

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

**PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR LETAL POR  
MEIO DA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL,  
EM FETOS DE RISCO**

**GUILHERME DE CASTRO REZENDE**

**Belo Horizonte-MG**

**2011**

**GUILHERME DE CASTRO REZENDE**

**PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR LETAL POR  
MEIO DA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL,  
EM FETOS DE RISCO**

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 Doutor.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientadora: Professora Doutora Alamanda Kfoury Pereira.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**2011**

Àquelas que me fizeram acreditar  
que tudo é possível, basta termos amor:  
minha esposa, Ana Carolina,  
e minha filha, Manuela.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Antônio Carlos Vieira Cabral, pelo seu exemplo de sucesso profissional, pela oportunidade de poder estar aqui.

À Professora Alamanda Kfoury Pereira, pela sabedoria, capacidade profissional, tranquilidade sempre a mim transmitida e, principalmente, por acreditar em mim.

À Professora Zilma Silveira Nogueira Reis, pela sua competência e pelo papel imprescindível neste trabalho.

Ao Professor Henrique Vitor Leite, pelo exemplo pessoal e profissional, pelos limites.

Aos Professores Cezar Alencar de Lima Rezende, Mário Dias Côrrea Júnior e Regina Amélia Pessoa de Aguiar, pelo apoio e exemplo.

Ao Dr. Edward Araújo Júnior, por ter me recebido no Hospital São Paulo, UNIFESP, e me ensinado preceitos técnicos utilizados neste trabalho.

Aos amigos Dr. Gabriel Osanan, Dr<sup>a</sup>. Isabela Melo e Dr. Alim Demian.

Aos residentes e estagiários que passaram pelo Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) nesse período, estimulando a atualização e transmissão de conhecimentos, pela importante ajuda neste trabalho, representados aqui por Dr<sup>a</sup>. Carolina Amorim, Dr. Tiago Lanfernini, Dr<sup>a</sup>. Ludmila Pereira, Dr<sup>a</sup>. Marina Mariz, Dr<sup>a</sup>. Aluana Rezende e Dr Fernando Bastos.

Aos acadêmicos do CEMEFRE Frederico Monkem e Marina Neves.

Aos sócios da Clínica Dopsom, por disponibilizarem o aparelho que possibilitou a realização deste estudo, em especial à Dr<sup>a</sup> Raquel Waleska, pela sua amizade.

Aos pacientes da Medicina Fetal, o que há de mais importante em toda esta história.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), da Faculdade de Medicina e da Clínica Dopsom, que de alguma forma se envolveram neste estudo.

Aos meus pais, Murilo e Maria Clara, que me deram todas as condições para que eu chegasse até aqui.

À Juliana, minha querida irmã.

À minha Tia Cida, pelo exemplo profissional e acadêmico, motivo de orgulho.

À Sr<sup>a</sup>. Teresinha Santos Mendes, pelo seu carinho, atenção e excelente trabalho realizado, muito obrigado.

”Jamais considere seus estudos como uma obrigação,  
mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer  
a influência libertadora da beleza do reino do espírito,  
para seu próprio prazer pessoal e para  
proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.”

**Albert Einstein.**

## RESUMO

**Objetivo:** estudar a capacidade da ultrassonografia tridimensional em prever a hipoplasia pulmonar letal em fetos com risco para este desfecho. **Métodos:** do total de 47 fetos foram adquiridos blocos de ultrassom tridimensional (US3D) 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°. A variabilidade intraobservador foi calculada com base no coeficiente de correlação intraclasses. 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, radiológicos e anatomopatológicos. **Resultados:** 34 (72,3%) conceptos tiveram hipoplasia pulmonar letal. Não foi observada diferença intraobservador significativa para mensuração do pulmão direito (ICC=0,973,  $p<0,0001$ ) ou pulmão esquerdo (ICC=0,984,  $p<0,0001$ ). A acurácia do cálculo do volume pulmonar pelo US3D na predição da hipoplasia pulmonar letal foi melhor do que a dos parâmetros ultrassonográficos bidimensionais avaliados: sensibilidade=88,2%, valor preditivo negativo=75% e razão de verossimilhança positiva =11,5. A maioria dos casos de hipoplasia pulmonar (18, 52,9%) foi afetada por malformações renais e do trato urinário, sendo estatisticamente associados a essa condição ( $p=0,020$ ). A razão do volume pulmonar total calculado pelo US3D sob o peso fetal estimado à ecografia teve valor de predição positiva de 100% para o diagnóstico da hipoplasia pulmonar letal. **Conclusão:** o presente estudo sugere que a ultrassonografia tridimensional tem boa capacidade de predição da hipoplasia pulmonar letal em fetos de risco, apresentando boa acurácia.

Palavras-chave: Pulmão. Ultrassonografia Pré-Natal. Diagnóstico por ultrassom. Doenças fetais.

## ABSTRACT

**Objective:** To study the ability of three-dimensional sonography in predicting lethal pulmonary hypoplasia in fetuses at risk for this outcome. **Methods:** From 47 fetuses were performed lung bilateral scans during one ultrasound session, three times. Three 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 reproducibility was evaluated by the intraclass correlation coefficient. The lung volume measurements were analyzed according to nomogram. After birth, lung hypoplasia was diagnosed considering clinical, radiologic, and pathologic criteria. **Results:** Thirty-four (72.3%) conceptuses had lethal lung hypoplasia. No significant intraobserver difference was observed at measurements of the right lung (ICC=0.973,  $p<0,0001$ ) or left lung (ICC=0.984,  $p<0,0001$ ). The overall accuracy of the 3D ultrasound lung volume for predicting this condition was better than 2D ultrasound parameters: sensitivity=88.2%, predictive negative value=75% and positive likelihood ratio=11.5. Most of the cases with lung hypoplasia (18, 52.9%) were affected by renal and urinary tract malformations that was statistically associated to this condition ( $p=0.020$ ). The 3D lung volume per estimated fetal weight ratio was 100% predictive in detecting lethal lung hypoplasia when the result was abnormal. **Conclusion:** The present study suggests that the three-dimensional ultrasound has a good capacity of prediction of lethal pulmonary hypoplasia in fetuses at risk, with a good accuracy.

Keywords: Antenatal diagnosis. Fetal ultrasonography. Fetal disease.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Área cardíaca
AP	Área pulmonar
AT	Área torácica
ATU	Anomalia do trato urinário
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CCAR	Circunferência cardíaca
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Fêmur
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico
CT	Circunferência torácica
DAP	Diâmetro ântero-posterior
DBP	Diâmetro biparietal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HC	Hospital das Clínicas
HDC	Hérnia diafragmática congênita
HP	Hipoplasia pulmonar
IBM	<i>International Business Machines</i>
IC	Intervalo de confiança
ICC	Índice de correlação intraclasses
IF	Índice de fluxo
IG	Idade gestacional
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
IV	Índice de vascularização
IVF	Índice de vascularização e fluxo
MACP	Malformação adenomatoide cística pulmonar
mg	Miligrama
OR	<i>Odds ratio</i>
OVF	Onda de velocidade de fluxo

PFE	Peso fetal estimado
PSV	Pico de velocidade sistólica
RNM	Ressonância nuclear magnética
RPM	Rotura prematura de membranas
RPPM	Rotura prematura pré-termo de membranas
RV	Razão de verossimilhança
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFP	Taxa de falso-positivo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US2D	Ultrassom bidimensional
US3D	Ultrassom tridimensional
VOCAL	<i>Virtual Organ Computer-aided AnaLysis</i>
VP	Valor de predição
VPN	Valor de predição negativa
VPP	Valor de predição positiva

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características perinatais do grupo estudado.....	48
TABELA 2 - Características perinatais dos conceptos segundo grupos de malformação associadas à hipoplasia pulmonar letal.....	49
TABELA 3 - Acurácia diagnóstica das medidas ultrassonográficas para predizer a hipoplasia pulmonar letal, em fetos de grupos de risco.....	51
TABELA 4 - Acuidade diagnóstica por grupos de causa de hipoplasia pulmonar.....	52

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

FIGURA 1 - Fluxograma de inclusão e acompanhamento do grupo de estudo.....	39
FIGURA 2 - Corte transversal no nível de quatro câmaras, mensuração da circunferência torácica.....	41
FIGURA 3 - Corte ecográfico transversal ou axial no nível de quatro câmaras (A) e obtenção da amostra volumétrica tridimensional – modo multiplanar.....	43
FIGURA 4 - Modo multiplanar - corte sagital do pulmão (B), posicionamento do eixo central “z” e tracejado manual no mesmo órgão, sequência do VOCAL™.	43
FIGURA 5 - Modo <i>Virtual Organ Computer Analysis</i> (VOCAL™): final do processo rotacional, imagem reconstruída do pulmão com o seu volume.....	44
FIGURA 6 - Volume pulmonar renderizado: imagem 3D reconstruída do órgão.....	44

### Gráficos

GRÁFICO 1 - Plotagem do volume pulmonar total pelo US3D, com os valores normais de Peralta <i>et al.</i> (2006b).....	50
--	----

### Quadro

Quadro 1 - Descrição dos casos dos fetos de risco para hipoplasia pulmonar.....	71
---	----

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Desenvolvimento dos pulmões.....	18
2.1.1 Período embriogênico.....	18
2.1.2 Período pseudoglandular.....	18
2.1.3 Período canalicular.....	19
2.1.4 Período sacular.....	19
2.1.5 Período alveolar.....	19
2.2 Hipoplasia pulmonar.....	20
2.2.1 Conceito.....	20
2.2.2 Etiopatogênese.....	21
2.3 Diagnóstico pré-natal.....	22
2.3.1 Ultrassonografia bidimensional.....	22
2.3.2 Ultrassonografia tridimensional.....	26
2.3.3 Ressonância nuclear magnética (RNM).....	29
2.3.4 Dopplerfluxometria.....	30
2.3.5 Estudos comparativos.....	32
2.4 Diagnóstico pós-natal.....	35
2.4.1 Clínico-radiológico.....	35
2.4.2 Anatomopatológico.....	35
3 OBJETIVOS.....	37
3.2 Objetivo geral.....	37
3.3 Objetivos específicos.....	37
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	38
4.1 Pacientes.....	38
4.2 Métodos.....	39
4.2.1 Ultrassom bidimensional.....	40

4.2.2 Ultrassom tridimensional (volumetria pulmonar fetal).....	41
4.2.3 Diagnóstico de hipoplasia pulmonar neonatal.....	45
4.3 Estatística.....	45
4.4 Parecer ético.....	46
5 RESULTADOS.....	47
6 DISCUSSÃO.....	53
7 CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES E ANEXO.....	68

## 1 INTRODUÇÃO

O estabelecimento da respiração ao nascimento é um processo vital, quando os pulmões assumem as trocas gasosas, antes feitas pela placenta. O desenvolvimento anatômico e bioquímico dos pulmões, movimentos respiratórios fortes e efetivos e capacidade de absorção do líquido presente nos pulmões após o nascimento são condições essenciais para a respiração do neonato. A anomalia pulmonar de impacto perinatal mais importante é a hipoplasia. Trata-se de uma insuficiência respiratória de causa inespecífica, caracterizada pela redução do número de células alveolares e de vias aéreas, resultando em pulmão com tamanho e peso reduzidos e hipodesenvolvido (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995). Acomete 9 a 11 por 10.000 nascidos vivos e representa o substrato comum a várias condições que acometem o feto (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). O diagnóstico pré-natal, em especial da sua forma grave, reveste-se de grande importância, pois, independentemente da doença de base, será o fator determinante do prognóstico perinatal imediato e tardio. A capacidade de identificá-la no período pré-natal permanece como um desafio, pois é preciso dispor de método seguro para definir o seu diagnóstico e a letalidade da doença, permitindo abordagem pré-natal, escolha da via de parto e preparo da mãe e da família adequados.

Várias medidas ultrassonográficas e dopplerfluxométricas têm sido investigadas, porém parece que nenhuma é capaz de prever com segurança a doença na sua forma letal e, com isto, estabelecer um protocolo adequado de orientação no pré-natal, no parto e com a equipe de neonatologistas.

O Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é um centro acadêmico especializado no diagnóstico e acompanhamento de fetos malformados. Nestes últimos 20 anos vem acumulando grande experiência na abordagem de várias condições de risco fetal e tornou-se referência na assistência a esses fetos e suas famílias. Alguns aspectos devem ser destacados em relação ao Centro de Medicina Fetal:

- Considera o feto um paciente individualizado, embora não nascido, portanto, merecedor de assistência integral durante o período pré-natal, minimizando riscos e

oferecendo as possibilidades terapêuticas de que se dispõe para melhorar sua condição de nascer.

- Desenvolve trabalho multidisciplinar e interdisciplinar de forma ética e humanística.
- Desenvolve pesquisa científica de qualidade, com interesse em tecnologia inovadora.

Iniciei minha vida acadêmica na Residência Médica, quando no último ano me inseri no CEMEFE como residente. Neste Centro desenvolvi várias habilidades: diagnóstico ultrassonográfico das várias doenças fetais, sua abordagem e, principalmente, a postura médica frente à mãe e à família diante da situação da doença fetal. Desde então estou aqui vinculado. Minha vida acadêmica tem sido voltada para estudar as estruturas e funções do feto e suas respostas aos diferentes agravos à sua saúde, a partir dos métodos de imagem. O CEMEFE possui várias dissertações e teses abordando diferentes aspectos da técnica ultrassonográfica, como diagnóstico do crescimento intrauterino restrito (CIUR), estudo de centralização de fluxo fetal, translucência nugal, entre outros. Minha dissertação de mestrado foi a elaboração de uma curva de normalidade do Doppler de artéria renal, em 2003.

No final dos anos 90 começaram a surgir estudos em ultrassom tridimensional e seu uso clínico em algumas doenças fetais, por permitir o delineamento de órgãos com superfície irregular, como o pulmão (WLADIMIROFF, 2006), o que despertou o interesse do CEMEFE e também o meu em estudar esta técnica inovadora.

A tecnologia em ultrassonografia tridimensional chamou a atenção em especial 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). Alguns estudos mais recentes sugerem que o ultrassom tridimensional é um método efetivo para determinar o cálculo do volume pulmonar fetal (RUANO *et al.*, 2005). Porém, há poucos estudos na literatura que investigam a capacidade da ultrassonografia tridimensional em prever a HP neonatal letal em fetos de risco. Há algumas questões importantes relativas à HP letal: a) a ultrassonografia tridimensional é capaz de prever a HP letal no período pré-natal em fetos de risco para a

doença?; b) a ultrassonografia tridimensional é superior à ultrassonografia bidimensional nessa predição?

