionar se as medidas bidimensionais diretas das dimensões pulmonares, não realizadas neste estudo, seriam capazes de aumentar a acurácia para predição de letalidade. No estudo de Heling *et al.* (2001), no entanto, as medidas da área pulmonar, circunferência pulmonar e comprimento do pulmão/diâmetro do pulmão foram avaliadas e mostraram baixa acurácia na predição de hipoplasia pulmonar.

A taxa de displasias ósseas letais foi expressiva, sendo de 75% dos casos totais. O cálculo do volume pulmonar foi realizado por US 3D com o método VOCAL™ com rotação de 30°, comparando-se com a normalidade naquela idade gestacional. Utilizamos a tabela de normalidade descrita por Peralta *et al.* (2006a) e o estudo mostrou boa acurácia para a predição de letalidade, com valores de sensibilidade de 83,3%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 66,7%. A alteração desta medida mostrou ser forte indicadora letalidade nos fetos com displasia óssea, com 0% de casos falso-positivos.

Não analisamos a medida do volume pulmonar fetal versus peso fetal estimado, já que Gerards *et al.* (2008) demonstraram que para o grupo de fetos com displasias ósseas, esta análise tem baixa acurácia. Apesar de, em sua análise, terem um alto VPP, nesta avaliação, a sensibilidade foi muito baixa, de 20%, não justificando esta análise nestes fetos.

Poucos autores avaliaram a acurácia do US 3D no período pré-natal para predição da hipoplasia pulmonar. Gerards *et al.* (2008) obtiveram uma sensibilidade de 94%, especificidade de 82%, VPP de 83% e VPN de 93% quando avaliados todos os fetos em risco para hipoplasia pulmonar (36 fetos). Quando avaliados apenas os casos de displasias ósseas (8 casos) e de anomalias renais (11 casos), a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram todos de 100%. No estudo de Vergani *et al.* (2010) foram obtidos valores de sensibilidade de 92%, especificidade de 84%, VPP 80% e VPN 94%, considerando-se 35 fetos com alto risco para HP. Na tese de Rezende (2011), foram avaliados 47 fetos com risco aumentado para HP e os resultados foram de sensibilidade de 88,2%, VPP 96,8% e VPN de 75%. Nos casos de displasias ósseas apenas (14 casos), os resultados foram de sensibilidade de 87,5%, VPP de 87,5% e VPN de 87,6%. Nosso estudo teve boa acurácia, comparável a estes estudos, considerando-se, no entanto, que a nossa casuística de fetos com displasias ósseas foi maior que todos eles e que apenas o estudo de Rezende (2011) utilizou o método VOCALTM, como no nosso estudo.

A maior limitação do método no nosso estudo foi a taxa de falsos negativos, que foram 3 casos. O primeiro foi um caso em que o US 3D foi realizado com 21 semanas de gestação, e portanto, idade gestacional em que a hipoplasia pulmonar ainda está se instalando. No segundo caso, realizado com 24 semanas, o volume por US 3D estava dentro da normalidade, mas a medida da CT foi próxima ao percentil 5. No terceiro caso, o US também foi realizado com 24 semanas, mas a medida do volume pulmonar foi próxima ao percentil 5 (volume total por US = 15,4 cc e VR = 14,4 a 30,7 cc). Além disto, o feto também tinha fêmur em tenda e CT próximo ao percentil 5.

É muito provável que os volumes pulmonares estimados em idades gestacionais mais avançadas predizam melhor a HP do que em idades gestacionais mais precoces.

A avaliação do resultado através do índice Kappa, de 0,714, demonstrou uma concordância substancial entre a predição pré-natal e o diagnóstico pós-natal de letalidade e foi estatisticamente significativa, com $p < 0,001$.

