

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Tese de Doutorado

**ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE AO EXAME
DOPPLERFLUXOMÉTRICO DAS ARTÉRIAS PULMONARES
FETAIS NA PREDIÇÃO DA HIPOPLASIA PULMONAR**

Aluno: Alim Alves Demian

**Belo Horizonte
Minas Gerais
2002**

Alim Alves Demian

**ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE AO EXAME
DOPPLERFLUXOMÉTRICO DAS ARTÉRIAS PULMONARES
FETAIS NA PREDIÇÃO DE HIPOPLASIA PULMONAR**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ginecologia e
Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de
Doutor

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral

Aluno: Alim Alves Demian

**Belo Horizonte
Minas Gerais
2002**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Professora Ana Lucia Almeida Gazzola

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-Reitora: Professora Maria Sueli de Oliveira Pires

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Professor Geraldo Antônio Brasileiro

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Chefe: Professor João Gilberto de Castro e Silva

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Colegiado: Professor Antônio Carlos Vieira Cabral (Coordenador)

Professor Cezar Alencar de Lima Rezende

Professor Mário Jorge Viegas e Castro

Professor Selmo Gebber

Dr. Alim Alves Demian (representante discente)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Diretor Geral: Professor Ricardo Castanheira Pimenta Figueiredo

UNIDADE FUNCIONAL GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E NEONATOLOGIA.

Gerente: Professor Henrique Vitor Leite

CENTRO DE MEDICINA FETAL DO HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFMG

Coordenador: Professor Antônio Carlos Vieira Cabral

Para você...

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral um agradecimento triplo. Primeiro como coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia pela oportunidade de frequentar um dos melhores cursos do Brasil; O segundo pelos conhecimentos e paciência na arte de ensinar e orientar um pesquisador em formação e terceiro pela amizade, carinho e consideração que sempre me dedicou.

Ao Professor João Gilberto, Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pelo grande apoio.

Ao Professor Dr. Henrique Vitor Leite, a amizade sem briga nunca é verdadeiramente sincera.

As Professoras Alamanda Kfoury Pereira, Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar e Miriam Celani pelo carinho e estímulo.

Aos Professores Cezar Alencar de Lima Rezende e Mario Jorge Viegas pela amizade e apoio.

Aos meus amigos Marcos Roberto Taveira, Ana Paula Brum Miranda Lopes, Isabela Apocalypse, simples palavras não traduzem nossa amizade.

Para Dona Vera, Emília Márcia e Edith, perdoe-me pela ausência... E obrigado pelo apoio sempre.

A Dra. Flávia Mara Ulhôa por agüentar meu mau humor.

Ao Serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

À Dra. Rosilene Alves, minha Chefe no Instituto da Saúde da Mulher Juiz de Fora – MG, e aos colegas de serviço pela compreensão e ajuda nas substituições de última hora.

Aos Drs. André Luiz Barbosa Roquette e Carlos Nunes Senra pela amizade.

Aos meus amigos Ricardão e PC (eternos patinhos no xadrez) pelo apoio e amizade construída em bases sólidas e que vai durar sempre.

Aos Drs. Alexandre e Juliana Barra, pela amizade e incentivo

Aos Doutores Guilherme Resende, Renato Janone e Raquel Waleska por manterem organizados os arquivos do CEMEFE.

Aos Plantonistas e Residentes da Maternidade Otto Cirne pela assistência sempre carinhosa às nossas pacientes.

Ao Dr. Paulo Gomes pela ajuda inestimável.

Resumo

Introdução: A hipoplasia pulmonar (HP), ainda hoje é uma das principais causas de morbiletalidade perinatal; diversas causas estão envolvidas em sua gênese, desde o oligohidrânio por ruptura precoce de membranas até malformações congênitas tanto do próprio aparelho respiratório como de outros sistemas que influenciam no crescimento e amadurecimento dos pulmões. Sua predição pelos diversos métodos apresentam resultados conflitantes e a avaliação dopplerfluxométrica das artérias pulmonares fetais se apresentada como um método de rastreio promissor nesta avaliação. **Objetivos:** Avaliar a capacidade do índice de pulsatilidade no exame dopplerfluxométrico das artérias pulmonares fetais em predizer o quadro de hipoplasia pulmonar em conceptos com fatores de risco para desenvolver a doença. **Pacientes e métodos:** Foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal (CEMFE) HC/UFG 61 pacientes com risco de seus fetos apresentarem HP, no período de junho de 2000 a abril de 2002, destas 55 pacientes foram incluídas no estudo, a idade gestacional variou entre 23 e 39 semanas, confirmadas pela data da última menstruação e ultrassonografia abaixo da 20ª semana. O estudo dopplerfluxométrico das artérias pulmonares foi feito pelo mesmo observador e seus resultados foram alocados na curva proposta por Yoshimura em 1999, sendo considerado com risco de desenvolvimento da doença quando os valores do índice de pulsatilidade de ambas artérias pulmonares estivessem abaixo de -2SD da curva. Foi utilizado o teste de associação Teste do Qui-quadrado em tabelas 2 x 2 nos diversos grupos e na avaliação geral. Quando necessário utilizamos o teste de Fisher. **Resultados:** Dos 55 fetos avaliados 45 apresentaram exame dopplerfluxométricos alterados; destes 36 nasceram com hipoplasia pulmonar. Quando estudados em conjunto as diversas causas de HP apresentaram significância estatística ($p < 0,00001$). Os grupos de risco foram estratificados (doenças renais fetais, doenças do aparelho ósteo-articular, doenças pulmonares, hérnias diafragmáticas, hidropsia não imunitária) e houve alta sensibilidade do método, entretanto sem significância estatística. **Conclusão** O exame dopplerfluxométrico das artérias pulmonares apresenta possibilidade de detecção do quadro de hipoplasia pulmonar com razoável valor estatístico, tem poder de predição da hipoplasia pulmonar

Palavras chaves: Hipoplasia pulmonar, Dopplerfluxometria, artérias pulmonares.

Abstract

Introduction: Pulmonary hypoplasia (PH) is one of the main causes of perinatal morbidity-letality; several causes are involved in their genesis from the premature rupture of membranes oligohydramnios by until birth congenital membranes both own respiratory and other systems that influence in the growth and maturing of the lungs. Your prediction by various methods present conflicting results and assessing fetal pulmonary arteries wave forms study if presented as a promising this tracking method. **Objectives:** to assess the capacity of the pulsatility index in examination fetal flow lung arteries in predicting the pulmonary hypoplasia in concepts with risk factors for developing the disease. **Patients and methods:** were tracked in Fetal Medicine Center (CEMFE) HC/UFGM, 61 patients with risk their foetuses make PH, in June 2000 to April 2002, of 55 patients were included in the study, the gestational age varied between 23 and 39 weeks, confirmed by the date of the last menstruation and medical ultrasonography below the 20th week. The pulmonary arteries wave forms study was done by the same observer and its results were allocated on the curve proposal by Yoshimura in 1999, being concerned with the development of disease risk when the pulsatility index values of both were pulmonary arteries below-2SD curve area. The Association test Chi square test on 2 x 2 tables in various groups and the general assessment. When necessary we use Fisher testing. **Results:** of 55 foetuses evaluated 45 have changed; examination of these 36 born with pulmonary hypoplasia. When studied together the various causes of HP submitted statistical significance ($p < 0,00001$). The risk groups (renal fetal disease, bone diseases, lung diseases, diaphragmatic hernia, hydrops not immune) and high sensitivity of the method, however without statistical significance. **Conclusions:** examination doppler ultrasound lung arteries presents the possibility of detecting lung hypoplasia frame with reasonable statistical value has the power of prediction pulmonary

Keywords: pulmonary hypoplasia, Doppler ultrasound, pulmonary arteries.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	Circunferência abdominal
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
cm	Centímetro
CT	Circunferência torácica
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
E	Especificidade
HDC	Hérnia diafragmática congênita
HNI	Hidropsia não imunitária
HP	Hipoplasia Pulmonar
Hz	Hertz
H ₂ O	Fórmula molecular da água
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
m	Minuto
mm	Milímetros
MCAP	Malformação cística adenomatosa do pulmão
ml	Mililitro
MHz	Megahertz
MR	Movimentos respiratórios
RN	Recém-nascido
RNM	Ressonância nuclear magnética
RPM	Ruptura prematura de membranas
S	Sensibilidade
SAR	Síndrome de angústia respiratória
Se	Semana
SP-A	Apoproteína A do surfactante pulmonar
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VUP	Válvula de uretra posterior

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos fetos incluídos no estudo conforme fatores predisponentes para desenvolver hipoplasia pulmonar.....	51
Tabela 2	Distribuição dos diversos grupos estudados no momento do exame de dopplerfluxometria e momento do parto.....	53
Quadro 1	Caracterização das alterações morfológicas nos fetos incluídos no estudo.	55
Tabela 3	Distribuição dos fetos segundo diagnósticos pós-natal.	67.
Tabela 4	Tempo médio gasto para a realização do exame de dopplerfluxometria das artérias pulmonares, segundo os diferentes grupos de fatores predisponentes.	68.
Tabela 6	Correlação entre índice de pulsatilidade alterado e normal e hipoplasia pulmonar.....	72.
Tabela 7	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam doença renal	73
Tabela 8	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar no grupo de fetos portadores de doenças ósteo-musculares.....	73
Tabela 9	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam doenças pulmonares.	74
Tabela 10	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam hérnia diafragmática congênita.....	75
Tabela 11	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam hidropisia não imunitária	75
Tabela 12	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam oligohidrânio	76
Tabela 13	Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam causas diversas.	77

LISTA DE FOTOS E SONOGRAMAS

Sonograma 1	Onda de fluxo típica da artéria pulmonar	57
Sonograma 2	Divisão do troco pulmonar em artérias pulmonar direita e esquerda.	58
Foto 1	Radiografia em PA e perfil de recém-nascido com diagnóstico de hipoplasia pulmonar.....	61.
Foto 2	Visualização da caixa torácica com os pulmões de volume reduzido, sendo identificada a abertura do diafragma	62
Foto 3	Microscopia do pulmão fetal com hipoplasia pulmonar onde se pode observar a ausência de desenvolvimento alveolar e espessamento vascular.	63.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição das pacientes conforme a idade no momento do exame....	50
Gráfico 2	Distribuição das pacientes em relação à idade no momento do exame..	50
Gráfico 3	Distribuição do IP das artérias pulmonares direita e esquerda.	59.
Gráfico 4	Número de fetos com índice de pulsatilidade alterados e normal	69
Gráfico 5	Distribuição da evolução dos fetos com hipoplasia pulmonar.	70.
Gráfico 6	Distribuição das artérias pulmonares fetais quanto ao índice de pulsatilidade encontrado.....	71.

Sumário

1 – Introdução	14
2 – Literatura	18
2.1 Embriologia do Sistema Respiratório	19
2.1.1 Desenvolvimento da Laringe e Traqueia	19
2.1.2 – Desenvolvimento de Brônquios	21
2.1.3 – Desenvolvimento dos Pulmões	23
2.1.3.1 – Período Embriogênico	23
2.1.3.2 – Período Pseudoglandular	23
2.1.3.3 – Período Canalicular	24
2.1.3.4 – Período de Saco Terminal	24
2.1.3.5 – Período Alveolar	25
2.2 – Hipoplasia pulmonar	27
2.2.1 – Conceito e Incidência	27
2.2.2 – Etiologia	28
2.2.3 – Métodos diagnósticos de hipoplasia pulmonar	28
2.2.3.1 – Diagnóstico antenatal da hipoplasia pulmonar	29
2.2.3.1.1 – Índices biométricos	29
2.2.3.1.2 – Avaliação ultrassonografia tridimensional	32
2.2.3.1.3 – Oligohidrânio	33
2.2.3.1.4 – Avaliação do movimento respiratório fetal	35

2.3.3.2 – Diagnóstico pós-natal	38
2.3.3.2.1 – Diagnostico clínico	38
2.3.3.2.2 – Diagnóstico anátomo-patológico	38
2.2.3.4 – Doppler das artérias pulmonares fetais	40
3 – Objetivos	47
4 – Pacientes e Métodos	49
4.1 Pacientes	50
4.2 Métodos	54
4.2.1 Avaliação morfológica fetal	54
4.2.2 Dopplerfluxometria das artérias pulmonares	56
4.2.3 Diagnóstico de hipoplasia pulmonar	60
4.2.3.1 – Diagnóstico clínico	60
4.2.3.2 – Diagnóstico anátomo-patológico	62
4.3 Métodos estatísticos	64
4.3.1 Tipo de estudo	64
4.3.2 Avaliação estatística	64
5 – Resultados	65
6 – Comentários	78
7 – Conclusão	90
8 – Revisão bibliográfica	92

1 – Introdução

*“Não acreditas que se disse muito acertadamente que não devem ser consideradas todas as opiniões dos homens,
mas algumas apenas, e não de todos os homens, mas apenas de alguns.”*

Platão (428/427 - 347 AC)

A avaliação da gestante e do seu concepto apresenta-se um grande desafio na prática obstétrica. No início do século XIX a alta mortalidade materna transformava a mãe na maior preocupação dos médicos. Com a melhoria das condições de vida, do saneamento básico, de novas drogas e técnicas este quadro vem se modificando, porém, surge a necessidade de uma constante busca na redução da morbidade e mortalidade fetal.

Estudos animais foram realizados e seus resultados são o marco inicial das informações sobre o feto e suas respostas adaptativas. Na metade do último século com o advento da ultrasonografia passamos a ter uma observação direta, e com menores riscos, e iniciando a exploração do ambiente intra-uterino e começando a compreender melhor o desenvolvimento fetal. Várias foram as técnicas de avaliação desenvolvidas, cardiotocografia, ultra-sonografia, dopplerfluxometria e também formas invasivas de estudo como a amniocentese e a cordocentese. Nas últimas décadas temos encontrado na dopplerfluxometria um exame que possibilita em vários aspectos, a compreensão da complexa resposta adaptativa fetal, que possibilita sua sobrevivência em um meio adverso.

Assim no Século XXI aprendemos a ver o feto como paciente, com respostas próprias e diversas das de sua mãe, compreendemos que ele pode adoecer e necessitar de tratamento ainda dentro do útero ou então ao nascer necessitar de uma equipe multidisciplinar para atendê-lo.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC/UFMG) foi criado em 1989 pelo Professor Antônio Carlos Vieira Cabral que mostrou coragem e sensibilidade para naquele momento ver o feto de maneira diferente e própria, não como objeto de puro estudo e sim como um paciente que não sabe reclamar de suas mazelas e, entretanto, pede ajuda de forma singular.

O CEMEFÉ tem se aprimorado no estudo da fisiologia, na propedêutica e na terapêutica fetal, tendo como objetivo primeiro à saúde fetal. Em 1997 quando tive o primeiro contato com o Professor Cabral, quando buscava o retorno para o meio acadêmico, de onde havia me afastado para clinicar, a única promessa feita por ele é que iria trabalhar muito. E realmente isto ocorreu, entretanto, no transcorrer do Mestrado, que fiz sob sua orientação, ganhei muito mais. Ganhei novos amigos e novos horizontes.

Identifiquei-me com o exame de dopplerfluxometria e com as informações da fisiologia e das respostas adaptativas fetais. Com o convite para realizar o Doutorado começamos a avaliar a possibilidade de usar a metodologia como exame de predição, seguindo a linha de pesquisa já implantada no serviço.

A utilização do Efeito Doppler nos vasos arteriais centrais fetais (artéria cerebral média e aorta descendente) e no compartimento venoso (ducto venoso, veia cava inferior) está amplamente estudados na literatura, e também em diversos trabalhos do CEMEFÉ (Taveira, 2000; Lopes, 2000).

Iniciam-se os estudos dos demais vasos fetais com o objetivo de se avaliar a resposta do conceito frente a diversas doenças como o crescimento intra-uterino restrito e a hipoplasia pulmonar em fetos com fatores predisponentes para desenvolver a doença (Laudy et al., 1996; Laudy & Wladimiroff 2000).

Acreditamos no potencial da avaliação dopplerfluxométrica das artérias pulmonares fetais e na sua capacidade preditiva nestes casos, visto que os exames de avaliação morfométrica apresentam diversas falhas. Acreditamos que este estudo possa ser mais um que busca juntar a compreensão da fisiologia fetal com as resposta adaptativa através do Doppler.

2 – Literatura

2.0 – LITERATURA

2.1 – Embriologia do sistema respiratório humano

2.1.1 – Desenvolvimento da laringe e da traquéia

O primórdio do sistema respiratório inferior – composto pela laringe, traquéia, brônquios e pulmões – forma-se durante a quarta semana de vida intra-uterina (cerca de 26/27 dias de concepção). Sua primeira indicação é o sulco longitudinal mediano, denominado sulco laringotraqueal, localizado no assoalho da faringe primitiva, na extremidade caudal da parede ventral em relação ao quarto par de bolsas faríngeas.

À medida que o embrião se desenvolve, o sulco se aprofunda sob a forma de uma invaginação mediana, para constituir o divertículo laringotraqueal. Este brotamento cresce caudalmente no mesênquima esplâncnico e sua extremidade distal se dilata para formar o broto pulmonar.

A endoderme do divertículo laringotraqueal dá origem ao epitélio da laringe; traquéia e suas células glandulares secretoras; ao epitélio dos brônquios e bronquíolos e ao epitélio de revestimento pulmonar. O tecido conjuntivo, a cartilagem e a musculatura lisa destas estruturas se originam do mesênquima esplâncnico circunjacente ao divertículo laringotraqueal. Este é separado do intestino anterior por duas pregas esofagotraqueais longitudinais que crescem e ao se fundirem formam uma estrutura conhecida como septo esofagotraqueal que divide o

intestino anterior em uma porção ventral denominada tubo laringotraqueal (primórdio da laringe, traquéia, brônquios e pulmões) e outra dorsal, que originará o esôfago.