Esta foi a motivação para a realização deste estudo.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Desenvolvimento dos pulmões**

O desenvolvimento pulmonar é geralmente subdividido em cinco etapas: períodos embriogênico, pseudoglandular, canalicular, saco terminal e alveolar (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

#### **2.1.1 Período embriogênico**

Estende-se de 22 dias após a concepção até a oitava semana. Entre os dias 22 e 26 pós-concepção o pulmão se apresenta como uma saliência do intestino posterior primitivo (tecido endodérmico). O broto pulmonar aumenta e se divide para formar a traqueia e os brônquios direito e esquerdo; esta estrutura se dicotomiza em brônquios secundários. Do lado direito, o brônquio secundário superior irá suprir o lobo superior; e o brônquio secundário inferior se divide em dois: um supre o lobo médio e o outro o lobo inferior. Do lado esquerdo, os dois brônquios secundários suprem os lobos inferior e superior do pulmão. Essa divisão é chamada de dicotomização assimétrica. Em torno de 34 dias os maiores segmentos broncopulmonares estão formados. 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 (HARDING; HOOPER, 2009; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

#### **2.1.2 Período pseudoglandular**

Vai da oitava à 16<sup>a</sup>. semana. Durante esse período, o pulmão é semelhante a uma glândula secretora. São formados a maior parte do espaço aéreo e os ácinos, ou seja, unidades respiratórias pulmonares, mas as trocas gasosas não são possíveis ainda. Os brônquios são

recobertos por epitélio cuboide. O crescimento dos vasos sanguíneos pulmonares ocorre de forma paralela à formação dos ácinos. Células epiteliais das vias aéreas se diferenciam gradativamente em células ciliadas, como em células arredondadas e glândulas mucosas (HARDING; HOOPER, 2009; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

### **2.1.3 Período canalicular**

Nessa fase, da 17<sup>a.</sup> à 25<sup>a.</sup> semana, são observadas vias aéreas mais desenvolvidas e crescidas (canalização), além da atenuação do tecido mesenquimal. As unidades funcionais pulmonares são formadas: bronquíolos terminais terminam em saculações que dão origem aos sacos terminais (alvéolos primitivos). Há o início de interface ar-sangue, devido à proximidade dos capilares sanguíneos com uma camada de células epiteliais. Neste período, metade para o final, a respiração se torna possível. Entre a 22<sup>a.</sup> e 24<sup>a.</sup> semana aparecem os primeiros pneumócitos do tipo I e do tipo II (HARDING; HOOPER, 2009; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

### **2.1.4 Período sacular**

Observa-se desenvolvimento progressivo e aumento dos espaços aéreos periféricos entre a 28<sup>a.</sup> e a 35<sup>a.</sup> semanas. Há aumento do volume intraluminal e septos secundários se formam a partir de septos primários. Fibras elásticas são formadas por células dentro do septo, fornecendo a propriedade elástica ao tecido pulmonar. Os pneumócitos tipo I e II se tornam distinguíveis. A separação potencial entre o ar intraluminal e o sangue dos capilares vai diminuindo, aumentando a capacidade de troca gasosa (HARDING; HOOPER, 2009; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

### **2.1.5 Período alveolar**

Esse período abrange da 36<sup>a.</sup> à 40<sup>a.</sup> semana. Os sacos terminais são divididos pela formação de septos secundários, que resulta no desenvolvimento dos alvéolos. Estende-se essa fase até os oito anos de idade, com o maior incremento do número de alvéolos nos

dois primeiros anos da vida. O revestimento epitelial dos sacos terminais se atenua, tornando-se uma camada epitelial extremamente fina. A fase final da maturação alveolar envolve a reestruturação do sistema capilar, quando o capilar primitivo duplo enfileirado nos alvéolos é substituído por uma camada simples de capilar, sendo este o marco final da maturação pulmonar (HARDING; HOOPER, 2009; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

## **2.2 Hipoplasia pulmonar**

### **2.2.1 Conceito**

A hipoplasia pulmonar (HP) é uma condição definida por desenvolvimento pulmonar incompleto caracterizado por decréscimo no número de células pulmonares, das vias aéreas e de alvéolos, resultando pulmão com tamanho e peso diminuídos (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

Segundo Nakamura *et al.* (1992), a HP é uma falha no desenvolvimento pulmonar durante o período pseudoglandular, antes da 16<sup>a</sup>. semana de gestação, levando à diminuição da árvore brônquica, do desenvolvimento cartilaginoso, do complexo acinar, além de atraso na vascularização e na maturação da interface alvéolo-capilar. Tem sido descrito decréscimo no tamanho do leito vascular pulmonar nos casos de HP (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). Entretanto, o termo é quase exclusivamente usado para condições em que o número de áveolos está diminuído, pois na maioria dos casos a árvore brônquica está totalmente formada (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

A incidência da HP na população geral varia de nove a 11 por 10.000 nascimentos vivos e 14 por 10.000 nascimentos. A prevalência dessa condição em séries de necrópsia varia de 7,8 a 14%. No entanto, quando apenas fetos com anomalias congênicas ou peso ao nascimento abaixo de 1.000 gramas são considerados, essa estimativa aumenta para cerca de 50%. A taxa de mortalidade da HP gira em torno de 70% na maioria das séries (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

### 2.2.2 Etiopatogênese

A HP pode ser primária ou secundária (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). A maioria dos casos de HP é secundária a anomalias congênitas ou complicações da gravidez, que inibem o desenvolvimento pulmonar. Conceptos com HP primária representam um grupo que tem a atividade respiratória diminuída na vida intrauterina, embora a quantidade de líquido amniótico ao nascimento não tenha sido descrita (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

Extensa lista de condições associadas à HP foi compilada por Sherer, Davis e Woods (1990), sendo: massas intratorácicas como hérnia diafragmática congênita, malformação adenomatoide cística, cisto broncogênico, entre outras, anormalidades renais e do trato geniturinário, oligoidrâmnio de causa não renal, como a rotura prolongada pré-termo de membranas, displasias ósseas, anomalias neuromusculares e do sistema nervoso central e efusões pleurais, além de defeitos cardíacos e abdominais e algumas síndromes.

Os três mecanismos comumente discutidos e propostos para explicar a patogênese da HP são: compressão torácica, inibição dos movimentos respiratórios fetais e perda do líquido pulmonar (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

Compressão torácica, seja intrínseca ou extrínseca, pressupõe-se que impeça o desenvolvimento pulmonar normal, diminuindo o volume intratorácico. Um bom exemplo de compressão extrínseca é o oligoidrâmnio, que na sua ocorrência a parede uterina comprime o tórax fetal direta e indiretamente através da compressão da parede abdominal, com elevação do diafragma (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

Com a ausência de movimentos respiratórios fetais há decréscimo do fluxo de líquido para os pulmões, limitando a expansão pulmonar e resultando em HP (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

Quando a pressão intratorácica é maior que a pressão intramniótica, ocorre saída de líquido dos pulmões para o espaço intramniótico, causando diminuição do líquido pulmonar e conseqüente falha no seu desenvolvimento (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995). Experimentalmente, a obstrução da traqueia fetal, que resulta no aumento do líquido

intraluminal e aumento do estresse tecidual pulmonar, mostrou prevenir a HP causada pela hérnia diafragmática congênita (HEDRICK *et al.*, 1994).

### **2.3 Diagnóstico pré-natal**

O desejo de se obter um teste antenatal para a detecção da HP se deve à sua alta taxa de mortalidade perinatal. Parece que a medida do volume pulmonar vem se tornando um grande passo na detecção da HP. Mas a questão crucial para o cuidado obstétrico e neonatal é estabelecer, em determinado caso, a letalidade da HP, permitindo aconselhamento aos pais e profissionais envolvidos no acompanhamento perinatal (WLADIMIROFF, 2006).

#### **2.3.1 Ultrassonografia bidimensional**

Os estudos iniciais para a tentativa de prever a HP perinatal utilizaram parâmetros ultrassonográficos em duas dimensões. Nimrod *et al.* (1988) avaliaram a medida da circunferência torácica fetal (CT) em 45 fetos em risco de desenvolverem a HP, sendo 82% dos casos de rotura pré-termo prematura de membranas (RPPM), e encontraram sensibilidade e especificidade de 88 e 96%, respectivamente. Songster, Gray e Crane (1989) obtiveram resultados semelhantes estudando o valor da CT em 26 fetos em risco de HP, sendo que neste grupo 42% evoluíram com HP diagnosticada em necrópsias no período pós-natal.

Já Roberts e Mitchell (1990) e Heiling *et al.* (2001), avaliando a CT, apuraram resultados ruins para a predição da HP em relação a outros métodos, sendo reforçados por publicações mais recentes (GERARDS *et al.* 2007a; GERARDS *et al.*, 2008; VERGANI *et al.*, 2010).

Seis diferentes métodos foram avaliados e comparados por Vintzleas *et al.* (1989) na predição da HP em fetos variando de 16 a 40 semanas de idade gestacional: CT, área torácica (AT), diferença entre AT e área cardíaca (AC), razão entre AT/AC, razão entre

CT/circunferência abdominal (CA) e diferença entre AT-AC/CT. As melhores sensibilidade e especificidade registradas, em torno de 85%, foram da relação AT-AC/CT.

D'alton *et al.* (1992) estudaram a relação CT-CA, construindo uma curva de normalidade com 120 fetos de gestações não complicadas e avaliando 16 fetos com rotura pré-termo prematura de membranas. Essa relação conseguiu predizer a HP em seis de oito fetos em que se diagnosticou HP letal no pós-natal.

Outro estudo, realizado por Yoshimura *et al.* (1996), comparou oito diferentes parâmetros ultrassonográficos bidimensionais (CT, AT, AT-AC, área pulmonar, CT/CA, AT/AC, AT-AC/AT e área pulmonar/AT) em 150 fetos de gestações normais, 21 fetos de grupos de risco para HP e 30 fetos com rotura pré-termo prematura de membranas. A melhor acurácia foi encontrada na área pulmonar e na relação CT-CA, que foram sensibilidade de 81,3 e 90,3%, especificidade de 100 e 90%, valor preditivo positivo de 100 e 86,4% e valor preditivo negativo de 90,9 e 93,1%, respectivamente.

Estudando medidas torácicas e pulmonares em 32 fetos de grupo de risco para HP com idade gestacional entre 20 e 33 semanas, Merz *et al.* (1999) concluíram que a HP pode ser diagnosticada em fetos com menos de 24 semanas e que, nos casos de displasias ósseas e agenesia renal, pode ser por medidas do tórax e dos pulmões. Nos casos de hérnia diafragmática e hidrotórax, o diagnóstico da HP só é possível por mensuração dos pulmões. As medidas realizadas nesse estudo foram a CT, diâmetro torácico transversal, diâmetro torácico sagital e diâmetro pulmonar. O diâmetro pulmonar foi descrito como a medida do pulmão direito em corte transversal no nível das quatro câmaras, no qual se mede a distância da borda externa do coração até a parede do tórax.

Em estudo prospectivo, Bahlmann *et al.* (1999) avaliaram 19 fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC), correlacionando medidas bidimensionais pré-natais com achados de autópsia fetal. Cinco pacientes optaram por interrupção médica da gestação antes de 24 semanas. Destes, dois casais se recusaram a fazer autópsia dos seus fetos. Três sobreviveram e 11 morreram no período perinatal. Todos foram submetidos à autópsia. Das medidas realizadas, o diâmetro pulmonar e a relação diâmetro pulmonar-CT mostraram-se úteis como parâmetros prognósticos no seguimento de fetos com HDC.

Laudy *et al.* (2003) avaliaram o valor prognóstico da relação área do pulmão contralateral pela circunferência cefálica (CC) em 26 fetos com HDC e concluíram que essa relação é independente da idade gestacional, sendo um bom preditor do prognóstico neonatal.

Jani *et al.* (2007a) compararam três formas de mensuração da área do pulmão contralateral em 71 fetos com HDC, com idade gestacional entre 21 e 33 semanas, obtidas no corte transversal no nível das quatro câmaras cardíacas, sendo: traço manual dos limites do pulmão, multiplicação do diâmetro ântero-posterior (DAP) na linha hemiclavicular pelo diâmetro perpendicular no meio do DAP e multiplicação do maior diâmetro do pulmão pelo seu maior diâmetro perpendicular. Esses autores concluíram que a mensuração da área pulmonar fetal mais reprodutível é proporcionada pelo traçado manual dos limites do pulmão.

Em estudo realizado por Jani *et al.* (2007b) foram avaliados 650 fetos normais e 354 com HDC isolada, nos quais a relação área pulmonar contralateral (AP) e circunferência cefálica (AP-CC) foi mensurada entre 18 e 38 semanas de gestação. Os pacientes foram divididos em três grupos: HDC esquerda com herniação do fígado, HDC esquerda sem herniação do fígado e HDC direita. Concluíram que a relação AP-CC aumenta com a idade gestacional, enquanto o AP-CC observado-esperado é independente da idade gestacional e que em fetos com HDC esquerda ou direita a medida do AP-CC observado-esperado fornece boa capacidade de predição da sobrevivência neonatal.

Ba'ath, Jesudason e Losty (2007) realizaram revisão sistemática e metanálise sobre como utilizar a relação AP-CC na predição do seguimento de fetos com HDC. A cirurgia fetal - oclusão traqueal - melhora o crescimento pulmonar em um grupo seletivo de fetos de alto risco de HDC. A relação AP-CC é utilizada para recrutar fetos candidatos à cirurgia fetal. Os estudos da fase I avaliados nessa metanálise mostraram que a relação AP-CC varia substancialmente com a idade gestacional e com a técnica utilizada. Não foram encontrados estudos fase II completos com os critérios de seleção: metanálise de subgrupos revelaram valores semelhantes da relação AP-CC em fetos com HDC sobreviventes e não sobreviventes. Um único estudo fase III revelou que não há benefício da relação AP-CC direcionado para a cirurgia fetal. Não foram identificadas pesquisas na fase IV. Portanto, o uso da relação AP-CC como fator prognóstico em fetos com HDC na prática clínica necessita de estudos mais robustos e não está baseado em evidências.

O momento, durante a gestação, da avaliação do tamanho dos pulmões a partir da relação AP-CC observada-esperada para prever sobrevivência em fetos com HDC foi investigado por Jani *et al.* (2007c). Foram estudados 53 pares de medidas, caracterizadas como: presença ou não do fígado intratorácico, a relação AP-CC observada-esperada com 22-23 semanas e a relação AP-CC observada-esperada com 32-33 semanas. Em fetos com HDC isolada, a predição da sobrevivência neonatal utilizando a relação AP-CC foi independente do momento da avaliação.

Em revisão da literatura, Doné *et al.* (2008) afirmaram que, em casos isolados de HDC, a sobrevivência pós-natal depende do grau da HP e da posição do fígado e que o melhor indicador de prognóstico validado é a relação AP-CC observada-esperada. Além disso, quando essa relação é inferior a 25%, as chances de sobrevivência neonatal são abaixo de 15%.