A HP tem por definição a redução do número de alvéolos e de vias aéreas, resultando em pulmão com peso e tamanho diminuídos, além de atraso ou parada no desenvolvimento vascular pulmonar, resultando aumento da resistência vascular pulmonar. Sabendo disto, podemos supor que a dopplerfluxometria poderia auxiliar no diagnóstico da hipoplasia pulmonar. Ruano *et al.* (2006b) demonstraram que a redução dos índices de vascularização e índice de vascularização-fluxo foram diretamente relacionados à gravidade da hipertensão pulmonar pós-natal e ao resultado perinatal, na avaliação de fetos com hérnia diafragmática. Laudy *et al.* (2002) mostraram uma melhora da acurácia para predição hipoplasia pulmonar letal quando associou o estudo de dopplervelocimetria às medidas bidimensionais. Neste estudo, é provável que conseguíssemos uma acurácia ainda melhor caso tivéssemos também realizado esta associação à medida do volume pulmonar por US 3D.

Apesar de já ter sido demonstrado em alguns estudos uma boa concordância entre as medidas do volume pulmonar fetal por US 3D e a RMN (ARAÚJO JÚNIOR *et al.*, 2010b; GERARDS *et al.*, 2007b), o uso da RMN para este fim continua sendo limitada, devido ao custo mais elevado. Em alguns casos de dificuldade técnica do US 3D, como na obesidade materna, posição fetal fixa e inadequada ao exame, e no oligohidrânio, pode-se lançar mão da RMN, com grande probabilidade de melhores resultados. Apesar da RMN ser menos dependente do operador do aparelho para ser um exame confiável, no US 3D existe a possibilidade de armazenagem dos blocos de imagem colhidos, e assim, vários examinadores podem avaliar a mesma amostra, em momentos diferentes, sugerindo tendência a que o exame ultrassonográfico se torne menos operador-dependente. No Brasil ainda dispomos de poucos serviços com a disponibilização do US 3D para uso de rotina, mas a tendência é que com a demonstração de sua importância em novos estudos, esta situação se reverta ao longo dos próximos anos.

Este estudo tem um número total de casos pequenos, mas é uma estatística importante, considerando-se a pequena prevalência das displasias ósseas. O resultado do estudo mostrou uma boa acuidade da medida do pulmão fetal por US 3D, método VOCALTM, em prever a letalidade em fetos com displasia óssea, demonstrando superioridade sobre os parâmetros ultrassonográficos bidimensionais avaliados. Pesquisas maiores são necessárias para validar este método como marcador de letalidade das displasias ósseas para uso rotineiro na prática clínica.

7 CONCLUSÃO

- O presente estudo sugere que a ultrassonografia tridimensional tem boa capacidade de predição da letalidade em fetos com displasia óssea, com acurácia elevada.
- A ultrassonografia tridimensional se mostrou superior à ultrassonografia bidimensional em prever a letalidade em fetos com displasia óssea.
- A ultrassonografia tridimensional, com avaliação do volume pulmonar fetal, pode ser utilizada como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO JÚNIOR, E. *et al.* Comparison of the two-dimensional and multiplanar methods and establishment of a new constant for the measurement of fetal lung volume. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 21, n. 1, p. 81-88, 2008.

ARAÚJO JÚNIOR, E. *et al.* Fetal lung volume in fetuses with urinary tract malformations: comparison by 2D-, 3D-sonography and magnetic resonance imaging. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 23, n. 1, p. 60-68, 2010.

ASKENAZI, S.S.; PERLMAN, M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count a criteria of diagnosis. **Arch Dis Child**, v. 54, p. 614-618, 1979.

BAHMAIE, A. *et al.* Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 16, p. 154-158, 2000.

BRITTO, I.S.W. *et al.* Fetal lung volume: comparison by 2D- and 3D- sonography in normal fetuses. **Arch Gynecol Obstet**, v. 280, n. 3, p. 363-368, 2009.

CANNIE, M.M. *et al.* Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume: normal ranges. **Radiology**, v. 247, n. 1, p. 197-203, 2008.

CHEONG, K.B. *et al.* Comparison of inter- and intraobserver agreement between three types of fetal volume measurement technique (XI VOCAL™, VOCAL™ and multiplanar). **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 33, p. 287-294, 2009.

CHITKARA, U. *et al.* Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: Normal values. **Am J Obstet Gynecol**, v. 156, p. 1069-1074, 1987.

D'ÁRCY, T.J. *et al.* Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 103, n. 10, p. 1015-1020, 1996.

DESHMUKH, S.; METENS, T.; BARTH, R. MR assessment of normal fetal lung volumes: a literature review. **AJR Am J Roentgenol**, v. 194, p. w212-w217, 2010.