O orifício de comunicação do tubo laringotraqueal com a faringe primitiva torna-se a entrada da laringe ou ádito da laringe. As cartilagens da laringe derivam do quarto e sexto pares de arcos branquiais. O mesênquima situado em torno do tubo laringotraqueal prolifera e forma um par de saliências aritenóides. Estas crescem rostralmente em direção à língua e transformam a abertura da laringe anteriormente de formato oval em uma fenda em forma de T. O epitélio da laringe primitiva prolifera-se rapidamente e oclui temporariamente a sua luz. Na décima semana o excesso de células se degenera e a luz da laringe é restabelecida. Ao mesmo tempo formam-se dois recessos laterais - os ventrículos da laringe - que são delimitados por pregas e posteriormente originam as cordas vocais verdadeiras e falsas.

A epiglote, que serve de válvula acima da entrada da laringe, que se desenvolve da parte caudal da eminência hipobranquial, é uma proeminência mediana produzida pela proliferação mesenquimal nas extremidades ventrais dos terceiro e quarto pares de arcos branquiais. Os músculos da laringe desenvolvem-se de mioblastos derivados do quarto e sexto pares de arcos branquiais e são inervados por ramos laríngeos dos nervos vagos que suprem estes arcos.

2.1.2 – Desenvolvimento de Brônquios

O broto pulmonar localizado na extremidade caudal do tubo laringotraqueal desenvolve-se rapidamente a partir da quarta semana (cerca de 22 dias até a oitava semana) e divide-se em dois brotos brônquicos protuberantes que crescem lateralmente nos canais pericardioperitoniais e junto com o mesênquima esplâncnico que os envolve diferenciam-se nos brônquios e suas ramificações.

No início da quinta semana cada broto brônquico cresce para formar o primórdio de um brônquio primário ou principal. Ocorre, então, um aumento de tamanho direcionado posterior e caudalmente, fazendo com que os brotos cavalguem o esôfago dividindo-se 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 para o lobo médio e outro inferior para o lobo inferior. E do lado esquerdo os dois brônquios secundários suprem os lobos superior e inferior do pulmão. Esta divisão é conhecida como morfogênese por dicotomização assimétrica.

Na sétima semana de vida existem dez brônquios terciários no pulmão direito, e de sete até nove no pulmão esquerdo. Cada brônquio terciário junto com o mesênquima forma uma unidade broncopulmonar. Ao final da oitava semana embriológica toda a via aérea de transporte está formada e na 24^a semana de vida intra-uterina existem cerca de 17 gerações de bronquíolos, sendo que as últimas recebem a denominação de bronquíolos respiratórios. Após

o nascimento outras seis ou sete divisões ocorrem, o que contribui para o crescimento caudal dos pulmões na vida pós-natal (Lauria & Gonik & Romero, 1995).

Durante o desenvolvimento dos brônquios formam-se placas cartilaginosas a partir do mesênquima esplâncnico circundante. A musculatura lisa, o tecido conjuntivo brônquico e a rede capilar pulmonar também são derivados do mesênquima.

Na décima semana de vida intra-uterina a cartilagem está presente nos brônquios intrapulmonares e por volta da 12^a semana atinge os brônquios segmentares. Nesta época os cílios aparecem nos brônquios intrapulmonares e na 14^a semana nos brônquios segmentares. Ao nascer toda a árvore brônquica se encontra revestida de epitélio ciliado.

As glândulas mucosas surgem por volta da 13^a semana e uma semana depois já estão produzindo muco, estando presente por volta da 28^a semana em quase toda via aérea.

2.1.3 – Desenvolvimento dos Pulmões

O desenvolvimento pulmonar ocorre em cinco etapas:

- Período Embriogênico
- Período Pseudoglandular
- Período Canalicular
- Período de Saco Terminal
- Período Alveolar

2.1.3.1 – Período Embriogênico – de 22 dias a 8ª semana

Inicia-se com a projeção primordial dos pulmões a partir da face ventral do intestino primitivo, por volta do 22º dia de evolução, e no 26º já existe divisão entre pulmão direito e esquerdo. E segue-se então a divisão bronquiolar como descrito anteriormente.

2.1.3.2 – Período Pseudoglandular – da 5ª a 17ª semana

Neste período o pulmão em desenvolvimento guarda certa semelhança com uma glândula endócrina, e os brônquios são recobertos por células cubóides. Por volta da 17ª semana os principais componentes do pulmão já estão formados (elementos tubulares que apresentam epitélio cilíndrico simples nos terminais da arborização bronquiolar) exceto aqueles para trocas gasosas, pois ainda é inexistente a vascularização para esse fim.

2.1.3.3 – Período Canalicular – da 16^a a 25^a semana

Sobrepe-se ao período pseudoglandular, pois os segmentos cefálicos dos pulmões apresentam maturação mais precoce que suas contrapartes caudais. Durante a fase canalicular aumenta-se a luz dos brônquios e bronquíolos terminais, e estes estão revestidos de tecido cúbico simples, além disto, o tecido circundante mesenquimal apresenta-se altamente vascularizado. No final do período cada bronquíolo terminal origina dois ou mais bronquíolos respiratórios e cada um destes se divide, novamente, em três até seis ductos alveolares. Estes apresentam células que se adelgamam e os capilares sanguíneos fazem projeções para o interior do futuro saco alveolar terminal. Neste período a respiração é possível, isto porque alguns sacos terminais já se desenvolveram nas extremidades dos bronquíolos respiratórios. Entre a 22^a e a 24^a semana ocorre marcante diferenciação no tipo histológico dos sacos terminais, dando origem a *células alveolares ou pneumócitos tipo I*.

2.1.3.4 – Período de Saco Terminal – da 24^a a 40^a semana

Neste período muitos sacos terminais se amadurecem e seu epitélio adelgaça-se bastante. O principal revestimento é feito por pneumócitos tipo I, que ao final da gestação recobrem 90% da área de troca de gases e são por ela responsáveis. A rede capilar prolifera-se continuamente no mesênquima em volta dos alvéolos que se formam, e concomitantemente, a rede linfática também se forma.

Entre as células epiteliais escamosas estão dispersas células arredondadas, denominadas *células epiteliais secretoras ou pneumócitos tipo II*, que são células responsáveis pela produção de surfactante pulmonar, uma mistura complexa de fosfolipídios que se espalha sob a forma de um filme monomolecular sobre as paredes dos sacos terminais.

Atualmente é reconhecido que a maturação do pneumócito tipo II e a produção de surfactante varia, amplamente, em fetos de diferentes idades gestacionais.

2.1.3.5 – Período Alveolar – do nascimento até o 8o ano

Existe grande controvérsia para a definição do início real do período alveolar. Alguns autores como Hislop et al., (1986) acham que é precoce, em torno da 29^a semana de gestação e outros – como Davies et al., (1970) e Moore (1988) – que se inicia ao termo.

Em estudo realizado em neomortos por causas não respiratórias, que apresentavam idade mínima de 32 semanas mostraram que já exibiam alvéolos, e estes estavam presentes em todos fetos com idade acima de 36 semanas, sendo este o consenso para o início do período alveolar, que se estende até aos oito anos de vida, com o maior incremento do número de alvéolos nos dois primeiros anos de vida (Langston et al. 1984).

O revestimento epitelial dos sacos terminais se atenua até tornar-se uma camada epitelial escamosa extremamente fina. Ao final do terceiro trimestre de gestação, os pulmões já se encontram aptos para promover as trocas gasosas necessárias à vida extra-uterina. Cada

bronquíolo respiratório termina em um agrupamento de sacos terminais separados uns dos outros por tecido conjuntivo frouxo, que serão os futuros ductos alveolares. Não haverá formação de alvéolos maduros característicos até algum tempo depois do nascimento.

2.2 – Hipoplasia pulmonar

2.2.1 – Conceito e Incidência

Hipoplasia Pulmonar (HP), seja uni ou bilateral, é uma condição caracterizada por um decréscimo no número de células pulmonares, das vias de transporte aéreo e alvéolos, levando a uma diminuição da organização, tamanho e peso dos pulmões. Laudy & Wladimiroff (2000).

Nakamura et al., (1992), definem a hipoplasia pulmonar como uma falha no desenvolvimento do órgão durante o estágio pseudoglandular (antes da 17^a semana de gestação), levando a uma redução da árvore brônquica, do desenvolvimento cartilaginoso, do complexo assinar e retardo da vascularização, além do atraso da maturação da barreira alvéolo-capilar. Entretanto, o termo é quase que exclusivamente reservado para definir aquelas situações em que o número de alvéolos está diminuído, visto que em muitos casos a árvore brônquica pode estar totalmente formada.

A incidência de hipoplasia pulmonar primária na população geral varia entre 8 e 16 por 10.000 nascidos vivos, sendo que este valor ainda pode estar subestimado, pois muitos neonatos sobrevivem com graus variados de hipoplasia pulmonar. Naqueles fetos em que as gravidezes cursam com fatores de risco para desenvolvimento de hipoplasia pulmonar as cifras podem aumentar em até dez vezes, chegando a atingir 55 a 100% de mortalidade em séries especiais – como em gravidezes com oligohidrânio acentuado – Laudy & Wladimiroff (2000).

2.2.2 – Etiologia

Sherer et al., (1990), dividiram em sete grandes categorias os grupos responsáveis pela hipoplasia pulmonar: anormalidades renais e do trato genito-urinário; diminuição do volume de líquido amniótico por causas não renais; hérnia diafragmática congênita; displasias ósseas e patologias neuromusculares; *hydrops foetalis*; anormalidades do sistema nervoso central e finalmente outras condições que levem à compressão do tórax fetal. A compressão torácica fetal, tanto por motivos intrínsecos como extrínsecos; perda dos movimentos respiratórios fetais e diminuição ou perda do líquido pulmonar têm sido apontadas como as causas mais comuns da doença.

2.2.3 – Métodos diagnósticos de hipoplasia pulmonar

Muita controvérsia ocorre quando se tenta fazer o diagnóstico pré-natal de hipoplasia pulmonar utilizando os métodos existentes, persistindo esta dúvida inclusive no período pós-natal, tanto em exame clínico quanto em necropsias. E a dúvida permanece mesmo quando se associam diferentes métodos não se obtendo clareza na diagnose final.

2.2.3.1 – Diagnóstico antenatal da hipoplasia pulmonar

2.2.3.1.1 – Índices biométricos

O tórax fetal cresce regularmente entre 16 e 40 semanas e mantém uma correlação linear entre o crescimento da circunferência torácica e a idade gestacional. Relações entre circunferência torácica e outras variáveis morfométricas fetais (diâmetro bi-parietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur) permanecem constantes em gravidezes normais, Laudy & Wladimiroff (2000).

Songster et al., (1989), estudando a circunferência torácica fetal, um critério formal proposto para predição de hipoplasia pulmonar, através da ultra-sonografia, apresentaram resultados iniciais promissores ao acompanharem 26 gravidezes de risco para desenvolver a doença, e mostraram que 42% dos casos evoluíram com hipoplasia pulmonar, sendo o diagnóstico definido em necropsias, porém, Roberts & Mitchell (1990) e Vintzileos (1996) estudando a mesma variável encontraram uma baixa sensibilidade desta em relação aos outros métodos disponíveis.

Heiling et al., (1997), com o propósito de confeccionar curvas de normalidade para a biometria dos pulmões avaliaram 313 gravidezes únicas com idade gestacional que variava entre a 15^a e a 30^a semana. Foram feitos diversos planos para avaliação do órgão no sentido horizontal, sagital e frontal. Os planos quando avaliados respectivamente ao nível da clavícula, visão das quatro câmaras cardíacas e diafragma apresentavam crescimento linear significativo. Em trabalho de

seguimento realizado em 2001, utilizando as curvas de normalidades idealizadas como base, examinaram 29 gestações com risco aumentado para desenvolver hipoplasia pulmonar (fetos que apresentavam agenesia renal, hidrotórax, rins multicísticos e ruptura prematura de membranas abaixo de 25 semanas), entretanto, a variável não apresentou capacidade diagnóstica, mas, podendo ser utilizada para acompanhamento dos casos.

A relação entre circunferência torácica e circunferência abdominal, foi estudada por D`Alton et al., (1992), acompanhando 16 fetos com ruptura prematura de membranas ocorridas antes da 26^a semana de gestação e seguidos por exame de ultra-sonografia. Quando os resultados são alocados em curva de normalidade têm mostrado resultados promissores. Em seis gravidezes a relação alterada fez o diagnóstico de hipoplasia pulmonar; e em outras seis gravidezes de um total de oito gestantes que apresentavam valores descendentes na curva de normalidade, também evoluíram para a doença.

Estudando seis diferentes variáveis e fazendo sua comparação, Vintzileos et al., (1989), tentaram a predição da hipoplasia pulmonar em fetos com idades gestacionais entre 16 e 40 semanas, em gestações não complicadas. Avaliaram as variáveis que poderiam influir na predição da hipoplasia fetal: circunferência torácica, área torácica, diferença entre área torácica e área cardíaca, relação circunferência torácica e abdominal, relação entre área torácica e área cardíaca e por fim, diferença entre área cardíaca e área torácica por circunferência torácica, sendo que este último parâmetro estudado mostrou a melhor sensibilidade e especificidade – ambas com 85%.

Em trabalho semelhante Yoshimura et al., (1996), após estudarem 150 gravidezes únicas e sem risco para desenvolverem hipoplasia pulmonar, avaliaram oito parâmetros (área torácica, circunferência torácica, diferença entre área torácica e área cardíaca, área pulmonar, relação entre circunferência torácica e circunferência abdominal, relação entre a diferença entre área torácica e área cardíaca sobre área torácica, relação entre a área pulmonar e área torácica), e produziram curvas de normalidade para cada parâmetro estudado na tentativa de predição de hipoplasia pulmonar. Foram considerados alterados valores iguais ou menores que $-2SD$. Ao estudarem fetos com risco para desenvolverem a doença, mostraram que havia correlação linear significativa quando correlacionaram circunferência torácica, área torácica, diferença entre área torácica e área cardíaca e área pulmonar com idade gestacional.

Coakley et al., (2000), estudaram o crescimento do volume pulmonar de 46 fetos com idade gestacional entre 18 e 32 semanas através de ressonância nuclear magnética (RNM). O volume total do pulmão foi correlacionado com outros índices morfométricos, mostrando forte correlação com tamanho hepático, peso fetal estimado, circunferência cefálica e idade gestacional. Quando avaliaram 22 fetos com risco de desenvolverem hipoplasia pulmonar observaram uma variação de 4,6 a 81% entre os valores obtidos e esperados do volume pulmonar, sendo o conhecimento do volume pulmonar exame acessório para confirmar e quantificar a hipoplasia pulmonar.

Kuwashima et al., (2001), utilizaram a técnica de ressonância nuclear magnética na tentativa de predição de hipoplasia pulmonar. Estudaram 23 gestações com idade gestacional entre 18 e 40 semanas, sendo que 20 apresentavam fetos com más-formações maiores, duas gestações

apresentavam problemas maternos e uma gravidez gemelar. Os exames foram avaliados por três radiologistas diferentes com especial atenção à intensidade do parênquima pulmonar. Todos os fetos que desenvolveram a doença apresentavam ao exame de RNM diminuição da intensidade da imagem pulmonar.

2.2.3.1.2 – Avaliação pela ultrassonografia tridimensional

Lee et al., (1996), tentaram utilizar a ultra-sonografia em três dimensões para avaliação do volume pulmonar. Realizaram 108 medições em 78 gravidezes únicas e de risco habitual. O volume variou entre 2,4 ml (gestação de 14 semanas) até 184 ml (gestação de termo), sendo o exame útil na determinação da maturidade pulmonar especialmente nos casos de malformação (hérnia diafragmática congênita, má formação adenomatosa cística, hipoplasia pulmonar e derrame pleural).

Pöhls & Rempem (1998) também utilizaram a técnica tridimensional e tentaram avaliar o volume pulmonar. 113 gravidezes de fetos únicos e com idade gestacional variando entre 11 e 40 semanas foram estudados. Foram feitas medidas seriadas de ambos os pulmões, que apresentavam medidas diferentes especialmente nos 2/3 finais da gestação. Foram calculados monogramas para ambos os pulmões. Este método apresentou-se como um método auxiliar para determinar o volume pulmonar e pode ter participação importante na detecção da hipoplasia pulmonar.

2.2.3.1.3 – Oligohidrânio

Verganni et al., (1994), propuseram determinar a contribuição independente da ruptura prematura de membranas, severidade do oligohidrânio, idade gestacional e período de latência entre a ruptura das membranas e o início do trabalho de parto na predição da hipoplasia pulmonar, seguidos por exames seriados de ultra-sonografia. Estudando 63 gravidezes únicas com amniorrexe prematura abaixo da 28^a semana, 15 apresentaram hipoplasia pulmonar. A idade gestacional da amniorrexe e o oligohidrânio acentuado (ILA < 2) foram as variáveis que melhor predisseram a doença, não sendo significativo o tempo de latência.