Estudando a curva de aprendizado para mensuração da relação AP-CC em fetos com HDC, Cruz-Martinez *et al.* (2010) encontraram que o número mínimo de exames necessários para um inexperiente examinador se tornar competente para medir a relação AP-CC é em torno de 70.

Ao avaliar 100 gestantes com rotura prematura de membranas (RPM), Nimrod *et al.* (1984) ressaltaram que gestantes com RPM abaixo de 26 semanas e com período de latência de cinco semanas ou mais têm 47% de risco de os neonatos desenvolverem HP. Vergani *et al.* (1994), acompanhando 63 gestantes com RPM abaixo da 28<sup>a</sup>. semana, investigaram os efeitos da idade gestacional no momento da RPM, do tempo de latência e da quantidade de líquido amniótico, dos quais 15 apresentaram HP. Todos os casos de HP ocorreram em gestantes com média do maior bolsão de líquido amniótico menor ou igual a 2 cm. A idade gestacional no momento da RPM e o oligodrâmnio durante o tempo de latência foram as duas variáveis consideradas preditoras independentes de HP.

Killbride, Yeast e Thibeault (1996) avaliaram 115 gestantes com RPM com idade gestacional inferior a 29 semanas. Quanto mais precoce a RPM, mais alto o risco de HP, inclusive nos casos de idade gestacional abaixo de 25 semanas e oligodrâmnio grave com duração superior a 14 dias. A predição de mortalidade foi de 91%, sendo que 87% desses neonatos morreram de HP. A idade gestacional no momento da RPM e a interação das variáveis tempo da RPM e oligodrâmnio grave foram preditoras significativas de HP letal.

Em pesquisa realizada por Winn *et al.* (2000), foram avaliadas 163 gestantes com RPM entre 15 e 28 semanas. A incidência de HP foi de 12,9% e a taxa de mortalidade perinatal foi de 54%, que chegou a 95,2% nos casos de HP. A partir de análise de regressão logística foi demonstrado que a idade gestacional da RPM, o tempo de latência e o volume do líquido amniótico tiveram influência no desenvolvimento da HP.

Blott *et al.* (1990) analisaram 20 fetos com rotura pré-termo prematura de membranas, pesquisando a presença ou ausência de movimentos respiratórios. Observaram que os cinco fetos sem movimentos respiratórios morreram por HP no período neonatal e os 15 fetos com movimentos respiratórios sobreviveram no período neonatal. Em outro estudo com 40 fetos com rotura pré-termo prematura de membranas e oligoidrânio grave, Blott, Greenouth e Nicolaides (1990) referiram que fetos com ausência de movimentos respiratórios nesse grupo apresentaram evolução desfavorável.

Movimentos respiratórios foram vistos em fetos com HP, por Roberts e Mitchell (1995), apesar desses autores terem achado significativa redução desses movimentos comparados com o grupo sem HP e os controles. Entretanto, há autores que falharam em determinar qualquer correlação entre a ausência de movimentos respiratórios e HP (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

### **2.3.2 Ultrassonografia tridimensional**

Os primeiros estudos em que foi utilizada a ultrassonografia tridimensional (US3D) para o cálculo do volume pulmonar remontam à década de 90 (D'ARCY *et al.*, 1996; LEE *et al.*, 1996).

Pohls e Rempen (1998) descreveram um método para a determinação do volume pulmonar pela US3D, examinando 113 fetos entre 11 e 41 semanas. Foram calculados nomogramas para ambos os pulmões e observada diferença entre os volumes do pulmão direito e do pulmão esquerdo, especialmente no segundo e terceiro trimestres. Não foi possível obter volumes de boa qualidade após 34 semanas.

Estudo prospectivo longitudinal em 58 fetos, nos quais foram medidos os volumes pulmonares mensalmente, reportou crescimento do volume pulmonar não linear no decorrer da gestação (BAHMAIE *et al.*, 2000).

Dois métodos foram comparados por Kalache *et al.* (2003) para mensuração do volume pulmonar fetal por meio do US3D: o método multiplanar e o método rotacional chamado *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis* (VOCAL™), com ângulo de rotação de 30 graus. Foram avaliados 32 fetos com condições de risco para o desenvolvimento de HP, sendo calculados os volumes dos pulmões direito e esquerdo separadamente. A variabilidade intermétodos foi excelente ( $r=0,93$  e  $r=0,96$  para os pulmões direito e esquerdo, respectivamente). Os dois métodos podem ser utilizados para o cálculo do volume pulmonar fetal, apesar de o VOCAL™ apresentar maior variabilidade interobservador e mais baixo grau de concordância, consequentemente, menos reprodutibilidade.

Em estudo realizado por Ruano *et al.* (2005) foram comparadas as técnicas multiplanar e VOCAL™ com ângulo de rotação de 30 graus no cálculo do volume pulmonar de fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC) e correlacionadas com os volumes *post mortem*. Os autores verificaram que a principal vantagem do método VOCAL™ foi permitir o delineamento da superfície externa do órgão e possibilitar refazer o contorno do órgão em casos de dúvida. A técnica VOCAL™ se faz importante em órgãos pequenos e de formato irregular, como nos casos de HDC e de outras condições de risco de HP.

Os mesmos autores avaliaram oito fetos com HDC e 25 controles sem malformações pulmonares, medindo o volume pulmonar logo antes da interrupção da gestação, para determinar a acurácia e precisão do US3D, utilizando a técnica VOCAL™, em estimar esse volume, comparando com medidas de volume obtidas em necrópsia. O coeficiente de correlação intermétodos foi muito bom ( $r=0,95$  para hérnia diafragmática congênita e  $r=0,99$  para os controles). A acurácia do US3D na medida do volume pulmonar fetal em casos de HDC foi de 84,86% e nos casos controles de 91,38%. Ruano *et al.* (2005) concluíram que o US3D pré-natal pode estimar com boa acurácia o volume pulmonar fetal usando a técnica VOCAL™, inclusive em fetos com pulmões muito pequenos, como na HDC.

Peralta *et al.* (2006a) estabeleceram nomogramas para a medida do volume pulmonar total, do direito e do esquerdo, utilizando a técnica VOCAL™ com ângulo de rotação de 30 graus. Foram avaliados 650 fetos entre 12 e 32 semanas de idade gestacional e percebeu-se que o volume pulmonar total cresceu com a idade gestacional, tendo como valores médios 1,6 mL, 10,9 mL e 26,6 mL, com 12, 20 e 32 semanas, respectivamente.

Foram construídos também nomogramas por Gerards *et al.* (2006), mas utilizando o método multiplanar a partir de estudo prospectivo longitudinal em que cada feto foi avaliado três a quatro vezes. A medida do volume pulmonar fetal pelo US3D foi viável e confiável.

Na avaliação de 34 fetos imediatamente antes da interrupção médica da gravidez, entre 15 e 38 semanas, Ruano *et al.* (2006a) estimaram a relação volume pulmonar fetal calculado pelo US3D (técnica VOCAL™) sobre o peso fetal estimado pela equação de Hadlock e compararam com valores obtidos na necrópsia com o diagnóstico anatomopatológico da HP. Enfatizaram que essa relação ultrassonográfica pode ser empregada na predição e no diagnóstico da HP.

Peralta *et al.* (2006a), acompanhando 42 fetos com HDC, com idade gestacional entre 20 e 32 semanas, observaram, com base no cálculo do volume dos pulmões com a técnica VOCAL™, que ambos os pulmões nesses fetos, ipsilateral ou contralateral à hérnia, foram substancialmente menores do que em fetos normais e que o déficit de volume foi significativamente mais acentuado nos pulmões ipsilaterais.

Ao avaliarem volumes torácicos de 23 fetos com anomalias do tórax, Achiron *et al.* (2008) salientaram que o cálculo do volume pulmonar pelo método VOCAL™ contribuiu em relação à avaliação do ultrassom em duas dimensões nos casos de HDC: displasia pulmonar e hidrotórax.

A variabilidade interobservador e intraobservador entre três tipos de técnicas de cálculo volumétrico pelo US3D: XI VOCAL™, VOCAL™ e multiplanar foram comparados em pesquisa de Cheong *et al.* (2009). Eles estudaram 30 fetos com idade gestacional entre 11 e 14 semanas e encontraram boas concordâncias entre XI VOCAL™ (10, 15 e 20 fatias) e

técnica multiplanar (intervalo de 1 mm); XI VOCAL™ (10 fatias) e VOCAL™ (18 graus); e XI VOCAL™ (15 fatias) e VOCAL™ (12 graus), para a medida do volume fetal.

Foram avaliados 21 fetos com HDC isolada, calculando-se os volumes pulmonares fetais (ipsilateral, contralateral e total) por meio da técnica VOCAL™ com 30 graus de rotação, além da relação volume pulmonar total sob o peso fetal estimado, correlacionando com o seguimento perinatal dos conceptos (RUANO *et al.*, 2009). As relações volume pulmonar total, ipsilateral e contralateral observado-esperado foram calculadas juntamente com a relação descrita anteriormente (volume pulmonar total-peso fetal estimado) e houve os seguintes desfechos perinatais: mortalidade, HP e hipertensão pulmonar arterial. A acurácia em prever a mortalidade perinatal do volume pulmonar total observado-esperado, do volume pulmonar ipsilateral observado-esperado, do volume pulmonar contralateral observado-esperado e do volume pulmonar total-peso fetal estimado foi de 85,7, 76,2, 66,7 e 76,2%, respectivamente. O volume pulmonar total observado-esperado calculado por US3D pelo método VOCAL™ parece ser o melhor preditor de mortalidade perinatal nesses casos, porque parece prever ambos, HP e hipertensão pulmonar.

Prendergast *et al.* (2011), em estudo prospectivo, analisaram a correlação do volume pulmonar obtido pelo US3D (método VOCAL™) com a função respiratória no período neonatal em 60 fetos, sendo 25 com HDC, 25 com defeito de fechamento de parede anterior e 10 controles. Os resultados desse estudo sugeriram que o cálculo do volume pulmonar fetal pelo US3D pode ser útil em prever o resultado respiratório em neonatos que tenham risco de desenvolvimento pulmonar anormal.

### **2.3.3 Ressonância nuclear magnética (RNM)**

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido utilizada na avaliação do tórax fetal de forma quantitativa e qualitativa, especialmente os pulmões. O cálculo do volume pulmonar pela RNM é possível, tendo sido descrito por Rypens *et al.* (2001).

Coacley *et al.* (2000) avaliaram o crescimento pulmonar em 46 fetos, a partir da RNM, em idade gestacional que variou de 18 a 32 semanas. A técnica utilizada foi *fast-spin echo T2-*

*weighted*, que permitiu melhor contraste entre o parênquima pulmonar e as estruturas em torno, como traqueia, esôfago, diafragma e parede torácica.

A correlação entre o volume pulmonar fetal obtido por RNM e a mortalidade pós-natal em conceptos com diagnóstico pré-natal de HDC foi estabelecida por Gorincour *et al.* (2005). Foram estudados 77 fetos com HDC isolada, com idade gestacional entre 20 e 33 semanas. Em casos de HDC, o volume pulmonar fetal obtido pela RNM foi bom preditor de mortalidade pós-natal causada por HP.

Estudo prospectivo que acompanhou 66 fetos com HDC isolada objetivou estabelecer a relação entre a área pulmonar contralateral obtida por US2D e o volume pulmonar contralateral, ipsilateral e total obtidos por RNM (JANI *et al.*, 2007d). Verificou-se que na HDC a área do pulmão contralateral medida por US2D correlaciona-se bem com o volume pulmonar total obtido pela RNM, independentemente da idade gestacional, herniação do fígado ou lado da hérnia.

Comparação do valor preditivo do volume pulmonar observado-esperado obtido por RNM foi feita por Cannie *et al.* (2008), baseado em algoritmo utilizando idade gestacional ou volume corporal fetal na sobrevivência neonatal de fetos com HDC isolada. Foram pesquisados 53 fetos com HDC isolada, 26 sem e 27 com oclusão traqueal pré-natal. Os resultados revelaram que em fetos com HDC isolada o volume pulmonar calculado por RNM é significativamente relacionado com a sua sobrevivência pós-natal. E essa predição tende a ser melhor quando o volume pulmonar total observado-esperado é baseado no volume corporal total do que na idade gestacional.

#### **2.3.4 Dopplerfluxometria**

Wladimiroff (2006) comentou que casos de oligodrâmnio acentuado e prolongado, principalmente durante a fase canalicular, ou seja, de 18 a 26 semanas de gestação, podem causar atraso ou parada no desenvolvimento vascular pulmonar, resultando em volume pulmonar diminuído e aumento da resistência vascular pulmonar.

O padrão dopplerfluxométrico das artérias pulmonares e seus ramos foi avaliado por Mitchell, Roberts e Lee (1998) em 150 fetos normais e 10 fetos com rins displásicos multicísticos bilaterais, correlacionando-o com o diagnóstico pós-natal de HP. Nos fetos normais houve padrão de alta resistência na vascularização arterial pulmonar, sem mudanças significativas na resistência do tronco pulmonar, das artérias pulmonares direita e esquerda, com o aumento da idade gestacional. Já nas artérias pulmonares periféricas os autores registraram queda da resistência com aumento do fluxo diastólico com o avançar da gestação. No grupo dos fetos com rins displásicos não houve mudança significativa na forma das ondas de velocidade de fluxo (OVF) das artérias pulmonares principais, mas as artérias periféricas mostraram padrão de alta resistência significativamente diferente daquele observado nos fetos normais. Concluíram que a dopplerfluxometria das artérias pulmonares periféricas poderia acrescentar informações no diagnóstico antenatal da HP.

Ao estudarem 42 fetos com oligodrômio distribuídos em dois grupos - 31 deles com RPM e 11 com malformações renais bilaterais -, Laudy *et al.* (2002) compararam o valor de predição de HP dos parâmetros biométricos do ultrassom em duas dimensões com índices dopplerfluxométricos e parâmetros clínicos separados e associados. A prevalência da HP foi de 43%. No grupo da RPM a combinação de parâmetros clínicos (início, duração e grau do oligodrômio), biométricos (CT-CA) e dopplerfluxométricos (pico de velocidade sistólica - PSV - na artéria pulmonar proximal) revelou-se a mais favorável em prever a HP letal, com acurácia de 93%, valor preditivo positivo (VPP) de 100% e sensibilidade de 71%.

Yoshimura *et al.* (1999) e Rizzo *et al.* (1996) encontraram aumento do índice de pulsatilidade (IP) da circulação arterial pulmonar em um número substancial de fetos que desenvolveram HP.