DORAY, B. *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. **Ann Genet**, v. 43, p. 163-169, 2000.

DUGOFF L.; COFFIN C.T.; HOBBS J.C. *et al.* Sonographic measurement of the fetal rib cage perimeter to thoracic circumference ratio: application to prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 10, p. 269-271, 1997.

GAFFNEY, G. *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias – a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. **Prenat Diagn**, v. 18, p. 357-362, 1998.

GERARDS, F.A. *et al.* Normal fetal lung volume measured with three-dimensional ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 134-144, 2006.

GERARDS, F.A. *et al.* Two or three-dimensional ultrasonography to predict pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes. **Prenat Diagn**, v. 27, p. 216-221, 2007a.

GERARDS, F.A. *et al.* Fetal lung volume: three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 29, p. 533-536, 2007b.

GERARDS, F.A. *et al.* Predicting pulmonary hypoplasia with 2 or 3-dimensional ultrasonography in complicated pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, v. 198, p. 140.e1-140.e6, 2008.

GORINCOUR, G. *et al.* Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 26, p. 738-744, 2005.

HADLOCK, F.P. *et al.* Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. **Radiology**, v. 154, p. 503-503, 1985.

HELING, K-S. *et al.* Reliability of prenatal sonographic lung biometry in the diagnosis of pulmonary hypoplasia. **Prenat Diagn**, v. 21, p. 649-657, 2001.

HERSH, J.H. *et al.* Predictive value of fetal ultrasonography in the diagnosis of a lethal skeletal dysplasia. **South Med J**, v. 91, n. 12, p. 1137-1142, 1998.

KALACHE, K.D. *et al.* Threedimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, p. 111-118, 2003.

KRAKOW, D; LACHMAN, R.S.; RIMOIN, D.L. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. **Genet Med**, v. 11, n. 2, p. 127-133, 2009.

KRAKOW, D. *et al.*, Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, p. 467-472, 2003.

LANDIS, J.R.; KOCH G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, b. 33, p. 159-174, 1977.

LEE, A. *et al.* Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. **Am J Obstet Gynecol**, v. 175, n. 3, p. 588-592, 1996.

LAUDY, J.A.; WLADIMIROFF, J.W. The fetal lung 2: pulmonary hypoplasia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 16, p. 482-494, 2000.

LAUDY, J.A. *et al.* Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. **Pediatrics**, v. 109, p. 250-258, 2002.

- LAURIA, R.M.; GONIK, B.; ROMERO, R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. **Obstet Gynecol**, v. 86, p. 466-475, 1995.
- METKUS, A.P. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. **J Pediatr Surg**, v. 31, n. 1, p. 148-151.
- MITCHELL, J.M.; ROBERTS, A.B.; LEE, A. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hypoplasia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 11, p. 167-172, 1998.
- MOEGLIN, D. *et al.* Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 25, p. 119-127, 2005.
- NAKAMURA, Y. *et al.* Human pulmonary hypoplasia. Statistical, morphological, morphometric and biochemical study. **Arch Pathol Lab Med**, v. 116, p. 635-642, 1992.
- NIMROD, C. *et al.* Pulmonary hypoplasia testing in clinical obstetrics. **Am J Obstet Gynecol**, v. 158, n. 2, p. 277-280, 1988.
- PARILLA, B.V. *et al.* Antenatal detection of skeletal dysplasias. **J Ultrasound Med**, v. 22, n. 3, p. 255-258, 2003.
- PERALTA, C.F.A. *et al.* Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12–32 weeks' gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 128-133, 2006a.
- PERALTA, C.F.A. *et al.* Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 551-554, 2006b.
- POHLS, U.G.; REMPEM, A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 11, p. 6-12, 1998.
- PRENDERGAST, M. *et al.* Three-dimensional ultrasound fetal lung volumes and infant respiratory outcome: a prospective observational study. **BJOG**, v. 118, p. 608-614, 2011.
- RAINE-FENNING, N.J. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the *in vitro* setting. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, n. 3, p. 283-291, 2003.
- RAHEMTULLAH, A.; MCGILLIVRAY, B.; WILSON, R.D. Suspected skeletal dysplasias: Femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 177, n. 4, p. 864-869, 1997.
- RAMUS, M.R.; MARTIN, L.B.; TWICKLER, D.M. Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. **Am J Obstet Gynecol**, v. 179, n. 5, p. 1348-1352, 1998.
- RASMUSSEN, S.A. *et al.* Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. **Am J Med Genet**, v. 61, n. 1, p. 49-58, 1996.