Jahromi et al., (2000) utilizando o tempo de latência entre ruptura prematura de membranas (RPM) e início espontâneo do trabalho de parto tentaram relacioná-las com síndrome de angústia respiratória (SAR). Estudaram 159 fetos entre 24 e 37 semanas, destes, 61 desenvolveram a doença. Dividiram os pacientes em quatro grupos, o primeiro grupo tinha no máximo de 12 horas de RPM, neste grupo 41% dos recém-nascidos (RN) evoluíram com síndrome de angustia respiratória; no segundo grupo com 12 a 24 horas de ruptura prematura de membranas 31,9% dos RN evoluíram com SAR; no terceiro grupo com período de latência entre o a RPM e o parto de 24 a 48 horas, 19% dos fetos apresentaram a doença, e, finalmente, no quarto grupo com período de latência com mais de 48 horas de amniorrexe 40% apresentaram SAR, mostrando que até 48h de bolsa rota ocorreria uma melhor resposta adaptativa do recém-nascido. Após este período outras complicações aumentam o comprometimento fetal com sépsis neonatal e coriamnionite.

Kurkinen-Raty & Koivistto & Joupilla (1998), estudando 78 fetos que apresentavam amniorrexe prematura, com idade gestacional entre 17 e 30 semanas, e com o propósito de avaliar suas complicações, mostraram que apenas a hipoplasia pulmonar foi mais freqüente no grupo de casos do que no grupo de controle, enquanto que as outras variáveis não apresentavam modificação (corioamnionite; sépsis), sendo o quadro com maior gravidade naquelas gestações de menor idade gestacional.

Winn et al., (2000), avaliaram 163 gravidezes com idade gestacional variando entre 15 e 28 semanas que apresentaram amniorrexe prematura. A taxa de morte perinatal foi de 54% em todo o estudo, porém, naqueles fetos com diagnóstico de hipoplasia pulmonar a taxa chegou a 95,2%. Este estudo demonstrou em regressão logística que a doença tem sua melhor predição quando avaliamos o índice de líquido amniótico inicial ou sua média, junto com idade gestacional e tempo de latência até o parto.

Estudo realizado por Kilbrite et al., (1996), avaliando 108 gravidezes com ruptura prematura de membranas, com idade gestacional de 22 semanas ou mais e seguidas prospectivamente, tentou avaliar o risco de hipoplasia pulmonar, malformação esquelética e mortalidade perinatal. Os autores mostraram que quanto mais precoce a ruptura das membranas – abaixo de 25 semanas – maior o risco de aparecimento da doença e utilizaram os seguintes parâmetros ultrassonográficos de avaliação: perda dos movimentos respiratórios fetais, diminuição da circunferência torácica e relação circunferência torácica/abdominal.

Sutherland (1999) apresentou caso de gestação gemelar monocoriônica diamniótica com o feto 1 apresentando exame morfológico dentro da normalidade e com valor normal de ILA; entretanto o feto 2 apresentava hidronefrose e megaureter bilateral e parede vesical espessada. Ao nascimento, o feto 1 apresentava agenesia de braço e fíbula direita. O feto 2 apresentava uma pequena compressão nasal e de orelha, e mesmo submetido a intubação precoce, esta foi de curta duração, e os parâmetros ventilatórios foram abaixo da necessidade normal de recém-nascidos com hipoplasia pulmonar. Apesar do oligohidrânio intenso, a presença de um gemelar com volume de líquido amniótico normal sugere que ocorra uma redução da gravidade de hipoplasia pulmonar no feto com oligohidrânio, embora não se saiba a causa.

2.2.3.1.4 – Avaliação do movimento respiratório fetal

Blott et al., (1990), em estudo de 20 gestações com ruptura prematura de membranas e oligohidrânio acentuado avaliaram a presença ou não de movimentos respiratórios. Destes, cinco não apresentavam movimentos respiratórios, e todos evoluíram para óbito no período neonatal e tiveram diagnóstico de hipoplasia pulmonar, e nos outros 15 fetos avaliados e que apresentavam movimentos respiratórios os recém-nascidos sobreviveram.

Blott & Greenouth & Nicolaidis (1990) em outro estudo com 40 gestações únicas, complicadas por ruptura prematura de membranas precoce e oligohidrânio severo, mostraram que no grupo 1 em que os fetos não apresentaram movimentos respiratórios – MR (12 casos) ocorreu o óbito em todos, seja intra-útero ou no período neonatal, devido à hipoplasia pulmonar. No grupo 2, com 17 gestações cujos fetos apresentavam movimentos respiratórios todos sobreviveram. E no grupo 3 com 11 gestações alguns apresentavam MR e outros não;

naqueles que não apresentaram movimentos respiratórios todos também foram ao óbito. Demonstraram assim que fetos com ausência de movimentos respiratórios em ruptura prematura de membranas com oligohidrâmnio precoce apresentam evolução desfavorável.

Roberts & Mitchel (1995) demonstraram que os fetos apresentam movimentos respiratórios mesmo em presença de oligohidrâmnio acentuado. Naqueles fetos que desenvolveram hipoplasia pulmonar, porém, o número e frequência estavam diminuídos em comparação ao grupo de controle ou naquele grupo de fetos com oligohidrâmnio, mas com manutenção dos movimentos respiratórios dentro dos limites normais e evolução pós-natal normal.

Hérnia diafragmática congênita (HDC), outra causa conhecida de hipoplasia pulmonar, tem sido estudada nas últimas duas décadas com mudança significativa no prognóstico e tratamento dos fetos acometidos pela doença. Uma superior resolução dos equipamentos de ultrasonografia e avaliação mais precoce do feto têm se mostrado de fundamental importância para melhoria do prognóstico pós-natal. Os parâmetros inicialmente avaliados foram a presença ou ausência de polidrâmnio, movimentos respiratórios, elevação do mediastino e posição torácica do estômago, além da avaliação do coração. A compreensão dos efeitos da HDC na morfogênese pulmonar é fundamental para se desenvolver um tratamento adequado e de sucesso.

Importante parâmetro para o crescimento pulmonar e sua maturação funcional é o volume de líquido pulmonar produzido e está bem caracterizado que a diminuição ou subexposição ao líquido leva a hipoplasia pulmonar, enquanto que uma superexposição leva a maturidade

precoce. O líquido pulmonar é produzido e secretado ativamente pelo epitélio pulmonar e quando ocorre acidemia ou hipóxia levando a diminuição da produção da urina fetal a ocorre transferência do líquido pulmonar para fora da cavidade torácica, essa retirada atrasa o mecanismo de maturação pulmonar.

Badalin et al., (1994), em estudo com 16 fetos que apresentavam HDC com diagnóstico feito entre a 24^a e a 30^a semana de gestação, avaliaram as características dos movimentos respiratórios e do fluxo de líquido nasal. Os movimentos respiratórios estavam presentes em todos os fetos e sua presença ou ausência não pode ajudar no diagnóstico dos fetos que sobreviveram ou não, porém, encontraram um tempo de expiração menor naqueles fetos com HDC. Sugerindo que este encurtamento durante esta fase seja uma mecanismo protetor, levando a uma retenção maior do líquido produzido pelos pulmões e dando suporte ao desenvolvimento morfológico do parênquima pulmonar.

Kalache et al., (1998), encontraram resultados opostos quando avaliaram seis fetos com hérnia diafragmática congênita com idade gestacional entre 26 e 36 semanas. Através do Doppler mediram o fluxo de líquido pulmonar e avaliaram os movimentos respiratórios. A avaliação do fluxo foi um parâmetro útil na predição da doença, sugerindo que o movimento do fluxo que ocorre durante os movimentos respiratórios contribui para o crescimento pulmonar.

2.3.3.2 – Diagnóstico pós-natal

2.3.3.2.1 – Diagnostico clínico

Em muitos casos a hipoplasia pulmonar é letal, entretanto, formas não-letais apresentam uma gravidade menor – proporcional com a condição etiológica prévia. As manifestações clínicas variam entre de forma não-letal até aquela que cursa com severa falência respiratória levando à morte (nas formas letais). Nos quadros mais benignos os recém-nascidos apresentam circunferência torácica diminuída, graus variados de insuficiência respiratória necessitando de suporte ventilatório crescente e com frequência apresentam hipertensão pulmonar e barotrauma (pneumotórax e enfisema). Conseqüente ao oligohidrâmnio é comum encontrarmos deformidade na face e membros. O exame radiológico pode ser inconclusivo, ligado diretamente ao grau de hipoplasia e as malformações prévias. Thibeault et al. (1985).

2.3.3.2.2 – Diagnóstico anátomo-patológico

O primeiro critério proposto para o diagnóstico *post mortem* foi a avaliação do peso pulmonar em relação ao peso corpóreo fetal total, que foi modificado por Wingglesworth & Desai (1981) que mostraram que em fetos abaixo da 27^a semana de gestação esta razão deveria ser de 0,012 e a partir de 28 semanas de 0,015; excetuando-se os casos em que ocorria edema ou congestão pulmonar, quando então este critério estava comprometido.

Askenazi & Permaln (1979), em estudo de 17 necropsias de fetos sem risco de desenvolverem hipoplasia pulmonar, acharam o valor médio de 5,3 alvéolos por bronquíolo terminal. Continuando seu estudo, avaliaram 94 fetos com fatores de risco para desenvolverem hipoplasia pulmonar, encontraram nestes uma redução de 25% ou mais em relação ao total de alvéolos de fetos não acometidos.

Barth & Rüschoff (1992), em oito necropsias de fetos com hipoplasia pulmonar de gravidezes que variavam de 16 a 40 semanas de gestação, demonstraram que as artérias e arteríolas pulmonares apresentavam aumento da espessura das paredes dos vasos, sendo que este aumento poderia chegar até 80% do valor da espessura média para a idade gestacional, levando, conseqüentemente, a uma diminuição da luz da artéria.

Hislop & Hey & Reid (1979) em análise detalhada dos pulmões de oito fetos que morreram devido à agenesia renal bilateral ou displasia renal bilateral encontraram o volume pulmonar reduzido em todos os casos, com redução do número das ramificações da árvore brônquica, indicando interferência com o desenvolvimento abaixo de oito semanas, e os alvéolos, em cada ácino, estavam diminuídos em tamanho, número e apresentavam atraso no desenvolvimento.

Espera-se que com o crescimento fetal ocorra também crescimento linear do pulmão fetal. Assim, as avaliações do volume pulmonar também foram utilizadas para se tentar fazer o diagnóstico de hipoplasia pulmonar. Para avaliar este parâmetro insufla-se os pulmões com solução salina sob pressão de 12 – 15 cm H₂O, e o diagnóstico é dado quando o volume é menor que 30% do volume de referência. Este critério é mais bem avaliado em necropsias de

neomortos, visto que em natimortos o volume pulmonar está reduzido em até 23% pela presença do líquido intrapulmonar e ausência da primeira respiração, (Husain & Hessel 1993).

A quantidade de ácido dexorribonucleico (DNA) aumenta nos pulmões com o evoluir da gestação, e relativamente diminui em relação ao peso do corpo, assim estudos têm mostrado que fetos com 39/40 semanas possuem a mesma quantidade de DNA que fetos com 22/23 semanas. O ponto de corte menor que 100mg de DNA por quilo está relacionado com hipoplasia pulmonar, (Wigglesworth & Desai 1981).

Minowa et al., (2000), investigando a maturidade funcional de pulmões de fetos que apresentaram hipoplasia pulmonar, mediram a expressão da apoproteína A do surfactante pulmonar em autopsias de neomortos ou de natimortos. Mostraram uma redução significativa na concentração de SP-A nos fetos com hipoplasia pulmonar.

2.2.3.4 – Dopplerfluxometria das artérias pulmonares fetais

A circulação pulmonar é um circuito de alta resistência, alta pressão e de baixo fluxo *in utero*. A primeira respiração do recém-nascido desencadeia uma série de eventos que alteram decididamente a vasculatura pulmonar, fazendo sua resistência cair drasticamente e ao mesmo tempo ser acompanhada de um aumento marcante do fluxo sanguíneo.

Até recentemente, os estudos da fisiologia da circulação pulmonar fetal eram adquiridos através de métodos invasivos e primariamente em espécies não humanas. Com o advento da

ultra-sonografia com Doppler colorido pulsátil abriu-se uma janela não invasiva para estudo desta circulação. A utilização do Doppler para avaliação tanto da árvore arterial quanto venosa de fetos com má-formação tem se mostrado recurso importante na avaliação no prognóstico e perspectiva de terapêutica.

Emerson e Cartier (1991), apresentaram estudo dopplerfluxométrico em que as artérias pulmonares possuíam uma forma de onda única e estas se caracterizavam por uma aceleração rápida do fluxo, seguida também por uma rápida fase de desaceleração produzindo uma onda de pico fino e ausência de fluxo diastólico.

Estudando 49 gravidezes com oligohidrânio severo – considerando como oligohidrânio valor do índice de líquido amniótico menor que 2 – por ruptura prematura de membranas, com idade gestacional variando entre 25 e 38 semanas, van Eyck & van der Moorem & Wladimiroff (1990), mostraram ao Doppler que uma velocidade de fluxo normal nos ductos alveolares eram acompanhados com uma boa evolução perinatal, apresentando-se como um promissor preditor da desempenho pulmonar neonatal.

DeVore & Horestein, (1993), utilizaram a metodologia para avaliação das artérias e veias pulmonares de 50 fetos com idade gestacional entre 15 e 40 semanas, com a finalidade de estudo da arritmia cardíaca fetal e apresentaram as vantagens do método: o parênquima pulmonar é de fácil acesso independente da posição fetal, facilidade de identificar os vasos já que estão situados próximos e sonogramas típicos de cada vaso.

Os estudos com ultra-sonografia Doppler, tanto venosa como arterial, mostraram melhor correlação na tentativa de predição da hipoplasia pulmonar quando comparados aos métodos morfométricos existentes, assim, iniciaram-se esforços cujo objetivo era se produzir curvas de normalidade dos diversos índices em diferentes idades gestacionais. Um destes estudos pioneiros foi realizado por Laudy et al. (1995); que tinha como objetivo descrever a onda de velocidade de fluxo venoso normal. Estudaram-se 123 gestações normais únicas que foram examinadas entre 20 e 40 semanas de gestação.

Rasanen et al., (1996), em 100 gravidezes únicas, não complicadas, com idade gestacional entre 18 e 41 semanas, avaliaram o índice de pulsatilidade (IP) e o pico de velocidade sistólica das artérias pulmonares em seus ramos proximais (logo após a bifurcação do tronco pulmonar) e distal (antes de sua divisão lobular) e mostraram que durante a segunda metade da gravidez ocorre um decréscimo significativo no IP, ao mesmo tempo em que ocorre aumento do pico de velocidade sistólica, justificado pelo crescimento dos pulmões e aumento do número de vasos.

Rizzo et al., (1996), estudaram 182 gestações, com o objetivo de descrever a velocidade de fluxo nas artérias pulmonares em gestações simples sem complicações e em fetos que apresentavam restrição de crescimento (sendo excluído do estudo fetos que apresentavam qualquer anormalidade estrutural ou cromossômica). Nas gravidezes que apresentavam crescimento normal houve um decréscimo do índice de pulsatilidade durante o evoluir da gestação. Fato não observado nos fetos que apresentavam CIUR. Obteve-se, também, resultado significativo na relação entre grau de hipóxia e aumento do índice de pulsatilidade.

Laudy et al., (1996), encontraram variação sistólica e diastólica nas ondas de fluxo ao exame de Doppler em gestação de 34 semanas, com o recém-nascido evoluindo com hipoplasia pulmonar, dando suporte à teoria de que o exame pode detectar a doença, visto que a necropsia mostrou diminuição total da rede vascular pulmonar, decréscimo no número de vaso por unidade de tecido pulmonar e aumento da musculatura das arteríolas pulmonares.

Cynober et al., (1997), estudando o índice de resistência e o índice de pulsatilidade da circulação arterial pulmonar, mostraram que o índice de resistência não apresentava diferença estatística entre fetos normais em relação aqueles que apresentavam CIUR. Em contraste o índice de pulsatilidade encontrava-se significativamente maior naqueles fetos acometidos de CIUR.

Chaoui et al., (1998), descreveram a velocidade normal do fluxo das artérias pulmonares em 86 fetos sadios, entre 18 e 38 semanas de evolução. Estabeleceram ainda curvas de referência. Houve um aumento significativo no pico de velocidade sistólica e na velocidade média com o evoluir da gestação. Ao contrário, o índice de pulsatilidade decresceu significativamente no mesmo período, sugerindo um decréscimo da resistência dos vasos pulmonares.

Yoshimura et al., (1999), avaliando através do Doppler as artérias pulmonares, em seus ramos proximais, propuseram uma curva de normalidade para índice de pulsatilidade e para pico de velocidade sistólica. Estudaram 300 gravidezes únicas, sem complicações, que apresentavam idade gestacional variando entre 24 e 40 semanas. Foram construídas duas curvas de

normalidade (para cada uma das artérias pulmonares) e considerado alterado os valores abaixo de dois desvio-padrão da curva.

Sivan et al., (2000) em estudo Doppler das artérias pulmonares de 99 fetos de gravidezes de risco habitual, com idade entre 14 e 37 semanas de gestação em seus diferentes segmentos (proximal, médio e distal), avaliaram o comportamento do índice de pulsatilidade. Os maiores índices foram encontrados no segmento proximal, ocorrendo um decréscimo significativo em relação aos outros segmentos. Com o evoluir da gestação ocorre em cada segmento uma pequena diminuição no **IP**, porém, sem significância estatística. Os valores obtidos em cada segmento são únicos e expressam a relação entre proximidade com o coração e a impedância periférica.

Laudy & Ridder & Wladimiroff (2000), com o objetivo de determinar as características Doppler do fluxo das artérias pulmonares, estudaram 111 gravidezes únicas e relacionaram com a idade gestacional. As medidas foram realizadas no terço médio das artérias e durante a apnéia fetal e apesar do aumento da frequência cardíaca fetal com o decorrer da gestação não ocorria inferência nas medidas dos parâmetros do Doppler.

Sokol et al., (2002), estudando fetos que apresentavam hérnia diafragmática congênita com diagnóstico no 2º e 3º trimestres, fez medidas seriadas do tronco pulmonar e logo após a bifurcação das artérias pulmonares, e encontraram um diâmetro diminuído e conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo, devido ao aumento da resistência, no ramo da artéria pulmonar ipsilateral a HDC, e aumento do fluxo na artéria contralateral, semelhante fato aquele

encontrado em pacientes com estenose de uma artéria pulmonar, onde o fluxo é redirecionado para a artéria normal. Mas os dados não apresentaram resultados significativos com diagnóstico de hipoplasia pulmonar.

Laudy et al., (2002) tentaram determinar o valor do Doppler de artéria pulmonar e relacioná-lo com os índices biométricos encontrados. Estudaram 42 gestações únicas, entre 20 e 36 semanas, com oligohidrânio por amniorrexe prematura ou por patologia renal bilateral na tentativa de prever hipoplasia pulmonar letal. Foram avaliados os parâmetros dopplerfluxométricos além dos biofísicos (circunferência abdominal, circunferência torácica, relação CT/CA) e descobriram que as melhores variáveis foram a relação circunferência torácica/circunferência abdominal, pico da velocidade sistólica no ramo proximal das artérias pulmonares e velocidade diastólica final. O exame de Doppler pode detectar alterações nos exames das artérias pulmonares nos pulmões hipoplásicos, porém, falha na predição da letalidade da doença.

3 - Objetivos

3 – Objetivos

3.1 Avaliar a capacidade do índice de pulsatilidade no exame dopplerfluxométrico das artérias pulmonares fetais em prever o quadro de hipoplasia pulmonar em conceptos com fatores de risco para desenvolver a doença.

4 - Pacientes e Métodos

4.1. Pacientes

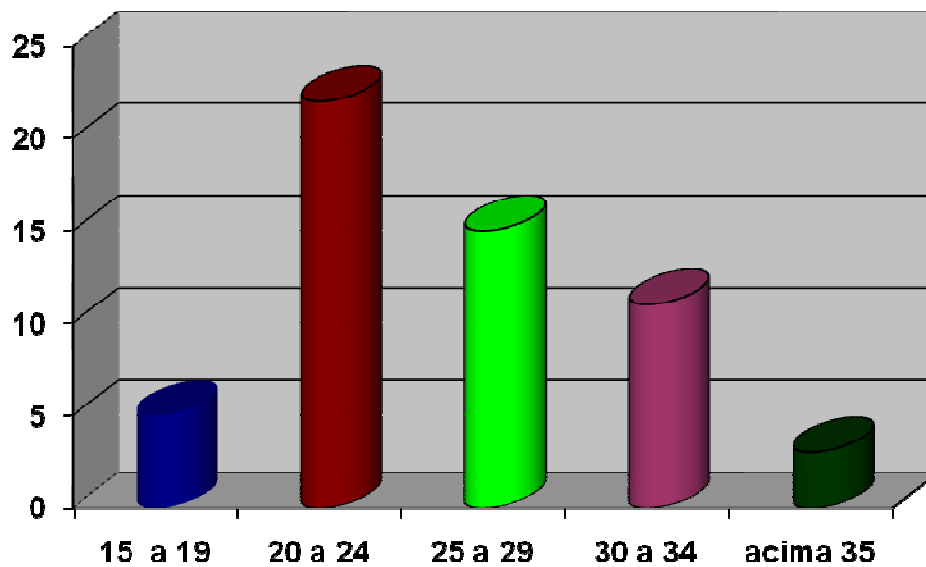
Trata-se de um estudo tipo teste prognóstico, transversal, realizado no período de junho de 2000 a abril de 2002, em que foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – CEMEFÉ HC/UFMG – pacientes grávidas que apresentavam doenças fetais ou complicações gestacionais correlacionadas com um risco aumentado para o desenvolvimento de hipoplasia pulmonar.

Das 61 gestantes avaliadas, 55 evoluíram para o parto na Maternidade Otto Cirne do HC/UFMG e foram, então, incluídas em nosso estudo. As outras seis pacientes foram excluídas por não terem sido acompanhadas em seu trabalho de parto naquela maternidade e a avaliação pós-natal ficar comprometida.

Após a avaliação ultrassonográfica, todas as pacientes foram informadas sobre a possibilidade de serem incluídas no estudo e deram seu consentimento informado sendo comunicadas que o exame não apresentava influência na condução posterior de suas gestações.

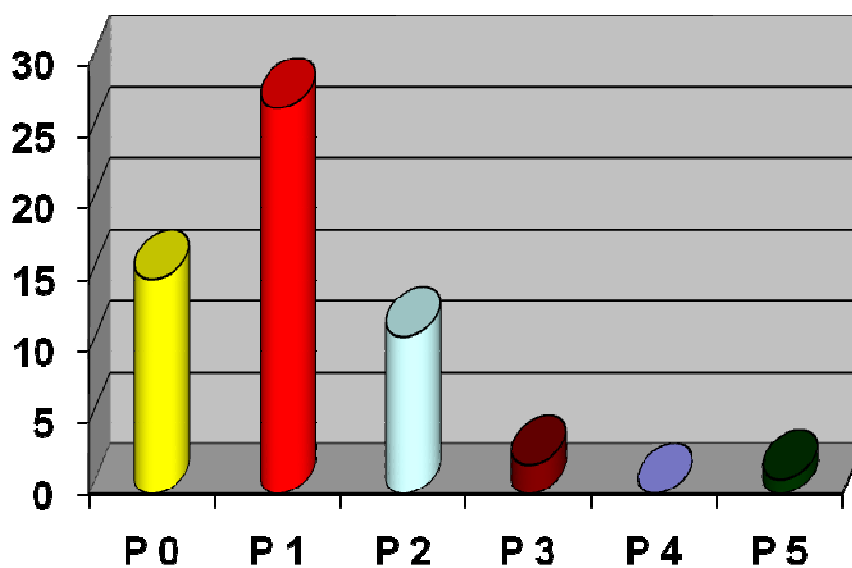
A idade média das gestantes era de 25,9 anos com DP de 6,2 anos. No gráfico 1 temos a representação da distribuição da idade materna no momento do exame.

Gráfico 1: Distribuição das pacientes conforme a idade no momento do exame.



Ao avaliarmos a paridade encontramos que a média foi de 1,6 filhos por pacientes, dados estes apresentados no gráfico 2, abaixo.

Gráfico 2: Representação das pacientes em relação à paridade.



A escolha da via de parto dependeu da doença fetal e das indicações obstétricas, sendo que 32 (57,15%) pacientes evoluíram para parto vaginal e 24 (42,85%) foram submetidas a parto cesariana.

A idade gestacional foi calculada com base na data da última menstruação e confirmado sempre por exame de ultra-som abaixo da 20^a semana de gravidez. As gestações apresentavam no momento da avaliação dopplerfluxométrica idade gestacional variando de 23 a 39 semanas, com média de 33,14 semanas (DP 4,22 semanas). Todas as pacientes foram examinadas pelo mesmo avaliador, evitando-se assim o erro inter-observador e eram submetidas, pelo menos, a um exame na época do diagnóstico da doença fetal. Na tabela 1 estão listadas as doenças.

Foram excluídas do trabalho pacientes que apresentassem diabetes sendo o gestacional ou pré-gestacional ou outra doença metabólica, gestação gemelar, complicação hipertensiva materna, cardiopatia materna e doenças do colágeno .

Tabela 1: Distribuição dos fetos incluídos no estudo conforme fatores predisponentes para desenvolverem hipoplasia pulmonar.

Causa	Frequência	
	Absoluta	Relativa
Válvula uretra posterior	9	16,38%
MCAP	7	13,44%
Hérnia diafragmática congênita	7	13,44%
Osteocondrodisplasias	6	11,72%
Hidropsia não imune	6	11,72%
Oligohidrâmnio precoce	4	7,28%
Atresia esôfago	2	3,64%
Seqüência de Potter	2	3,64%
Amniorrexe prematura	2	3,64%
Seqüestro pulmonar	2	3,64%
Derrame pleural	1	1,82%
Prunny-Belly	1	1,82%
Dilatação de alças	1	1,82%
Hipoplasia renal bilateral	1	1,82%
Displasia renal bilateral	1	1,82%
Agenesia renal	1	1,82%
Rim microcístico	1	1,82%
Polimalformado	1	1,82%
Total	55	100%

MCAP – Malformação cística adenomatosa de pulmão

Apresentamos na tabela 2, abaixo, a variabilidade entre os diversos grupos estudados quanto à idade gestacional (em semanas) quando da avaliação dopplerfluxométrica das artérias pulmonares e a idade gestacional (em semanas) do momento do parto.

Tabela 2: Caracterização dos diversos grupos estudados no momento do exame dopplerfluxométrico e momento do parto.

Causas	Idade gestacional do exame *	Idade gestacional no momento do parto *
Anomalias renais	34,33 +/- 3,86	35,93 +/- 1,98
Malformação óssea	31,33 +/- 5,28	35,17 +/- 3,13
Causas pulmonares	32,22 +/- 5,29	36,60 +/- 1,22
Hérnia diafragmática congenita	35,88 +/- 1,16	36,88 +/- 1,16
Hidropsia fetal não imune	32,50 +/- 4,23	33,33 +/- 3,33
Oligohidrânio	32,00 +/- 2,90	34,00 +/- 2,70
Outras causas	29,80 +/-10,35	34,60 +/- 3,97

* em semanas/DP

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação morfológica fetal

Todos os fetos foram submetidos a uma avaliação ultrassonográfica morfológica para determinação de possíveis causas de hipoplasia pulmonar durante a primeira metade da gravidez. Foi utilizado um aparelho Siemens Sonoline Prima – Siemens Matsushida Comm Ind Cop Ltd Japan, utilizou-se uma sonda setorial de 3,5MHz e filtro de 100hz. A paciente foi colocada em posição semi-fowler com elevação da cabeceira de 30 graus e então se realizava o exame. Todos os exames foram realizados pelo pesquisador, evitando-se assim o erro interobservador. Após o diagnóstico das possíveis causas de hipoplasia pulmonar a paciente era então encaminhada para realização da dopplerfluxometria das artérias pulmonares fetais. No quadro 1, abaixo, apresentamos a descrição dos achados de ultra-som morfológico das diversas alterações que foram caracterizadas com fator de risco para desenvolvimento de hipoplasia pulmonar.

Quadro 1: Caracterização dos fatores predisponentes incluídos no estudo.

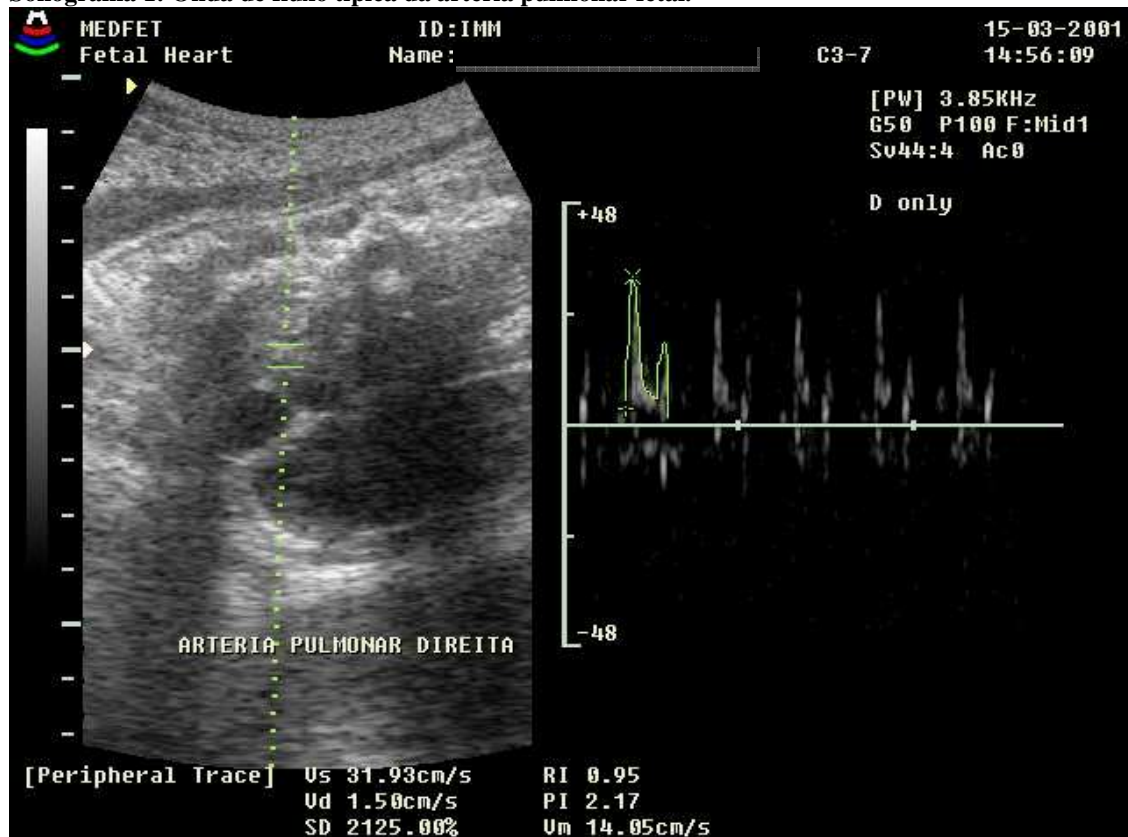
Fatores predisponentes	Características
Válvula de uretra posterior	Megabexiga; espessamento paredes vesicais; megaureter e hidronefrose bilateral; oligohidrânio; ascite urinária.
Má-formação adenomatosa cística do pulmão	Tipo I: Cistos múltiplos, grandes, unilobular Tipo III: Forma sólida. Hiperecogenicidade pulmonar.
Hérnia diafragmática congênita	Bolha gástrica visualizada no tórax; órgãos abdominais dentro do tórax; polidrânio.
Má-formação óssea	Alterações nos ossos longos; alteração da anatomia torácica; polidrânio; alterações no crânio e face.
Hidropsia fetal não imune	Ascite; derrame pleural; derrame pericárdico; espessamento cutâneo acima de 5mm; avaliação da espessura placentária; polidrânio
Oligohidrânio	Medida do índice de líquido amniótico abaixo do percentil 5 corrigido para a idade gestacional.
Atresia de esôfago	Polidrânio; não visualização da bolha gástrica após 3 exames ultrassonográficos seriados
Amniorrexe prematura	Visualização de líquido amniótico no exame especular; ILA abaixo do percentil 5 para a idade gestacional;
Seqüestro pulmonar	Tecido pulmonar separado do órgão; suprimento vascular direto de vaso sistêmico confirmado por exame Doppler.

4.2.2 Dopplerfluxometria das artérias pulmonares

Para a realização do estudo dopplerfluxométrico das artérias pulmonares, utilizamos o Doppler pulsátil e colorido em um aparelho Medison Sonoace SA 8800 Digital Gaia MT (Medison Co. Ltd.. Korea), com sonda setorial de 3,5MHz, filtro de 100Hz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo observador para se evitar o erro interobservador e com a paciente na posição anteriormente descrita para o exame morfológico.

Buscou-se identificar a árvore arterial pulmonar fetal, que possui uma onda de pulso única ao exame dopplerfluxométrico, não sendo encontrado em nenhuma outra artéria fetal. Caracteriza-se por um fluxo inicial extremamente rápido, seguido por uma precoce e rápida desaceleração, produzindo um pico sistólico em forma de agulha único. Então se segue um curto, mas relativamente estável fluxo sistólico, culminando em fluxo final sistólico gradual e sem onda diastólica – Sonograma 1. Determinadas ondas podem apresentar ainda um pequeno pico sistólico devido, possivelmente, a picos de aceleração secundários. Esta onda característica é encontrada somente nas artérias pulmonares direita e esquerda em toda sua extensão, sendo mais nítida nas porções proximais das mesmas.

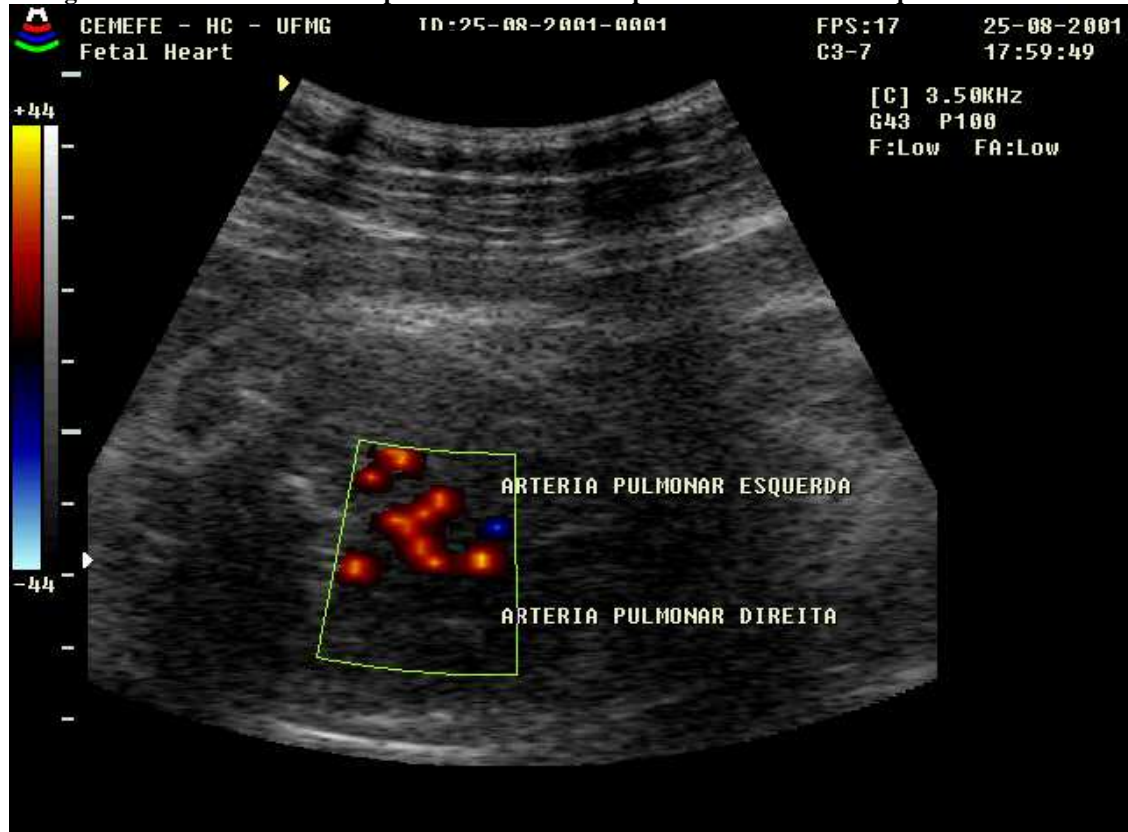
Sonograma 1: Onda de fluxo típica da artéria pulmonar fetal.



Realizou-se, então, um corte transversal do tórax fetal ao nível da visão de quatro câmaras, em seguida movimentou-se o transdutor lentamente em direção ao pólo cefálico fetal até a visualização da artéria pulmonar principal e sua bifurcação (Sonograma 2). As artérias pulmonares direita e esquerda eram, então, localizadas e feito insonação em sua porção proximal, logo após a bifurcação do tronco pulmonar. Aguardava-se o traçado regular de pelo menos três ciclos cardíacos quando a imagem era congelada e procedia-se ao exame obtendo-se a medida do índice de pulsatilidade de cada artéria. Utilizamos como referência a curva de normalidade proposta por Yoshimura et al., (1999). Todos os exames foram realizados na ausência de movimentos respiratórios e corpóreos fetais. Foi considerado como exame

alterado, ou seja, o feto apresentava risco de desenvolver hipoplasia pulmonar, aquele em que o índice de pulsatilidade estava abaixo de menos dois desvios-padrão da média da curva de normalidade de Yoshimura et al., (1999). Estaria ausente este risco se uma ou ambas artérias pulmonares apresentassem o índice de pulsatilidade dentro dos limites de $-2DP$ a $+2DP$. No gráfico A apresentamos a curva de normalidade para a artéria pulmonar direita e o gráfico B para a artéria pulmonar esquerda

Sonograma 2 – Divisão do tronco pulmonar em artérias pulmonares direita e esquerda.



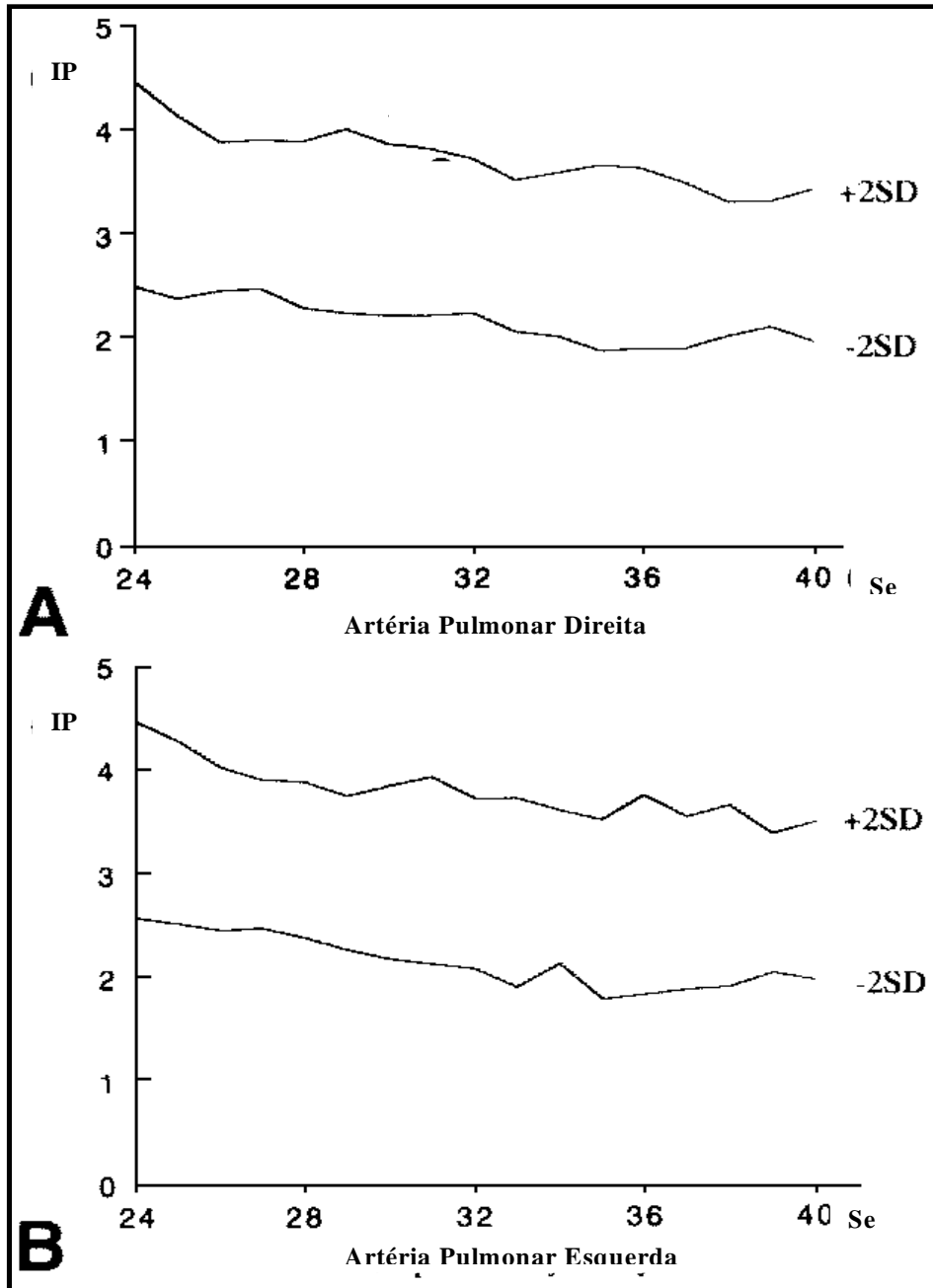


Gráfico 3. Distribuição do índice de pulsatilidade das artérias pulmonares direita e esquerda (Em: Yoshimura: Am J Obstet Gynecol, Volume 180(2). Fevereiro 1999.441-446).

4.2.3 Diagnóstico de hipoplasia pulmonar

4.2.3.1 – Diagnóstico clínico

Apesar dos fetos com hipoplasia pulmonar freqüentemente apresentarem seguimento pós-natal desfavorável, alguns evoluem com sobrevida neonatal. Os recém-nascidos mantêm o padrão circulatório fetal com *shunt* direita-esquerda através do canal arterial e forame oval devido a uma resistência vascular pulmonar excessivamente alta e, como conseqüência, hipoxemia de vários graus.

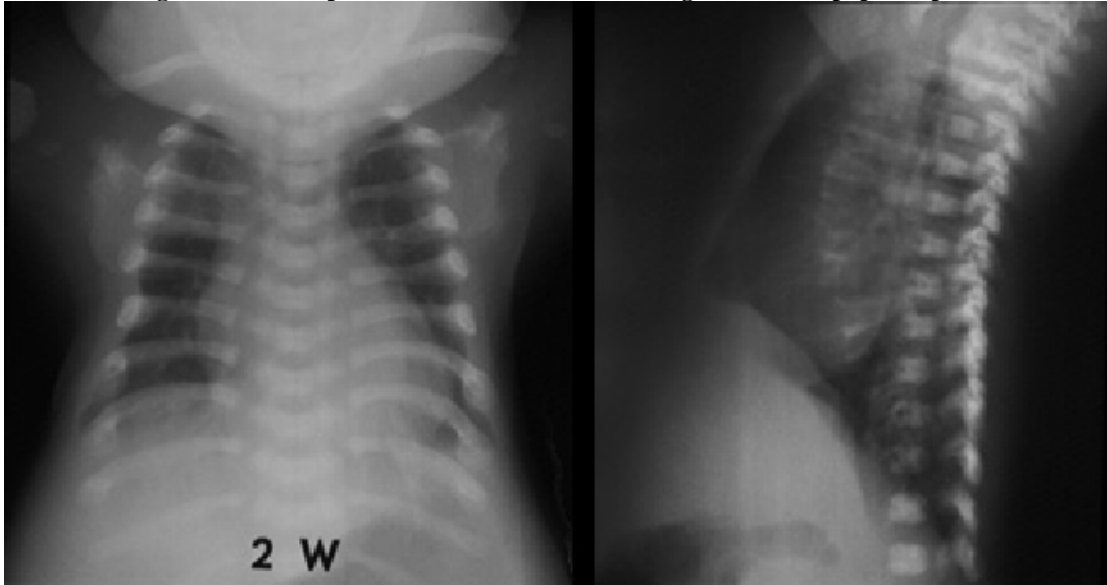
As manifestações clínicas da hipoplasia pulmonar em neonatos variam de uma forma severa, com falência respiratória grave não responsiva ao tratamento, levando à morte perinatal (na apresentação da forma letal da doença) até uma forma caracterizada por graus variados de insuficiência respiratória, persistência da circulação fetal, hemorragia pulmonar e displasia broncopulmonar de grau variável (na forma não-letal).

O recém-nascido apresenta-se com insuficiência respiratória logo após o nascimento, com dificuldade de expansibilidade do tórax, e requerendo parâmetros ventilatórios crescentes, na ausência de anomalias prévias e atelectasia. Durante o exame clínico inicial podem ser identificados sopros cardíacos, holossistólicos, devido à insuficiência tricúspide ou mitral.

O exame radiográfico é diretamente ligado ao grau de hipoplasia pulmonar, sendo extremamente variáveis os resultados, além da associação com outras anomalias prévias. Os critérios radiológicos para diagnóstico incluem pulmões pequenos para a idade gestacional,

cúpula diafragmática elevada ao nível da 7^a costela, pneumotórax ou pneumomediastino, além de tórax constricto (foto 1).

Foto 1: Radiografia em PA e perfil de recém-nascido com diagnóstico de hipoplasia pulmonar.



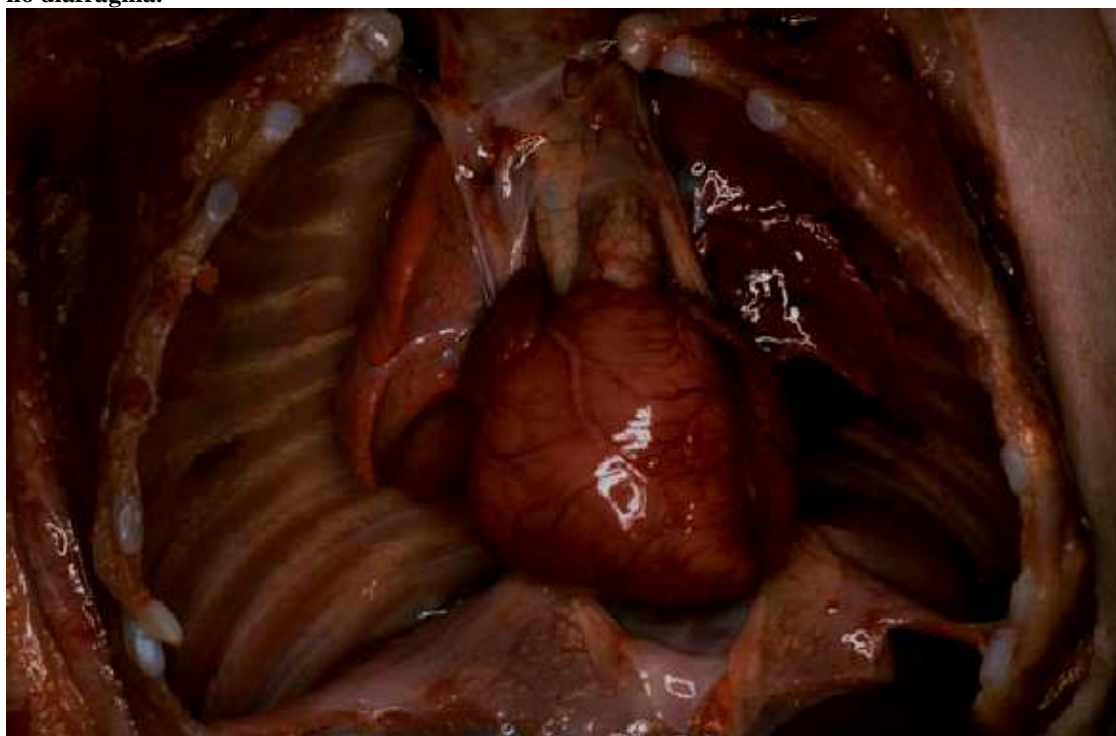
O Serviço de Neonatologia da Maternidade Otto Cirne HC/UFMG utiliza para diagnóstico clínico de hipoplasia pulmonar todos os parâmetros anteriormente descritos: clínico – tempo de início da dispnéia, frequência respiratória, utilização de musculatura acessória, batimento de aletas nasais – radiológico, ventilatório – com necessidade de aumento dos parâmetros ventilatórios e gasométricos (hipoxemia e acidose).

4.2.3.2 – Diagnóstico anátomo-patológico

O protocolo do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais utiliza o somatório de vários parâmetros para definir hipoplasia pulmonar.

Inicia-se com a obtenção dos dados clínicos de cada feto que será submetido a necropsia: idade gestacional, fatores predisponentes. A seguir avalia-se o peso de ambos os pulmões e o resultado é avaliado frente à curva de normalidade corrigido pela idade gestacional proposta por Gunnwald, (1960), foto 2.

Foto 2: Visualização da caixa torácica com os pulmões de volume reduzido, sendo identificado a abertura no diafragma.

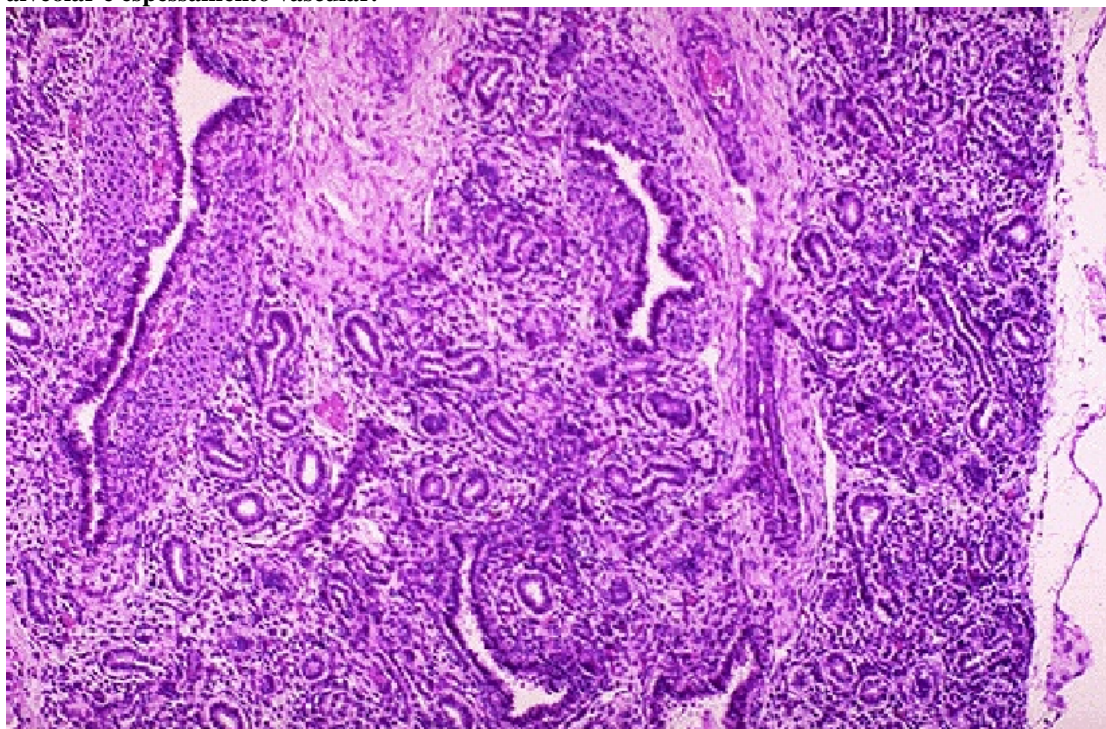


O terceiro passo é a avaliação do peso pulmonar em relação ao peso corpóreo fetal total, característica que foi modificada por Wingglesworth & Desai (1981), que mostraram que em

fetos abaixo da 27^a semana de gestação esta razão deveria ser de 0,012 e a partir de 28 semanas de 0,015. Excetuando-se os casos em que ocorria edema ou congestão pulmonar, quando então este critério estava comprometido.

Finalmente é associada a contagem de alvéolos utilizando-se a metodologia proposta Askernazy & Permaln (1979), que em fetos sem risco de desenvolverem hipoplasia pulmonar acharam o valor médio de 5,3 alvéolos por bronquíolo terminal (foto 3)

Foto 3: Microscopia do pulmão fetal com hipoplasia pulmonar apresentando ausência de desenvolvimento alveolar e espessamento vascular.



4.3 Métodos estatísticos

4.3.1 Tipo de estudo

Para testarmos a hipótese e avaliarmos se ocorreria associação entre achado ao exame dopplerfluxométrico do índice de pulsatilidade de ambas as artérias pulmonares alterados, ou seja, abaixo de $-2SD$ da curva de normalidade proposta por Yoshimura et al., (1999) em fetos que apresentavam risco aumentado para desenvolverem hipoplasia pulmonar realizamos um estudo prospectivo transversal.

4.3.2 Avaliação estatística

Para avaliarmos se ocorreria associação estatística no grupo estudado de maneira geral e, também, os diferentes grupos de fatores de risco utilizamos tabelas 2×2 , considerando significativo o valor de $p < 0,05$. Quando o valor de qualquer casela fosse igual ou menor que cinco utilizaríamos o teste exato de *Fisher*. Para este estudo utilizamos o pacote estatístico *EPI-INFO*® versão 2000.

5 - Resultados

5. Resultados

5.1 Distribuição dos casos

Foram avaliadas em nosso estudo as 55 gestantes cujos fetos apresentavam algum fator de risco para o desenvolvimento de hipoplasia pulmonar e que evoluíram para o parto na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas – UFMG. Na tabela 3 abaixo apresentamos a distribuição dos recém-nascidos estudados segundo o diagnóstico anátomo-patológico ou clínico.

Tabela 3: Distribuição dos fetos segundo diagnóstico pós-natal.

Grupo de fatores de risco	Frequência		
	Causas específicas	Absoluta	Relativa
Anomalias Renais	Válvula de uretra posterior	9	16,38 %
	Seqüência de Potter	2	3,74 %
	Displasia renal bilateral	1	1,82 %
	Hipoplasia renal bilateral	1	1,82 %
	Agenesia renal	1	1,82 %
	Doença policística tipo infantil	1	1,82 %
Osteocondrodisplasias	Displasia óssea	3	5,56 %
	Displasia Tanatofórica	2	3,74 %
	Osteogênese imperfecta	1	1,82 %
Má-formação adenomatosa cística do pulmão	tipo I	4	7,48 %
	tipo III	3	5,56 %
	Seqüestro pulmonar	2	3,74 %
Hérnia diafragmática congênita	Direita	2	3,74%
	Esquerda	7	12,74 %
Hidropsia fetal não imune		6	10,92 %
Oligohidrânio	Oligohidrânio precoce	4	7,48 %
	Amniorrexe prematura	2	3,74 %
Outras causas	Prunny-Belly	1	1,82 %
	Dilatação alças	1	1,82 %
	Polimalformado	1	1,82 %
	Derrame pleural isolado	1	1,82 %
Total		55	100,0 %

O tempo médio gasto para realização do exame em cada grupo está ilustrado na tabela 4, abaixo.

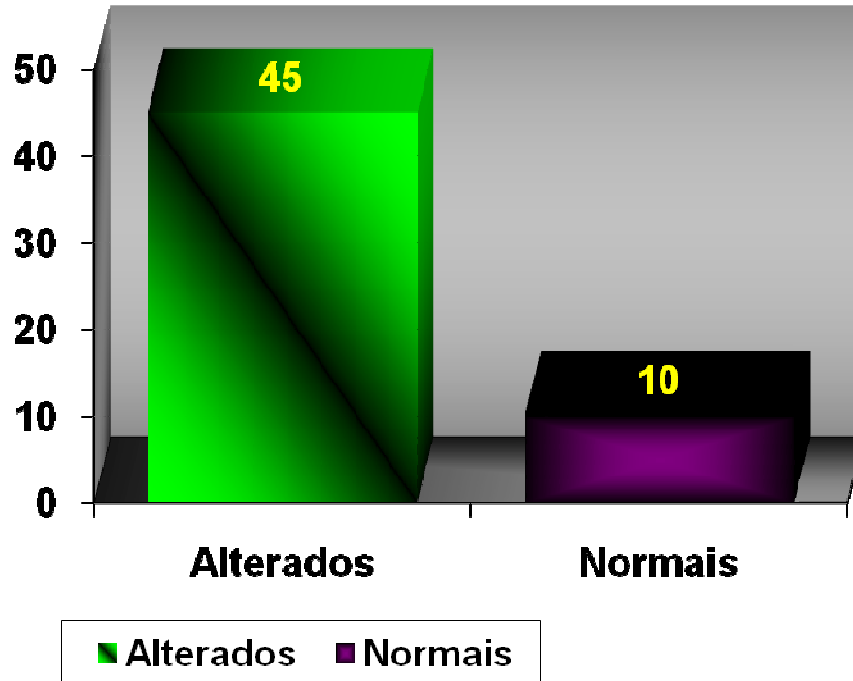
Tabela 4: Tempo médio gasto para a realização do exame de dopplerfluxometria das artérias pulmonares, segundo os diferentes grupos de fatores predisponentes.

Causas	Tempo gasto na realização do exame (em minutos)
Anomalias renais	38,00 +/- 1,71
Má-formação óssea	33,33 +/- 5,57
Anomalias pulmonares	39,33 +/- 4,82
Hérnia diafragmática congênita	42,56 +/- 5,77
Hidropsia não imunitária	36,50 +/- 8,50
Oligohidrânio	38,50 +/- 6,89
Outros fatores causais	38,00 +/- 5,83

Dos 56 fetos avaliados, 46 (82,14%) apresentavam alteração ao exame de dopplerfluxometria das artérias pulmonares, ou seja, possuíam ambas as medidas do índice de pulsatilidade abaixo de $-2SD$ da curva de normalidade proposto por Yoshimura et al., (1999), e dez (17,86%) estavam com, pelo menos, uma das artérias pulmonares com exame dopplerfluxométrico dentro do limite de normalidade.

No gráfico 4, abaixo, apresentamos em números absolutos estes resultados.

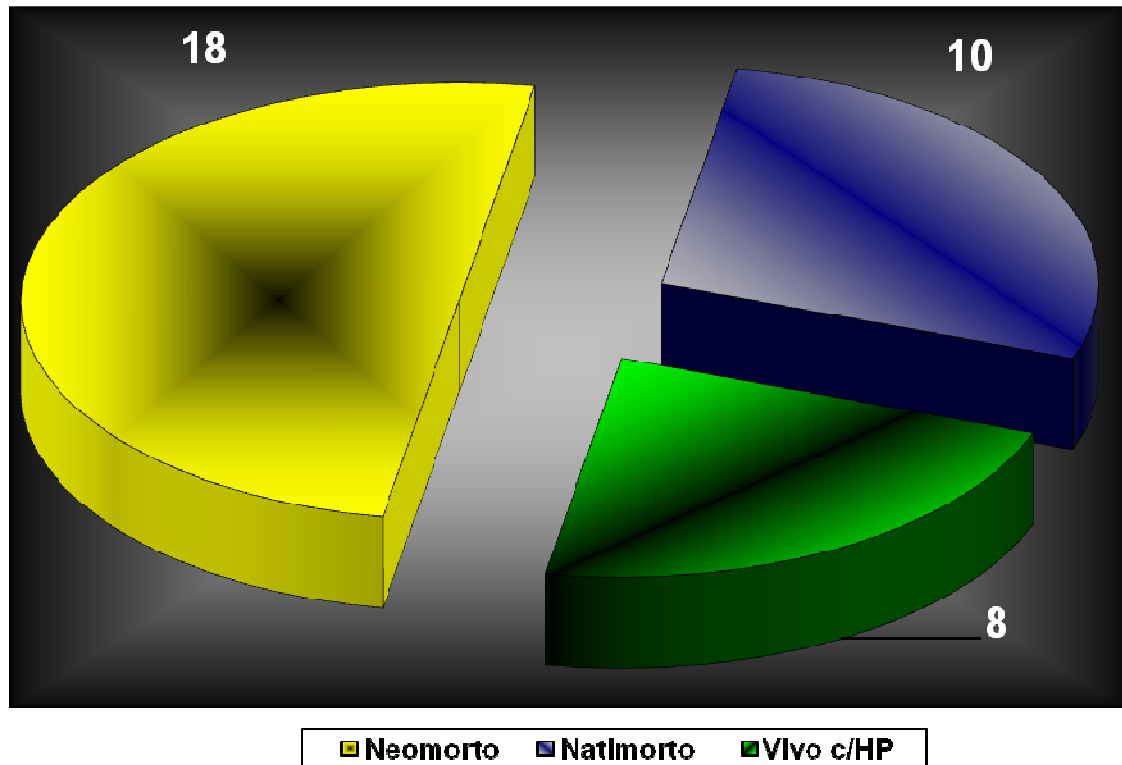
Gráfico 4: Número de fetos com índice de pulsatilidade alterados e normais.



Observação: Alterados são considerados os fetos com o Estudo Doppler de ambas as aa pulmonares com IP abaixo de $-2DP$. Normais são os que apresentam o fluxo de uma ou ambas as artérias pulmonares normais ao Doppler.

Entre os 45 casos alterados, 36 (78,26%) apresentaram hipoplasia pulmonar segundo os critérios propostos para o diagnóstico da doença, quer seja anátomo-patológico ou clínico. Destes 36 casos, 28 fetos (18 neomortos e 10 natimortos) foram diagnosticados por necropsia – segundo os critérios anteriormente descritos, e oito sobreviveram apresentando graus variados de hipoplasia pulmonar, sendo, então, acompanhados no Serviço de Neonatologia do HC/UFG. Apresentamos, abaixo, no gráfico 5 a distribuição dos fetos que desenvolveram hipoplasia pulmonar e sua evolução.

Gráfico 5: Distribuição da evolução dos fetos com hipoplasia pulmonar.

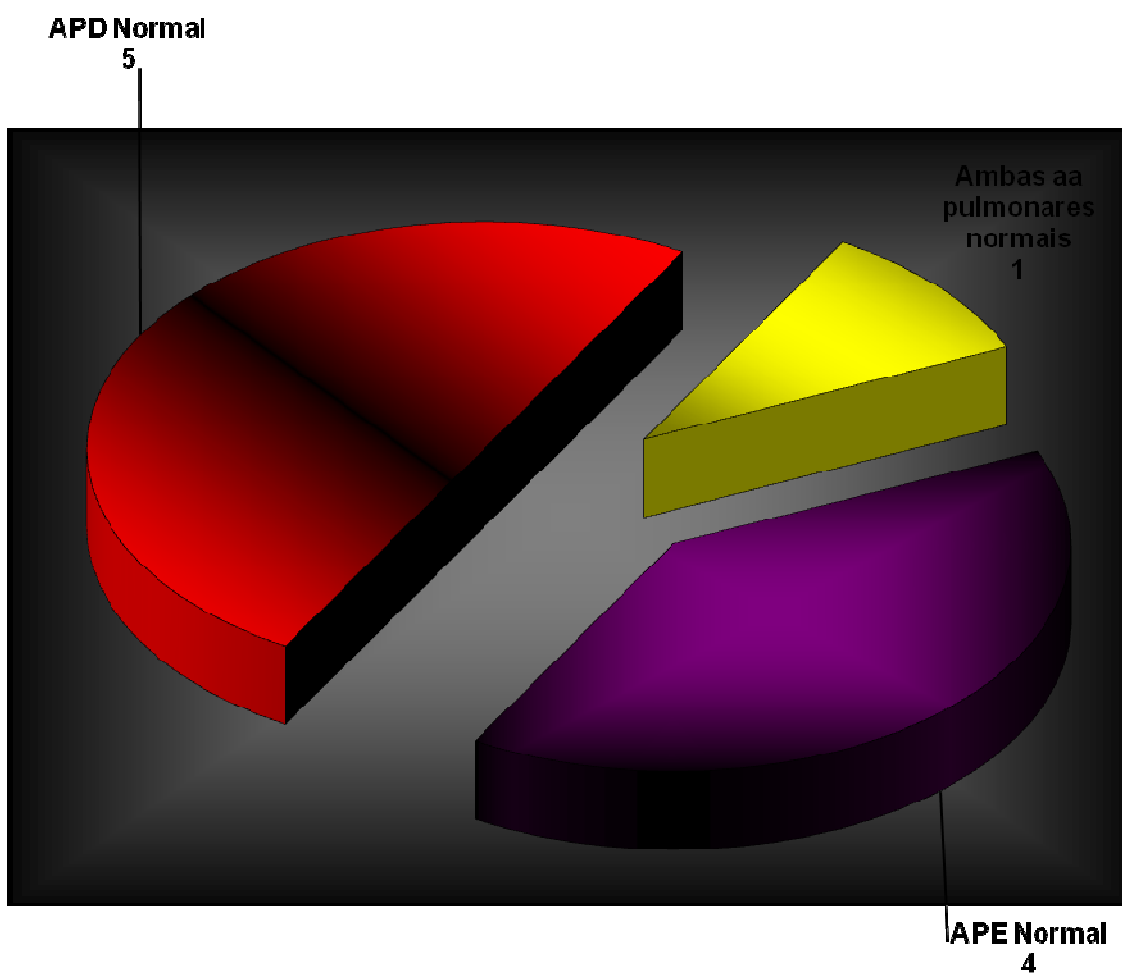


Em relação aos outros dez casos com alteração ao exame dopplerfluxométrico (21,74%), todos os fetos nasceram vivos não apresentando ao exame clínico e radiológico sinais de hipoplasia pulmonar, obtiveram alta junto com as mães.

Dez casos apresentavam exame normal (17,86% do total de casos), dos quais dois casos (20,00%) apresentaram hipoplasia pulmonar, sendo um neomorto e outro natimorto diagnosticados através do exame de necropsia. Enquanto que os casos restantes apesar de possuírem fatores predisponentes para hipoplasia pulmonar, não desenvolveram a doença. Destes casos, apenas um apresentou exame de ambas as artérias pulmonares dentro da

normalidade. Em quatro casos a artéria pulmonar esquerda estava com o índice de pulsatilidade dentro da curva normal, e nos outros cinco casos, a artéria pulmonar direita estava dentro da normalidade. No gráfico 6, abaixo, apresentamos a distribuição dos fetos que apresentaram exame de dopplerfluxometria, de uma ou ambas as artérias pulmonares, dentro da normalidade.

Gráfico 6: Distribuição das artérias pulmonares fetais quanto ao índice de pulsatilidade normal.



Ao avaliarmos o nosso grupo de estudo globalmente, encontramos uma correlação com alto grau de significância (valor de $p < 0,0001$) entre valores alterados para o índice de pulsatilidade e o desenvolvimento de hipoplasia pulmonar, junto também com uma alta sensibilidade de 94,7% , mas uma baixa especificidade. Apresentamos estes resultados na tabela 6, abaixo, bem como os índices avaliados

Tabela 6: Correlação entre IP alterado e normal e hipoplasia pulmonar no estudo global.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	35	10	45
Normal	2	8	10
Total	37	18	55

Qui-quadrado 17,6 – valor $p < 0,00001$ (Fisher) S 94,7% E 44,4% VPP 78,3% VPN 80%

Avaliando os diferentes grupos de fatores de risco encontramos os seguintes resultados; no grupo de doenças renais todos os 15 fetos avaliados apresentavam o índice de pulsatilidade abaixo de -2 SD. Destes, 12 (80,00%) apresentaram hipoplasia pulmonar – oito (66,67%) foram diagnosticados por necropsia (sete neomortos e um natimorto) e quatro (33,34%) apresentaram a doença no período neonatal. Três fetos (20,00%) do grupo que apresentou exame alterado não evoluíram com hipoplasia pulmonar. Dados apresentados na tabela 7, abaixo.

Tabela 7: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam doença renal.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	12	3	15
Normal	0	0	0
Total	12	3	15

S 100% E 0% VPP 80% VPN 0%

No grupo de doenças osteo-musculares seis fetos foram avaliados e apresentaram exame de Doppler alterado, quatro (66,67%) deles apresentaram hipoplasia pulmonar com diagnóstico através de necropsia (três evoluíram com morte neonatal e um natimorto) e os outros dois (33,33%), apesar de estarem com o exame alterado, nasceram vivos sem hipoplasia pulmonar, estes dados estão na tabela 8, abaixo.

Tabela 8: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar no grupo de fetos portadores de doenças osteo-musculares.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	4	2	6
Normal	0	0	0
Total	4	2	6

S 100% E 0% VPP 66,67% VPN 0%

Nove fetos com doenças pulmonares ou compressão de base foram examinados sendo que seis (66,67%) apresentavam índice de pulsatilidade alterados, quatro destes (66,67%) desenvolveram hipoplasia pulmonar – dois (50,00%) nasceram vivos, um (25%) foi natimorto e um (25%) neomorto. Os três casos restantes (33,33%) apresentavam exame dopplerfluxométrico das artérias pulmonares dentro da normalidade e nasceram sem hipoplasia pulmonar. Nos três casos o Doppler da artéria pulmonar direita estava dentro da normalidade – tabela 9.

Tabela 9: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam doenças pulmonares.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	4	2	6
Normal	0	3	3
Total	4	5	9

S 100% E 60% VPP 66,67% VPN 100%

No grupo de fetos que apresentavam hérnia diafragmática congênita, dos nove fetos examinados sete apresentavam índice de pulsatilidade alterado. Destes sete fetos com exame alterado, seis (85,71%) desenvolveram a doença, sendo diagnosticado cinco deles por necropsia (todos neomortos), um vivo com hipoplasia pulmonar e o outro também vivo, porém, sem desenvolver hipoplasia pulmonar. Dois casos tinham exame Doppler normal, sendo que um evoluiu com a doença e outro não. No caso sem hipoplasia pulmonar o Doppler foi normal na artéria pulmonar direita, mas, no caso em que houve desenvolvimento da doença o Doppler

da artéria pulmonar direita estava alterado e o Doppler da artéria pulmonar esquerda estava dentro dos limites normais.

Tabela 10: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam hérnia diafragmática congênita.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	6	1	7
Normal	1	1	2
Total	7	2	9

S 86,70% E 50% VPP 86,70% VPN 50%

Nos seis casos de hidropsia não imunitária avaliados tínhamos cinco (83,34%) casos com exame Doppler apresentando índice de pulsatilidade alterado e evoluíram para óbito – quatro natimortos e um neomorto. O caso restante apresentava exame dentro do limite da normalidade e não desenvolveu hipoplasia pulmonar no período neonatal. Neste caso somente o Doppler da artéria pulmonar esquerda apresentava-se dentro da normalidade.

Tabela 11: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam hidropsia fetal não imunitária.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	5	0	5
Normal	0	1	1
Total	5	1	6

S 100% E 100% VPP 100% VPN 100%

Quando avaliamos o grupo de oligohidrânio, verificamos que dos seis casos examinados quatro (66,67%) tinham exame de Doppler alterado. Destes, dois apresentavam hipoplasia pulmonar (um neomorto e outro vivo com hipoplasia pulmonar) e os outros dois evoluíram sem hipoplasia pulmonar. Os dois fetos que apresentaram exame dentro do limite da normalidade evoluíram sem hipoplasia pulmonar, mas ambos apresentavam as artérias pulmonares esquerdas com exame de Doppler normal e as artérias pulmonares direitas com exame alterado.

Tabela 12: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam oligohidrânio

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	2	2	4
Normal	1	1	2
Total	3	3	6

S 66,67% E 33,33% VPP 50% VPN50%

Finalmente no último grupo avaliado, dos cinco fetos estudados que apresentavam causas diversas que não as estudadas anteriormente e que, também, se associam a hipoplasia pulmonar, três (60,00%) apresentavam exame de Doppler alterados e todos evoluíram para o óbito (todos os três casos de natimortos) e os outros dois (40,00%) apresentavam Doppler dentro da normalidade. Destes dois, um nasceu vivo sem hipoplasia pulmonar – exame de Doppler normal na artéria pulmonar direita, enquanto que o outro foi um neomorto com a doença diagnosticada durante o exame *post mortem*, e possuía exame de Doppler normal em ambas as artérias pulmonares.

Tabela 13: Resultado da predição da hipoplasia pulmonar em fetos que apresentavam causas diversas.

Doppler	Hipoplasia pulmonar		Total
	Sim	Não	
Alterado	3	0	3
Normal	1	1	2
Total	4	1	5

S 75% E 100% VPP 100% VPN 50%

Tivemos diagnóstico de hipoplasia fetal, na sua forma letal, em 30 casos diagnosticados no exame de necropsia, e em 28 deles o exame de dopplerfluxometria apresentava-se alterado, mostrando um alto grau de concordância entre os dois métodos de diagnóstico. Ao confrontarmos o diagnóstico clínico com o resultado dos exames Doppler constatamos que em 18 casos com diagnóstico alterado ao Doppler apenas oito apresentaram hipoplasia pulmonar, entretanto, em outros oito casos em que o exame de Doppler foi considerado normal nenhum dos fetos apresentou a doença.

6 - Comentários

6 – Comentários

Uma melhor compreensão da fisiologia fetal sempre foi objeto de estudo em vários Centros de Medicina Fetal em todo o mundo. Isto se deve principalmente a sua singular situação: ambiente de hipoxemia, respostas adaptativas próprias, dificuldade de acesso ao compartimento fetal o que tornava sua avaliação complexa e equivocada, pois era realizado por meios invasivos ou através de estudos em modelos animais que se apresentavam falhos ao serem extrapolados para a fisiologia humana. Com o advento da ultra-sonografia e da utilização da dopplerfluxometria abriu-se uma janela não invasiva para o estudo do feto e de seu comportamento fisiopatológico.

No Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG ao longo destas duas últimas décadas vem-se desenvolvendo projetos para avaliação do bem estar fetal o que gerou uma linha de pesquisa utilizando a metodologia Doppler consistente e com resultados promissores e de grande utilidade clínica (Taveira, 2001; Lopes, 2001). Seguindo esta mesma linha de pesquisa nos propusemos a avaliar outros vasos do compartimento arterial fetal com o intuito, em nosso caso, de melhor entendermos a fisiopatologia fetal no processo anômalo do desenvolvimento pulmonar.

O quadro da hipoplasia pulmonar apresenta-se ainda nos dias de hoje, a despeito de todo avanço na assistência ao recém-nascido, como uma entidade de alta mortalidade, sendo que em grandes séries sua taxa de mortalidade pode ocorrer em até 50% dos casos (Lauria et al., 1995). Assim torna-se importante encontrar um exame ou uma associação de exames para avaliação adequada de fetos com risco de desenvolver a hipoplasia pulmonar. A predição do quadro é fundamental para o preparo da equipe multidisciplinar que irá atender ao recém-nascido

comprometido. Outro aspecto importante na confiabilidade do exame preditivo de hipoplasia pulmonar é permitir que a gestante, e conseqüentemente toda a família se preparem para uma possibilidade de óbito perinatal, minorando o impacto da perda não esperada.

A definição de hipoplasia pulmonar apresenta-se uma tarefa difícil, visto que os diferentes conceitos da doença encerram visões pessoais daqueles que o fizeram. A hipoplasia pulmonar uni ou bilateral são condições caracterizadas por um decréscimo no número de células pulmonares, das vias de transporte aéreo e alvéolos, levando a uma diminuição da organização, tamanho e peso dos pulmões.

Pode-se afirmar que a hipoplasia pulmonar se origina no período embriogênico, período este em que ocorre a formação das vias de transporte aéreo. Entretanto, há muitos casos nos quais a árvore brônquica já se encontra formada mostrando assim a precariedade do conceito/definição enunciado. Definimos hipoplasia pulmonar como uma doença que cursa com a diminuição de número das unidades alvéolos-capilares, podendo ou não haver redução da árvore brônquica e do desenvolvimento cartilaginoso, e presente sempre retardo da vascularização e atraso na formação da barreira alvéolo-capilar de ambos pulmões, resultando em uma diminuição do volume, peso e função do órgão.

O pulmão é um órgão com características específicas, pois diferentemente dos demais apresenta desenvolvimento divergente em seus segmentos. Sendo o desenvolvimento da parte cranial mais adiantada que sua contra parte caudal, justificado, talvez, pela possibilidade de

caso ocorra falência placentária ou situações limites possa ocorrer sobrevivida extra-uterina em momentos precoces para tal.

A etiologia da doença foi amplamente discutida por Sherer et al., (1990), sendo a tríade compressão torácica, oligoidrâmnio de qualquer natureza e perda dos movimentos respiratórios, tanto isolados como em conjunto, responsável pela maior parte da ocorrência da doença. Mas a presença destes elementos nem sempre se associava ao aparecimento de hipoplasia pulmonar do mesmo modo que a sua ausência não descartava a doença.

O estudo de fetos com Sequência de Potter foi o marco inicial da avaliação pela ultrasonografia do risco de desenvolvimento da hipoplasia pulmonar. A partir daí muitos estudos foram realizados com o intuito de predição da doença.

Foram avaliados diversos parâmetros da biometria pulmonar separadamente ou em associação através da ultra-sonografia convencional, pela ultra-sonografia tridimensional e mesmo pela ressonância nuclear magnética. Parâmetros como medida da circunferência torácica, avaliação da área torácica, avaliação do volume pulmonar, relação entre circunferência torácica e circunferência abdominal, relação entre área pulmonar e área cardíaca, diferença entre área torácica e área cardíaca sobre área torácica, avaliação do volume pulmonar pela ressonância nuclear magnética, relação entre área pulmonar e idade gestacional, entre outros foram avaliados como possíveis preditores da hipoplasia pulmonar, sendo que todos os estudos apresentavam críticas e seus resultados raramente conseguiam ser repetidos.

Muitos fatores influenciam os resultados controversos obtidos. O pequeno número de casos em cada estudo e a dificuldade de definição dos parâmetros examinados são, talvez, os mais destacados. Isto dificulta a comparação e a escolha do melhor teste de predição no período gestacional.

Redução do volume de líquido amniótico, seja por ruptura prematura de membranas ou causas renais, é utilizado na predição da hipoplasia pulmonar em diversos estudos. Os autores mostraram que a ocorrência da doença é mais freqüente no grupo que apresenta oligoidrâmnio que no grupo controle (Verganni et al., 1994; Jahromi et al., 2000 e Winn et al., 2000).

Aventaram-se diversas hipóteses sobre a fisiopatologia que originaria a doença, compressão torácica pela própria parede uterina, diminuição dos movimentos respiratórios fetais, redução do volume de líquido amniótico intrapulmonar levando a menor expansão do órgão, ausência ou diminuição da concentração do fator de crescimento epidermal produzido pelos rins. Atualmente a técnica de dopplerfluxometria tem possibilitado os estudos de avaliação do volume de líquido pulmonar drenado em excesso pelo aumento da pressão hidrostática da cavidade amniótica, sendo que esta tem sido relacionada como principal responsável pela doença segundo Kalache et al., (1998).

O uso do Doppler das artérias pulmonares na predição da hipoplasia pulmonar vem se apresentando, de forma complementar ao exame de ultra-som como uma grande possibilidade de diagnóstico adequado. A utilização do Doppler para avaliação tanto da árvore arterial

quanto venosa de fetos com má-formação tem se mostrado recurso importante na avaliação no prognóstico e perspectiva de terapêutica.

O local clássico de insonação de ambas as artérias pulmonares é no terço proximal, logo após sua divisão do tronco pulmonar. Entretanto, Sivan et al., (2000), mostraram que nos diferentes segmentos ocorria variação nos valores do índice de pulsatilidade, sendo que os maiores valores ocorriam no terço proximal de ambas as artérias, com um decréscimo importante nas porções médias e distais sem, entretanto, significância estatística. Outra característica é a diminuição destes valores que ocorre no índice de pulsatilidade com o evoluir da gestação, devido principalmente ao aumento do número de vasos na periferia pulmonar, bem como da complacência destes vasos, realçando a importância de se manter um mesmo local de insonação durante a realização dos exames, e evitando-se insonar o vaso o risco de subavaliação do índice de pulsatilidade.

O aspecto de onda obtida nas artérias pulmonares é único em todo organismo fetal, e caracteriza-se por uma fase inicial rápida seguida por uma fase de desaceleração rápida, com a forma de onda assemelhando-se a uma agulha, seguida por uma fase sistólica curta e relativamente estável, que culmina em um decréscimo gradual desta fase, não apresentando fase diastólica. Entretanto, as opiniões diferem quanto à existência (Laudy et al., 2000) ou não (Emerson & Cartier 1991) do fluxo final diastólico, ou mesmo se ele é intermitente (Rasanen et al 1996). Em nosso trabalho utilizamos o conceito clássico proposto por Emerson & Cartier (1991).

As avaliações iniciais da dopplerfluxometria das artérias pulmonares fetais e sua correlação com hipoplasia pulmonar foram feitas por Laudy et al., (1996), e que mostraram correlação entre fluxo sistólico alterado e hipoplasia pulmonar.

Yoshimura et al., (1999), propuseram uma curva de normalidade para o índice de pulsatilidade e do pico de velocidade sistólica. Para seu desenvolvimento avaliaram 300 gestações simples com idade gestacional entre 24 e 40 semanas. Foram construídas curvas separadas para cada artéria pulmonar e apesar de seu aspecto erradico, talvez por retratar diferentes momentos de maturação pulmonar. Esta curva foi utilizada em nosso trabalho como valores de referência, pois não dispomos ainda em nosso serviço de curvas de normalidade próprias, sendo este um dos nossos objetivos futuros.

Em nosso estudo a hipoplasia pulmonar foi diagnosticada de duas maneiras. Primeiramente pela evolução pós-natal nos neonatos que sobreviveram e pelos critérios anátomo-patológico naqueles que evoluíram para óbito. Com essas definições ficamos em concordância com vários trabalhos da literatura que justificam a associação de um conjunto de variáveis pré-natais, clínicos e necropsia para definir hipoplasia pulmonar (Lauria, Gonik & Roberts 1995; Chaoui et al., 1999 e Laudy & Wladimiroff, 2000).

O estudo dopplerfluxométrico avalia a velocidade máxima e mínima do eritrócito dentro de um leito vascular. O exame ideal seria aquele onde obtivéssemos a quantificação do fluxo sanguíneo no vaso estudado. Os vasos fetais habitualmente são de diâmetro reduzido, às vezes tortuosos e não permitem a determinação exata do ângulo de insonação. Assim, um erro na

medida do diâmetro do vaso estudado da ordem de um milímetro poderia causar um erro de até 10% na estimativa do fluxo daquela região, o que inviabilizaria qualquer medida.

Para evitar este viés estabeleceram-se parâmetros quantitativos que permitissem uma avaliação dopplerfluxométrica utilizando índices que refletem primariamente a impedância de fluxo em determinado leito vascular.

O índice de pulsatilidade (IP), vem sendo amplamente utilizado para este fim, sendo que os novos aparelhos realizam o seu cálculo automaticamente, o que facilita seu emprego.

Os fatores predisponentes para a hipoplasia pulmonar constituem em dificuldade para a realização do estudo pelo Doppler. Destacamos o oligohidrânio e a hérnia diafragmática congênita como os principais neste aspecto.

No grupo de oligohidrânio a dificuldade deveu-se a diminuição do líquido amniótico *per si*, sendo que o problema pode ser minorado pela amnioinfusão de solução fisiológica. Não utilizado em nosso estudo a amnioinfusão com a finalidade de facilitar a realização do Doppler. Nos casos de hérnia diafragmática congênita a dificuldade é em consequência da dificuldade da localização das artérias pulmonares devido aos órgãos abdominais na cavidade torácica. Também a movimentação excessiva do concepto e o incômodo materno devido ao polidrânio freqüente nestes casos são fatores que dificultaram a obtenção de traçados satisfatórios nestes fetos e implicaram em exames mais demorados.

Nossos resultados mostraram que dos 56 fetos avaliados, 46 (82,14%) apresentavam exame alterado. Nestes fetos, o diagnóstico de hipoplasia pulmonar pôde ser determinado pelo doppler de artérias pulmonares em 36 ocasiões, sendo o diagnóstico firmado pelo exame de necropsia ou pelos critérios clínicos naqueles casos de sobrevida fetal. Houve correlação estatisticamente significativa entre o exame de Doppler alterado e ocorrência de hipoplasia pulmonar (valor de $p < 0,0001$). Dez fetos que apresentaram exame de Doppler alterado, não evoluíram com diagnóstico clínico ou radiológico de hipoplasia pulmonar, tendo recebido alta hospitalar junto com suas mães, caracterizando o falso positivo do exame.

Ao analisarmos este grupo de equívocos diagnósticos encontramos em todos a diminuição do volume de líquido amniótico (3 fetos com VUP, 1 feto com oligohidrânio sem causa definida e 1 feto com ruptura prematura de membranas) e compressão torácica intrínseca (1 feto com HDC e 2 fetos com MCAP) ou extrínseca (2 casos de má-formação óssea). Apesar dos fatores assinalados serem associados à hipoplasia pulmonar o grupo possuiu detalhes peculiares que poderiam justificar o erro diagnóstico do achado.

A manutenção dos movimentos respiratórios e o fluxo/retenção de líquido pulmonar poderia levar a uma maturidade de partes dos pulmões, sendo estes suficientes para permitir a sobrevida destes recém-nascidos naquelas gestações que cursavam com diminuição do líquido amniótico.

No caso específico da hérnia diafragmática congênita, estudos animais têm demonstrado que a gênese da hipoplasia pulmonar pode preceder ao defeito de fechamento. Jesudason et al., (2000), apresentaram estudo onde encontraram presença de seis ou mais alvéolos nos

bronquíolos terminais em 36% dos casos avaliados antes do processo de fechamento do diafragma se concluir.

Apesar de obtermos alta sensibilidade (94,7%) no estudo, encontramos baixa especificidade (44,4%), isto talvez se explique pelo grupo heterogêneo em fatores predisponentes avaliado, pelo modo de se realizar o estudo dopplerfluxométrico e também pelo tamanho de nossa amostra.

Entre os fetos com exames normais pela dopplerfluxometria pulmonar cinco casos apresentaram o índice de pulsatilidade da artéria pulmonar direita dentro dos limites normais, quatro casos com o índice de pulsatilidade da artéria pulmonar esquerda nos limites normais e apenas um caso em que ambos os índices estavam dentro da normalidade. Apesar de todos os fetos estudados apresentarem fatores clínicos e obstétricos para desenvolvimento de hipoplasia pulmonar, apenas dois casos apresentaram o quadro (sendo diagnosticado através de necropsia) e os outros oito recém-nascidos não apresentaram sinais de hipoplasia pulmonar.

Dos casos com exame dopplerfluxométrico normal que desenvolveram hipoplasia pulmonar um feto teve diagnóstico de hérnia diafragmática congênita e o segundo possuía Síndrome de Fraser.

Os valores do índice de pulsatilidade encontrados em nosso trabalho se situaram abaixo de – 2DP da curva de normalidade proposta por Yoshimura et al., (1999), e são conflitantes com alguns trabalhos encontrados na literatura (Laudy et al., 2002; Chaoui et al., 1999; Yoshimura

et al., 1999), porém, estes resultados se assemelham aos descritos por outros autores em que o índice de pulsatilidade apresentou diminuição dos valores ou se mantiveram estáveis (Achirom et al., 1998).

O índice de pulsatilidade, assim como os outros índices dopplerfluxométricos, reflete basicamente a resistência ao fluxo sanguíneo em um determinado leito vascular, sendo calculado através das relações entre o componente sistólico e diastólico do fluxo.

Yoshimura et al., (1999), em seu trabalho avaliaram também o pico de velocidade sistólica, e em cinco fetos com risco para hipoplasia pulmonar encontraram em quatro deles valores abaixo de $-2DP$ para a curva de normalidade. Acreditam que nestes casos existe um menor fluxo sanguíneo em direção aos pulmões. Em nosso estudo em 37 casos que apresentavam índice de pulsatilidade alterado, encontramos redução do pico de velocidade sistólica em 34 casos, sendo que todos apresentaram diagnóstico de hipoplasia pulmonar, parecendo se tratar de importante marcador do método para predição da doença.

A utilização dos critérios de avaliação proposta por Emerson & Cartier (1991) que utilizamos difere da metodologia utilizado por alguns autores como Laudy & Wladimiroff (2000) que avaliaram as artérias pulmonares fazendo sua insonação no terço médio das artérias além de associar também fluxo diastólico.

As avaliações recentes do doppler de artérias pulmonares tem mostrado que o exame apresenta falha na predição dos casos letais, necessitando assim associação com história clínica e outro

exame prognóstico para melhorar sua acuidade. Laudy et al.,(2002) associaram história clínica e parâmetros morfométricos ao exame de doppler de terço médio das artérias pulmonares e encontraram que a somatória destes fatores faziam uma boa predição da doença. Entretanto, o exame de doppler era insuficiente para diagnosticar a hipoplasia pulmonar em sua forma letal.

Apesar do exame de dopplerfluxometria alterado ter apresentado uma sensibilidade importante com o diagnóstico final em cada grupo de doenças (100%), no grupo de doença renal, doenças pulmonares, hidropisia fetal não-imune e cerca de 87% no grupo de hérnia diafragmática congênita não houve correlação significativa em nenhum subgrupo.

Acreditamos que a expansão da casuística com formação numérica maior em cada subgrupo de fetos com fatores predisponentes específicos possa revelar uma avaliação positiva do método de predição em situação específica. Tal fato observamos no grupo de doenças renais, doenças ósteo-musculares e hérnia diafragmática congênita.

Outra perspectiva futura é utilizarmos associação de métodos de predição, tais como ultrasonografia convencional com o doppler de artérias pulmonares, ultra-sonografia tridimensional com a dopplerfluxometria de artérias pulmonares ou mesmo esta com a ressonância nuclear magnética, assim mesmo com a associação de todos estes métodos não invasivos. Sendo possível então que alguma associação de métodos relacionados permitam a predição absoluta do hipoplasia pulmonar.

7 - Conclusões

O exame dopplerfluxométrico das artérias pulmonares apresenta possibilidade de detecção do quadro de hipoplasia pulmonar com razoável valor estatístico,tem poder de predição da hipoplasia pulmonar diferenciado conforme os subgrupos de fatores predisponentes específicos. Em nosso estudo a melhor predição foi observada nos fetos portadores de doenças renais, doenças ósteo-musculares, doenças pulmonares, hidropsia fetal não imunitária e hérnia diafragmática congênita.

8 - Bibliografia

ACHRIRON, R; HEGGESH, J; MASHIAC, S; LIPITZ, S; ROTSTEIN, Z. Peripheral right pulmonary blood flow velocimetry: doppler sonography study of normal and abnormal fetuses. **J Ultrasound Med** 1998; 17: 687-692

ASKENAZI SS & PERLMAN M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count a criteria of diagnosis. **Aech Dis Child** 1979; 54: 614-618

BADALIN, S; FOX, H; CHAO, E et al. Fetal breathing characteristic and Postnatal outcome in cases of congenital diaphragma hernia **Am J Obstet Gynecol** 1994 Oct; 171(4):970-976

BARTH, PJ & RÜSCHOFF, J. Morphometric study on pulmonary arterial thickness in pulmonary hypoplasia. **Pediatr Pathol** 1992; 12: 653-663

BLOTT, M & GREENOUGH, A & NICOLAIDES, KH. Fetal breathing movements in complicated by premature membrane rupture in the second trimester **Early Hum Dev** 1990 Jan; 21 (1): 41-48

BLOTT, M; GREENOUGH, A; NICOLAIDES, KH; CAMPBELL, S. The ultrasonographic assessment of the fetal thorax and fetal breathing movements in the prediction of pulmonary hypoplasia.: **Early Hum Dev** 1990 Mar; 21(3):143-51

CHAUOI, R; KALACHE, K; TEENSTEDT, C et al. Pulmonary arterial doppler velocimetry in fetuses with lung hypoplasia **Eur J of Obstet & Gyneco Reprod Bio** 1999; 84: 179-185.

COACLEY, FV; LOPOO, JB; LU, Y et al. Radiology: Normal and hypoplastic fetal lung: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR **Radiology** 2000; 216:107-111

COCK, ML; ALBUQUERQUE, C; CHERYL, A et al. Effects of intrauterine growth restriction on lung liquid dynamics and lung development in fetal sheep **Am J Obstet Gynecol** 2001 Jan; 184:209-216

CYNOBER, E; CABROL, D; HADDAD, B; GABRIEL, C; MORETTI, JL; GAMGHUI, S; JENY, R. Fetal pulmonary artery doppler waveform: a preliminary report. **Fetal Diagn Thera** 1997; 12: 226-231

D'ALTON, M; MERCER, B; RIDDICK, E; DUDLEY, D. 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** 1992 Feb;166(2):658-63

DAVIES, G & REID, I. Growth of the alveoli and pulmonary arteries in childhood. **Thorax** 1970; 25: 669-681

DEVORE GR & HORENSTEIN J. Simultaneous Doppler recording of the pulmonary artery and vein: a new technique for the evaluation of a fetal arrhythmia. **J Ultrasound Med** 1993 Nov;12(11):669-71

DOMMERGUES, M; LOUIS-SYLVESTRE, C; MANDELBROT, L et al. Congenital diaphragma hernia: Can prenatal ultrasonography predict outcome. **Am J Obstet Gynecol** 1996 Apr 174(4) 1377-1381

DOMMERGUES, M; LOUIS-SYLVESTRE, C; MANDELBROT, L et al. Congenital adenomatoid malformation of the lungs: Whem is fetal therapy indicated. **Am J Obstet Gynecol** 1999 Oct; 177(4): 953-958

EMERSON DS & CARTIER M. The fetal circulation. In Copel JA Reed KL, editors, **Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology**. Raven Press New York, 1995, pp 307-323

FOX, HE & BADALIM, SS & FIFER, WP. Patterns of fetal perinatal fluid flow in cases of congenital diaphragma hernia. **Am J Obstet Gynecol** 1997 Apr; 176(4): 807-813

GEIFMAN-HOLTZMAN, O & CRANE, S & WINDERL, L & HOLMES, MA. Persistent urogenital sinus: Prenatal diagnosis and pregnancy complications. **Am J Obstet Gynecol** 1997 Mar; 176(3): 709-711

GUNNWALD, P. Evaluation of body in perinatal pathology. **Am J Clin Pathol** 1960; 34: 247-253

HADI, H & HODSON, C & STRICLAND, D. Premature rupture of membranes between 20 and 25 weeks gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. **Am J Obstet Gynecol** 1994 Apr; 170(4):1139-1144

HEILING K, TEENSTEDT C, CHAOUI R et al. Reliability of prenatal sonographic lung biometry in the diagnosis of pulmonary hypoplasia. **Prenatal Diagnosis** 2001 21(8) 649-657

HISLOP, A & REID, L & HEID, E. The lungs in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia. **Arch Dis Chil** 1979; 54 32-38

HISLOP, A; WINGGLESWORSTH, JS ; DESAI,R. Alveolar development in the human fetus and infant. **Early Hum Dev** 1986; 13: 1-11

HUSAIN AN & HESSEL RG. Neonatal pulmonary hypoplasia: an autopsy study of 25 cases. **Ped Pathol** 1993; 13: 475-484

JAHROMI, BN & ARDERKANI, MS & POORARIAN S. Relationship between preterm rupture premature of membranes and pulmoanry maturation. **Int J Gynecol Obstet** 2000 Fev; 68(2):119-122

JANAS, MS & ARROE, M & HANSEM, S & GRAEM, N. Lung hypoplasia – a possible teratogenic effect of valproate. A case report. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica 1998 Feb; 106(2): 300-304**

JESUDASON, EC; CONNELL, MG; FERNING, DG et al. Early lung malformations in congenital diaphragmatic hernia. **J Ped Surg 2000 Jan; 35(1):124-127**

JESUDASON, EC; CONNELL, MG; FERNING, DG et al. In vitro effects of growth factors on lung hypoplasia in a model congenital diaphragmatic hernia. **J Ped Surg 2000 Jun; 35(6):914-922**

JOHNSON, MP; BUKOWSKI, T; REITLEMANN, C et al. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: A new comprehensive approach to identify appropriate candidates of vesicoamniotic shunt therapy. **Am J Obstet Gynecol 1994 Jun; 170(6):1770-1779**

KALACHE, KD; CHAOUI, R; HARTUNG, J et al. Doppler assessment of tracheal fluid flow during fetal breathing movement in cases of congenital diaphragmatic hernia. **Ult Obstet Gynecol 1998 Jul; 12(1):27-32**

KILBRIDE, HW & YEAST, J & THILBEAUT D. Defining limits of survival: Lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol 1996 Sep; 175(3):675-681**

KLING, DE; NARRA I; ISLAM, S et al. Decreased mitogen activated protein kinase activities in congenital diaphragmatic hernia – Associated pulmonary hypoplasia. **J Ped Surg 2001 Oct; 36(10):1490-1496**

KURKINEN-RÄTY, M & KOIVISTO, M & JOUPILLA, P. Perinatal and neonatal outcome and late sequelae in infants Born after preterm premature rupture of membranes. **Obstetrics & Gynecology 1998 Sep; 92(3):408-415**

KUWASHIMA, S; NISHIMURA, G; IIMURA, F et al. Low-intensity fetal lungs on MRI may suggest the diagnosis of pulmonary hypoplasia. **Ped Radiology 2001 Sep; 31(9):669-671**

LANDAU, D; SHALEV, H; SHULMAN, H et al. Oligohydramnion, renal failure and no pulmonary hypoplasia in glomerulocystic kidney disease. **Pediatric Nephrology 2000 Apr; 14(4):319-322**

LANGSTON, C; KIDA, K; REED, M & THURLBECK WM. Human lung growth in late gestation and in neonate. **Am Rev Resp Dis 1984; 129: 607-13**

LAUDY, JAM; HUISNAIN, TWA; DE RIDDER, MAJ & WLADIMIROFF, JW. Normal fetal pulmonary venous flow velocity. **Ult Obstet & Gynecol 1995; 6: 277-281**

LAUDY, JAM; GAILLARD, JLJ; VAN DEN ANKEM, JN; TIBBOEL, D & WLADIMIROFF, JW. Doppler ultrasound imaginig: a new tecnique to detect lung hypoplasia before birth. **Ult Obstet & Gynecol 1996; 7: 189-192**

LAUDY, JAM; DE RIDDER, MAJ; WLADIMIROFF, JW. Human fetal pulmonary artery velocimetry: Repeatability and normal values with emphasis on midle and distal vessels. **Ult Obstet & Gynecol 2000 15; 476-486**

LAUDY, JAM & WLADIMIROFF, JW. The fetal lung 1: Development aspect. **Ult Obstet & Gynecol 2000 Sep; 16(3):284-290**

LAUDY, JAM & WLADIMIROFF, JW. The fetal lung 2: Pulmonary Hypoplasia. **Ult Obstet & Gynecol 2000 Out; 16(5):482-494**

LAUDY, JAM; TIBBOEL, D; ROBBEN, S et al. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric & doppler velocity correlates. **Pediatrics 2002 Fev; 109(2):250-258**

LAURIA, MR & GONIK, B & ROMERO, R. Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. **Obstetrics & Gynecology 1995 Sep; 86(3):466-475**

LEE, A; KRATOCHWIL, A; STUMPFLN, I et al. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. **Am J Obstet Gynecol 1996 Sep; 175(3): 588-592**

LIPSETT, J; COOL, JC; RUNCIMAN, SI et al. Morphometric analysis of preterm fetal pulmonary development in the sheep model of congenital diaphragma hérnia. **Pediat Dev Pathol 2000 Jan/Fev; 3(1):17-28**

LOPES, APBM. In avaliação dos índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos a transfusão intravascular. Tese de Doutorado. 2001. Belo Horizonte – Minas Gerais.

MACKLON, NS; LAUDY, JAM; MULDER, PG et al. Behavior state dependent change in human fetal pulmonary blood flow velocity waveforms. **Obstetrics & Gynecology 1999 Fev; 93(2):184-188**

MAKINO, Y; KOBAYASHI, H; KYONO, K et al. Clinical results of fetal obstructive uropathy treat by vesicoamniotic shunting. **Urology 2000 Jan; 55(1):118-122**

MINOWA, H; TAKAHASHI, Y; KAWAGUCHI, C et al. Expression in intrapulmonary surfactant apoprotein-A in autopsied lungs: comparactive study of cases with or without pulmonary hypoplasia. **Pediatric Research 2000 Nov; 48(5):674-678**

MOORE, KL. The repiratory system. In: Moore KL. Ed. The developing human. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1988: 210-216.

NAKAMURA, Y; HARADA, K; YAMAMOTO, I et al. Human pulmonary hypoplasia. Statistical, morphological, morphometric and biochemical study. **Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 635-642**

RASANEN, J; HUHTA, J; WEINER, S et al. Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol 1996 May; 174(5):1441-1449**

RIZZO, G; CAPPONI, A; CHAOUI, R; TADDEI F; ARDUINI, D; ROMANINI, C. Blood flow velocity waveform from peripheral pulmonary arteries in normally growth and growth-retarded fetuses. **Ult Obstet & Gynecol 1996; 8: 87-92**

ROBERTS AB & MITCHELL JM. Direct ultra-sonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol 1990; 160: 1560-66**

ROBERTS AB & MITCHELL JM. Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in preterm rupture of membranes. **Early Hum Dev 1995; 41: 27-37**

ROTH, P; AGNANI, G; ARBEZ-GINDRE, F et al. Use of energy color Doppler in visualizing fetal pulmonary vascularization to predict the absence of severe pulmonary hypoplasia. **Gynecol & Obstet Invest 1998; 46(3):153-157**

SBRAGIA, L; PAEK, B; FILLY, R et al. Congenital diaphragma hernia without herniation of the liver: does the lung to head ratio predict survival. **J Ult Méd 2000; 19:845-848**

SHERER, DM & DAVIS, JM & WOODS, JR. Pulmonary hypoplasia: a review. **Obste Gynecol Surv 1990; 45: 792-803**

SIVAL, DA & VISSER, GH & PRECTHL, HF. Fetal breathing movements are not a good indicator of lung development after premature rupture of membranes and oligohydramnios – preliminary study. **Early Hum Dev 1992 Fev; 28(2):133-143**

SIVAN, E; ROTSTEIN, Z; LIPITZ, S et al. Segmentary fetal branch pulmonary artery blood flow velocimetry: in útero Doppler study. **Ult Gynecol & Obstet 2000 Oct; 16(5):453-456**

SOKOL, J; BOHN, D; LACRO, D et al. Fetal pulmonary diameters and their association with lung hypoplasia and posnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. **Am J Obstet Gynecol 2002 May; 186(5):1085-1090**

SONGSTER, GS & GRAY, DL & CRANE, JP. Prenatal predciton of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasound fetal chest circumference. **Obstetrics & Gynecology 1989 Feb; 73(2):261-266**

SUTHELAND, RONALD. Diamniotic twin gestation discordant for renal dysplasia and oligohydramnios. **Urology 1999 Dec; 54(6):1097**

PÖHLS, UG & REMPEN, A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. **Ult Gynecol & Obstet 1998; 11: 6-12**

TAVEIRA, MR. In: Correlação entre os índices do doppler da veia cava inferior e do ducto venoso e a concentração de hemoglobina de cordão em fetos de gestantes isoimunizadas. Tese de Doutorado, 2000. Belo Horizonte – Minas Gerais.

THIBEAULT, DW & HANEY, B. Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. **Pediatrics 1998 Fev; 101(2):289-295**

THIBEAULT, DW; BEATTY, EC; HALL, RT et al. Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. **J Pediatr 1985; 107: 273-277**

TIBOEL, D; GAILLARD, JL; SPRITZER, R et al. Pulmonary hypoplasia secondary to oligohydramnios with very premature rupture of fetal membranes. **Eur J Pediatrics 1990 Apr; 149(7):496-499**

VAN EYCK, J & VAN DER MOOREM, K & WLADIMIROFF, JW. Ductus arteriosus flow velocity modulation by breathing movements as a measure of fetal lung development. **Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 558-566**

VERGANI, P; GHIDINI, A; LOCATELLI, A et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol 1994 May 170(5):1359-1364**

VINTZILEOS, AM. Opinion: prenatal detection of lethal pulmonary hypoplasia. **Ult Gynecol & Obstet 1996; 7 163-164**

VINTZILEOS, AM; CAMPBELL, WA; RODIS, JF et al. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. **Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 606-612**

WINN, H; CHEN, M; AMON, E et al. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes – A critical analysis. **Am J Obstet Gynecol 2000 Jun;182(6):1638-1644**

WIGGLESWORTH, JS & DESAI, R. Use of DNA estimation of growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. **Arch Dis Child 1981; 56: 601-650**

YOSHIMURA, S; MASUZAKI, H; GOTOH, H et al. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. **Am J Obstet Gynecol 1996 Aug; 175(2):477-483**

YOSHIMURA, S; MASUZAKI, H; MIURA, K et al. Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. **Am J Obstet Gynecol** 1999 Feb; **180(2):441-446**