A acurácia de teste de comportamento dopplerfluxométrico da artéria pulmonar fetal com a hiperoxigenação materna foi testada em 29 fetos em risco de HP submetidos à dopplerfluxometria da artéria pulmonar (ramo direito ou esquerdo ou ambos) antes e durante a exposição materna, sob máscara em ar com 60% de oxigênio (BROTH *et al.*, 2002). Decréscimo no IP  $\geq 20\%$  foi considerado teste reativo e mudança no IP  $< 20\%$  foi considerada teste não reativo, sugestivo de HP. Dos 14 fetos em que o teste foi não reativo, 11 (79%) morreram em decorrência de HP. Dos 15 fetos em que o teste foi reativo, apenas

um (7%) morreu por HP no período neonatal. Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 92, 82, 79 e 93%, respectivamente, com *odds ratio* (OR) de 51 (4,6-560 – intervalo de confiança - IC 95%).

Ruano *et al.* (2006b) realizaram análise quantitativa da vascularização pulmonar fetal pela powerdopplerfluxometria tridimensional ultrassonografia em 21 casos de HDC. A idade gestacional variou de 23 a 33 semanas nos fetos com HDC e 20 a 40 semanas nos controles. Foi utilizado o 3D powerdoppler histograma para determinar os índices vasculares (índice de vascularização - IV; índice de fluxo - IF; índice de vascularização fluxo - IVF), que foram comparados com o seguimento neonatal, hipertensão arterial pulmonar, idade gestacional e volume pulmonar calculado pelo US3D método VOCAL™. Os índices vasculares mostraram distribuição constante no decorrer da gestação, sendo significativamente mais baixos nos fetos com HDC. Nos fetos com HDC os índices foram significativamente mais baixos nos fetos que foram a óbito e naqueles com hipertensão pulmonar arterial. Esses índices correlacionaram-se com os volumes pulmonares calculados pelo US3D. Em fetos com HDC os índices vasculares adquiridos a partir do histograma 3D powerdoppler puderam prever o seu seguimento neonatal e hipertensão pulmonar pós-natal.

Avaliaram-se 36 fetos com HDC esquerda isolada com idade gestacional entre 22 e 29 semanas. Correlacionou-se a razão AP-CC observado-esperado com medidas dopplerfluxométricas (IP, PSV, pico do fluxo reverso da diástole precoce, velocidade diastólica final, entre outros) feitas em espectro obtido nos ramos proximais das artérias pulmonares direita e esquerda. O pico do fluxo reverso da diástole precoce se mostrou fácil e rápido de ser calculado e com consistente correlação com a AP-CC observado-esperado (MORENO-ALVAREZ *et al.*, 2008).

### **2.3.5 Estudos comparativos**

Moeglin *et al.* (2005) compararam métodos de cálculo do volume pulmonar fetal utilizando o ultrassom em duas dimensões (US2D) e o US3D. Avaliaram 39 fetos normais calculando seus volumes pulmonares a partir de biometria bidimensional, em que se considerou que os pulmões são em forma de pirâmide, do método VOCAL™ com rotação

de 30 graus e do método multiplanar. Não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os métodos VOCAL™ e multiplanar; e os volumes obtidos por biometria 2D foram menores.

Ao comparar o uso de parâmetros biométricos em 2D (CT, CT-CA, AT-AC) com o US3D (método multiplanar) em prever HP, Gerards *et al.* (2007a) acompanharam 18 gestações complicadas por RPM com idade gestacional variando de 14 a 32 semanas. A incidência da HP nesse grupo foi de 33,3%. A melhor acurácia constatada foi do US3D (VPP de 100%, sensibilidade de 83%, especificidade de 100% e valor preditivo negativo (VPN) de 92%).

A relação AP-CC e o volume pulmonar obtido por US3D método VOCAL™ em 650 fetos normais e 64 com HDC exibiu associação significativa, tendo validado o uso do AP-CC na avaliação do crescimento pulmonar (JANI *et al.*, 2006).

Estudo realizado por Gerards *et al.* (2007b) avaliou a concordância dos volumes pulmonares fetais obtidos por meio do US3D (método multiplanar) com os obtidos por RNM em gestações não complicadas. Esse estudo acompanhou 10 gestantes, que foram submetidas aos dois exames no mesmo dia. Houve boa concordância entre os volumes pulmonares obtidos por US3D e RNM.

Jani *et al.* (2007c) compararam a predição de sobrevivência neonatal em fetos com HDC isolada do US2D com o US3D na avaliação do pulmão contralateral. Foram avaliados 47 fetos com HDC e calculados o volume pulmonar contralateral por meio do US3D e a relação AP-CC com os dois parâmetros, empregando-se a relação observado-esperado. A taxa de sobrevivência neonatal foi de 59,6%. Para predição do seguimento pós-natal, a relação AP-CC com a área pulmonar obtida por traçado manual foi melhor que o cálculo do volume pulmonar contralateral pelo US3D.

Em pesquisa com 33 gestações complicadas por doenças ou fatores que poderiam levar à HP nos fetos, Gerards *et al.* (2008) compararam os parâmetros biométricos em US2D com medidas de volume pulmonar obtidas por US3D (método multiplanar). A HP foi diagnosticada em 47,5% dos conceptos. A população estudada consistiu de 36 fetos dos seguintes grupos: nove com CIUR, 11 com anomalias renais, oito com displasias ósseas e

anomalias neuromusculares e oito com várias doenças como gastrosquise e hidropsia fetal. Foram excluídos três desses fetos porque não foi possível obter dados pós-natais. As medidas disponibilizadas pelo US3D apresentaram melhor acurácia em prever a HP (sensibilidade de 94%, especificidade de 82%, VPP de 83% e VPN de 93%) comparadas com a melhor medida em 2D da AT/AC (sensibilidade de 94%, especificidade de 47%, VPP de 63% e VPN de 89%).

Araújo Junior *et al.* (2008) estabeleceram nova equação com medidas bidimensionais para o cálculo do pulmão fetal, quando consideraram a forma desse órgão elipsóide e a compararam com método multiplanar, técnica tridimensional. Avaliaram 51 fetos normais com idade gestacional entre 20 e 35 semanas. A média dos volumes calculados pelo método 2D os superestimou quando comparados com o método 3D. Foram obtidas novas constantes para os cálculos volumétricos dos pulmões direito e esquerdo, melhorando a sensibilidade em prever HP letal.

Em outro estudo, foi comparado o US2D com o US3D em fetos normais na avaliação do volume pulmonar fetal (BRITTO, I.S.W. *et al.*, 2009). Foram acompanhados 50 fetos normais com idade gestacional entre 24 e 32 semanas. Adotaram-se duas equações para o cálculo do volume com medidas bidimensionais: uma considerando o pulmão tendo forma piramidal e a outra com forma elipsóide; e na avaliação tridimensional, o método VOCAL™ com rotação de 30 graus. Forte correlação e significativa diferença foram observadas entre as três técnicas.

Vergani *et al.* (2010) analisaram 35 fetos com alto risco de desenvolvimento de HP e compararam medidas ao US3D com medidas ao US2D nesse grupo. O grupo foi composto de 17 fetos com RPM, sete com displasias esqueléticas, sete com hidrotórax e quatro com displasia renal bilateral. A incidência da HP foi de 41%. A técnica de US3D utilizada nesse estudo foi a multiplanar. A melhor acurácia foi obtida por medidas do US3D por idade gestacional, com sensibilidade de 92%, especificidade de 84%, VPP de 80% e VPN de 92%; e pelo peso fetal com sensibilidade de 85%, especificidade de 94%, VPP de 92% e VPN de 90%. O volume pulmonar fetal calculado pelo US3D pareceu ser útil na predição da HP.

Em fetos com anomalias do trato urinário, Araújo Júnior *et al.* (2010a) compararam o cálculo do volume pulmonar pelo US2D (equação corrigida forma elipsoide), US3D (VOCAL™ com rotação de 30°, 18° e 12°) e RNM. Foram estudados 12 fetos com idade gestacional entre 19 e 34 semanas. Verificaram boa concordância entre o US3D (VOCAL™ 12°) e a RNM na avaliação do volume pulmonar nesses fetos.

## **2.4 Diagnóstico pós-natal**

### **2.4.1 Clínico-radiológico**

A maioria dos casos de HP é letal (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). Entretanto, formas não letais existem e se apresentam em um espectro de manifestações clínicas, curso, prognóstico e seguimento (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). As manifestações clínicas da HP em neonatos variam de falência respiratória grave causando morte neonatal (forma letal) à insuficiência respiratória associada à hipertensão pulmonar com circulação fetal persistente, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar ou doença pulmonar subaguda, até doença pulmonar moderada ou transitória (forma não letal) (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000).

Os sinais clínicos de neonatos com HP são caracterizados por início imediato de insuficiência respiratória grave depois do nascimento, com reduzida capacidade pulmonar e necessidade de altos níveis de ventilação mecânica, na ausência de obstrução ou atelectasia (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). Os critérios radiológicos baseiam-se em imagens radiográficas do tórax caracterizadas por pequenos campos pulmonares, cúpula diafragmática elevada até a sétima costela, o tórax em sino e/ou pneumotórax ou pneumomediastino (LAUDY; WLADIMIROFF, 2000). A HP letal é definida como morte causada por HP baseada nos critérios descritos anteriormente (LAUDY *et al.*, 2002).

### **2.4.2 Anatomopatológico**

O critério anatomopatológico mais consistente é a magnitude da razão entre o peso pulmonar e o peso total do concepto (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995). Valores iguais

ou inferiores a 0,015 antes de 28 semanas de gestação e iguais ou inferiores a 0,012 após 28 semanas de gestação estão alterados. Esse critério está comprometido quando há edema ou congestão pulmonar (LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995).

Askenasi e Perlman (1979) investigaram 17 necrópsias de fetos sem risco de HP e encontraram valor médio de 5,3 alvéolos por bronquíolo terminal. Avaliando outros 94 fetos em risco de HP, ressaltaram redução de 25% ou mais no número de alvéolos em relação aos fetos normais.

A quantidade de ácido dextrorribonucleico (DNA) aumenta nos pulmões no decorrer da gravidez, diminui relativamente em relação ao peso do corpo. 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, 1981).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo geral**

Estudar a capacidade da ultrassonografia tridimensional em prever a HP letal em fetos de risco para este desfecho.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Comparar a acurácia do US3D com parâmetros ultrassonográficos bidimensionais em prever a hipoplasia pulmonar letal em fetos de risco.
- Avaliar a acurácia da medida volumétrica pulmonar fetal a partir do US3D, na predição da hipoplasia pulmonar letal por grupos de risco.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

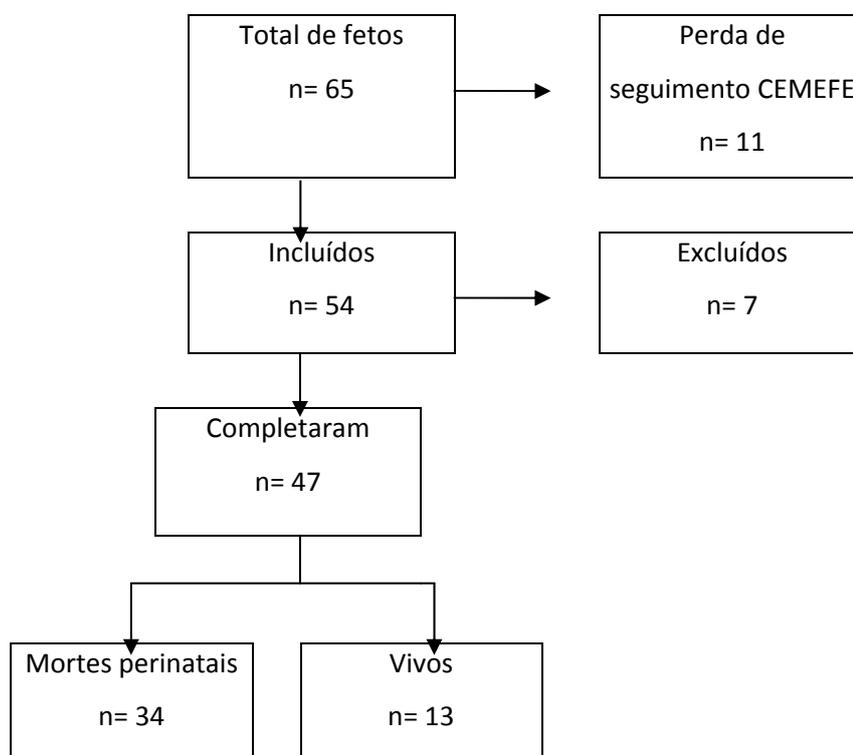
### 4.1 Pacientes

Entre maio de 2008 e junho de 2011 conduziu-se estudo prospectivo no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC-UFMG). A população selecionada foi constituída de coorte de 65 fetos que foram atendidos neste serviço e que inicialmente apresentaram como critério de inclusão pertencer a grupo de risco de desenvolver HP, a partir da identificação ecográfica de malformações capazes de resultar essa condição ao nascimento. Desse grupo de fetos 11 não continuaram no estudo, pois não puderam ser acompanhados até o período neonatal, porque não prosseguiram o acompanhamento pré-natal no CEMEFÉ ou não nasceram no Hospital das Clínicas da UFMG. Assim, dos 54 fetos acompanhados até o nascimento, sete foram excluídos: seis natimortos nos quais não foi realizado exame anatomopatológico e um caso em que não se obtiveram condições técnicas para a realização do exame, pois o feto se apresentou com dorso anterior persistente, não se dispondo de imagem de qualidade para a volumetria pulmonar tridimensional.

Foram considerados na determinação da acurácia diagnóstica da HP pela ultrassonografia tridimensional os 47 fetos seguidos integralmente a partir da identificação pré-natal de malformações ou de condições de risco para o desenvolvimento da HP, em idade gestacional entre 20 e 32 semanas, até o momento do parto, óbito ou durante sua permanência até a alta hospitalar, que teve como tempo máximo 70 dias. A idade gestacional foi definida inicialmente tendo como base a data da última menstruação, confirmada pela primeira ecografia, sendo realizada no primeiro ou no segundo trimestre, ou apenas pela primeira ecografia.

Para fins de análise, os casos foram divididos nos seguintes grupos de risco para HP: anomalias renais e do trato urinário (n=20, 42,6%), displasias ósseas (n=14, 29,8%), hérnia diafragmática (n=8, 17,0%), malformação adenomatoide cística pulmonar - MACP (n=4, 8,5%) e rotura prematura pré-termo de membranas (n=1, 2,1%).