REALE, F.R.; ESTERLY, J.R. Pulmonary hypoplasia: a morphometric study of the lungs of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly, and renal malformations. **Pediatrics**, v. 51, n. 1, p. 91-96, 1973.

REZENDE, Guilherme de Castro. **Predição da hipoplasia pulmonar perinatal letal pela ultrassonografia tridimensional em fetos de risco**. 2011. 71 fl. Dissertação (Doutorado em Saúde da Mulher) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

RIZZO, G. *et al.* Blood flow velocity waveform from peripheral pulmonary arteries in normally growth and growth-retarded fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 8, p. 87-92, 1996.

RUANO, R. *et al.* Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 24, n. 2, p. 134-140, 2004.

RUANO, R. *et al.* Accuracy of fetal lung volume assessed by threedimensional sonography. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 26, p. 725-730, 2005.

RUANO, R. *et al.* Predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio – how precise and accurate is it? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 28, p. 958-962, 2006a.

RUANO, R. *et al.* Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, p. 1720-8, 2006b.

RYPENS, F. *et al.* Fetal lung volume: estimation at MR imaging – initial results. **Radiology**, v. 219, p. 236-241, 2001.

SCHRAMM, T. *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 34, p. 160-170, 2009.

TRETTTER, A.E., *et al.* Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. **Am J Med Genet**, v. 75, n. 5, p. 518-522, 1998

VERGANI, P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 24, n. 2, p. 89-94, 2012.

VINTZILEOS, A.M. *et al.* Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, p. 606-612, 1989.

WLADIMIROFF, J.W. Opinion: Fetal lung volumetry: a step closer to a clinically acceptable predictor of lung hypoplasia? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 124-127, 2006.

WIGGLESWORTH, J.S.; DESAI, R.; GUERRINI, P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. **Arch Dis Child**, v. 56, n. 8, p. 606-615, 1981.

WIGGLESTWORTH, J.S.; DESAI, R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. **Arch Dis Child**, v. 56, p. 610-615, 1981b.

YEH *et al.* Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. **Prenat Diagn**, v. 31, p. 515 – 518, 2011.

YOSHIMURA, S. *et al.* Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia : comparison of eight different ultrasonographic parameters. **Am J Obstet Gynecol**, v. 175, p. 477-483, 1996.

YOSHIMURA, S. *et al.* Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. **Am J Obstet Gynecol**, v. 180, n. 2, p. 441-446, 1999.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados

Nome:

Data do exame:

Idade gestacional:

Tipo de malformação:

ILA no diagnóstico:

Avaliação bidimensional:

CA

CT

AT

AC

AP

AP ESQ t

AP DIR t

Corte transv pulm dir

Corte long pulm dir

Corte tranv pulm esq

Corte long pulm esq

CT/CA

AT/AC

AP/CC

Avaliação tridimensional

VOCAL pulm dir 1 -

VOCAL pulm dir 2 -

VOCAL pulm dir 3 -

VOCAL pulm esq 1 -

VOCAL pulm esq 2 -

VOCAL pulm esq 3 -

PACIENTE: _____

PRONTUÁRIO: ____ ____ ____

CASO: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL

1. IG AO NASCIMENTO: ____ semanas ____ dias (US / DUM)

2. PESO AO NASCIMENTO: ____ g

3. SEXO: Feminino Maculino

4. APGAR

i. 1?: ____ 3?: ____ 5?: ____ 10?: ____

5. HIPOPLASIA PULMONAR

i. SIM NÃO INTERROGADA NÃO SEI

6. MORTALIDADE PERINATAL:

i. NÃO SIM – Neomorto, ____ horas/ dias após o nascimento

7. CAUSA DO ÓBITO:

8. OBSERVAÇÕES:

Data do exame US

Data de nascimento do RN

Prontuário de RN ____ ____ ____

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do projeto da pesquisa: Medida do volume pulmonar fetal por US 3D como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas.

Prezada paciente,

Estas informações estão sendo fornecidas para participação voluntária neste estudo.

Seu bebê possui uma malformação nos ossos.

Este estudo pretende avaliar se o cálculo do volume do pulmão dele pelo ultra-som 3D pode indicar se o pulmão dele está comprometido.

O procedimento a ser realizado na ultrassonografia tridimensional é a obtenção de uma imagem do tórax do feto durante o exame de ultrassonografia obstétrica de rotina. Posteriormente, nesta imagem, será medido o volume dos pulmões do feto. Esse exame é realizado entre 20 a 32 semanas de gestação, não sendo necessárias reavaliações.

Os exame de ultrassom é isento de riscos e não provoca nenhum desconforto para a gestante e seu bebê. A ultrassonografia tridimensional não apresenta contra indicações.

Você será acompanhada até o nascimento, sendo que a pesquisa sobre os dados do bebê será feita mediante contato telefônico às futuras mães.

Fica garantida a plena liberdade de acesso ao serviço, o qual realiza os exames para o esclarecimento de qualquer dúvida por parte do investigador Dra Carolina Amorim de Barros, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Av. Alfredo Balena 145, 13 andar, telefone 84374427 E-mail: carolabbh@yahoo.com.br

Fica garantida à gestante a plena liberdade de retirada do termo de consentimento, podendo a qualquer momento deixar de participar do estudo.

É preservado o direito de confidencialidade, ou seja, seus dados serão mantidos em sigilo, e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com os dados de outras pacientes, sem que sua identidade seja revelada.

Não há despesas pessoais para a gestante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Assumimos o compromisso de utilizar os dados coletados somente para a pesquisa. Se você acredita ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você, com a descrição do estudo “MEDIDA DO VOLUME PULMONAR FETAL POR US 3D COMO MARCADOR DE LETALIDADE EM FETOS COM DISPLASIAS ÓSSEAS” , favor assinar abaixo.

O endereço da comissão de ética (COEP) da UFMG, onde você poderá contactar caso tenha dúvidas ou necessite de informações adicionais é Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º Andar – Sala 2005 – CEP 31270-901 – BH – MG – e-mail: coep@prpq.ufmg.br

..... Data ____/____/____ .

Assinatura da paciente / representante legal

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

..... Data ____/____/____ .

Assinatura do responsável pelo estudo

APÊNDICE C - QUADRO 1

Quadro 1 - Descrição dos casos

	IG ecografia (semanas)	Volume 3D (VOCAL™)	Mortalidade perinatal
1	23	Alterado	Neomorto
2	25	Normal	Vivo
3	32	Alterado	Neomorto
4	30	Normal	Vivo
5	25	Alterado	Neomorto
6	31	Normal	Vivo
7	29	Normal	Vivo
8	26	Alterado	Neomorto
9	31	Alterado	Neomorto
10	21	Normal	Neomorto
11	28	Alterado	Neomorto
12	28	Alterado	Natimorto
13	27	Alterado	Natimorto
14	31	Normal	Vivo
15	25	Normal	Vivo
16	32	Alterado	Natimorto
17	26	Alterado	Neomorto
18	24	Normal	Neomorto
19	26	Alterado	Neomorto
20	32	Alterado	Neomorto
21	24	Normal	Neomorto
22	24	Alterado	Neomorto
23	27	Alterado	Neomorto
24	28	Alterado	Neomorto

IG: idade gestacional; 3D: tridimensional

APÊNDICE D – TABELA 6

Tabela 6 - Média dos volumes pulmonares na gestação (95% de intervalo de confiança)