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 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 (F), peso fetal estimado, segundo a técnica descrita por Hadlock *et al.* (1985).
- Biometria torácica e pulmonar: a CT, AT, circunferência cardíaca (CCAR) e AC foram medidas no corte transversal do tórax fetal no nível de quatro câmaras (VINTZILEOS *et al.*, 1989). Foram medidas a altura dos pulmões direito e esquerdo, a partir dos cortes sagitais direito e esquerdo do tórax, e a área dos pulmões direito e esquerdo pela técnica do traço manual no nível de quatro câmaras (MOEGLIN *et al.*, 2005). O ILA foi medido pela técnica dos quatro quadrantes (PHELAN *et al.*, 1987). As relações biométricas (CT/CA, CCAR/CT) e CT foram analisadas segundo as curvas de normalidade descritas por Laudy *et al.* (2002), considerando valores alterados para CT e CT/CA aqueles em que se encontraram abaixo do percentil 5, e para CCAR/CT acima do percentil 95. A relação AT/AC foi analisada segundo curva de normalidade descrita por Gerards *et al.* (2008), considerando valores alterados aqueles em que se encontraram abaixo do percentil 5. O ILA foi analisado segundo a curva de normalidade descrita por Moore e Cayle (1990), considerando valores alterados aqueles em que se encontraram abaixo do percentil 5.

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. Amostras feitas em fetos com dorso anterior foram excluídas, 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). E na mesma os volumes pulmonares foram medidos três vezes pelo mesmo ultrassonografista, sendo o resultado final considerado a média dessas três medidas, que foram utilizadas para o cálculo do erro intraobservador.

O corte ecográfico de referência para a coleta da amostra volumétrica dos pulmões fetais foi o transversal no nível das quatro câmaras cardíacas (FIG. 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 esquerdo da tela), os quais aparecem na tela simultaneamente. Assim, a seção sagital (B) foi escolhida (FIG. 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 (FIG. 5). O volume pulmonar total de um feto foi o somatório dos volumes do pulmão direito e esquerdo. A técnica utilizada é denominada VOCAL™. Nos casos de anomalias pulmonares ou intratorácicas, o delineamento foi feito excluindo-se as áreas pulmonares afetadas, sendo então calculado apenas o volume pulmonar. O volume médio de cada pulmão, assim como o total, foi considerado alterado quando abaixo do percentil 2,5 em torno da média esperada para a idade gestacional (PERALTA *et al.*, 2006a).

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

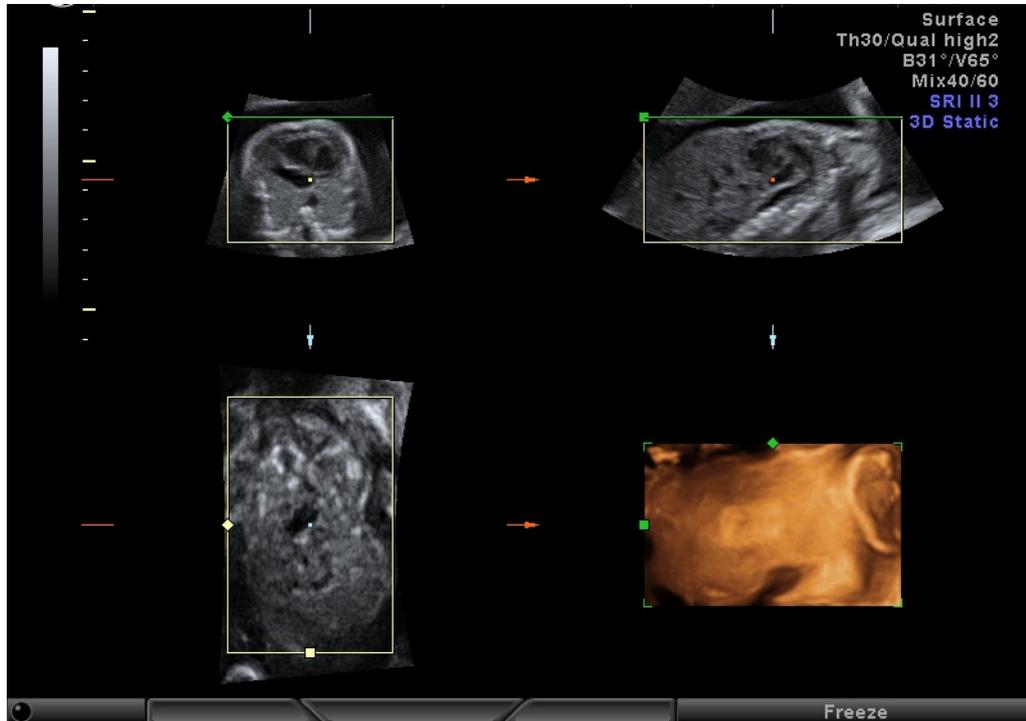


FIGURA 4 - Modo multiplanar - corte sagital do pulmão (B), posicionamento do eixo central “z” e tracejado manual no mesmo órgão, sequência do VOCAL™

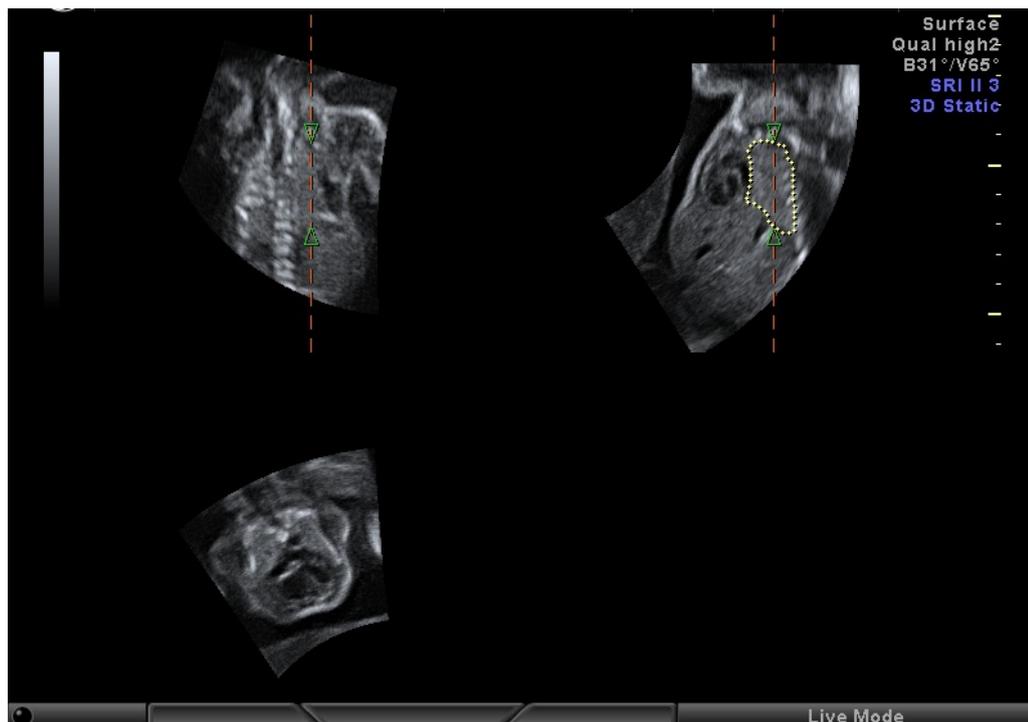


FIGURA 5 – Modo *Virtual Organ Computer Analysis* (VOCAL™): final do processo rotacional, imagem reconstruída do pulmão com o seu volume

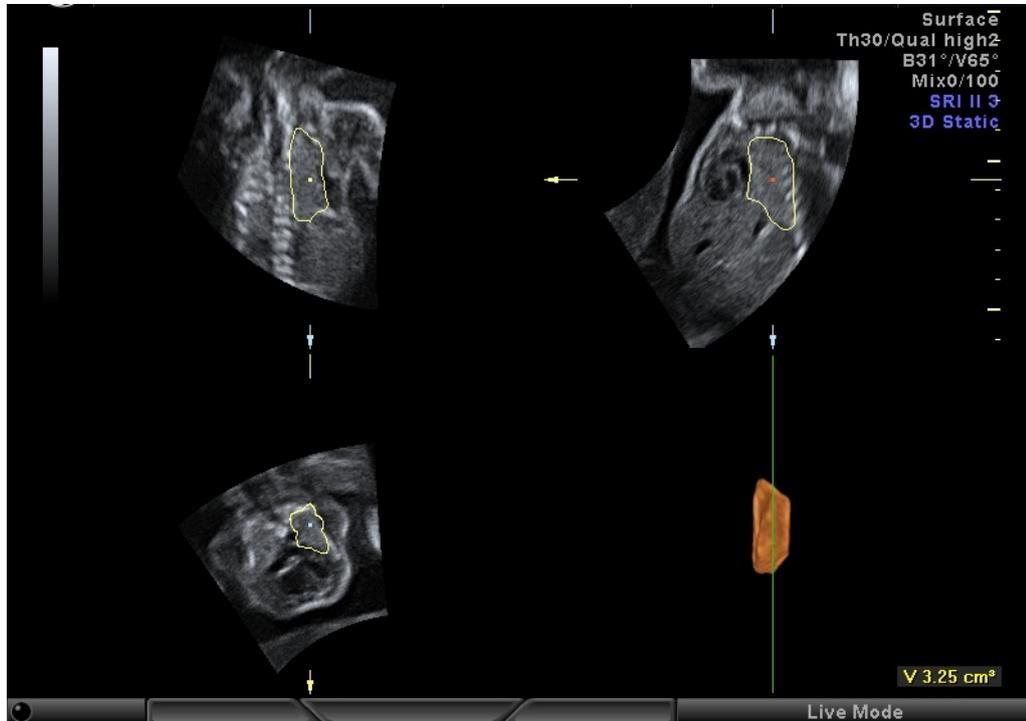
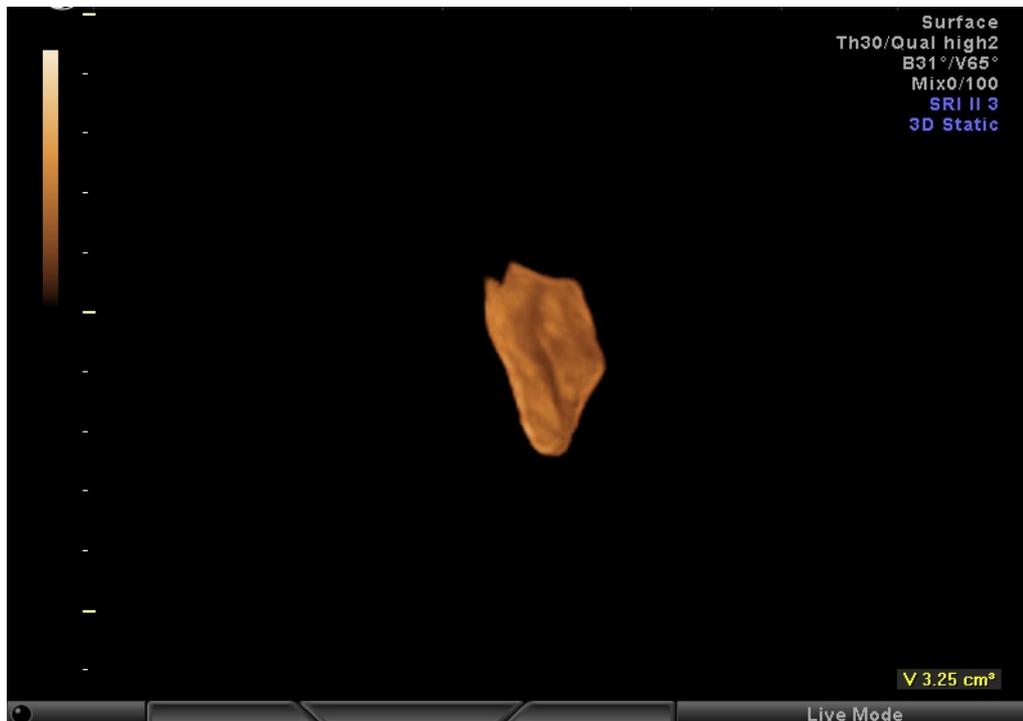


FIGURA 6 - Volume pulmonar renderizado: imagem 3D reconstruída do órgão



### 4.2.3 Diagnóstico de hipoplasia pulmonar neonatal

Foram utilizados um ou mais dos seguintes critérios para o diagnóstico da HP após o nascimento: clínico, radiológico e anatomopatológico.

- Critério anatomopatológico: considerou-se a magnitude da razão entre o peso pulmonar e o peso total do concepto. Valores iguais ou inferiores a 0,015 antes de 28 semanas de gestação e iguais ou inferiores a 0,012 após 28 semanas de gestação foram considerados alterados ou, ainda, baixa contagem dos alvéolos radiais de acordo com Askenasi e Perlman (1979).
- Critérios clínicos: foram definidos pelo início imediato de insuficiência respiratória grave no período neonatal imediato, com capacidade pulmonar reduzida e necessidade de altos níveis de ventilação mecânica, na ausência de obstrução ou atelectasia.
- Critérios radiológicos: foram baseados em imagens radiográficas do tórax caracterizadas por pequenos campos pulmonares, cúpula diafragmática elevada até a sétima costela, tórax em sino e/ou a detecção de pneumotórax ou pneumomediastino.
- A HP letal foi definida como morte perinatal causada pela HP baseado nos critérios descritos.

### 4.3 Estatística

As características antenatais e o resultado neonatal dos conceptos acompanhados no estudo foram apresentados em conjunto e por grupo de malformação em termos de média, mediana e amplitude para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. A significância das diferenças encontradas entre esses grupos foi estimada pelo teste de Kruskal Wallis para as variáveis numéricas e o teste de qui-quadrado por verossimilhança para comparação de categorias. A concordância intraobservador entre as três medidas de cada pulmão foi estimada pelo coeficiente de correlação intraclassas, empregando-se um modelo misto de comparação da variância de diferentes medidas no mesmo sujeito feita pelo mesmo examinador (Rezende, G.C.). O nível de significância de 5% foi considerado na interpretação dos testes de hipóteses e utilizou-se o programa de

análise estatística *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18 da *International Business Machines* (IBM).

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, taxa de falso-positivos, valor de predição positiva e negativa, razão de verossimilhança positiva e acurácia global, no grupo total de conceptos. Nos grupos de malformações fetais específicas, esses mesmos índices foram obtidos, sempre que possível, sendo adicionada uma tabela descritiva de diagnóstico para melhor entendimento dos resultados dos exames no prognóstico de conceptos dos grupos com poucos casos.

#### **4.4 Parecer ético**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG aprovou o estudo sob o número ETIC 562/08 (ANEXO A) e as gestantes foram esclarecidas e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de serem avaliadas (APÊNDICE B).

## 5 RESULTADOS

O total de 34 (72,3%) conceptos teve o diagnóstico de HP letal, demonstrando alta prevalência no grupo estudado. Sinais clínicos de insuficiência respiratória após o parto e diagnóstico clínico de HP letal foram constatados em 32 neonatos. Os outros dois conceptos com diagnóstico de HP foram natimortos, sendo submetidos à necrópsia.

As características perinatais da população estudada estão listadas na TAB. 1. A idade gestacional à avaliação ultrassonográfica tridimensional e a idade gestacional ao nascimento não apresentaram diferenças entre os dois grupos com e sem HP letal ( $p=0,810$  e  $p=0,237$ ). Oligodrômio foi associado significativamente à HP letal ( $p=0,020$ ). Casos de neonatos com HP letal apresentaram Apgar de 5 minutos ( $p<0,001$ ) e peso ao nascimento ( $p=0,036$ ) mais baixos que o grupo sem HP letal. A maioria dos casos de hipoplasia pulmonar (18; 52,9%) foi do grupo de anomalias renais e do trato urinário, sendo essa associação estatisticamente significante ( $p=0,020$ ).

Por grupos de malformações, a mais alta prevalência dessa doença foi encontrada nos casos de conceptos portadores de hérnia diafragmática (100%), seguida dos portadores de malformações do trato urinário (90%) e daqueles acometidos pelas displasias ósseas (50%). Nesta casuística não foi verificada a ocorrência de HP no grupo de casos classificados como outras anomalias (TAB. 2).

As características perinatais da população estudada por grupo de malformações estão listadas na TAB. 2. A idade gestacional da avaliação ultrassonográfica tridimensional e a idade gestacional ao nascimento não apresentaram diferenças entre os grupos de malformações ( $p=0,054$  e  $p=0,253$ ). Oligodrômio foi associado significativamente ao grupo das anomalias renais e do trato urinário (95%) e a um caso de bolsa rota, que representou 20% do grupo de outras causas. Não se constatou oligodrômio nos grupos das displasias ósseas e das hérnias diafragmáticas congênitas ( $p<0,001$ ). Não houve diferença estatística significante entre os pesos ao nascimento dos conceptos dos diferentes grupos ( $p=0,231$ ). Casos de neonatos dos grupos das anomalias renais e trato urinário e das

hérnias diafragmáticas apresentaram valores de Apgar de 5 minutos inferiores aos de outros grupos, sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p=0,011$ ).

TABELA 1 - Características perinatais do grupo estudado

	<b>n</b>	<b>Casos de HP (n= 34; 100%)</b>	<b>Casos sem HP (n= 13; 100%)</b>	<b>p</b>	<b>Total de casos (n=47; 100%)</b>
IG da avaliação US3D, semanas (mediana)	47	28 (21-32)	28 (25-31)	0,810*	28 (21-32)
IG ao nascimento, semanas (mediana)	46	35 (28-40)	38 (30-41)	0,237*	36,5 (28-41)
Oligoidrâmnio	47	18 (52,9%)	2 (15,4%)	0,020**	20 (42,6%)
Grupos de diagnóstico	47				
Anomalias renais e do trato urinário	20	18 (52,9%)	2 (15,4%)	0,020**	20 (42,6%)
Malformações esqueléticas	14	8 (23,6%)	6 (46,2%)	0,129**	14 (29,8%)
Hérnia diafragmática	8	8 (23,6%)	0 (0%)	0,055**	8 (17,0%)
Mortalidade perinatal	47	34 (100%)	1 (7,7%)	<0,001	35 (74,5%)
Apgar 5 (mediana)	38	5 (0-9)	9 (0-10)	<0,001*	7 (0-10)
Peso ao nascimento (gramas)	45	2230± 697	2741±774	0,036 <sup>#</sup>	2378±780

IG: idade gestacional, US3D: ultrassom tridimensional.

\* Teste Mann-Whitney, \*\*Teste exato de Fisher, <sup>#</sup> Teste Mean-t.

TABELA 2 - Características perinatais dos conceptos segundo grupos de malformação associadas à hipoplasia pulmonar letal

	<b>Anomalias do trato urinário (n=20)</b>	<b>Displasias ósseas (n=14)</b>	<b>Hérnia diafragmática (n=8)</b>	<b>Outras anomalias (n=5)</b>	<b>p</b>	<b>Total de casos (n=47)</b>
IG da avaliação com US3D em semanas. Mediana (amplitude)	28 (21-32)	27,5 (21-32)	30,5 (28-32)	27 (25– 30)	0,054*	28 (21-32)
IG ao nascimento, semanas, mediana (amplitude)	35 (30-40)	37,5 (28-41)	37 (32-38)	38 (30-40)	0,253*	36,5 (28-41)
Oligoidrâmnio	19 (95%)	0	0	1 (20%)	<0,001**	20 (42,6%)
HP letal	18 (90%)	8 (57,0%)	8 (100%)	0	<0,001**	34 (72,3%)
Apgar 5, mediana (amplitude)	4 (1-9)	8 (0-10)	6,5 (0-8)	9 (9-19)	0,011*	7 (0-10)
Peso ao nascimento, gramas, mediana (amplitude)	2236 (1300-3260)	2335 (780-3455)	2750 (1290-3260)	3525 (1605-3690)	0,231*	2378 (780-3690)

IG: idade gestacional, US3D: ultrassom tridimensional.

\* Teste de Kruskal Wallis, \*\*Teste qui-quadrado por razão de verossimilhança.

A média do volume pulmonar direito e esquerdo foi de  $11,8 \pm 8,45$  e  $9,24 \pm 7,53$  cm<sup>3</sup>, respectivamente. Três medidas feitas com a melhor amostra de volume tridimensional do tórax fetal foram utilizadas para o cálculo da variabilidade intraobservador para ambos os pulmões. O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,973 (0,955-0,984) para o pulmão direito e de 0,984 (0,974-0,990) para o pulmão esquerdo, demonstrando precisão nessas medidas.

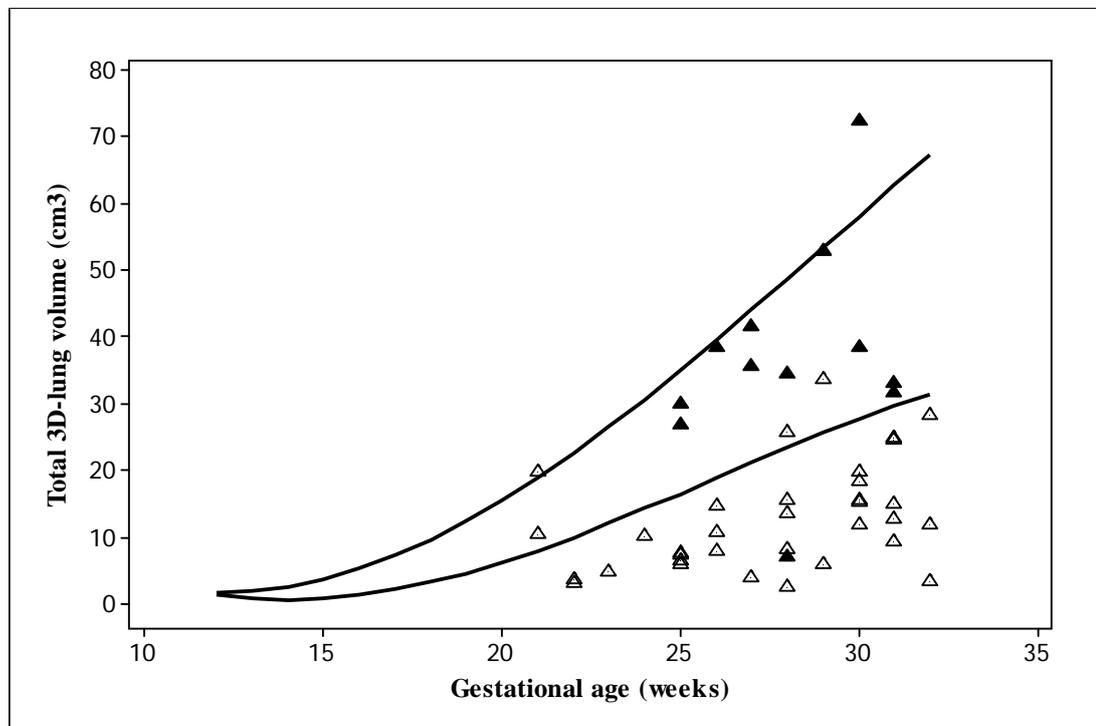
Dos 34 conceptos com o diagnóstico pós-natal de HP letal, 30 (88,2%) exibiram volume pulmonar total calculado pelo US3D alterado. A média do volume pulmonar calculado pelo US3D foi plotada em um gráfico com os valores da curva de referência (GRÁF. 1).

Um dos fetos com displasia esquelética teve o valor de volume pulmonar obtido por 3D anormal, mas a relação volume pulmonar total pelo US3D/peso fetal estimado estava normal. Esse natimorto à necrópsia não apresentou HP (falso-positivo).

Concomitantemente, o cálculo do volume pulmonar pelo US3D falhou na detecção de quatro fetos que foram a óbito de HP (falso-negativos): um deles um caso de displasia

óssea, que foi examinado com 21 semanas de idade gestacional; e três outros do grupo das anomalias renais e do trato urinário. Apesar disto, esse parâmetro teve melhor acurácia quando comparado aos parâmetros do ultrassom bidimensional (TAB. 3). A chance de um feto ter HP letal aumenta 11,5 vezes quando este teste é positivo. A relação entre volume pulmonar total (US3D) e peso fetal estimado conseguiu predizer em 100% a detecção da HP letal quando esse resultado foi alterado. A acurácia global do ultrassom tridimensional em predizer a HP letal foi: sensibilidade 88,2%, valor preditivo negativo 75,0%, acurácia 89,4% e razão de verossimilhança positiva 11,5.

GRÁFICO 1 - Plotagem do volume pulmonar total pelo US3D, com os valores normais de Peralta *et al.* (2006b)



Linha contínua superior é p95 e a inferior é p5. Triângulos abertos: conceptos com HP letal. Triângulos pretos preenchidos: conceptos sem HP letal.

TABELA 3 – Acurácia diagnóstica das medidas ultrassonográficas para prever a hipoplasia pulmonar letal, em fetos de grupos de risco

	<b>n</b>	<b>Sensibilidade</b> (%)	<b>TFP</b> (%)	<b>VPP</b> (%)	<b>VPN</b> (%)	<b>RV</b> <b>positiva</b>	<b>P</b>
Ultrassom bidimensional							
CT (cm)	47/47	17,7	7,7	85,7	30,0	2,3	0,391
ILA (cm)	47/47	53,0	15,4	90,0	40,7	3,4	0,020
CT/CA	40/47	36,7	38,5	84,6	29,6	1,0	0,330
AT/AC	47/47	29,4	38,5	66,7	25,0	0,8	0,555
CCARD/CT	47/47	2,9	7,7	50,0	26,7	0,4	0,521
Ultrassom tridimensional							
3D VP / PFE	39/47	69,0	0	100,0	52,6	...	<0,0001
3D VP (cm <sup>3</sup> )	47/47	88,2	7,7	96,8	75	11,5	<0,0001

3D: tridimensional; AC: área cardíaca; AT: área torácica; CA: circunferência abdominal; CCARD: circunferência cardíaca; CT: circunferência torácica; ILA: índice de líquido amniótico; PFE: peso fetal estimado; RV: Razão de verossimilhança; TFP: taxa de falso-positivo; VP: volume pulmonar; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

No grupo das anomalias do trato urinário, três casos foram falso-negativos: um com rim policístico bilateral cujo exame foi realizado com 28 semanas e outros dois casos de uropatia obstrutiva cujos exames foram realizados um com 21 e outro com 32 semanas. No grupo das displasias ósseas houve um falso-negativo realizado com 21 semanas em um feto com displasia tanatofórica. No grupo de hérnia diafragmática e de outras anomalias não ocorreram falso-positivos ou falso-negativos.

O grupo de conceptos portadores de anomalias renais e do trato urinário foi constituído por 20 fetos: oito foram casos de uropatia obstrutiva (n=8, 40%) - seis foram diagnosticados à ecografia como agenesia renal (n=6, 30%); dois apresentavam agenesia bilateral; dois com agenesia renal unilateral associada a rim multicístico; e dois com agenesia renal unilateral associada a rim displásico; três foram diagnosticados como rins policísticos bilaterais (n=3, 15%); dois foram diagnosticados como rins multicísticos bilaterais (n=2, 10%); e um como rim displásico bilateral (n=1, 5%).

No grupo de conceptos com diagnóstico antenatal de displasias esqueléticas, 14 casos foram avaliados:

- Cinco eram do tipo não letal - dois portadores de acondroplasia e dois de osteogênese imperfeita (um do tipo I e o outro do tipo III), e um caso de displasia diastrófica.
- Entre os nove casos letais, houve duas displasias tanatofóricas, uma displasia campomélica, dois casos de osteogênese imperfeita do tipo II e nos outros três o diagnóstico definitivo não foi feito. Constatou-se um natimorto, em que a necrópsia não revelou HP, não se definindo também o tipo de displasia óssea.

No grupo de conceptos portadores de hérnias diafragmáticas, observou-se que em todos os oito a posição da hérnia era à esquerda e todos tiveram óbito neonatal em decorrência de HP (100%). Um dos casos era portador de outra malformação, uma genitália ambígua.

No grupo denominado “outras anomalias”, quatro fetos tiveram o diagnóstico antenatal de MACP, sendo dois do tipo microcístico e dois do tipo macrocístico. Um feto evoluiu com amniorrexe prematura, apresentando o ILA abaixo do percentil 5 para a idade gestacional. Nesse grupo não houve mortalidade perinatal.

Na análise por grupos (TAB. 4) a razão de verossimilhança positiva foi incalculável para a maioria deles, exceto para o grupo de displasias ósseas, que foi de 5,2.

TABELA 4 - Acuidade diagnóstica por grupos de causa de hipoplasia pulmonar

	<b>Sensibilidade</b>	<b>Taxa de falso-</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RV</b>	<b>Acurácia</b>
	<b>(%)</b>	<b>positivo (%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>positivo</b>	<b>(%)</b>
Anomalias trato urinário	83,3	0	100,0	40,0	-	85,0
Displasias ósseas	87,5	16,7	87,5	83,3	5,2	85,7
Hérnia diafragmática	100,0	0	100,0	-	-	100,0
Outros (MACP e RPPM)	-	-	-	100,0	-	100,0

MACP: malformação adenomatoide cística pulmonar; RPPM: Rotura prematura pré-termo de membranas  
RV: razão de verossimilhança; VPN: valor de predição negativa; VPP: valor de predição positiva.

## 6 DISCUSSÃO

O pulmão é o órgão vital que sofre a mais radical transformação fisiológica do organismo humano ao passar da vida fetal para a vida neonatal, quando assume as trocas gasosas, antes realizada pela placenta. O desenvolvimento anatômico e bioquímico dos pulmões, movimentos respiratórios fortes e efetivos e capacidade de absorção do líquido são condições essenciais para a respiração no neonato.

A hipoplasia pulmonar (HP), condição definida pelo desenvolvimento pulmonar incompleto, resulta em variado grau de insuficiência respiratória, reveste-se de grande importância, pela prevalência e pela alta taxa de mortalidade. Pode apresentar-se isoladamente, como parte de um conjunto de anomalias congênitas ou situações clínicas como rotura prematura pré-termo de membranas ou parto prematuro.

O diagnóstico pré-natal da HP letal ainda permanece um desafio para a perinatologia. Métodos descritos com medidas bidimensionais do tórax, usados geralmente, não são satisfatórios nessa predição. Seria muito importante a obtenção de um método ou a associação de métodos de alta eficácia no diagnóstico pré-natal da HP letal, particularmente ao apresentar alto valor de predição positivo, o que significa oferecer a certeza de que o concepto possui a forma letal da doença, no caso de resultado de exame alterado. Esse dado permite orientar não só o aconselhamento pré-natal à família envolvida, bem como orientar os profissionais comprometidos no acompanhamento durante o pré-natal e o parto.

O CEMEFE-HC-UFMG atende às gestantes referenciadas com fetos com suspeita de malformações à avaliação ultrassonográfica, fazendo parte do serviço o atendimento e acompanhamento pré-natal de grávidas com fetos com alterações que podem levar à HP letal. A busca pelo conhecimento proposto se justifica, pois as conclusões deste trabalho poderão ser úteis para melhorar a assistência perinatal nesse serviço em conjunto com a neonatologia.

O objetivo do presente estudo foi avaliar uma tecnologia relativamente nova, a ultrassonografia tridimensional, a partir do cálculo do volume pulmonar com o método VOCAL™ na predição da HP letal em fetos de grupos de risco para esses desfechos.

A população avaliada tem uma característica peculiar. Como no Brasil não é permitida a interrupção da gestação por opção dos pais frente a malformações graves ou incompatíveis com a vida, tem-se a oportunidade de acompanhar a evolução natural de uma variedade de doenças fetais que cursam com HP. Os conceptos acompanhados nesta pesquisa nasceram após 28 semanas, o que permitiu acompanhar a evolução e o desfecho perinatal, comparando com parâmetros pós-natais bem definidos de diagnóstico da HP. A idade gestacional ao nascimento não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com HP letal e sem HP diagnosticadas no pós-natal.

A constituição do grupo do estudo reflete as dificuldades das pesquisas clínicas. Do total de 65 fetos, 11 não puderam ser incluídos porque as gestantes abandonaram o pré-natal ou o parto não ocorreu na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG. No CEMEFÉ-HC-UFMG há muitas pacientes que são encaminhadas de cidades muito distantes e até de outros estados, como Bahia e Espírito Santo, tendo que percorrer longas distâncias para o atendimento.

Do grupo dos demais 54 fetos foram excluídos sete, entre eles seis natimortos em que a necrópsia não foi realizada e um que permaneceu em posição inadequada para obtenção do volume pulmonar pela US3D.

O grupo do estudo foi então constituído de 47 fetos. Na caracterização por tipo de malformações, houve apenas um episódio de rotura prematura pré-termo de membranas. Esse fato deve-se às dificuldades operacionais em retirar essas pacientes do repouso hospitalar para a realização do exame. Os exames foram procedidos em um Voluson 730 *Expert*, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA, na Clínica Dopsom, que se situa próximo 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.

Ruano *et al.* (2009) usaram a técnica VOCAL™ com 30 graus de rotação para o cálculo dos volumes pulmonares direito, esquerdo e total em fetos com HDC e avaliaram essas medidas com as relações volume pulmonar total, ipsilateral e contralateral observado-esperto, portanto, não utilizando curva de normalidade para tal.

Não há estudos na literatura, exceto avaliando apenas casos de HDC, 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 na predição com medidas e relações obtidas com a ultrassonografia bidimensional. No entanto, há autores que fizeram essa avaliação e comparação baseados no método multiplanar para o cálculo do volume pulmonar. Gerards *et al.* (2008), acompanhando 33 gestações com fatores de risco para HP letal nos fetos, compararam parâmetros biométricos obtidos com US2D com medidas de volume pulmonar obtidas por US3D, quando empregaram o método multiplanar e apuraram melhor acurácia nas medidas do US3D. Os resultados foram parecidos com os do presente estudo, diferenciando no número e característica da amostra.

Em investigação realizada por Kalache *et al.* (2003) foram comparados os métodos multiplanar e VOCAL™ e foi encontrada variabilidade intermétodos muito boa. O método VOCAL™ apresentou mais variabilidade interobservador e menor grau de concordância, conseqüentemente, menos reprodutibilidade. Os autores afirmaram que os dois métodos podem ser utilizados para o cálculo do volume pulmonar fetal.

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 (MOEGLIN *et al.*, 2005). O VOCAL™ permite o cálculo volumétrico com melhor acurácia em órgãos de superfície irregular, como os pulmões, e é melhor que outras técnicas quando os pulmões estão diminuídos de volume e com formato alterado (KALACHE *et al.*, 2003; MOEGLIN *et al.*, 2005). Sendo a HP letal uma doença que é

caracterizada pela diminuição do tamanho e peso dos pulmões, o cálculo do volume pulmonar utilizando a US3D é uma opção interessante para prever essa condição durante o pré-natal. O método VOCAL™ é mandatório quando a forma dos pulmões está alterada significativamente, por exemplo, nos casos de hérnia diafragmática e quando há compressão primária do tecido pulmonar, como a MACP (MOEGLIN *et al.*, 2005).

Ruano *et al.* (2006a) revelaram que a relação volume pulmonar fetal calculado pelo US3D (técnica VOCAL™) sobre o peso fetal estimado pela equação de Hadlock pode ser utilizada na predição e no diagnóstico da HP. Deve-se ressaltar a baixa variabilidade intraobservador encontrada nesse estudo na utilização do método VOCAL™ para o cálculo do volume pulmonar total, indicando alta precisão das medidas realizadas.

Os parâmetros biométricos em duas dimensões em que se avaliou a sua acurácia no diagnóstico da HP letal estão descritos na literatura e com curvas de normalidades publicadas. Foram: medidas do tórax, líquido amniótico e relações biométricas envolvendo medidas torácicas, cardíacas e abdominais, portanto, não se utilizaram medidas específicas dos pulmões. Segundo Merz *et al.* (1999), nos casos de displasias ósseas e agenesia renal podem ser utilizadas medidas do tórax e dos pulmões; e em se tratando de hérnia diafragmática e hidrotórax, o diagnóstico da HP só é possível por mensuração dos pulmões. Portanto, não se terem avaliado medidas pulmonares específicas pode ter contribuído para a baixa acurácia das medidas bidimensionais nesta investigação.

A prevalência de HP letal foi expressiva nesta pesquisa (72,3%). O cálculo do volume pulmonar total pelo US3D isolado ou a relação volume pulmonar total-peso fetal estimado obtiveram boa acurácia na predição da HP letal. O cálculo do volume pulmonar total com a técnica VOCAL™ apresentou sensibilidade de 88,2%, VPP de 96,8% e RV positiva de 11,5, indicando que, frente ao exame alterado, a chance desse feto ter a HP letal aumenta 11,5 vezes em relação ao exame normal. A relação entre volume pulmonar total e peso fetal estimado foi, neste estudo, forte indicador de mortalidade perinatal por HP (taxa de falso-positivo de 0%).

Entre as medidas obtidas pela ultrassonografia bidimensional, o volume de líquido amniótico apresentou a melhor performance na capacidade preditiva da HP letal perinatal, mas com a sensibilidade baixa quando comparado aos indicadores do US3D (sensibilidade

= 53,0 %; VPP = 90,0%; RV positiva = 3,4). Adicionalmente, a CT mostrou baixa taxa de falso-positivo - 7,7% - e RV de 2,3, mas os outros parâmetros bidimensionais falharam em ter boa predição.

Ao analisar a eficácia do cálculo do volume pulmonar pelo US3D em prever a HP por grupos de malformações, observou-se que o grupo mais prevalente foi o das anomalias renais e do trato geniturinário. Nesse grupo a US3D a partir do cálculo do volume pulmonar apresentou sensibilidade de 83,3% e VPP de 100%, e 19 (95%) fetos desse grupo tiveram oligodrômio.

No grupo das displasias ósseas (14 casos), oito casos apresentaram HP letal. O cálculo do volume pulmonar pelo método VOCAL™ mostrou sensibilidade de 87,5%, VPP de 87,5% e RV positiva de 5,2, sendo necessário estudo com casuística maior para confirmar esses dados.

Apesar do pequeno grupo de fetos com HDC, registrou-se VPP do cálculo do volume pulmonar pelo US3D para HP letal de 100%. Nesse grupo verificou-se mortalidade perinatal de 100%. Nenhum dos casos acompanhados foi submetido à cirurgia fetal intraútero (oclusão traqueal), todos foram HDC à esquerda.

Jani *et al.* (2007b), estudando 354 fetos com HDC isolada, constataram que a medida da relação AP-CC observado-esperado tem boa capacidade de predição da sobrevivência neonatal, sendo utilizada para recrutar fetos candidatos a tratamento cirúrgico fetal (BA'ATH; JESUDASON; LOSTY, 2007).

Em metanálise, Ba'ath, Jesudason e Losty (2007) concluíram que o uso da relação AP-CC como fator prognóstico em fetos com HDC na prática clínica necessita de estudos mais robustos e não está baseado em evidências.

Foram acompanhados 21 fetos com HDC isolada, calculando-se os volumes pulmonares fetais com a técnica VOCAL™ com 30 graus de rotação. Ruano *et al.* (2009) os correlacionaram com o seguimento perinatal dos conceptos. A acurácia em prever a mortalidade perinatal do volume pulmonar total observado-esperado foi de 85,7%, o que sugeriu que essa medida parece prever tanto HP quanto hipertensão pulmonar.

No grupo chamado “outras malformações” não foram observados casos de HP letal no pós-natal, não permitindo o cálculo do VPP.

Durante o cálculo do volume pulmonar com o US3D, detectaram-se em nosso estudo algumas limitações. Três casos do grupo das anomalias renais e do trato urinário foram falso-negativos. Em um deles o exame foi tecnicamente difícil, pela obesidade materna, fator geralmente limitante à avaliação ultrassonográfica. No outro caso, o valor absoluto do volume pulmonar posicionou-se muito próximo do percentil 5 da curva de normalidade para a idade gestacional. E no terceiro caso o exame foi realizado com 21 semanas, idade gestacional em que muitas vezes a HP está se instalando, além do valor absoluto do volume pulmonar ter se posicionado muito próximo do percentil 5.

O outro caso de falso-negativo foi um feto com displasia óssea, em que o exame foi realizado com 21 semanas e o seu diagnóstico pós-natal foi displasia tanatofórica.

O único caso de falso-positivo foi de um feto do grupo das displasias ósseas em que o volume pulmonar total estava abaixo do percentil 5, portanto, positivo, e a HP não foi encontrada no exame anatomopatológico pós-natal. Nesse mesmo caso a relação entre o volume pulmonar total e o peso fetal estimado estava normal.

É importante ressaltar que os volumes pulmonares estimados em idades gestacionais mais avançadas parecem prever melhor a HP do que em idades gestacionais mais precoces. Os dois eventos mensurados com 21 semanas se tornaram falso-negativos, sugerindo que a HP pode aparecer com o avançar da gestação.

Têm sido estudados diferentes métodos com o objetivo de prever a HP e a sobrevivência pós-natal, aplicando-se a ultrassonografia 2D, 3D e a RNM. É importante definir a predição do seguimento neonatal e não apenas o diagnóstico da HP, pois há casos de HP não letal.

Poucos autores avaliaram a acurácia da US3D no diagnóstico da HP no pré-natal. Nossos resultados foram semelhantes aos encontrados por Gerards *et al.* (2008) e Vergani *et al.* (2010), quando eles encontraram VPP de 100 e 92%, respectivamente, para a relação volume pulmonar total-peso fetal estimado associado à boa sensibilidade (94 e 92%). Eles

usaram o volume pulmonar total calculado pelo US3D, apesar de terem utilizado o método multiplanar e terem casuística menor que a nossa.

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.

A dopplerfluxometria a partir do índice vascular pulmonar parece melhorar a predição da HP. Estudo realizado por Ruano *et al.* (2006b) utilizando o powerdoppler US3D evidenciou que a mensuração dos índices vasculares tem alta acurácia na predição da mortalidade perinatal e da hipertensão arterial pulmonar em fetos com HDC. Em outra publicação a resistência da artéria pulmonar foi mensurada antes e 10 minutos depois de hiperoxigenação materna, sendo testada em 29 fetos em risco de HP e referindo alta predição para HP (Broth *et al.*, 2002).

A boa concordância entre os volumes pulmonares fetais medidos pela RNM e pela US3D já foi demonstrada (ARAÚJO JÚNIOR *et al.*, 2010b; GERARDS *et al.*, 2007b; JANI *et al.*, 2007d). A grande vantagem do US3D sobre a RNM provavelmente é o custo-benefício; a ressonância é mais cara, necessitando de maquinário moderno. O US3D tem risco de artefatos causados pela movimentação fetal. Outras limitações são aquelas inerentes aos pacientes, como obesidade materna, posição fetal fixa e inadequada e oligoidrâmnio, que podem ser diminuídos com o uso da RNM no cálculo do volume pulmonar fetal. A capacidade de armazenamento de dados ultrassonográficos permitidos pelo US3D a partir da aquisição de blocos de imagem permite que esses dados sejam analisados por examinadores diferentes e em momentos diferentes quantas vezes forem necessárias, sugerindo tendência a que o exame ultrassonográfico se torne menos operador-dependente. Acredita-se que a tecnologia da US3D deva estar presente em centros terciários, melhorando a qualidade de serviços que utilizem a ultrassonografia como método diagnóstico.

Embora este seja um estudo pequeno, nossos resultados mostraram boa predição da HP letal em fetos de risco com a US3D, além de demonstrar superioridade sobre os parâmetros ultrassonográficos em 2D avaliados. Pesquisas maiores são necessárias para confirmar o

potencial do uso da US3D, associado ou não a outras tecnologias que permitam a avaliação vascular pulmonar em prever o seguimento pós-natal desses fetos.

## 7 CONCLUSÕES

- O presente estudo sugere que a ultrassonografia tridimensional tem boa capacidade de predição da HP letal em fetos de risco, apresentando boa acurácia.
- A ultrassonografia tridimensional se mostrou superior à ultrassonografia bidimensional em predizer a HP letal em fetos de risco.
- Na avaliação por grupos de malformações não se observou capacidade preditiva estatisticamente significativa da ultrassonografia tridimensional.

## REFERÊNCIAS

ACHIRON, R. *et al.* Three- and four-dimensional: new methods for evaluating fetal thoracic anomalies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 32, p. 36-43, 2008.

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. **Aech Dis Child**, v. 54, p. 614-618, 1979.

BA`ATH, M.E.; JESUDASON, E.C.; LOSTY, P.D. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 897-906, 2007.

BAHLMANN, F. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: ultrasonic measurement of fetal lungs to predict pulmonary hypoplasia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 14, p. 162-168, 1999.

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

BLOTT, M. *et al.* The ultrasonographic assessment of the fetal thorax and fetal breathing movements in the prediction of pulmonary hypoplasia. **Early Hum Dev**, v. 21, n. 3, p. 143-151, 1990.

BLOTT, M.; GREENOUGH, A.; NICOLAIDES, K.H. Fetal breathing movements in complicated by premature membrane rupture in the second trimester. **Early Hum Dev**, v. 21, n. 1, p. 41-48, 1990.

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.

BROTH, R.E. *et al.* Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 187, p. 940-945, 2002.

CANNIE, M. *et al.* Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 32, p. 633-639, 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.

COACLEY, F.V. *et al.* Radiology: Normal and hypoplastic fetal lung: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR. **Radiology**, v. 216, p. 107-111, 2000.

CRUZ-MARTINEZ, R. *et al.* Learning curve for lung area to head circumference ratio measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 36, p. 32-36, 2010.

D'ALTON, M. *et al.* Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from term. **Am J Obstet Gynecol**, v. 166, p. 658-663, 1992.

D'ARCY, T.J. *et al.* Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. **Br J Obstet Gynecol**, v. 103, p. 1015-1018, 1996.

DONÉ, E. *et al.* Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated diaphragmatic hernia. **Prenatal diagnosis**, v. 28, p. 581-591, 2008.

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. **Prenatal diagnosis**, 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.* Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements- a prospective study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 151, p. 333-337, 1985.

HARDING, R.; HOOPER, S.B. Lung growth and maturation. *Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice 2009 Elsevier Second Edition*; 11: 133-146

HEDRICK, M.H. *et al.* Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia *in utero*. **J Pediatr Surg**, v. 29, p. 612-617, 1994.

HEILING, K. *et al.* Reliability of prenatal sonographic lung biometry in the diagnosis of pulmonary hypoplasia. **Prenatal Diagnosis**, v. 21, p. 649-657, 2001.

JANI, J. *et al.* Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 27, p. 545-550, 2006.

JANI, J. *et al.* Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 72-76, 2007a.

JANI, J. *et al.* Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 67-71, 2007b.

JANI, J. *et al.* Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, p. 850-854, 2007c.

JANI, J. *et al.* Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 31, p. 37-40, 2007d.

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.

KILLBRIDE, H.W.; YEAST, J.; THIBEAULT, D.W. Defining limits of survival: Lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 175, p. 675-681, 1996.

LAUDY, J.A. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. **Prenatal diagnosis**, v. 23, p. 634-639, 2003.

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

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

LAURIA, R.M.; GONIK, B.; ROMERO, R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. **Obstet Gynecol**, v. 86, p. 466-475, 1995.

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

MERZ, E. *et al.* Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. **Prenatal Diagnosis**, v. 19, p. 614-619, 1999.

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.

MOORE, T.R.; CAYLE, J.E. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 162, p. 1168-1173, 1990.

MORENO-ALVAREZ, O. *et al.* Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 31, p. 164-170, 2008.

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, p. 277-280, 1988.

NIMROD, C. *et al.* The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. **Am J Obstet Gynecol**, v. 148, p. 540-543, 1984.

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.

PHELAN, J.P. *et al.* Amniotic fluid volume assessment using the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. **J Reprod Med**, v. 2, p. 540-542, 1987.

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.

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.

ROBERTS, A.B.; MITCHELL, J.M. Direct ultra-sonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 160, p. 1560-66, 1990.

ROBERTS, A.B.; MITCHELL, J.M. Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in preterm rupture of membranes. **Early Hum Dev**, v. 41, p. 27-376, 1995.

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.

RUANO, R. *et al.* Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 35, p. 1031-1041, 2009.

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

SHERER, D.M.; DAVIS, J.M.; WOODS, J.R. Pulmonary hypoplasia: a review. **Obstet Gynecol Sur**, v. 45, p. 792-803, 1990.

SONGSTER, G.S.; GRAY, D.L.; CRANE, J.P. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasonic fetal chest circumference. **Obstet Gynecol**, v. 73, p. 261-266, 1989.

VERGANI, P. *et al.* Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, p. 1359-1364, 1994.

VERGANI, P. *et al.* Two- or three-dimensional ultrasonography: which is the best predictor of pulmonary hypoplasia? **Prenatal diagnosis**, 2010. DOI: 10.1002/PD.2564.

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.

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, 1981.

WINN, H.N. *et al.* Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of membranes – A critical analysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 182, p. 1638-1644, 2000.

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.

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.

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.

## 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**

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar desta pesquisa:

**PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR PERINATAL LETAL PELA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL, EM FETOS DE RISCO**

O motivo que nos leva a estudar o papel deste novo exame, a ultrassonografia tridimensional, na predição da hipoplasia pulmonar letal, é a importância de tal diagnóstico na assistência perinatal.

O procedimento a ser realizado na ultrassonografia tridimensional é a obtenção de imagem do tórax fetal durante um ultrassom obstétrico. Este exame será realizado na Clínica Dopsom sem quaisquer ônus para você, e não será disponibilizada alguma compensação financeira adicional. Este exame é isento de risco e não provoca nenhum desconforto para você ou para o seu bebê, e não existe contra-indicações para a sua realização.

Você será acompanhada até a sua alta hospitalar e o seu bebê até a alta hospitalar dele. Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Você tem o direito da confidencialidade, sendo que as informações obtidas serão analisadas, sem a sua identificação.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. O Dr. Guilherme de Castro Rezende, executante do estudo, e a professora-orientadora Alamanda Kfoury Pereira certificaram-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelos executantes da pesquisa. Em caso de dúvidas, poderei chamar o Dr. Guilherme de Castro Rezende no seguinte endereço Rua Almirante Alexandrino 345, Ap. 403, Gutierrez, Belo Horizonte, telefones 33351353 ou 99531072,

e-mail : [rezendegc@hotmail.com](mailto:rezendegc@hotmail.com). Declaro que concordo em participar deste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

----- Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura do Participante

----- Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

----- Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura da Testemunha

## APÊNDICE C - QUADRO 1

Quadro 1 - Descrição dos casos dos fetos de risco para hipoplasia pulmonar

Caso	Grupo	IG ecografia (semanas)	Volume 3D (VOCAL™)	Hipoplasia pulmonar	Mortalidade perinatal
1	ATU	26	Alterado	Sim	Neomorto
2	ATU	28	Alterado	Sim	Neomorto
3	ATU	32	Alterado	Sim	Neomorto
4	ATU	25	Alterado	sim	Neomorto
5	ATU	28	Normal	Não	Vivo
6	ATU	22	Alterado	Sim	Neomorto
7	ATU	22	Alterado	Sim	Natimorto
8	ATU	31	Alterado	Sim	Neomorto
9	ATU	30	Alterado	Sim	Neomorto
10	ATU	30	Alterado	Sim	Neomorto
11	ATU	30	Alterado	Sim	Neomorto
12	ATU	28	Alterado	Sim	Neomorto
13	ATU	28	Normal	Sim	Neomorto
14	ATU	25	Alterado	Sim	Neomorto
15	ATU	31	Normal	Não	Vivo
16	ATU	24	Alterado	Sim	Neomorto
17	ATU	29	Normal	Sim	Neomorto
18	ATU	21	Normal	Sim	Neomorto
19	ATU	30	Alterado	Sim	Neomorto
20	ATU	25	Alterado	Sim	Neomorto
21	DO	32	Alterado	Sim	Neomorto
22	DO	31	Normal	Não	Vivo
23	DO	31	Alterado	Sim	Neomorto
24	DO	21	Normal	Sim	Neomorto
25	DO	30	Normal	Não	Vivo
26	DO	27	Normal	Não	Vivo
27	DO	25	Alterado	Sim	Neomorto
28	DO	23	Alterado	Sim	Neomorto
29	DO	25	Normal	Não	Vivo
30	DO	29	Normal	Não	Vivo
31	DO	26	Alterado	Sim	Neomorto
32	DO	28	Alterado	Sim	Neomorto
33	DO	28	Alterado	Não	Natimorto
34	DO	27	Alterado	Sim	Natimorto
35	HD	29	Alterado	Sim	Neomorto
36	HD	30	Alterado	Sim	Neomorto
37	HD	28	Alterado	Sim	Neomorto
38	HD	31	Alterado	Sim	Neomorto
39	HD	31	Alterado	Sim	Neomorto
40	HD	32	Alterado	Sim	Neomorto
41	HD	31	Alterado	Sim	Neomorto
42	HD	30	Alterado	Sim	Neomorto
43	MACP	25	Normal	Não	Vivo
44	MACP	29	Normal	Não	Vivo
45	MACP	27	Normal	Não	Vivo
46	MACP	26	Normal	Não	Vivo
47	RPPM	30	Normal	Não	Vivo

IG: idade gestacional; 3D: tridimensional; ATU: anomalia do trato urinário; DO: displasia óssea; HD: hérnia diafragmática; MACP: maformação adenomatoide cística pulmonar; RPPM: rotura prematura pré-termo de membranas.

**ANEXO A – Parecer ético****Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG**

Processo No. 0562.0.203.000-08

**Título:** Predição da hipoplasia pulmonar neonatal através da avaliação ultra-sonográfica tridimensional do pulmão fetal.

**Área do conhecimento:** Ciências da Saúde/Medicina

**Pesquisador Responsável:** Alamanda Kfoury Pereira (orientadora)

Guilherme de Castro Rezende (doutorando)

**Instituição responsável pelo projeto:** UFMG/Faculdade de Medicina

**Datas:** Data de entrega no COEP: 06/11/2008

Data prevista para início do projeto: após aprovação do COEP

Data prevista para término do projeto: Março de 2010

**Documentos:** O projeto foi aprovado pelo Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetria *ad referendum* da câmara do departamento e pelo Diretor da Faculdade de Medicina/UFMG. São apresentados: parecer consubstanciado do estudo solicitado pelo Colegiado do Curso de Pós-graduação em Saúde da Mulher, declaração de registro na DEPE/HC/UFMG, folha de rosto datada e assinada, protocolo de pesquisa contendo informações dos pesquisadores, bibliografia, declaração que não há ônus, além da infra-estrutura já existente, TCLE, *Curriculum vitae* dos pesquisadores disponível na plataforma Lattes, termo de compromisso assinado pelos pesquisadores responsáveis. Declaram que os dados serão utilizados exclusivamente nessa pesquisa e que os resultados serão divulgados. São apresentados autorização da Dopsom para realização dos exames de ultrassonografia 3D e parecer favorável da Unidade Funcional Ginecologia, Obstetria e Neonatologia do HC/UFMG.

**Sumário do Projeto:** A hipoplasia pulmonar (HP) é uma condição clínica que acomete o neonato e se caracteriza pela disfunção da estrutura e função do parênquima pulmonar. Possui múltiplos fatores etiológicos e gravidade variável, estando associada a elevada mortalidade e morbidade perinatal. O seu reconhecimento no período pré-natal é importante definição do prognóstico perinatal, garantindo-se ao feto portador da HP não letal condições para referenciamento e suporte em seu nascimento. Dentre os métodos utilizados para o diagnóstico a medida da circunferência torácica através do ultra-som bidimensional tem sido a mais utilizada, mas não apresenta capacidade suficiente para identificar todos os casos de HP. O projeto propõe investigar a capacidade preditiva da ultrasonografia tridimensional no diagnóstico pré-natal da HP, em fetos com risco da doença.

**Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, que pretende avaliar 80 gestantes consideradas de risco para hipoplasia pulmonar entre 22 e 30 semanas completas. Todas as gestantes serão selecionadas do Centro de Medicina Fetal do HC da UFMG.

**Critérios de inclusão/exclusão:** **Inclusão:** Gestação única com feto vivo; idade gestacional entre 22 e 30 semanas. **Exclusão:** presença de patologia materna associada com imunodeficiências, presença de complicações obstétricas no momento da admissão.

**Análise de riscos e benefícios:** Segundo os pesquisadores, não há riscos para os sujeitos da pesquisa, uma vez que o método testado é inócua para a saúde materno-infantil. Os benefícios são para as futuras pacientes que poderão ter um método mais acurado para a HP.

**Voto:** Salvo melhor juízo, sou pela aprovação do projeto.

Belo Horizonte, 10 de março de 2009



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **GUILHERME DE CASTRO REZENDE** nº de registro 2008670435. No dia **vinte e cinco do mês de novembro de 2011**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de Tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR PERINATAL LETAL PELA ULTRASSONOGRÁFIA TRIDIMENSIONAL EM FETOS DE RISCO”**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof <sup>a</sup> . Alamanda Kfoury Pereira/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Mário Dias Corrêa Júnior	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Henrique Vitor Leite	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Edward Araújo Júnior	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Gui Tarcisio Mazzoni Júnior	Instituição: FHEMIG	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado aprovado.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de novembro de 2011.

Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira Alamanda Kfoury Pereira  
 Prof. Mário Dias Corrêa Júnior Mário Dias Corrêa Júnior  
 Prof. Henrique Vitor Leite Henrique Vitor Leite  
 Prof. Edward Araújo Júnior Edward Araújo Júnior  
 Prof. Gui Tarcisio Mazzoni Júnior Gui Tarcisio Mazzoni Júnior  
 Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral  
Coordenador do Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Mulher  
Faculdade de Medicina - UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.



**FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

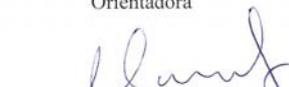
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640  
[cpq@medicina.ufmg.br](mailto:cpq@medicina.ufmg.br)



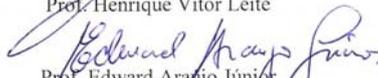
**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Alamanda Kfoury Pereira, Mário Djas Corrêa Júnior, Henrique Vitor Leite, Edward Araújo Júnior e Gui Tarcisio Mazzoni Júnior, aprovou a defesa da Tese intitulada **“PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR PERINATAL LETAL PELA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL EM FETOS DE RISCO”**, apresentada pelo doutorando **GUILHERME DE CASTRO REZENDE**, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 25 de novembro de 2011.

  
Prof.<sup>a</sup> Alamanda Kfoury Pereira  
Orientadora

  
Prof. Mário Dias Corrêa Júnior

Prof. Henrique Vitor Leite

  
Prof. Edward Araújo Júnior

  
Prof. Gui Tarcisio Mazzoni Júnior