Idade Gestacional	Volume pulmão esquerdo (mL)	Volume pulmão direito (mL)	Volume pulmonar total (mL)
12	0,64 (0,63 – 0,65)	0,60 (0,59 – 0,62)	1,56 (1,37 - 1,75)
13	0,57 (0,37 – 0,77)	0,75 (0,50 – 1,00)	1,40 (0,85 - 1,94)
14	0,69 (0,26 – 1,11)	1,06 (0,54 – 1,58)	1,65 (0,70 - 2,61)
15	0,97 (0,31 – 1,64)	1,53 (0,70 – 2,36)	2,32 (0,90 - 3,74)
16	1,42 (0,49 – 2,35)	2,16 (1,00 – 3,33)	3,36 (1,42 - 5,31)
17	2,02 (0,79 – 3,24)	2,96 (1,42 – 4,51)	4,77 (2,25 - 7,29)
18	2,76 (1,22 – 4,30)	3,92 (1,97 – 5,87)	6,52 (3,36 - 9,67)
19	3,63 (1,75 – 5,51)	5,04 (2,64 – 7,44)	8,57 (4,72 - 12,4)
20	4,62 (2,38 – 6,85)	6,31 (3,43 – 9,19)	10,9 (6,31 - 15,5)
21	5,71 (3,09 – 8,33)	7,73 (4,33 – 11,1)	13,5 (8,10 - 18,9)
22	6,90 (3,87 – 9,92)	9,28 (5,34 – 13,2)	16,3 (10,1 - 22,6)
23	8,16 (4,71 – 11,6)	11,0 (6,45 – 15,5)	19,3 (12,2 - 26,5)
24	9,49 (5,58 – 13,4)	12,8 (7,64 – 17,9)	22,5 (14,4 - 30,7)
25	10,9 (6,49 – 15,3)	14,7 (8,90 – 20,5)	25,8 (16,6 - 35,0)
26	12,3 (7,40 – 17,2)	16,7 (10,2 – 23,2)	29,2 (18,9 - 39,5)
27	13,7 (8,31 – 19,1)	18,8 (11,6 – 26,0)	32,7 (21,2 – 44,1)
28	15,1 (9,19 – 21,1)	21,0 (13,0 – 29,0)	36,1 (23,5 – 48,7)
29	16,6 (10,0 – 23,1)	23,2 (14,4 – 32,0)	39,6 (25,7 – 53,4)
30	17,9 (10,8 – 25,0)	25,5 (15,9 – 35,1)	42,9 (27,7 - 58,1)
31	19,3 (11,5 – 27,0)	27,7 (17,2 – 38,2)	46,2 (29,6 – 62,7)
32	20,5 (12,1 – 28,9)	30,0 (18,6 – 41,3)	49,3 (31,3 – 67,3)

Tabela transcrita de *Peralta, C.F.A. et. al, 2006a*

ANEXO A – Parecer ético

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 0685.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Departamento de Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina - UFMG**

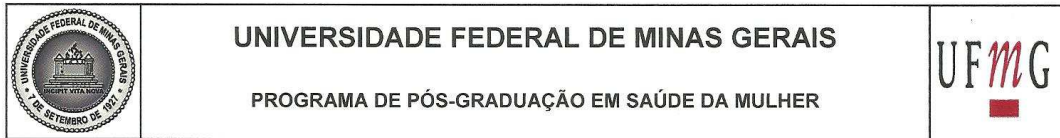
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de março de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Medida do volume pulmonar fetal por US 3D como marcador de letalidade das displasias ósseas"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B – Folha de aprovação




FOLHA DE APROVAÇÃO

"Medida do volume pulmonar fetal por US 3D como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas"

CAROLINA AMORIM DE BARROS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 28 de junho de 2013, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Alameda Kfoury Pereira - Orientador
UFMG


Prof(a). Guilherme de Castro Rezenda
FASEH


Prof(a). Eurá Martins Lage
UFMG

Belo Horizonte, 28 de junho de 2013.

ANEXO C – Ata da defesa da dissertação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA CAROLINA AMORIM DE BARROS - 2011659668

Realizou-se, no dia 28 de junho de 2013, às 13:00 horas, Auditório do Ambulatório Jenny Faria - 2º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "*Medida do volume pulmonar fetal por US 3D como marcador de letalidade em fetos com displasias ósseas*", apresentada por CAROLINA AMORIM DE BARROS, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira - Orientador (UFMG), Prof(a). Guilherme de Castro Rezende (FASEH), Prof(a). Eura Martins Lage (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada
 Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 28 de junho de 2013.


 Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira
 Doutora - UFMG


 Prof(a). Guilherme de Castro Rezende
 Doutor - UFMG


 Prof(a). Eura Martins Lage
 Doutora - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG