

JULIANA SILVA BARRA

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEOS
NATRIURÉTICOS: ANP, BNP E DA SÍNTESE DE ÓXIDO
NÍTRICO EM FETOS COM DIAGNÓSTICO ULTRA-
SONOGRÁFICO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO
RESTRITO (CIUR)**

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte – Minas Gerais 2003

JULIANA SILVA BARRA

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEOS
NATRIURÉTICOS: ANP, BNP E DA SÍNTESE DE ÓXIDO
NÍTRICO EM FETOS COM DIAGNÓSTICO ULTRA-
SONOGRÁFICO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO
RESTRITO (CIUR).**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre na área de concentração em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vítor Leite

Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientadora: Profa. Dra. Adelina Martha dos Reis

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte -Minas Gerais – Brasil

2003

*AOS MEUS AFILHADOS
GUILHERME,
BRUNO E MARIANA*

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Deus.

Aos meus pais pelo carinho e dedicação.

Ao Dr. Barra e Da. Regina pelo apoio e acolhimento como filha.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos em especial ao Renato e ao Mauro pela colaboração neste trabalho.

Ao Prof. Henrique Vitor Leite pela amizade e por ter acreditado em mim profissionalmente, orientando-me, e amparando nos momentos de dificuldades, ensinando-me a superar as barreiras durante este trabalho, quando nem mesmo eu acreditei ser possível.

À Profª. Adelina Martha dos Reis pela amizade e oportunidade de estar ao seu lado durante toda minha formação científica, me orientando, respeitando meus defeitos, e compartilhando meus conflitos deste louco sonho escolhido de médico-pesquisador.

À Dra. Myrian Celani por me receber como uma filha permitindo choros, risos e carinho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral pelo auxílio no meu aprendizado profissional e exemplo de dedicação universitária.

Aos amigos do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) Virgínia, Marcivane, Najara, Simonton, Danuza, Cândido, Umeko, Ana Lúcia, Gregório, Cláudio, Maura, Ana Cristina, Alex e Marcinha pelo carinho e acolhimento nas horas difíceis e alegres.

Ao Fernando Reis pelo exemplo desde a minha primeira experiência científica em 1995 e permitindo trabalharmos juntos, mostrando que a Ciência não tem fronteiras.

À Jackie pela amizade, incentivo e exemplo de dedicação profissional.

À Isabela Gomes pela amizade e carinho desde o início da minha formação profissional.

À todos os professores e plantonistas que participaram e me apoiaram durante a minha formação em especial: Regina Amélia Aguiar, Aroldo Camargos, Victor Hugo de Melo, Madalena Martins, Susana Pires do Rio e Henderson Lamaita.

Aos colegas de pós-graduação pelo companheirismo: Sandra, Mário , Eura, Paulo, Fernando e Stella.

Aos colegas: Flávia Castro, Ana Paula Brum, Alim Demian, Agnaldo Lopes, Maurício Novielo, Aranaí Sidônio, Ana Paula Paviotti, Aroldo Carvalho, Lúcio Resende, Rubens Carvalho, Lavínia Borges, Raquel Santos e Willian Schneider pela amizade e companheirismo durante minha formação profissional.

Aos membros do Centro de Medicina Fetal pelo apoio e colaboração.

À Profa. Cibele Comini pela disponibilidade no auxílio fornecido à análise estatística deste trabalho.

À Marcia Andrade cujo destino permitiu conhecer o problema da restrição do crescimento de perto, e não hesitou no auxílio das referências bibliográficas .

Às pacientes que permitiram que seus filhos participassem deste trabalho em um momento de angústia e esperança.

Ao Alexandre pela inspiração e exemplo, mostrando-me que ao seu lado quem sonha e ama não atropela, não fica preso aos defeitos, permite que tudo é possível e não deixa de experimentar as alegrias da vida.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas _____	10
Lista de ilustrações _____	13
Resumo _____	15
Summary _____	18
1. Introdução _____	21
2. Revisão da literatura _____	25
2.1 Restrição do Crescimento intra-uterino _____	25
2.2 Aspectos gerais dos peptídeos natriuréticos e do óxido nítrico _____	30
2.2.1 Peptídeos Natriuréticos _____	30
2.2.2 Óxido Nítrico _____	32
2.3 Peptídeos Natriuréticos e Óxido Nítrico nos fetos _____	33
3. Objetivos _____	41
4. Pacientes e Métodos _____	43
4.1 Seleção de Pacientes _____	43
4.2 Procedimentos _____	44
5. Resultados _____	47
6. Comentários _____	57
7. Conclusões _____	63
Referências Bibliográficas _____	65
Anexos _____	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANF	<i>Atrial Natriuretic Factor</i> (fator atrial natriurético)
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (peptídeo atrial natriurético)
cANF	Fator atrial natriurético sintético
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> (peptídeo cerebral natriurético)
CA	Circunferência abdominal
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
CNP	<i>C type Natriuretic Peptide</i> (peptídeo natriurético tipo C)
DHEG	Doença Hipertensiva específica da gravidez
DBP	Diâmetro biparietal
F	Fêmur
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IP	Índice de pulsatilidade
NO ₂ ⁻	Dióxido de nitrogênio
NO	<i>Nitric Oxide</i>
ON	Óxido nítrico
O ₃	óxido

GMPc	Ganosina 3', 5'- monofosfato
HC	Hospital das Clínicas
OVF	Onda de velocidade de fluxo
PROBAL	Projeto Brasil-Alemanha
RNA	Ácido ribonucleico
U/C	Índice umbilico/cerebral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELAS

Tabela 1	Valores de ANP dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo controle _____	47
Tabela 2	Valores de BNP dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo controle _____	49
Tabela 3	Valores de ON dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo controle _____	51

GRÁFICOS

Gráfico 1	ANP em relação aos grupos _____	48
Gráfico 2	BNP em relação aos grupos _____	50
Gráfico 3	ON em relação aos grupos _____	52
Gráfico 4	ANP em relação ao índice umbilico-cerebral _____	53
Gráfico 5	BNP em relação ao índice umbilico-cerebral _____	54
Gráfico 6	ANP em relação ao excesso de base _____	55

RESUMO

RESUMO

A restrição do crescimento intra-uterino é o segundo fator de contribuição para a taxa de mortalidade perinatal. A insuficiência placentária grave leva a mecanismos compensatórios para manter adequados a oxigenação e o suprimento nutricional para os órgãos fetais vitais como o coração, cérebro e rim, definido como centralização de fluxo. Foram destacadas, substâncias capazes de provocar vasodilatação encontradas na mãe e no feto: o peptídeo natriurético atrial, o peptídeo natriurético cerebral e o óxido nítrico. Em comum, esses três fatores são mediados pela ganosina cíclica. O peptídeo natriurético atrial foi descrito inicialmente no coração de ratos por De Bold et al. (1981) e é liberado pelo aumento na pressão da parede atrial. Fetos com crescimento intra-uterino restrito e dopplerfluxometria alterada na veia cava inferior tem concentrações de peptídeo natriurético atrial significativamente maiores Capponi et al. (1997). O peptídeo natriurético cerebral é o peptídeo vasodilatador com maior homologia com o peptídeo natriurético atrial e é produzido e secretado frente a um estresse ventricular. O óxido nítrico é um potente vasodilatador produzido com o metabolismo L-arginina para L-citrulina pela óxido nitrosintase em células endoteliais Palmer et al. (1998). Yallampalli e Garfield (1994), mostraram que as reduções crônicas da produção de óxido nítrico em ratos resulta em crescimento intra-uterino restrito. Avaliou-se o processo de adaptação para fetos pequenos para a idade gestacional e fetos com ou sem centralização de fluxo, estão associados a mecanismos de regulação através do peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético cerebral e óxido nítrico. Selecionaram-se 132 gestantes que foram acompanhadas na maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais por apresentarem critérios ultrassonográficos e dopplerfluxométricos compatíveis com crescimento intra-uterino restrito. Os fetos foram divididos em três grupos: pequenos para a idade gestacional e com centralização de fluxo, pequenos para a idade gestacional e sem centralização de fluxo e adequados para a idade gestacional. No momento da cesariana foram colhidos 10 ml de sangue do cordão umbilical. Esse material foi processado (4°C, 4000rpm, 10min) e armazenados a 80°C negativos. Realizou-se a extração desse peptídeo por colunas Sep-pak 18 e dosagem através de técnica de radioimunensaio descrita por Gutkowska et al. (1987). A determinação da concentração de nitrato foi realizada

através de analisador de óxido nítrico (NO Analyser Siervers, USA) após desproteinização do plasma. Dentre as observações destacam-se: o grupo de fetos com crescimento intra-uterino restrito e centralização de fluxo apresentou níveis de peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético cerebral significativamente maiores ($P=0,01$ e $P=0,016$, respectivamente) e uma correlação positiva entre o índice umbilico-cerebral e peptídeo natriurético atrial ($P=0,01$). O mesmo grupo apresentou níveis de peptídeo natriurético cerebral também significativamente mais elevados e correlação positiva entre o índice umbilico-cerebral e peptídeo natriurético cerebral ($P=0,027$). Dentre os grupos analisados os fetos com crescimento intra-uterino restrito e centralização de fluxo apresentaram uma elevação significativa dos peptídeos natriuréticos, entretanto os mesmos grupos analisados não apresentaram diferenças em relação ao óxido nítrico.

SUMMARY

SUMMARY

Intra-uterine growth restriction is the second risk factor for perinatal mortality. When intra-uterine growth restriction is associated with uteroplacental insufficiency, compensatory mechanisms to maintain oxygenation and nutritional supply for the fetal heart, brain and kidneys might occur (brain sparing effect). Some substances found in fetuses and mothers can cause vessel dilatation, such as atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and nitric oxide. Fetuses with intra-uterine growth restriction and altered doppler velocimetry of the inferior vena cava present higher concentrations of atrial natriuretic peptide Capponi et al. (1997).. Yallampali e Garfield (1994), verified that low levels of plasmatic nitric oxide in pregnant rats caused intra-uterine growth restriction. This study aims to evaluate the behavior of atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and nitric oxide in a group of small fetuses for gestacional age with or without brain sparing and if the same ones are related to this compensatory mechanism. Selected 132 pregnant women of Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Minas Gerais with sonographic diagnosis of intra-uterine growth restriction were selected . According to the results of doppler velocimetry of umbilical artery and middle cerebral artery, they were divided into three groups: fetuses with and without brain sparing and normal fetus. At cesarian section, a sample of 10 ml of umbilical cord blood was obtained. It was processed (4 °C, 4000rpm, 10min) and stored to negative 80°C . Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide were determined by radioimmunoassay technique described by Gutkowska et al. (1987). The determination of the nitrate concentration was accomplished through the analysis of nitric oxide (NO Analiser Siervers, USA). Observed fetuses with intra-uterine growth restriction and brain sparing effect presented significantly higher levels of Atrial natriuretic peptide ($p = 0.01$) and brain natriuretic peptide ($p = 0.016$). Positive correlations between the umbilical-cerebral index and ANP ($P = 0,01$) and the umbilical-cerebral index and brain natriuretic peptide ($P=0,027$) were observed. Concluded natriuretic peptides fetuses with brain sparing effect present a significant rise in. No difference of nitric oxide levels were observed among the studied groups.

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

O Centro de Medicina Fetal CEMEFE-HC da UFMG se caracteriza por desenvolver ao longo dos últimos anos uma intensa busca na compreensão dos aspectos clínicos que cursam com a gestação normal e patológica.

Um grande avanço foi realizado a partir dos anos de 2000-2001 quando foi firmado o convênio do CEMEFE-HC-UFMG junto a Universidade Livre de Berlin, na Alemanha, através do Projeto Brasil-Alemanha - PROBAL que possibilitou a abertura de uma nova linha de pesquisa.

Aliado a esse convênio e de extrema importância foi o cooperativismo entre o CEMEFE-HC-UFMG sob a responsabilidade do Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral e os Departamentos de Fisiologia e Biofísica, mais especificamente, o Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo sob orientação da Profa. Adelina Martha dos Reis do ICB da UFMG e do Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP, sob orientação do Prof. José Antunes Rodrigues. Um avanço que reuniu pontes importantes para a ciência entre clínica, pesquisa básica e tecnologia.

Este trabalho representa também o meu crescimento, pois estive presente na formação dessas três pontes como continuação do agradável aprendizado na Fisiologia, iniciado no período da graduação no mesmo Laboratório de Endocrinologia na iniciação científica, na constante e incansável formação clínica, desde a Residência Médica HC e CEMEFE e na oportunidade de trabalhar no laboratório de Cardiologia na Alemanha. Esse estudo nos levou a um caminho intrigante sobre as alterações do crescimento fetal e a tentativa de se estabelecer sua fisiopatologia.

Com o projeto PROBAL surgiram outros trabalhos que estudaram o comportamento dos peptídeos natriuréticos em pacientes com quadros hipertensivos (Correa Jr ;Oliveira, 2002; Vitral, 2001).

Os estudos quanto às alterações do crescimento fetal se confundem com a própria história do CEMEFE-HC-UFMG, desde os trabalhos de teses defendidas pelos professores Henrique Leite,

Alamanda Pereira, Mario Viegas, Victor Hugo, dentre outros, todos orientados pelo professor Cabral.

Isto pelo fato de que a restrição do crescimento intra-uterino é o segundo fator de contribuição para a taxa de mortalidade perinatal. Em muitas das situações se o feto comprometido for identificado e tratado adequadamente, esta taxa de mortalidade pode ser bastante diminuída.

Até o momento podemos apenas tentar definir qual a provável origem da restrição de crescimento do feto, como origem fetoplacentária ou materna. Entre as primeiras, temos as anormalidades cromossômicas, as síndromes genéticas, as doenças infecciosas e algumas alterações placentárias.

A restrição do crescimento intra-uterino de etiologia materna está relacionada com a diminuição do fluxo placentário, como pode ocorrer nas situações onde se encontra presente alterações vasculares como nos quadros de hipertensão crônica, pré-eclampsia ou diabetes. Outra situação também possível é quando existe a restrição da oxigenação materna nos casos de mulheres portadoras de hemoglobinopatias, doenças do parênquima pulmonar, desnutrição materna carencial, doenças degenerativas, e usuárias de drogas como a cocaína, cumarínicos, hidantoína além de hábitos como o etilismo e o tabagismo.

Entretanto, apesar de compreendermos muito dos mecanismos de como algumas doenças ou situações clínicas maternas podem levar a alterações no crescimento fetal, isto não é o suficiente. Ainda precisamos explicar qual o mecanismo responsável pelo rompimento do processo de crescimento normal e se possível identificar precocemente antes da evolução para estágios mais graves que em muitas das vezes é irreversível.

A insuficiência placentária grave leva a mecanismos compensatórios para manter adequados oxigenação e suprimento nutricional para órgãos fetais vitais, como o coração, cérebro e rins. Um dos mecanismos descritos e muito estudado no CEMEFÉ-HC-UFMG é a centralização de fluxo.

Para ampliar o conhecimento do processo de centralização de fluxo como mecanismo adaptativo ,realizamos outros estudos em que passamos a estudar o comportamento dos peptídeos natriuréticos, e o óxido nítrico em fetos submetidos a insultos hipóxicos.

REVISÃO DE LITERATURA

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRA-UTERINO

O desenvolvimento normal do feto depende quase exclusivamente de uma função placentária adequada, possibilitando a realização de suas trocas gasosas e recebendo os nutrientes imprescindíveis ao seu crescimento Nicolaidis et al. (1989).

A restrição do crescimento intra-uterino (CIUR) é reconhecida como uma síndrome que compreende feto de tamanho pequeno e também anormalidades metabólicas específicas, incluindo hipoglicemias, hipotermia e policitemia. Vários fatores feto-placentários e maternos estão relacionados com CIUR, entre eles anormalidades cromossômicas, síndromes genéticas, doenças fetoplacentárias; hipertensão materna, diabetes, cardiopatias e hemoglobinopatias Creasy (1998).

Ou seja, são um grupo heterogêneo compreendendo insuficiência placentária, que são de maior risco para complicações perinatais; os que são pequenos por razões genéticas, raciais e são usualmente saudáveis ao nascimento, e um pequeno grupo com problemas de anormalidades cromossômicas ou congênitas Creasy (1998).

A identificação de mecanismos compensatórios em fetos de crescimento restrito frente a condições hemodinâmicas anormais é uma contribuição para minimizar as complicações perinatais e assim, reduzir as taxas de morbimortalidade perinatal. A taxa de mortalidade para estes lactentes é seis a dez vezes maior do que a de uma população que cresceu normalmente. Aproximadamente 30% de todos natimortos apresentam CIUR Creasy (1998).

Um dos mecanismos descritos seria a redistribuição do débito cardíaco. Ocorre decréscimo do débito cardíaco no ventrículo direito, enquanto o ventrículo esquerdo permanece inalterado Rasanen et al. (1997). O objetivo dos mecanismos compensatórios no feto incluem aumento da extração de oxigênio pelos tecidos, redistribuição da circulação arterial e aumento do volume sanguíneo na

circulação venosa para providenciar adequada pré-carga para o coração fetal. A redistribuição da circulação arterial fetal é principalmente causada pelo aumento da produção de catecolaminas.

Esses fetos tendem a apresentar hipertensão periférica e a serem hipovolêmicos. Esse fenômeno de adaptação é conhecido como centralização de fluxo (COHN et al., 19974; PEETERS et al., 1979; MONTENEGRO et al., 1989;; WLADIMIROFF et al., 1989; VYAS et al., 1990).

Sabemos apenas que os peptídeos natriuréticos e o óxido nítrico devem iniciar funções importantes no início, manutenção ou transição para a vida neonatal uma vez que os níveis desses mediadores são comparáveis a de adultos normais (TSUKAHARA et al.,2002; WALTHER et al.,2002).

Entretanto não sabemos a fisiopatologia relacionada com o suprimento de nutrientes e a sua real correlação com a oxigenação e as alterações na resistência vascular sistêmica, que podem explicar essa parte do processo de evolução para a centralização de fluxo.

A incidência de asfixia intraparto em casos complicados com CIUR foi de 50%. Um estímulo hipóxico promove uma vasodilatação do ducto venoso como mecanismo adaptativo, permitindo que o feto desvie maior quantidade de sangue oxigenado do fígado para o átrio direito (PETTEN; ZINK, 1980). Ocorre também um estímulo adrenérgico em circulação hepática levando a um aumento da resistência vascular periférica e dificultando a entrada do sangue da veia umbilical no fígado (CLYMAN; HEYMANN, 1999).

A persistência do estado de hipóxia leva o feto a utilizar outras respostas adaptativas como diminuição dos gastos energéticos e como consequência diminuição do ritmo de crescimento e dos movimentos corporais (SCHERJON, 1993). O sangue é redistribuído para órgãos centrais em detrimento de outros tecidos (COHN et al., 1974; PEETERS et al., 1979 REUSS et al., 1982). Mas se a hipóxia tornar-se muito grave a oxigenação cerebral não pode ser mantida ocorrendo o óbito fetal ou lesões irreversíveis no cérebro ou coração (CEFALO; THORP , 1990).

Peteers et al. (1979), em estudo experimental com fetos de ovelhas demonstraram a ocorrência de um aumento de fluxo para o cérebro, coração e supra-renais, à medida que ocorria uma redução nos níveis da pressão de oxigênio. Em níveis extremamente baixos de pressão de oxigênio ocorria uma nova redistribuição de fluxo priorizando coração e tronco cerebral, em detrimento do córtex e cerebelo.

A predição e diagnóstico de asfixia fetal são necessários antes da intervenção e para prevenir que o processo da exposição da asfixia fetal possa ser justificado.

A acidemia fetal que é baseada nas medidas de Ph da artéria umbilical sugere um profundo desequilíbrio nas trocas de gás através da placenta e tem sido um marcador para a detecção de asfixia intra-útero e sequela neurodesenvolvimental (LOW et al., 1975).

Embora acidemia fetal tenha tradicionalmente sido definida como $ph < 7.2$ em sangue umbilical, numerosos estudos tem mostrado que acidemia fetal patológica é mais apropriadamente definida como $Ph < 7.0$. Mesmo entre neonatos com $Ph < 7.0$, a maioria dos fetos não apresenta morbidade a curto e longo prazo (LOW et al., 1999).

Outra investigação tem sugerido que a criança com distúrbio metabólico grave tem maior risco de morrer ou ter morbidade significativa. Low et al. (2001) sugeriram que o risco de morbidade neonatal é relatado pelo déficit de base da artéria umbilical. Andres et al. (1999) mostraram em seu estudo que o componente metabólico fetal da acidemia está associado com morbidade e morte neonatal.

O diagnóstico dos fetos com restrição do crescimento é feito pela estimativa do peso fetal ultrassonográfico utilizando-se uma equação multifatorial e uma medida do tamanho do abdome, relacionada ao DBP e ao comprimento do fêmur. O valor das ondas Doppler da artéria umbilical e cerebral média para triagem de gestações de risco para CIUR, mais especificamente o índice umbilico-cerebral deve estar acima de 1.2, como utilizado em nosso estudo. Estudos anteriores do nosso serviço, Soares (1999) concluiu em seu trabalho que existe correlação entre relação umbilico

cerebral fetal maior ou igual a 1,4 e queda dos valores de pressão de oxigênio, pH e elevação de pressão de gás carbônico venosos.

Arias (1994), encontrou forte associação entre retardo de crescimento e prognóstico perinatal desfavorável, quando o índice umbilico-cerebral era maior do que 1,0.

Leite (1998) mostrou através da relação umbilico-cerebral maior que 1,0 e do estudo gasométrico de veia umbilical no momento do nascimento que a centralização de fluxo foi considerada um mecanismo precoce de adaptação.

O aumento da resistência placentária pode resultar de uma redução do número de capilares terminais e de pequenas artérias do vilo terciário, ou por estímulo hipóxico materno com secreção de vasoconstritores. Sendo assim, o aumento dos índices de pulsatilidade correlacionam-se com o grau de hipóxia fetal (GILES et al., 1985). Capponi et al. (1997), mostraram que fetos pequenos para idade gestacional com anormalidades nas ondas da veia cava inferior apresentam concentrações significativamente maiores de ANP.

Sivan et al. (2000), mostraram que a dopplerfluxometria da artéria umbilical em fetos apresentando CIUR permite reconhecer o comprometimento perinatal e identificar aqueles em que é possível realizar controle ambulatorial.

Hecher et al. (1995), confirmaram em seu estudo que a hipoxemia fetal, a acidemia e o CIUR levam a uma redistribuição na circulação fetal com aumento da resistência ao fluxo da aorta torácica descendente e diminuição da resistência ao fluxo na circulação cerebral. Adicionalmente seus dados indicam que a velocidade de fluxo no sistema venoso e através das valvas atrioventriculares está diminuído, enquanto as ondas de pulsatilidade da veia cava inferior e ducto venoso está aumentada.

Além disso, Rizzo et al. (1995), mostraram que a análise de ondas da veia cava inferior e artéria cerebral média pode ser usada para mostrar o estado ácido-básico em fetos com crescimento restrito secundariamente à insuficiência placentária.

Arduini et al. (1989), confirmaram uma correlação entre a hipóxia e a resistência vascular cerebral diminuída. Além disso, verificaram que também ocorre um aumento da resistência vascular periférica, relacionada à acidose fetal. Montenegro et al. (1989) verificaram que conceptos que mostravam diminuição de fluxo na artéria umbilical apresentavam índices diminuídos na artéria cerebral média quando submetidos à hipóxia crônica.

Melo (1992) avaliou 55 gestantes de alto risco entre 30 e 40 semanas, utilizando doppler colorido. Demonstrou que a avaliação da artéria umbilical, associada a artéria cerebral média, permite o diagnóstico de centralização de fluxo. O autor verificou a existência de dois estágios de centralização: um inicial em que o fluxo da artéria umbilical ainda estava normal, e um tardio, em que havia restrição de fluxo no cordão umbilical e vasodilatação em artéria cerebral média. O estágio tardio associou-se a comprometimento fetal.

Scherjon et al. (1993) sugeriu que o aumento da relação U/C é proporcional à piora do retardo de crescimento fetal.

Fetos com restrição de crescimento e dopplerfluxometria alterado, parecem ter condições vasculares patológicas, e são de risco aumentado para parto precoce e complicações neonatais incluindo hemorragia periventricular. Ao contrário, é menos provável que fetos pequenos com resultados normais em relação a dopplerfluxometria tenham problemas ao nascimento

2.2 - ASPECTOS GERAIS SOBRE OS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E ÓXIDO NÍTRICO

2.2.1 - PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos compreendem uma família de peptídeos com estruturas similares na regulação gênica, no metabolismo e são importantes reguladores da homeostase dos fluidos do organismo, pois desempenham múltiplas ações no sistema cardiovascular e renal (JANSSON et al., 1992).

Seus principais componentes são o Atrial Natriuretic Peptide - ANP, Brain Natriuretic Peptide - BNP e o C-type Natriuretic Peptide - CNP (SUDOH et al., 1988). Os três peptídeos natriuréticos possuem uma base estrutural formada por uma porção carboxiterminal e por um anel composto por 17 aminoácidos (YANDLE, 1994).

O ANP foi descrito inicialmente no coração de ratos por De Bold et al.(1981) sendo o primeiro membro da família de peptídeos natriuréticos a ser bem caracterizado.

O ANP circulante é formado por uma sequência de 28 aminoácidos, sendo sintetizado por um gene localizado no braço curto do cromossomo 1. O ANP é inicialmente codificado como uma sequência de 151 aminoácidos, o prepro-ANP. Depois a sequência final de 25 aminoácidos é clivada dando origem ao pro-ANP, com 126 aminoácidos. Este vai ser armazenado no átrio humano em grânulos intracitoplasmáticos que se movem até a superfície da célula, liberando o ANP ativo na câmara cardíaca frente a um estímulo (THIBAULT, 1987; YANDLE, 1994; YANG-FENG, 1985).

Os receptores dos peptídeos natriuréticos estão presentes em vários tecidos como coração, sistema vascular, rins, adrenais, pulmões e áreas específicas do sistema nervoso central, indicando uma grande variedade de ações biológicas (ESPINER ,1994).

É sintetizado pelos miócitos atriais em resposta a um aumento na distensão local da parede do átrio e produz natriurese, vasodilatação e inibe a secreção de aldosterona (BRENNER et al., 1990). Algumas situações fisiológicas e patológicas podem influenciar na liberação de ANP, entre elas o exercício físico, ingestão de líquidos, aumento da ingestão de sódio, estados de hipervolemia, hipóxia, postura supina, taquicardia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e isquemia miocárdica (ESPINER, 1994).

O BNP foi mais recentemente descoberto como um potente natriurético, diurético, e peptídeo vasodilatador com maior homologia com o ANP. O BNP é primariamente sintetizado e secretado pelo ventrículo cardíaco em resposta ao estresse ventricular (LA VILLA et al., 1994).

O BNP é formado por 32 aminoácidos, e a semelhança do ANP é sintetizado inicialmente com prepro-BNP com 134 aminoácidos, clivado em pro-BNP com 108 aminoácidos e finalmente em BNP com 32 aminoácidos (SEILHAMER et al., 1989). A principal forma de armazenamento de BNP nos grânulos intracitoplasmáticos é a forma madura (HINO et al., 1990).

Duas classes de receptores para peptídeos foram caracterizadas. A primeira classe constituída por proteínas de peso molecular de cerca de 130Kda com o constitutivo Guanilato-ciclase (BRENNER et al., 1990; CHANG et al., 1989; CHINKERS et al., 1989). A clonagem molecular revelou dois subtipos de receptores, GC-A e GC-B. Os receptores GC-A tem alta afinidade por ANP e BNP, mas pequena e nenhuma afinidade por análogos sintéticos de peptídeos natriuréticos, tais como c-ANF. Os receptores do tipo GC-B tem alta afinidade por CNP e baixa por ANP ou BNP (KOLLER et al., 1991; SUGA et al., 1992).

A segunda classe de receptores é constituída pelos do tipo C que medeiam a inativação de peptídeos natriuréticos (MAACK et al., 1984). Mais recentemente os receptores do tipo C foram descritos como acoplados ao sistema adenil-ciclase/ AMPc (ANAND-SRIVASTAVA et al., 1990).

2.2.2 - ÓXIDO NÍTRICO

Furghgott e Zawadzki 1980 relataram que o isolamento do fator de relaxamento da aorta de coelhos e outras artérias podem ser induzidas por acetilcolina e outros agonistas, e que dependem da presença de células endoteliais na preparação. De forma subsequente foi demonstrado que o relaxamento dependia do endotélio e resultava da secreção de substâncias relaxantes difusíveis, o fator de relaxamento do endotélio. Foi notado ainda que esse fator estava limitado para certas espécies e até mesmo algumas artérias específicas dessas espécies. Esse fator estimula a atividade da guanilato ciclase no músculo liso vascular para produzir monofosfato de guanosina cíclica, o qual leva ao relaxamento do músculo liso vascular.

O fator de relaxamento do endotélio e o radical óxido nítrico são o mesmo substrato, porque ambos estimulam a guanilato ciclase e a ação deles é inibida pelo azul de metileno, hemoglobina e ânion superóxido. O aminoácido L-arginina, tem sido considerado o substrato endógeno para a produção de óxido nítrico no endotélio vascular, pela enzima óxido nítrico sintetase. Vários substitutos análogos da L-arginina, incluindo L-Name podem ser usados como substrato competitivo para inibir a síntese de óxido nítrico.

Assim, o óxido nítrico pode ser considerado um potente vasodilatador produzido com o metabolismo L-arginine para L-citrulina pela óxido nitrosintetase em células endoteliais. É um nitrovasodilatador endógeno que também ativa o GMP-cíclico em músculo liso vascular para produzir vasodilatação. Desenvolve ainda uma função chave no controle do tônus vascular (NATHAN et al., 1992; PALMER et al.,1998).

2.3 - OS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E ÓXIDO NÍTRICO NO FETO

Estudos sobre receptores de GMPc na pré-eclampsia sugerem que exista uma afinidade reduzida de ANP e decréscimo da guanilato ciclase estimulada em resposta ao ANP. A guanilato ciclase também medeia os efeitos do óxido nítrico, mas através de um mecanismo diferente de receptores. (KINGDOM et al.,1991).

Lauria et al. (1996), mostraram que os níveis de GMPc estão menores na pré-eclampsia, podendo esta situação apresentar uma reação alterada materno fetal de BNP e GMPc; a razão materno fetal foi reduzida para BNP e aumentada para GMPc. Por causa dessa função como segundo mensageiro para muitos hormônios vasoativos foi colocada a hipótese de que os níveis de GMPc podem melhor refletir o tônus vascular do que os hormônios individuais.

Kingdon et al. (1991), concluíram em seu trabalho que o número de receptores de guanilato ciclase foi maior em gravidez complicada por CIUR ou pré-eclampsia, sem relação do doppler de artéria umbilical normal ou anormal. Isso sugere que a vasodilatação fetoplacentária mediada por ANP está aumentada nessas desordens mesmo na presença do aumento da resistência vascular entre a unidade fetoplacentária.

Ville et al. (1994), concluíram que as concentrações de ANP em fetos com CIUR estão aumentados. Esses achados são compatíveis com o efeito da asfixia no metabolismo celular, onde o aumento da resistência vascular na placenta e a falência cardíaca por hipóxia poderiam levar a distensão atrial, ou infarto miocárdico e aumento da secreção de ANP.

Tsuchimochi et al. (1998), concluíram que o conteúdo de ANP em coração fetal, obtidos em necrópsia, foi maior no átrio esquerdo, e sucessivamente no átrio direito, ventrículo direito e finalmente ventrículo esquerdo. O ANP ventricular é reexpresso em ventrículos de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e foi mais marcante em pacientes com cardiomiopatia dilatada do que naquelas com doença valvular discreta.

Embora o coração seja o principal produtor de ANP, ele tem sido encontrado amplamente distribuídos em vários órgãos e tecidos (GUTKOWSKA, 1987; JANSSON et al., 1992; NEMER, 1987). Relatos confirmam a presença de ANP na placenta humana e, a diferença dos níveis plasmáticos de ANP arteriovenoso do sangue de cordão umbilical, ajudam a sustentar o funcionamento da placenta como depurador (CASTRO et al., 1989).

Existem várias explicações potenciais para os níveis elevados do ANP da artéria umbilical encontrados no grupo de gravidez complicada por pré-eclampsia. Estudos da circulação placentária e no cordão umbilical em seres humanos através da dopplerfluxometria mostraram um aumento na resistência umbilical em gravidez complicada por pré-eclampsia. O aumento da resistência vascular poderia estimular a liberação de ANP do coração através de mudanças no trabalho miocárdico. Os fetos podem ter uma relativa dependência do volume, e a massa placentária funcionante pode estar diminuída. A partir disso, o decréscimo do volume de distribuição e/ou um decréscimo no clareamento de ANP da circulação podem ser responsáveis pelos níveis elevados de ANP (POUTA et al., 1996).

Stebbing et al (1996), mostraram que a placenta humana pode ser mais sensível para a síntese de ANP induzida pelo GMPc em condições nas quais se reduz a síntese de ON, como ocorre na pré-eclampsia, uma doença da gravidez na qual a produção de ON mostra-se reduzida .

Recentemente Thonson et al. (1994), descreveram um decréscimo nas concentrações de ANP durante a gravidez humana, o qual correlaciona com a redução da resistência periférica e aumento do volume plasmático. Esses autores concluíram que durante a gravidez o ANP não funciona como um vasodilatador, mas age principalmente como um regulador de volume.

Segundo Gunter et al. (1995) a hipóxia pode também estimular a secreção de ANP. Fetos com hipóxia e acidose podem apresentar hipertensão, o que estimula o trabalho miocárdico. Mostraram também que as concentrações de ANP no sangue arterial do cordão umbilical foram maiores do que no sangue venoso.

Não existe ainda relação entre o aumento da concentração de ANP em fetos humanos e o aumento da acidemia, mas fetos com CIUR e dopplerfluxometria alterada na veia cava inferior tem concentrações de ANP significativamente maiores (CAPPONI et al., 1997). Brace e Cheung (1988) mostraram em seu trabalho experimental que fetos de ovelhas submetidos a hipóxia apresentavam elevação dos níveis de ANP. Makikallio et al. (2001), concluíram em seu trabalho que a desordem hipertensiva materna e a acidemia fetal durante o trabalho de parto estimula a produção de ANP fetal, o qual foi maior em fetos com insuficiência placentária grave e sinais de insuficiência cardíaca congestiva. Jansson et al. (1992) observaram que a infusão de baixas doses de ANP na mãe aumenta o fluxo sanguíneo nos vasos placentários em fetos de cobaias com CIUR mas, não nos com crescimento normal.

Como o ANP, os níveis maternos de BNP estão aumentados na pré-eclampsia, principalmente nos casos graves.

Itoh et al. (1993), verificaram que em neonatos com sofrimento e a termo, as concentrações de BNP no plasma venoso foram 19 vezes mais elevadas do que nos casos de cesariana eletiva em fetos também a termo. Acredita-se que a elevação de BNP materno associado com pré-eclampsia seja devida ao aumento do estresse ventricular. Embora não existam relatos dos efeitos na pré-eclampsia nos níveis de BNP fetal, vários estudos mostraram uma relação alterada entre os níveis maternos e fetais na pré-eclampsia, sugerindo que possa haver coordenação do tônus vascular fetal (RIZK, 1997).

Holcberg et al. (1995) mostraram em seus estudos que o BNP é um vasodilatador mais potente da vasculatura placentária do que o ANP. A baixa eficácia do ANP pode ser relatado pelas peptidases placentárias e que o ON não modula a ação do ANP e do BNP.

Stepan et al. (2000), mostraram que o CNP está presente na circulação fetal. A origem fetal das medidas dos níveis de peptídeos é sustentada pela observação que a concentração de CNP fetal são

mais elevadas que os relatos de CNP materno. Além disso mostraram que o CNP permanece estável em diferentes condições de doenças fetais, bem como após transfusão intra-útero.

Durante a gravidez normal, as funções vasculares sistêmicas e uterinas mudam drasticamente. A circulação feto-placentária é mantida maximamente dilatada e a baixa resistência é necessária para a saúde e crescimento fetal. Por causa da falta de inervação, a circulação placentária é principalmente regulada pela ação de substâncias vasoativas.(CREASY., 1998).

Existe evidência de que o óxido nítrico possa ser secretado pelos tecidos feto-placentários. A óxido nitrosintase está presente em tecidos feto-placentários humanos e a expressão de RNA mensageiro da óxido nitrosintase endotelial tem sido detectada no vilo placentário (MYATT et al., 1997).

Entretanto, vários grupos relataram que derivados do óxido nítrico como glyceryl trinitrito ou L-argenina podem dilatar a artéria umbilical humana e o óxido nítrico pode diminuir a pressão de perfusão na circulação feto-placentária. Esses estudos indicam que o óxido nítrico produzido pelos tecidos feto-placentários podem contribuir para regular o fluxo sanguíneo do feto para a placenta e desta para o feto. Por causa dos efeitos do óxido nítrico na vasculatura placentária, uma redução na produção do mesmo foi proposto como mecanismo para reduzir a circulação feto-placentária em complicações grávidas associadas com vasoespasmos, tais como pré-eclampsia e CIUR (MARINONI et al., 2000).

Em relação ao óxido nítrico estudos clínicos e experimentais feitos em ratos por (DIKET et al., 1994; GARFIELD,1993; SALAS et al., 1995; YALLAMPALLI, 1993; YANG et al., 1996), sugerem fortemente que o aumento da síntese de óxido nítrico pode ser parcialmente responsável pela regulação da adaptação vascular da gravidez e que as reduções crônicas da produção de óxido nítrico em ratos resulta em significativa restrição do crescimento intra-uterino.

Lyall et al. (1999), relataram aumento das concentrações de óxido nítrico plasmático em sangue venoso de fetos com CIUR comparados com controles normais. Di Iorio et al. (1997), mostraram que as concentrações de nitrito no fluido amniótico são maiores no grupo de fetos que apresentava

CIUR comparando com os controles, ou seja, o crescimento fetal normal depende de um apropriado aumento no fluxo sanguíneo feto-placentário e útero-placentário. Desta forma, estudos clínicos e experimentais sugerem fortemente que o aumento de óxido nitrosintetase pode ser parcialmente responsável pela regulação da adaptação vascular como aqueles realizados por (DIKET et al., 1994; GARFIELD,1993;; YALLAMPALLI, 1993; YANG et al., 1996).

Kigdom et al. (1994), mostraram que ratos apresentando CIUR foram mais comumente comprometidos na circulação placentária, limitando a troca materno-fetal de nutrientes e metabólitos. Isso sugere que a adequada produção de óxido nítrico é essencial para o crescimento e desenvolvimento fetal em ratos. Os efeitos da L-Name podem refletir uma redução da biodisponibilidade da L-arginina (um amino ácido essencial) e uma inibição da formação do óxido nítrico. Além disso, os níveis de GMPc do líquido amniótico não são reduzidos de forma dose-dependente com uso de L-name.

Desta forma, outros fatores devem estar relacionados, sendo que o tratamento com L-name não afeta um ponto importante da saúde materna, apesar dos efeitos marcantes do feto, em outro estudo Garfield e Yallampalli (1994) relataram que além da restrição do crescimento, ocorreram aumento na pressão materno-sistólica e proteinúria após administração de L-name pré-natal por bombas osmóticas subcutâneas a partir de 17 dias de gestação, em ratos.

O aumento das concentrações de nitrato na circulação materna e fetal pode refletir aumento na síntese de óxido nítrico, o qual pode em parte, mediar as adaptações cardiovasculares em uma gestação normal e a baixa resistência vascular no feto. Lyall et al. (1995), mostraram um aumento significativo no total da produção de nitrito, um indício da síntese de óxido nítrico na circulação fetal, mas não na materna, em gravidez complicada por pré-eclampsia.

Entretanto, segundo alguns autores a hipóxia poderia reduzir a produção de óxido nítrico (HATA et al., 1993). A hipóxia fetoplacentária, comumente associada com crescimento intra-uterino restrito, pode resultar em redução da síntese de óxido nítrico placentário, endotelial e trofoblástico. Vários relatos tem sugerido que em gestações complicadas por pré-eclampsia ou crescimento fetal restrito,

existe uma deficiência da atividade de óxido nítrico sintetase (BRENNECK et al.,1994; MORRIS et al., 1995).

Nem Morris et al. (1995) ou Rizzo et al. (1996), encontraram um aumento nos metabólitos de óxido nítrico ou GMPc no líquido amniótico com relação ao avanço da idade gestacional. Di Iorio et al. (1997), encontraram que a relação nitrito/creatinina não mudou durante a gestação, mas também não exclui um aumento na concentração de óxido nítrico. Concentrações elevadas de metabólitos de óxido nítrico no líquido amniótico foram encontradas em mulheres com infecção intra-amniótica (HSUCD et al.,1997; VON MANDACH et al.,1997).

Em relação a pré-eclampsia as mudanças nessas concentrações, quando comparadas com gravidez normal, mostrou direção contrária e menor razão nitrito/ creatinina foram observadas num subgrupo de mulheres com gravidez complicada por CIUR (KUBLICKIENE, 1995).

Na verdade, existem muitos estudos divergentes em relação ao óxido nítrico relatando um decréscimo, a não alteração ou um aumento na produção do mesmo, o que pode ser um reflexo da diferença dos métodos; como níveis de RNAm da óxido nitro-sintase, imunorreatividade da sintase, conversão da argenina para L-citrulina e níveis basais e contra estimulados do GMPc. (WIECZOREK ,1995).

Atualmente existem poucos dados na produção de ON em vasos fetais , mas os mesmos, seja em vasos fetais isolados, derivados de células endoteliais ou cultura in vitro, também são conflitantes. Pinto et al. (1991), relataram um decréscimo na secreção de substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio pela perfusão de vasos na pré-eclampsia, enquanto Akar et al. (1994) usando técnica similar encontraram aumento do nível basal de óxido nítrico, mas não alterado na secreção contra estímulo. Boccardo et al. (1996), não encontraram mudanças na síntese de RNAm de ON ou na conversão de citrulina para arginina. Segundo Parra et al. (2001), o acúmulo intracelular de guanosina monofosfato cíclica foi significativamente maior no grupo com pré-eclampsia e menor no grupo que apresentava CIUR do que no grupo controle. Assim, a resposta vascular fetoplacentária leva ao aumento da produção de guanosina monofosfato cíclica para manter a dilatação do vaso e o fluxo máximo do vilo placentário. No CIUR as células endoteliais não fazem ou não

podem responder a hipóxia crônica pelo aumento de GMPc, levando a vasoconstrição feto-placentária.

XU K et al. (2000), compararam 15 mulheres grávidas com feto com CIUR e 25 mulheres com gravidez normal, verificaram que no último trimestre tanto no sangue materno quanto no sangue de cordão umbilical os metabólitos de óxido nítrico foram maiores no grupo com CIUR.

YING X et al. (1999), mostraram que as concentrações de óxido nítrico no sangue materno e de cordão umbilical no grupo que apresentavam feto com CIUR foram menores do que no grupo com feto normais.

Destaca-se também no estudo de Cacciatore et al. (1998), no qual foi usado um doador de ON, a nitroglicerina transdérmica, que mulheres com gravidez complicada por pré-eclampsia ou CIUR, apresentaram uma redução significativa na resistência ao fluxo na artéria uterina e na artéria umbilical, mas não foram encontradas mudanças na artéria cerebral média.

OBJETIVO

3 – OBJETIVO

Avaliar se o processo de adaptação circulatória através da centralização de fluxo que ocorre em fetos com crescimento intra-uterino restrito está associado a mecanismos de regulação da volemia através dos peptídeos vasoativos ANP, BNP ou através do estado gasométrico por alterações do óxido nítrico.

PACIENTES E MÉTODOS

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 - SELEÇÃO DE PACIENTES

Trata-se de um estudo prospectivo em que foram selecionadas gestantes, acompanhadas na Maternidade do HC da UFMG e que apresentavam fetos com critérios ultrassonográficos compatível com CIUR.

Os fetos selecionados como portadores de CIUR foram submetidos ao exame de dopplerfluxometria das artérias cerebral média e umbilical, sendo calculado o IP e determinado o índice umbilico/cerebral. Definiu-se como centralizado os fetos que apresentaram índice U/C maior ou igual a 1,2.

Após explicação da proposta do trabalho para as gestantes foram distribuídos formulários para obter o consentimento informado (ANEXO 3). As pacientes que foram selecionadas e concordaram, participaram do estudo.

Após a seleção das pacientes realizamos o doppler e os fetos foram divididos em dois grupos:

1. Fetos pequenos para a idade gestacional e apresentando centralização de fluxo;
2. Fetos pequenos para a idade gestacional sem centralização de fluxo.

Analisando os grupos anteriores verificamos a necessidade de um terceiro grupo de estudo composto por fetos adequados para a idade gestacional e com índice umbilico/cerebral normal.

Foram excluídos do trabalho fetos de mães portadoras de hemoglobinopatias e doenças do parênquima pulmonar, diabéticas, com gestação múltipla e fetos que apresentaram hidropsia e má formação.

4.2 - PROCEDIMENTO

Os fetos foram definidos como portadores de CIUR através de exame de ultra-som realizado em aparelho Siemens Sono Line Prima. Foi realizada a biometria de ossos longos, do diâmetro biparietal - DBP e da circunferência abdominal - CA sendo calculado o peso conforme a fórmula de $(1,4 \times \text{DBP} \times \text{CA} \times \text{F}) \times 200$. Foram considerados como portadores de CIUR os fetos com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional.

A idade gestacional foi baseada no primeiro dia da última menstruação e confirmada por ultra-som na primeira metade da gestação.

A dopplerfluxometria das artérias umbilical e cerebral média foi realizada em aparelho de ultra-som Sono Ace 8800 Medison Company Ltd 3.01 Digital Gaya Mt. Foi insonada inicialmente a artéria cerebral media posterior, após a localização do cordão umbilical, o mesmo foi insonado próximo à inserção da placenta. Após a obtenção das medidas foi determinado o índice umbilico-cerebral sendo considerado alterado quando acima de 1,2.

No momento do parto foram colhidas amostras de sangue de um segmento do cordão umbilical clampado por duas pinças. Uma amostra colhida em seringa heparinizada foi enviada ao laboratório de urgência para ser obtida a gasometria (metodo e aparelho); cerca de 10ml de sangue foram colhidos em 3 tubos contendo citrato para a dosagem de ANP, BNP e óxido nítrico. Esse material foi centrifugado a 4°C, 4000rpm, 10min e armazenado a -80°C negativos em nitrogênio líquido. A dosagem de ANP nessas amostras foi realizada através de técnica de radioimunoensaio descrita por (GUTKOWSKA et al., 1987). As amostras foram extraídas por colunas Sep-pak C18 e reconstituída em 0.5ml de tampão (fosfato de sódio 0.1M, pH 7.4, BSA 0.1%, NaN₃ 0,01%, triton X-100 0,1%) para dosagens de ANP E 0.25 ml para dosagens de BNP. Amostras de 100 ul foram incubadas

overnight com 100 ul de anticorpo anti-ANP a 4°C, o mesmo foi realizado no caso do BNP. Adicionou-se 100 ul de I-ANP (10000) e incubação por mais 24 horas. A separação do imunocomplexo foi feita por precipitação com segundo anticorpo (soro de cabra anti gama-globulina de coelho). Após duas horas a temperatura ambiente adicionou-se 1ml de polietilnoglicol 6.25% em água. Os tubos foram centrifugados por 20 min a 3000rpm, 4C, e a radioatividade do imunocomplexo determinada por contador gama. Essas dosagens foram realizadas no Laboratório de Endocrinologia do Departamento de Fisiologia do ICB da UFMG sob a supervisão da Profa. Dra. Adelina Martha dos Reis.

A determinação da concentração de nitrato foi feita utilizando-se o analisador de óxido nítrico (NO Analyser Siervers, USA). Foram separadas alíquotas de 25uL de plasma por centrifugação para desproteíntização com 50uL de etanol. Após a adição do etanol o material foi mantido por 30 min na geladeira (4°C) e depois submetido a centrifugação (10000 g, 5 min) para posterior leitura no analisador. Uma alíquota de 5 ul (plasma desproteíntizado ou sobrenadante) foi retirada e colocada na câmara de reação do analisador de NO. O nitrato da amostra reage com o cloreto de vanádio, contido na câmara de reação do analisador, formando NO que por sua vez reage com o óxido (O₃) contido em uma câmara de reação, formando dióxido de nitrogênio (NO₂⁻). O NO₂⁻ apresenta-se de forma instável e tem a capacidade de emitir fótons que se chocam contra uma superfície foto-sensível de uma célula fotomultiplicadora. Isso gera uma corrente de elétrons que é captada, amplificada e processada por um transdutor analógico digital, originando o traçado gráfico.

Essas dosagens foram realizadas com a colaboração do Laboratório de Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, sob a supervisão do Prof. Dr. José Antunes Rodrigues.

RESULTADOS

5 - RESULTADOS

Os fetos analisados no presente estudo foram divididos em três grupos como estabelecido no item pacientes e métodos. Sendo que os fetos que apresentavam restrição do crescimento e centralização de fluxo foram os do grupo 1, os do grupo 2 foram aqueles que apresentavam apenas restrição do crescimento, já os do grupo 3 foram os fetos normais. Analisamos ao todo 132 fetos, mas devido as dificuldades de realização das técnicas de coleta e dosagens, nem todas as amostras de cada feto tiveram as determinações de todos os peptídeos. Devido os valores de ANP e BNP não apresentarem distribuição normal a transformação logarítmica dos dados foi sempre realizada antes da análise estatística.

A TABELA 1 apresenta os valores de ANP nos fetos dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo controle.

TABELA 1

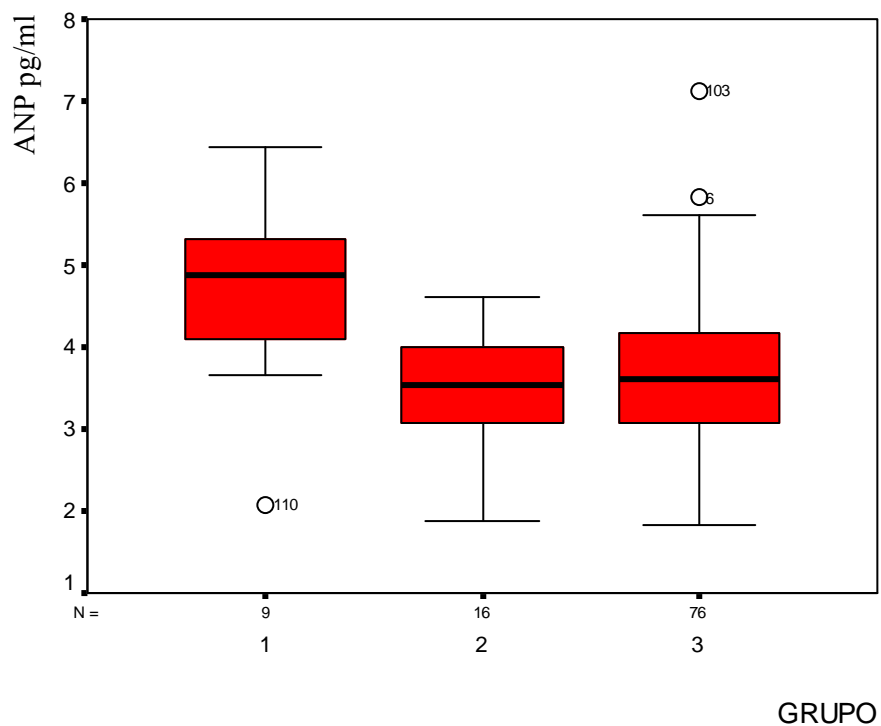
Concentrações de ANP em relação ao grupos

GRUPO	COEF.	ERRO	Z	P>(z)	95% INTERVALO DE CONFIANÇA	
1 fetos centralizados						
ANP	.9070347	3530006	2.57	0.010	0.2151663	1.598903
constante	-5.900449	1.618603	-3.65	0.000	-9.072851	-2.728046
2 fetos sem centralização						
ANP	-.2792532	0.3049935	-0.92	0.360	-.8770295	0.318523
constante	-.5618493	1.099777	-0.51	0.609	-2.717372	1.593674

Nota: Números de Observações = 101, LR $\chi^2(2) = 8.91$, Prob > $\chi^2 = 0.0116$, Log likelihood = -68.397754 Pseudo R2 = 0.0612 Foi realizada comparação dos grupos em relação ao Grupo = 3.

Apenas o grupo de fetos centralizados apresentou o ANP significativamente mais alto ($p = 0,01$). Sendo assim, percebemos que em relação ao peptídeo natriurético atrial os fetos com restrição de crescimento e sem centralização de fluxo comportam-se como os fetos com crescimento adequado.

GRÁFICO 1- ANP em relação aos GRUPOS.



A TABELA 2 mostra os valores de BNP dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo 3.

TABELA 2
Concentrações de BNP em relação aos grupos

GRUPO	COEF.	ERRO	Z	P>(z)	95% INTERVALO DE CONFIANÇA	
1 fetos centralizados						
BNP	2.344341	0.9711177	2.41	0.016	0.4409857	4.247697
constante	-13.73033	5.097854	-2.69	0.007	-23.72194	-3.738723
2 fetos não centralizados						
BNP	0.3286831	0.633331	0.52	0.604	-9.126227	1.569989
constante	-3.576475	2.955371	-1.21	0.226	-9.368896	2.215947

Nota: Números de Observações = 60, LR chi2(2) = 9.57 , Prob > chi2 = 0.0084 , Log likelihood = -33.559019

Pseudo R2 = 0.1247 . Foi realizada comparação dos grupos em relação ao Grupo = 3.

O BNP mostrou-se significativamente elevado em relação ao grupo de fetos centralizados, o mesmo não aconteceu com os demais grupos (p = 0,016). E, da mesma forma os fetos apenas com restrição de crescimento e sem centralização de fluxo comportam-se como os fetos adequados para a idade gestacional no que se refere ao peptídeo natriurético cerebral.

GRÁFICO 2- BNP em relação aos GRUPOS

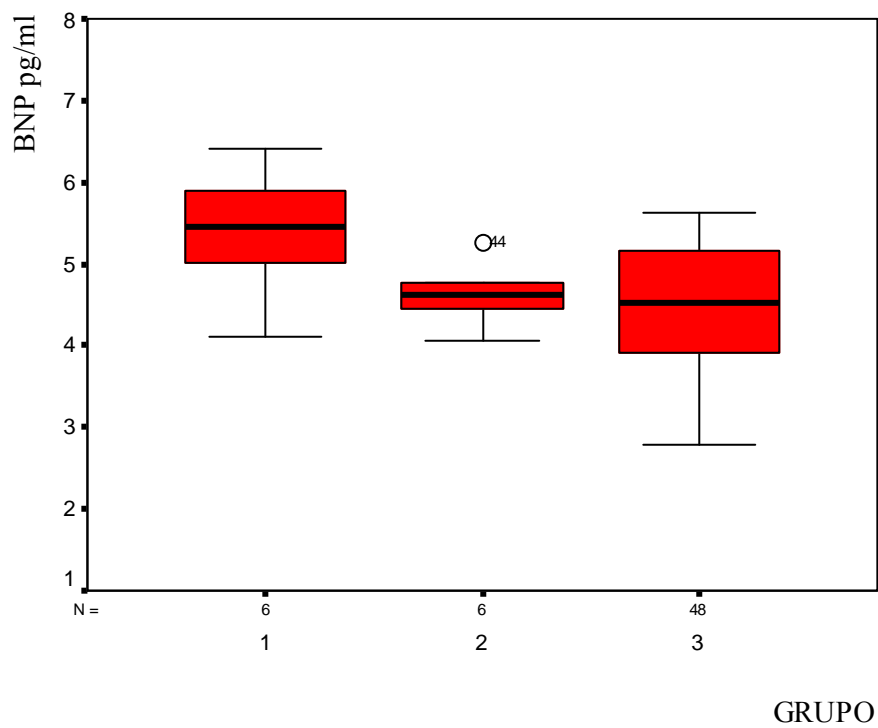


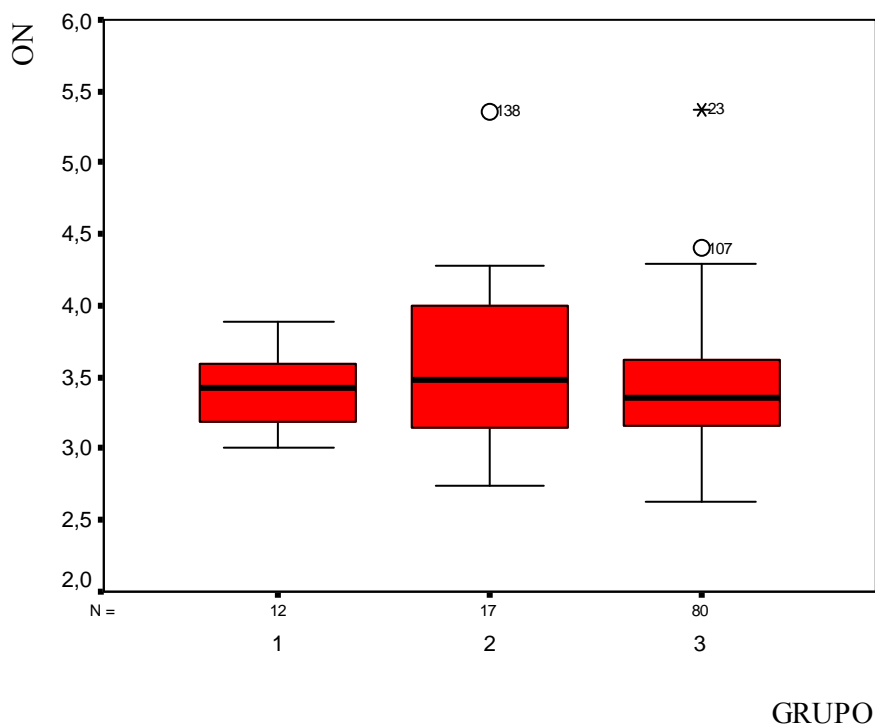
TABELA 3**Concentrações de ON nos grupos 1 e 2 em relação ao grupo 3**

GRUPO	COEF.	ERRO	Z	P>(z)	95% INTERVALO DE CONFIANÇA	
1 feto centralizados						
ON	-0.1714534	0.739561	-0.23	0.817	-1.620966	1.278059
constante	-1.310546	2.540544	-0.52	0.606	-6.289921	3.668829
2 fetos não centralizados						
ON	0.6840495	5219048	1.31	0.190	-3.38865	1.706964
constante	-3.952179	1.876349	-2.11	0.035	-7.629755	-2.746029

Nota: Números de Observações = 109, LR chi2(2) = 1.84, Prob > chi2 = 0.3986, Log likelihood = -81.891484, Pseudo R2 = 0.0111. Foi realizada a comparação dos grupos em relação ao Grupo = 3.

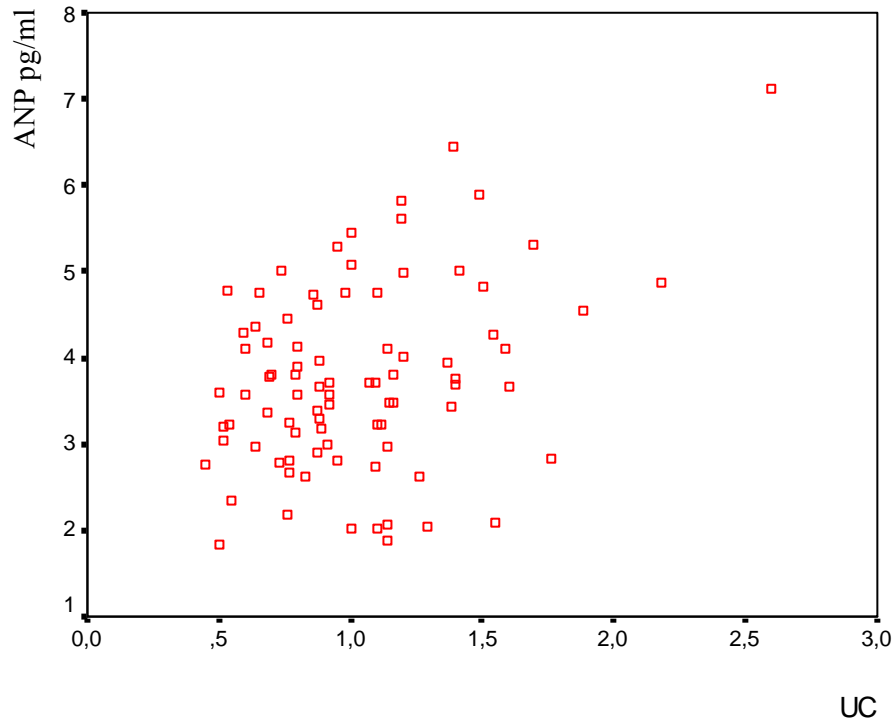
Entre os grupos estudados não foram observadas diferenças significativas em relação ao óxido nítrico ($p = 0,817$).

GRÁFICO 3- ON em relação aos grupos .



Foram realizadas análises de regressão para todas as variáveis. As análises que apresentaram correlação positiva foram demonstradas abaixo.

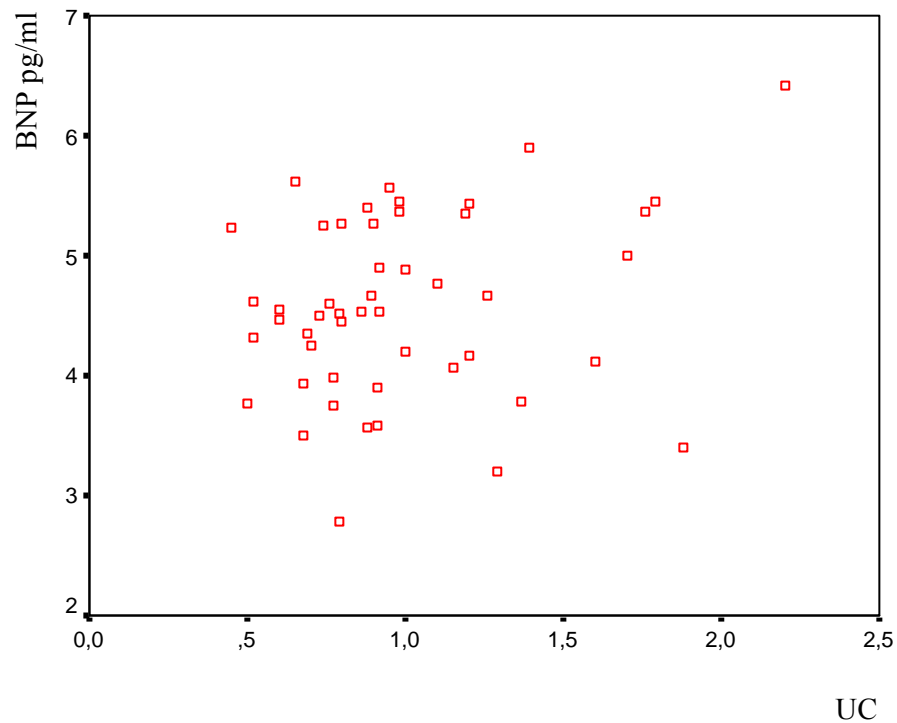
GRÁFICO 4- ANP em relação ao índice umbilico-cerebral



ANOVA						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	12,495	1	12,495	12,296	,001
	Residual	85,366	84	1,016		
	Total	97,861	85			

Na análise de regressão comparando as concentrações séricas do ANP e o índice umbilico-cerebral mostrou uma correlação positiva indicando que com o aumento do índice umbilico-cerebral ocorreu aumento do ANP plasmático fetal.

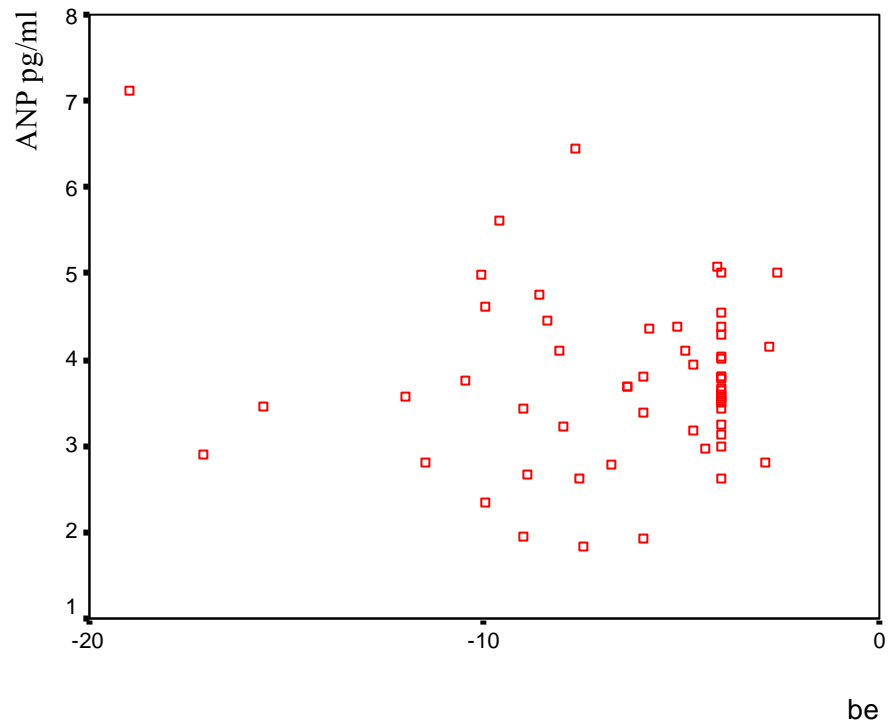
GRÁFICO 5- BNP em relação ao índice umbilico-cerebral



ANOVA						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4,145	2	2,072	3,917	,027
	Residual	23,810	45	,529		
	Total	27,954	47			

Na análise de regressão comparando as concentrações séricas do BNP e o índice umbilico-cerebral mostrou uma correlação positiva indicando que com o aumento do índice umbilico cerebral ocorreu um aumento do BNP plasmático fetal.

GRÁFICO 6- ANP em relação ao excesso de base



ANOVA						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,898	1	,898	,895	,348
	Residual	55,168	55	1,003		
	Total	56,065	56			

Em relação ao ANP, observamos que os fetos apresentavam uma tendência à elevação desse peptídeo no plasma frente ao excesso de base no estudo gasométrico. Isso pode ser explicado pelo pequeno número de gasometrias na amostras.

COMENTÁRIOS

6 - COMENTÁRIOS

A restrição do crescimento intra-útero (CIUR) é o segundo fator de contribuição para a taxa de mortalidade perinatal devido a prematuridade, asfixia e outras complicações neonatais.

A insuficiência placentária leva a mecanismos compensatórios para manter adequados a oxigenação e o suporte nutricional para os órgãos fetais vitais como: coração, cérebro e rins, definidos como centralização de fluxo. Apesar desse mecanismo de adaptação ser o primeiro a estar presente em fetos que estão expostos a insultos hipóxicos como verificado por Leite (1998), a persistência dessa alteração levaria ao comprometimento fetal (CABRAL.,1993; MELO.,1992;).

A importância desse estudo é tentar identificar quais as alterações nos mecanismos fisiológicos que culminariam no processo de centralização de fluxo para não apenas buscar interromper a gestação, mas sim tentar identificar o momento mais adequado.

Selecionamos pacientes que apresentavam fetos com restrição do crescimento seguindo um protocolo estabelecido no serviço, no qual teríamos que realizar novos exames de ultrassonografia e dopplerfluxometria para confirmação do CIUR. A admissão dessas pacientes era realizada durante os plantões diurnos e noturnos, e apenas quatro integrantes do Centro de Medicina Fetal eram responsáveis pelas coletas das amostras.

Foi necessária a padronização das técnicas de dosagem desses hormônios em amostras humanas. Todos os passos para o radioimunoensaio foram realizados e foi preciso identificar e corrigir as falhas do procedimento num curto espaço de tempo.

Nossos estudos demonstraram que ocorre elevação dos níveis de ANP e BNP quando o processo de centralização de fluxo está instalado frente à insuficiência placentária e conseqüentemente à hipoxemia na circulação umbilical (TAB. 1 e 2). Este processo está de acordo com os achados de Ville et al. (1994), que concluíram que o fato das concentrações de ANP em fetos com CIUR

estarem aumentadas, refletiam o efeito da asfixia no metabolismo celular. Estas alterações levaram ao aumento da resistência vascular na placenta, falência cardíaca por hipóxia, distensão atrial e consequentemente o aumento da secreção de ANP.

Makikalio et al. (2001) mostraram em seu trabalho que as concentrações de ANP eram muito maiores nos fetos que apresentavam doppler de veia umbilical alterado, evidenciando que esses fetos já apresentavam insuficiência cardíaca.

Entretanto, parece que o processo de centralização de fluxo não fica estagnado com a elevação desses peptídeos, ou seja, apesar do ANP e do BNP serem potentes natriuréticos e diuréticos, a atividade deles parece inalterada e o processo evolui para a diminuição da produção urinária e oligohidramnia. Esses achados também foram encontrados por Castro et al. (1989) que concluíram que o decréscimo do volume de distribuição e/ou um decréscimo no clareamento de ANP da circulação pode ser responsável pelos níveis elevados de ANP. Talvez se esses peptídeos fossem funcionantes, a evolução para a insuficiência cardíaca congestiva poderia ser retardada e esses fetos poderiam alcançar idades gestacionais mais avançadas, evitando a interrupção prematura, como ocorreu nos fetos centralizados no nosso trabalho. Em outras situações como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica e infarto agudo do miocárdio os peptídeos estão aumentados na tentativa de reduzir os efeitos do aumento da volume extracelular.

O que não conseguimos entender foi o porque da inatividade dos peptídeos natriuréticos, uma vez que são tidos como importantes na transição da vida fetal para a neonatal como verificado por (TSUKAHARA et al.,2002; WALTHER et al.,2002) . Mas isto ajuda-nos a entender que devido a importância desses peptídeos para manter o equilíbrio hidroeletrólítico, os fetos com CIUR e sem centralização de fluxo apresentam o mesmo comportamento que os fetos com crescimento adequado em se tratando da fisiopatologia desses peptídeos natriuréticos. Uma questão a ser levantada está relacionada aos receptores desses peptídeos que podem estar sendo ocupados por outro peptídeo não vasoativo, e por isso não ocorre a ação dos peptídeos natriuréticos, sendo incapazes de desencadear a liberação e efeito do segundo mensageiro, o GMP cíclico.

O estudo gasométrico apenas confirmou que ocorre uma tendência à elevação dos níveis de ANP que podem estar relacionados com o processo de hipoxemia, que levará à acidose metabólica devido ao maior esforço miocárdico (GUNTER et al., 1995). Além disso, o ANP mostrou a mesma correlação quando se tratou de excesso de bases, que segundo Low et al.(1990) foi mais fidedigno em relação à morbidade neonatal. Outros autores também não encontraram relação entre a pressão de oxigênio e as concentrações de ANP em fetos humanos em estado de hipóxia grave, fetos com CIUR e alterações no doppler da veia cava inferior. Estes fetos apresentavam diferenças significativas em relação ao grupo normal e ao grupo de CIUR sem sobrecarga cardíaca (CAPPONI et al., 1997; KINGDOM et al., 1992).

Utilizamos o índice umbilico cerebral de 1,2 por estar entre o que é definido pela literatura como centralizado e o trabalho de Soares (1999) evidenciou o comprometimento fetal neste parâmetro, o que reflete que o processo de centralização de fluxo está avançado. Este aspecto explicaria a uma provável correlação positiva entre o nível de ANP e o estudo gasométrico, pois a hipoxemia vai estar extremamente grave. Esta forma de estratificação foi proposta anteriormente por Peeters et al. (1979), mas possivelmente não observamos esses achados devido ao pequeno número de gasometrias.

Em nosso estudo não foi observada correlação do BNP com os dados gasométricos, possivelmente devido a labilidade desse peptídeo no momento das dosagens. O processo de centralização de fluxo no qual foi estabelecida a dosagem, já teria ultrapassado o momento da degranulação ventricular de BNP, e este teria sido degradado mesmo antes da elevação máxima do ANP, quando ocorre a dilatação atrial no momento da insuficiência cardíaca congestiva. Ainda não podemos esquecer que a nossa amostra encontra-se abaixo do valor calculado devido a dificuldades no processo de dosagem e mesmo pela quantidade pequena de fetos nas condições de centralização de fluxo com índice umbilico-cerebral elevado.

Durante esse trabalho não foram demonstradas diferenças nas concentrações de óxido nítrico entre fetos normais e fetos com restrição de crescimento. Nem mesmo o estudo gasométrico foi significativo. Podemos ter duas explicações básicas para tal achado. A primeira e mais convincente seria que o óxido nítrico participaria do processo inicial da cascata, ou seja, o déficit de óxido

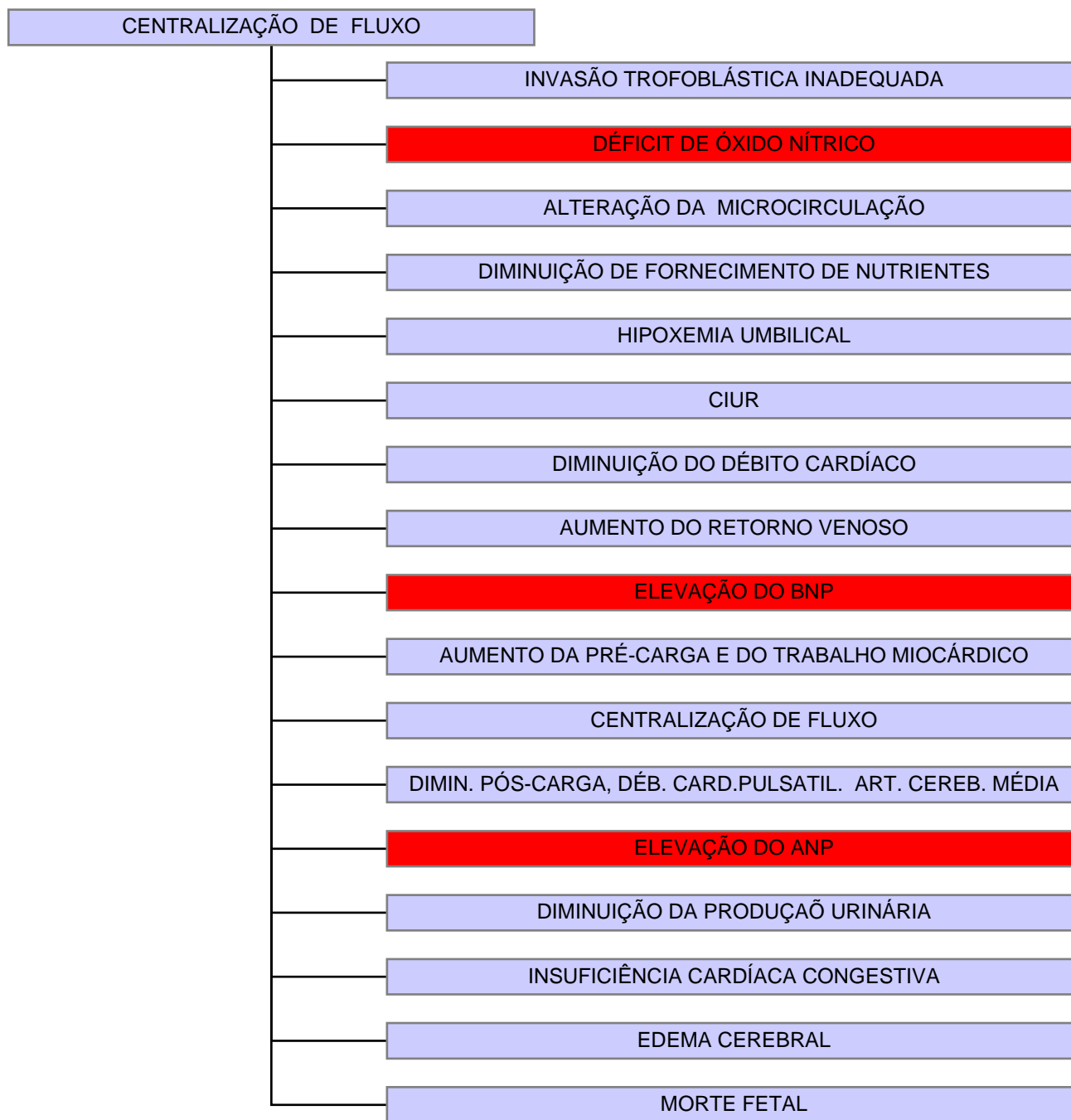
nítrico levaria a diminuição da vasodilatação uterina e conseqüentemente a diminuição da perfusão útero-placentária. Assim, a dosagem no final do processo já não teria alterações significativas, pois as células endoteliais não poderiam responder a hipóxia crônica pelo aumento de GMPc. A outra explicação seria devido ao fato da produção de óxido nítrico possuir níveis ascendentes no início da gravidez e depois se estabilizarem no decorrer da gestação (DI IORIO et al., 1997). Não houve diferença entre as médias de óxido nítrico nos grupos estudados, provavelmente devido a semelhança entre a média da idade gestacional.

Estudar a fisiopatologia da restrição do crescimento fetal não significa apontar falhas no processo do crescimento fetal, mas sim definir nossas limitações frente ao desconhecido e nossa incapacidade de intervir no momento certo. Até o momento esperamos a hora para apenas interromper a gestação quando não temos mais nada a oferecer.

Novos estudos devem ser realizados para tentar identificar a relação desses peptídeos e seus receptores com a placenta, pois é onde o processo se inicia.

Desta forma, contribuimos com o esquema proposto para esclarecer o processo que infelizmente vai culminar com a morte fetal.

APÊNDICE 1



Adaptação da figura do capítulo 18-8, página 396 do livro CRESCIMENTO FETAL NORMAL E PATOLÓGICO de José M. Carrera e colaboradores, 1997.

CONCLUSÃO

7 - CONCLUSÃO

Concluimos após os nossos estudos que:

- 1) Fetos com crescimento restrito e centralização de fluxo apresentavam elevação das concentrações plasmáticas dos peptídeos natriuréticos, ANP e BNP;
- 2) Nenhuma alteração das concentrações de óxido nítrico foi observada entre os grupos estudados;
- 3) Fetos que apresentam restrição do crescimento sem centralização de fluxo comportam-se como fetos normais em relação aos peptídeos natriuréticos ANP e BNP .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSSON, S. et al. Birth stress increases fetal atrial natriuretic factor. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 162, n. 3, p. 872-873, Mar. 1990.

ANDRES, R. L. et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 81, n. 4, p. 867-871, Oct. 1999.

ANTUNES-RODRIGUES, J. et al. Carotid-aortic and renal baroreceptors mediate the atrial natriuretic peptide release induced by blood volume expansion. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 89, n. 15, p. 6828-6831, Aug. 1992.

ARDUINI, D. et al. Are blood flow velocity waveforms related to umbilical cord acid base status in the human fetus? **Gynecolo. Obstet. Invest.**, San Francisco, v. 27, p. 183-187, 1989.

ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 168, n.1, p. 43-50, Jan. 1993.

ARIAS, F. Accuracy of the middle cerebral to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 171, n.6, p. 1541-1545, Dec. 1994.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação - referências - elaboração. Rio de Janeiro, 2003. 22p.

BAJORIA R.; WARD, S.; SOORANNA, S. R. Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome. **Placenta**, London, v. 22, n. 8/9, p. 716-724, Sept.-Oct. 2001.

BAJORIA R.; WARD, S.; CHATTERKEE, R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 186, n. 1, p. 121-127, Jan. 2002.

BATTAGLIA, F. C. **Placental function and fetal nutrition**. Lippincott-Raven: Nestle Nutrition Services, 1997.263p.

BASCHAT, A. A.; WEINER, C. P. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 112, n. 1, p. 154-158, Jan. 2000.

BENEDETTO, C. et al. Increased L- Citrulline / L – arginine plasma ratio in severe preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 96, n. 3, p. 395-399, Sept. 2000.

BOCCARDO, P. et al. Sistemic and fetal maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy and pre-eclampsia. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 103, p. 879-886, Sept. 1996.

BODELSSON, G. et. al. Relaxation of the human uterine artery by atrial natriuretic peptide is independent of the endothelium. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 165, n. 2, p. 483-484, Aug. 1991.

BOSIO, P. M. et al. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 2, p. 146-152, Jan. 2001.

BUHIMSCHI, I. A. et al. Marked variation in responses to long-term nitric oxide inhibition during pregnancy in outbred rats from two different colonies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 4, p. 686-693, 2001.

CABRAL, A. C. V.; AGUIAR, R. A. L. P. ; PEREIRA, A. K. Diagnostico antenatal da diastole zero na arteria umbilical e a ocorrência da enterocolite necrotizante neonatal. **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 3, n. 3, p. 6-7, jul./set. 1993.

CACCIATORE, B. et al. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 179, n. 1, p. 140-145, July 1998.

CAPPONI, A. et al. Atrial natriuretic peptide levels in fetal blood in relation to inferior vena cava velocity wave forms. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 89, n. 2, p. 242-247, Feb. 1997.

CARRERA, J. M.; SERRA, B. Mecanismos bioquímicos de sufrimiento fetal em el crecimiento intrauterino retardado. In: _____. **Crecimiento fetal normal e patológico**. Barcelona: Masson , 1997. p. 413-426.

CASTRO, L. C. et al. Perinatal factors influencing atrial natriuretic peptide levels in umbilical arterial plasma at the time of delivery. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 3, p. 623-627, Sept. 1989.

CASTRO, L. C.; HOBEL, C. J.; GORNBEIN, J. Plasma level of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 171, n. 6, p. 1642-1651, Dec. 1994.

CASTRO, M. J. B. V. **Correlação do substrato anatomopatológico da vascularização do 3º vilo placentário com dopplerfluxometria umbilical**. 1991. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

CASTRO, M. J. B. V. **Estudio de la circulation fetal por metodologia Doppler en el diagnóstico del sufrimiento fetal crônico**. 1993. 223 f. Tesis (Doutorado em Ginecologia Y Obstetricia) - Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada.

CABRAL, A. C.V.; DINIZ, S. S. A. Amnionexe prematura. In: **Obstetricia**. Belo Horizonte: Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, 1998, p. 343-350.

CHEMTOB, S.; POTWIN, W.; VARMA, D. R. Selective increase in placental blood flow by atrial natriuretic peptide in hypertensive rats. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 160, n. 2, p. 477-479, Feb. 1989.

CHEUNG, C. Y.; BRACE, R. A. Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 159, n. 5, p. 1263-1268, Nov. 1988.

CHEUNG, C. Y.; ROBERTS, V. J. Developmental changes in atrial natriuretic factor content and localization of its messenger ribonucleic acid in ovine fetal heart. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 169, n. 5, p. 1345-1351, Nov. 1993.

CLYMAN, R. I.; HEYMANN, M. A. Fetal cardiovascular physiology. In: CREASY; RESNIK, R. **Maternal - Fetal Medicine**. 4. Ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 249-259.

COHN, H. E. et al. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 120, n. 15, p. 817-824, Nov. 1974.

DE BOLD, A. J. et al. A rapid and potent response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. **Life Sciences**, Oxford, v. 28, n. 1, p. 89-94, Jan. 1981.

DE BOLD, A. J. et al. On the shoulders of giants: the discovery of atrial natriuretic factor. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 65, n. 10, p. 2007-2012, Oct. 1987.

DI IORIO, R. et al. Amniotic fluid nitric oxide and uteroplacental blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v.104, p. 1134-1139, Oct. 1997.

DIKET, A. et al. Nitric oxide inhibition causes intrauterine growth retardation and hind limb disruptions in rats. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 171, n. 5, p. 1243-1250, Nov. 1994.

EGBERTS, J.; Van Den BOSCH, N.; SOEDERHUIZEN, P. Amniotic fluid nitric oxide metabolites, cyclic guanosine 3', 5' monophosphate and dimethylarginine in alloimmunized pregnancies. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, Limerick, v.85, p. 209-214, 1999.

ELIAS, A. N. et al. Atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin in pregnancy and pregnancy-induced hypertension. **Nephron**, Basel, v. 49, n. 2, p. 140-143, 1988.

ESPINER, E. A.; RICHARDS, A. E. Atrial natriuretic peptide: an important factor in sodium and blood pressure regulation. **Lancet**, London, v. 8640, n. 1, p. 707-710, Apr. 1989.

ESPINER, E. A., et al. Minisymposium. The natriuretic peptides hormones. Physiology of natriuretic peptides. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 235, n. 6, p. 527-541, June 1994.

ESPINER, E. A., et al. Natriuretic hormones. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 24, n. 23, p. 481-509, Sep. 1995.

FONG, K. W. Predication of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. **Radiology**, Illinois, v. 213, n. 3, p. 681-689, Dec. 1999.

GALLEGUILLOS, M. et al. Nitric oxide synthase activity in brain tissues from llama fetuses submitted to hyposemia. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 129, p. 605-614, 2001.

GILES, W. B.; TRUDINGER, B. J.; BAIRD, P. J. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. **British Journal of Obstetric and Gynaecology**, Oxford, v. 92, n. 1, p. 31-38, Jan. 1985.

GHABOUR, Mohamed S. et al. Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 3, p. 687-694, Sept. 1995.

GILES, W. B.; TRUDINGER, B. J.; BAIRD, P. J. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 92, n. 1, p. 31-38, Jan. 1985.

GRUNEWALD, C. et al. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia: effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations and fetomaternal circulation. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 73, p. 294-299, 1994.

GRUNEWALD, C. et al. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 86, n. 4, p. 600-604, Oct. 1995.

GRUNEWALD, C. et al. Possible improvement in uteroplacental blood flow during atrial natriuretic peptide infusion in preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 84, n. 2, p. 235-239, Aug. 1994.

GUNTER, H. H. et al. Das atriale natriuretische Peptid in der normotensiven Schwangerschaft: Konzentrationen unter körperlicher Belastung, prä- und postpartal und in der Nabelschnur. **Zentralblatt für Gynäkologie**, Heidelberg, v. 117, p. 592-597, 1995.

GUTKOWSKA, J. et al. Circulating forms and radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 183-193, Mar. 1987.

HADDAD, B. et al. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 183, n. 2, p. 444-448, Aug. 2000.

HECHER, K. et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 1, p. 10-15, July 1995.

HINO, J. et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 167, n. 2, p. 393-700, Mar. 1990.

HOLCBERG, G. et al. The action of two natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) in the human placental vasculature. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis v. 172, n. 1, p. 71-77, Jan. 1995.

HYETT, J. A. et al. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 87, n. 4, p. 506-510, Apr. 1996.

ITOH, H. et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnant-induced hypertension. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 82, n. 1, p.71-77, July 1993.

JANSSON, T. B. Low-dose infusion of atrial natriuretic peptide in the conscious guinea pig increases blood flow to the placenta of growth retarded fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 166, n. 1, p. 213-218, Jan. 1992.

JOHNSON, D. D.; SINGH, M. B.; CHEUNG, C. Y. Effect of three hours of hypoxia on atrial natriuretic factor gene expression in the ovine fetal heart. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 176, n. 1, p. 42-48, Jan. 1997.

KINGDOM, J. C. P. et al. Atrial natriuretic peptide: a vasodilator of fetoplacental circulation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 165, n. 4, p. 791-800, Oct. 1991.

KINGDOM, J. C. P. et al. Fetal vascular atrial natriuretic peptide receptors in human placenta: aetation in intrauterine growth retardation and preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v 170, n.1, p. 142-147, Jan. 1994.

KINGDOM, J. C. P. et al. Maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels at delivery from normal and growth retarded pregnancies. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, Oxford, v. 99, n. 10, p. 845-849, Oct. 1992.

KUBLICKIENE, K. et al. Effects of atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine nonophosphat on isolated human myometrial arteries precontracted bu endothelin - 1. **Gynecology Obstetric Invest**, Limerick , v. 40, p. 190-194, 1995.

KUBLICKIENE, K. et al. Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated nitric oxide release in uterine circulation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 183, n. 1, p. 160-165, July 2000.

LAURIA, M. R. et al. Brain natriuretic peptide and cyclic guanosine-3', 5' monophosphate in pre-eclampsia. **The Journal of Maternal-Fetal Medicine**, New York, v. 5, n. 3, p. 128-131, May-June 1996.

LA VILLA, G. et al. Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 78, n. 5, p. 1166-1171, May 1994.

LEITE, HV. Estudo da adaptação fetal ao sofrimento crônico: avaliação dopplerfluxométrica, hematimétrica e metabólica. Belo Horizonte Universidade Federal de Minas, 1998, 89p (Tese, doutorado em Ginecologia e Obstetrícia).

LEVIN, E. R.; GARDNER, D. G.; SAMSON, W. K. Natriuretic peptides. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 5, p. 321-328, July 1998.

LETTERS. Possible improvement in uteroplacental blood flow during atrial natriuretic peptide infusion in preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 85, n. 1, p. 156-157, Jan. 1995.

LETTERS. Umbilical artery n-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in hypertensive pregnancies and fetal acidemia during labor. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 97, n. 6, p. 1024-1025, June 2001.

LIM, A. T.; GUDE, N. M. Atrial natriuretic factor production by the human placenta. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 80, n. 10, p. 3091-3093, Oct. 1995.

LOW, JA; PANCHAN, SR; WORTHINGTON, D e cols. The acid base and biochemical characteristics of intrapartum fetal asphyxia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.121, p.446, 1975.

LOW, JA. The current status of maternal and fetal blood flow velocimetry. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.164: 1049-1063, 1991.

LOW, J. A. et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 4, p. 723-730, Mar. 2001.

LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, Springfield, v. 32, n. 11, p. 793-800, Nov. 1963.

LUBEC, B. et al. Nitric oxide and nitric oxide synthase in the early phase of perinatal asphyxia of the rat. **Neuroscience**, Nice, v. 93, n. 3, p. 1017-1023, 1999.

LUMME, R. et al. Plasma endothelin, atrial natriuretic peptide (ANP) and uterine and umbilical artery flow velocity waveforms in hypertensive pregnancies. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 99, p. 761-764, 1992.

LYALL, F.; YOUNG, A.; GREER, I. A. Nitric oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 3, p. 714-718, Sept. 1995.

MAACK, T. et al. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and rennin aldosterona system in dogs. **American Journal of Medicine**, New York, v. 77, n. 6, p. 1069-1075, Dec. 1984.

MARINONI, E. et al. Amniotic fluid nitric oxide metabolite levels and nitric oxide synthase localization in feto placental tissues are modified in association with human labor. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, Limerick, v. 89, p. 47-54, 2000.

MAKIKALLIO, K. et al. Umbilical artery n-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in hypertensive pregnancies and fetal acidemia during labor. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 97, n. 1, p. 23-28, Jan. 2001.

MCCOWAN, L. M. et al. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 182, n. 1, p. 81-86, Jan. 2000.

MELO, V. H. **Doppler das artérias umbilical e cerebral média no estudo da “centralização” de fluxo sanguíneo fetal e no diagnóstico do crescimento intra-uterino retardado.** 1992. 187 f. Tese (Doutorado em Clínica Obstétrica) – Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro.

MONTENEGRO, C. A. B. et al. Fluxometria da artéria cerebral média com o doppler contínuo: uma simplificação importante. **J. Bras. Ginecol.** Rio de Janeiro, v. 99, n. 3, p. 65-68, mar. 1989.

MONTENEGRO, C. A. B. et al. Cordocentèse et évaluatio du bien-être foetal dans une population à très haut risque. **Ver. Fr. Gynecol. Obstet.** Paris, v. 87, n. 10, p. 467-477, oct. 1992.

- MONTENEGRO, C. A. B. et al. Centralização fetal. **Femina**. São Paulo, v. 22, n. 3, p. 203-215, mar. 1994.
- MYATT, L. et al. Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclampsia and intrauterine growth restricted pregnancies. **Human Reproduction**, London, v. 12, n. 1, p. 167-172, 1997.
- NAKAO, K. et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: natriuretic peptides. **Journal of Hypertension**, London, v. 10, n. 9, p. 907-912, Sept. 1992.
- NICOLAIDES, K. H.; ECONOMIDES, D. L.; SOOTHILL, P. W. Blood gases pH and lactate in appropriate and small-for-gestational-age fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. St. Louis, v. 161, n. 4, p. 996-1001, Apr. 1989.
- NISSEL, H. et al. Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 79, n. 6, p. 902-907, June 1992.
- NORRIS, L. A. et al. Nitric oxide in the uteroplacental, fetoplacental, and peripheral circulations in preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 93, n. 6, p.958-963, June 1999.
- ODEGARD, R. A. et al. Preeclampsia and fetal growth. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 96, n. 6, p. 950-955, 2000.
- OZEREN, M. et al. Umbilical and middle cerebral artery doppler indices in patients with preeclampsia. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive Biology**, Limerick, v. 82, p. 11-16, 1999.
- PANOS, M. Z. et al. Plasma atrial natriuretic peptide in human fetus: response to intravascular blood transfusion. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 2, p. 357-361, Aug. 1989.
- PARKES, D. G. et al. Long-term hemodynamic actions of atrial natriuretic factor (99-126) in conscious sheep. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 254, n. 4, p. H811-H815, Apr. 1988.
- PARRA, M. C. et al. Vasoactive mediator release by fetal endothelial cells intrauterine growth restriction and preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 3, p. 497-502, Feb. 2001.

- PEETERS, L. L. H. et al. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 135, n. 5, p. 637-646, Nov. 1979.
- PERRELLA M. A. et al. Cardiac atrial natriuretic factor during evolution of congestive heart failure. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 262, n. 4, p. 1248-1255, Apr. 1992.
- POUTA, A. et al. Changes in maternal heart dimensions and plasma atrial natriuretic peptide in levels in the early puerperium of normal and preeclamptic pregnancies. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, Oxford, v. 103, p. 988-992, Oct. 1996.
- RASANEN, J.; DEBBS, R. H.; HUHTA, J. C. Echocardiography in intrauterine growth restriction. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 40, n. 4, p. 796-803, Dec. 1997.
- REZENDE, J. Repercussões da gravidez sobre o organismo. Modificações sistêmicas. In: _____. **Obstetrícia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 8, p. 138-156.
- RICHARDS, A. M. et al. Renal, haemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. **The Lancet**, London, v. 8428, n. 1, p. 545-549, Mar. 1985.
- RIZK, D. E. E. Metabolic clearance studies of atrial natriuretic peptide in normal pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. St. Louis, v. 171, n. 3, p. 730-731, Mar. 1997.
- RIZZO, G. et al. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 102, p. 963-969, Dec. 1995.
- REUSS, ML; PATER, JT; HARRIS, JL; KRUEGER, TR. Hemodynamic effects of adrenergic blockade during hypoxia fetal in sheep. **American Journal Obstetrics and Gynecology**. St.Louis, v.142, 0.410-415, 1982.
- RODEHEFFER, R. J. et al. Molecular forms of atrial natriuretic factor in normal and failing human myocardium. **Circulation**, Dallas, v. 88, n. 2, p. 364-371, Aug. 1993.
- ROSS, M.G. et al. Plasma atrial natriuretic peptide response to volume expansion in the ovine fetus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 157, n. 5, p. 1292-1297, Nov. 1987.
- SALAS, S. P. et al. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 81, n. 6, p. 1029-1033, June 1993.

SCHERJON, A. S. et al. The “brain-sparing” effect: antenatal cerebral doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 169, n. 1, p. 169-175, July 1993.

SEIDMAN, C. E. The structure of rat preproatrial natriuretic factor as defined by complementary DNA clone. **Science**, Washington, v. 4659, n. 225, p. 324-326, July 1984.

SEILHAMER, J. J. et al. Human and canine genes homologs of porcine brain natriuretic peptide. **Biochemical and Biophysical research Communications**, New York, v. 165, n. 2, p. 650-658, Dec. 1989.

SHAAMASH, A. H. Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, Limerick, v. 68, p. 207-214, 2000.

SOARES, C. L. Correlação entre os diversos valores da relação umbilico cerebral e estado gasométrico fetal. Belo Horizonte: Faculdade de medicina da UFMG, 1999. 65p. (Tese , Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia).

STEBBING, P. N. et al. α – Atrial natriuretic peptide - induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta. **Journal Perinat. Medic.**, Berlim, v. 24, p. 253-260, 1996.

STEPAN, H. et al. Detection of C- type natriuretic peptide in fetal circulation. **Journal Perinat. Med.**, Berlim , v. 28, p. 118-121, 2000.

STEPAN, H.; FABER, R.; WALTHER, T. Expression of low density lipoprotein receptor messenger ribonucleic acid in placentas from pregnancies with preterm delivery and pregnancies with intrauterine growth retardation. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v.106, p. 1221-1222, Nov. 1999.

SUDOH, T. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature**, London, v. 6159, n. 332, p. 78-81, Mar. 198

SUGA, S. I. et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family. Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. **Endocrinology**, Springfield, v. 130, n. 1, p. 229-239, Jan. 1992.

SZUKIEWICZ, D. et al. In vitro effect of bioactive natriuretic peptides on perfusion pressure in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Munchen, v. 263, n. 1-2, p. 37-41, Nov. 1999.

TAVEIRA, M. R. **Estudo das respostas de adaptação fetal ao sofrimento crônico: correlação entre centralização de fluxo e alterações hematimétricas**. 1996. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte

THIBAUT, G. et al. The propeptide Asn1–Tyr126 is the storage form of rat atrial natriuretic factor. **The Biochemical Journal**, London, v. 241, n. 1, p. 265-272, Jan. 1987.

THORP, J. M.; CEFALO, R. C. Maternal fetal physiological interactions. In: CLARK, S. L. et al. **The critical ill pregnant patient**. 2. ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1990. p.102-111.

TOSHIYUKI, H. et al. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. **Human Reproduction**. London, v. 13, n. 4, p. 1070-1073, 1988.

TSUCHIMOCCHI, H. et al. Atrial natriuretic peptide in distribution fetal and failed adult human hearts. **Circulation**, Dallas, v. 78, n. 4, p. 920-927, Oct. 1988.

TSUKAHARA, H. et al. Vasoactive and natriuretic mediators in umbilical cord blood: a report of our observation and review of the literature. **EARLY HUM. DEV.** Tokio, v. 69, n. ½, p. 57-64, 2002.

VILLE, Y. et al. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic and hydropic fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 171, n. 3, p. 777-783, Sept. 1994.

VITRAL, Z. N. R. **Correlação entre a elevação dos níveis pressóricos maternos e o comportamento dos peptídeos vasoativos plasmáticos ANP e BNP**. 2001. 150 f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

VYAS, S. et al. Middle cerebral artery flow velocity in fetal hypoxemia. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**. Oxford, v. 97, n. 9, p. 797-803, Sept. 1990.

WALTHER, T. et al. Natriuretic peptide system in fetal heart and circulation. **Journal of Hypertension**, Philadelphia, v. 20, n. 5, p. 785-791, May 2002.

WALTHER, T.; STEPAN, H.; FABER, R. Dual natriuretic peptide response to volume load in the fetal circulation. **Cardiovascular Research**, London, v. 49, n. 4, p. 817-819, Mar. 2001.

WEINER, C. P.; ROBILLARD, J. E. Atrial natriuretic factor, digoxine like immunoreactive substance, norepinephrine, epinephrine, and plasma rennin activity in human fetuses and their alteration by fetal disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 159, n. 6, p. 1353-1360, Dec. 1988.

WIEZOREK, K. ; BREWER, A. S.; MYATT, L. Shear stress may stimulate release and action of nitric oxide in the human fetal placental vasculature. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 3, p. 708-713, Sept. 1995.

WLADIMIROFF, J. W.; TONGE, H. M.; STEWART, P. A. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**. Oxford, v. 93, n. 5, p. 471-475, May 1986.

WLADIMIROFF, J. et. al., Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms of fetal well being in intrauterine growth retardation. **Pediatrics**. Louisiana , v. 24, p. 609-612, 1989.

WYPIJ. D. M. et al. Characterization of homogeneous atrial granule serine proteinase, a candidate processing enzyme of pro-atrial natriuretic factor. **Life Sciences**, Oxford, v. 50, n. 7, p. 523-531, 1992.

XIAO, F. et al. Reduced nitric oxide is involved in prenatal ischemia induced tolerance to neonatal hypoxic ischemic brain injury in rats. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 285, p. 5-8, 2000.

XU K, DONG, M, ZHOU J. Changes of maternal and umbilical serum nitric oxide in patients with the intrauterine growth retardation. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, Beijing , v. 35, n. 12, p. 715-716, Dec. 2000.

YAMAJI. T. et al. Atrial natriuretic peptide in umbilical cord blood: evidence for a circulation hormone in human fetus. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 63, n. 6, p. 1414-1417, Dec. 1986.

YANDLE, T. G. et al. Amino acid sequence of atrial natriuretic peptides in human coronary sinus plasma. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 146, n. 2, p. 832-839, July 1987.

YANDLE, T. G. et al. Minisymposium: the natriuretic peptides hormones, biochemistry of natriuretic peptides. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 235, n. 6, p. 561-576, June 1994.

YANG-FENG, T. L. et al. The prodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. **American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 37, n. 6, p. 1117-1128, Nov. 1985.

YING X, CHEN Y, DING J. The relation between placental pathologic changes and serum nitric oxide levels of maternal and umbilical blood in intrauterine growth retardation. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, Beijing , v. 34, n. 4, p. 217-219, Apr. 1999.

YOSHIBAYASHI, M. et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 329, n. 6, p. 433-434, Aug. 1993.

YOSHIMURA, M. et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. **Circulation**, Dallas, v. 84, n. 4, p. 1581-1588, Oct. 1991.

YOSHIMURA, T. et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal pregnancy and the postpartum period. **The Journal of Endocrinology** , London, v. 140, n. 3, p. 393-397, Mar. 1994.

ZEIDEL, M. L. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 265, n. 2, p. 159-73, Aug. 1994.

ZINK, J.; Van PETTEN, R. G. The fetal liver and ductus venosus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. St. Louis, v. 137, p. 71-77, 1980.

ANEXOS

ANEXOS

APÊNDICE 2 – Descrição dos Peptídeos em relação aos grupos

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	grupo	N	Percent	N	Percent	N	Percent
lnanp	1	9	60,0%	6	40,0%	15	100,0%
	2	16	80,0%	4	20,0%	20	100,0%
	3	76	78,4%	21	21,6%	97	100,0%

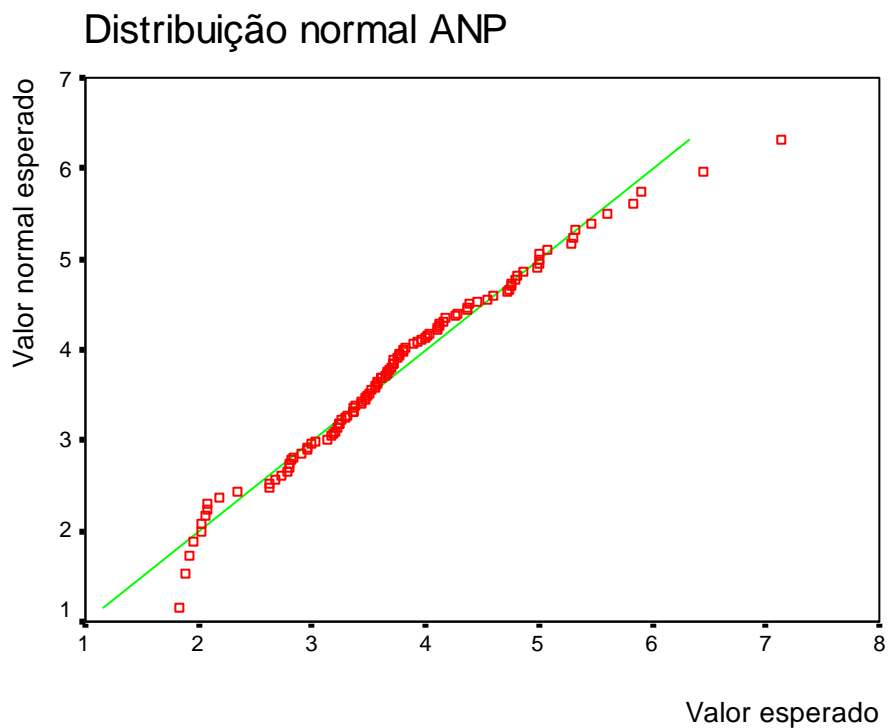
Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	grupo	N	Percent	N	Percent	N	Percent
lnbnp	1	6	40,0%	9	60,0%	15	100,0%
	2	6	30,0%	14	70,0%	20	100,0%
	3	48	49,5%	49	50,5%	97	100,0%

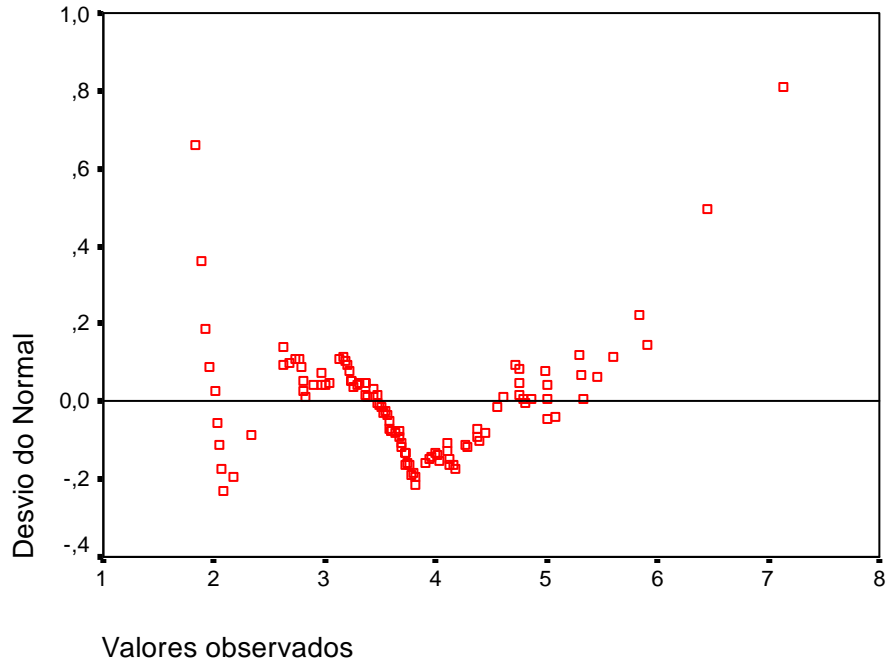
Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	grupo	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Inon	1	12	80,0%	3	20,0%	15	100,0%
	2	17	85,0%	3	15,0%	20	100,0%
	3	80	82,5%	17	17,5%	97	100,0%

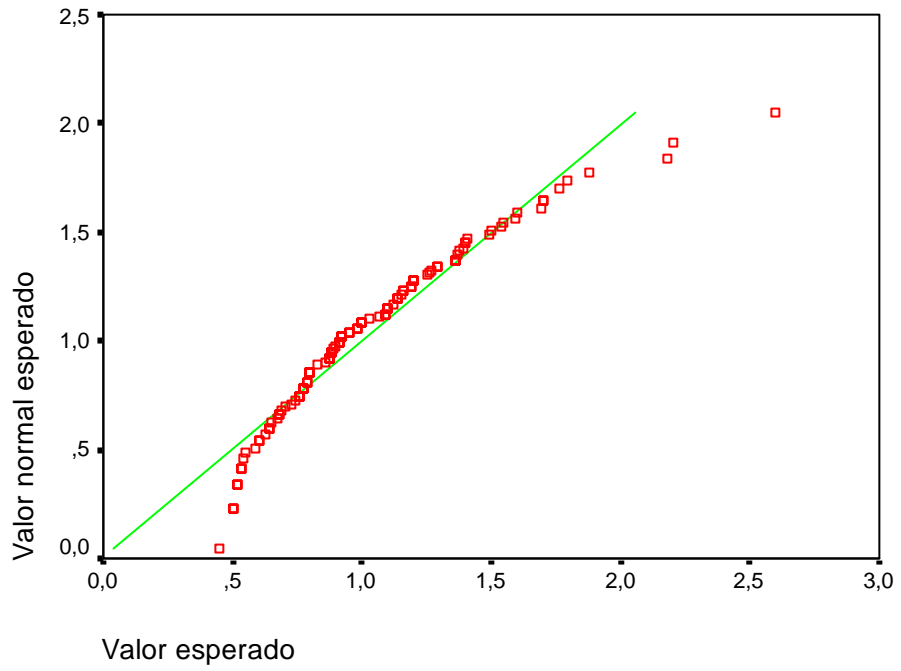
APÊNDICE 3 – Curvas de distribuição e de resíduos dos Peptídeos e do índice umbilico-cerebral



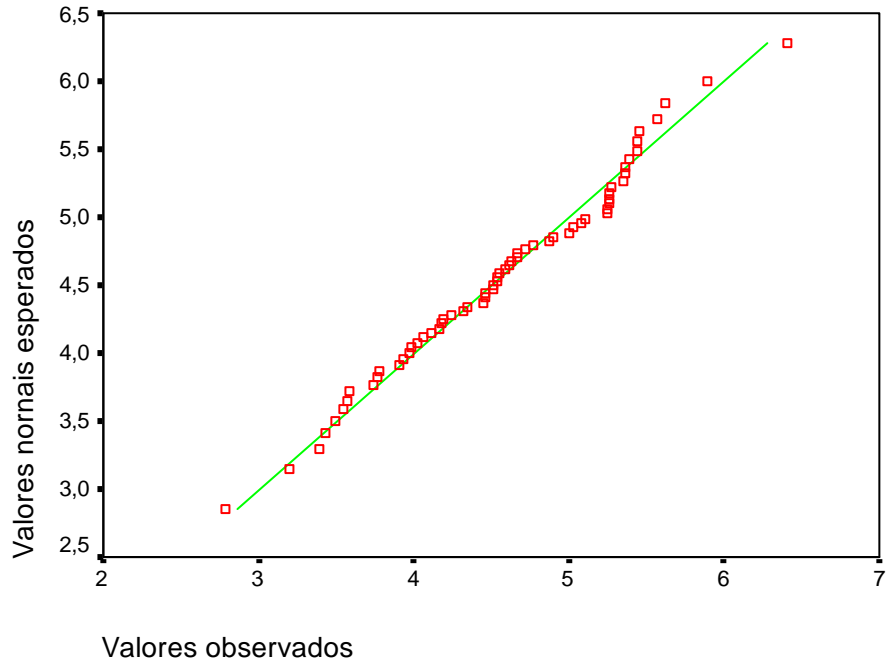
Distribuição de Resíduos de ANP



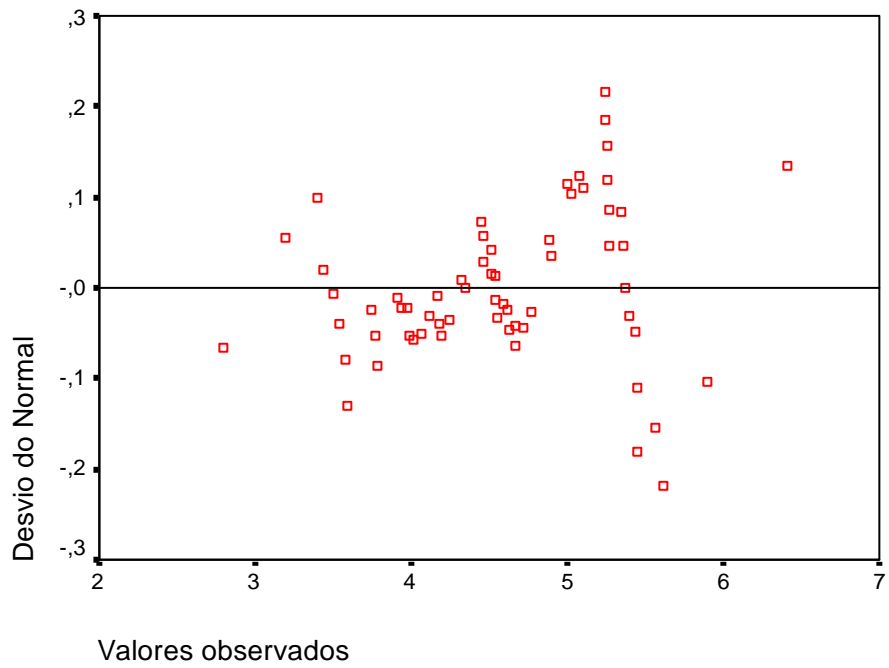
Distribuição normal UC



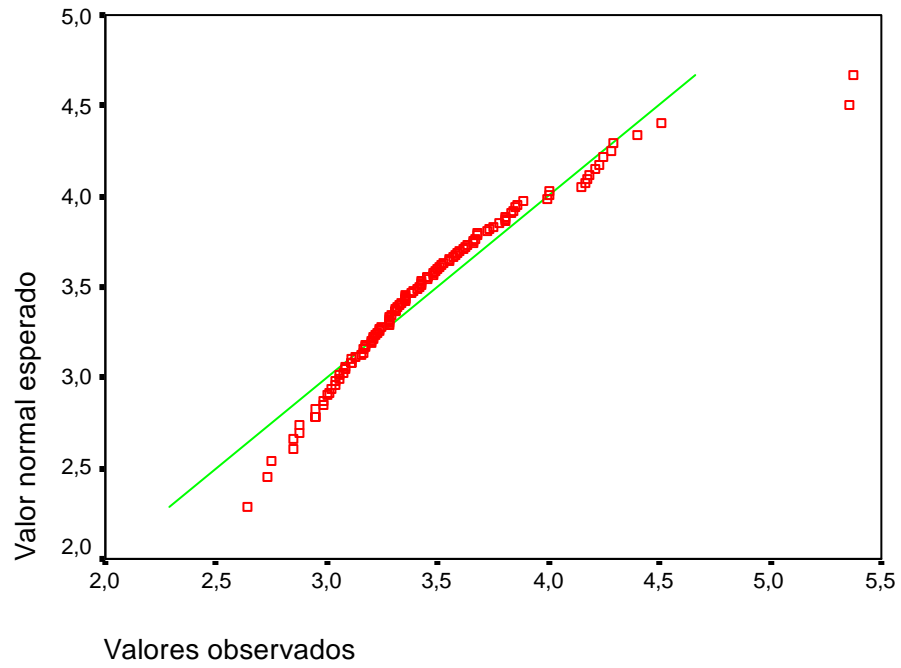
Distribuição normal BNP



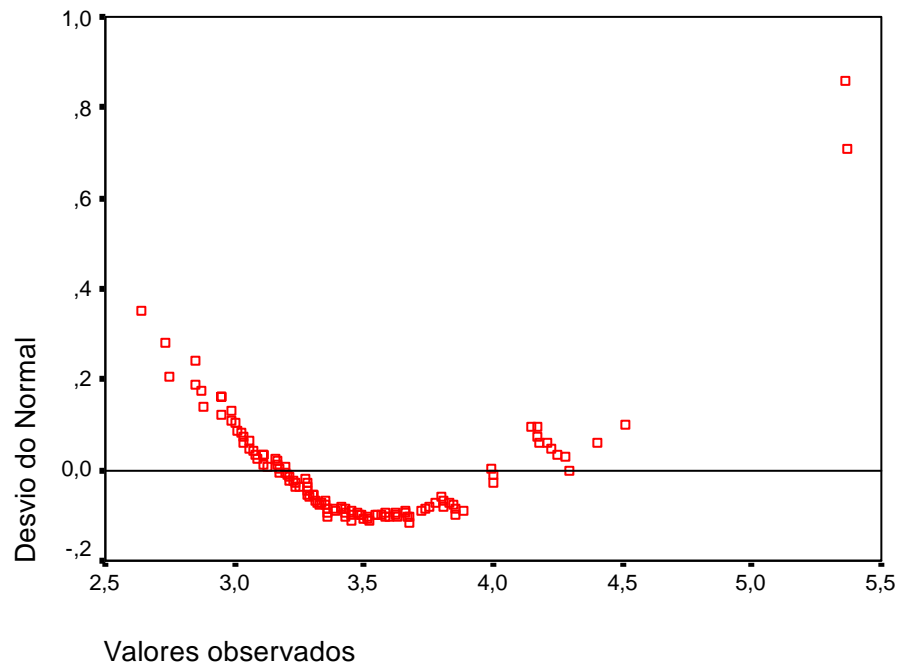
Distribuição de resíduos BNP



Distribuição normal do ON



Distribuição de resíduos ON



ANEXO 1 – Consentimento pós-informado empregado no estudo

PROJETO PROBRAL 2000

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

- 1) A Pré-eclâmpsia é uma doença grave da gestação em que a pressão arterial se encontra alta, colocando em risco a mãe e seu filho.

Até o momento não se conhece exatamente como prevenir ou mesmo tratar adequadamente essa doença.

- 2) Diversos estudos vêm sendo feitos na tentativa de se entender por que a pré-eclâmpsia acontece apenas em algumas mulheres gestantes (cerca de 8%).

Para isto, substâncias estão sendo investigadas no sangue da mulher grávida com pressão alta e na gestante normal.

- 3) Com este objetivo, a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG em parceria com as Universidades Alemãs de Berlim e Leipzig está realizando um estudo para tentar identificar a relação entre a elevação da pressão na gestação e substâncias presentes no sangue das mães chamadas de **peptídeos natriuréticos**.

- 4) Eu, portadora de documento de identidade n.º expedido pela, estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a retirada de amostra de meu sangue, placenta e sangue do cordão umbilical, após o nascimento de meu filho, para esta pesquisa.

Participo de forma voluntária deste estudo e estou ainda ciente de que as amostras colhidas não trarão qualquer prejuízo à minha saúde ou a de meu bebê.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura da Paciente

Telefone para contato: 031 3248 9422 (Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG).

ANEXO2

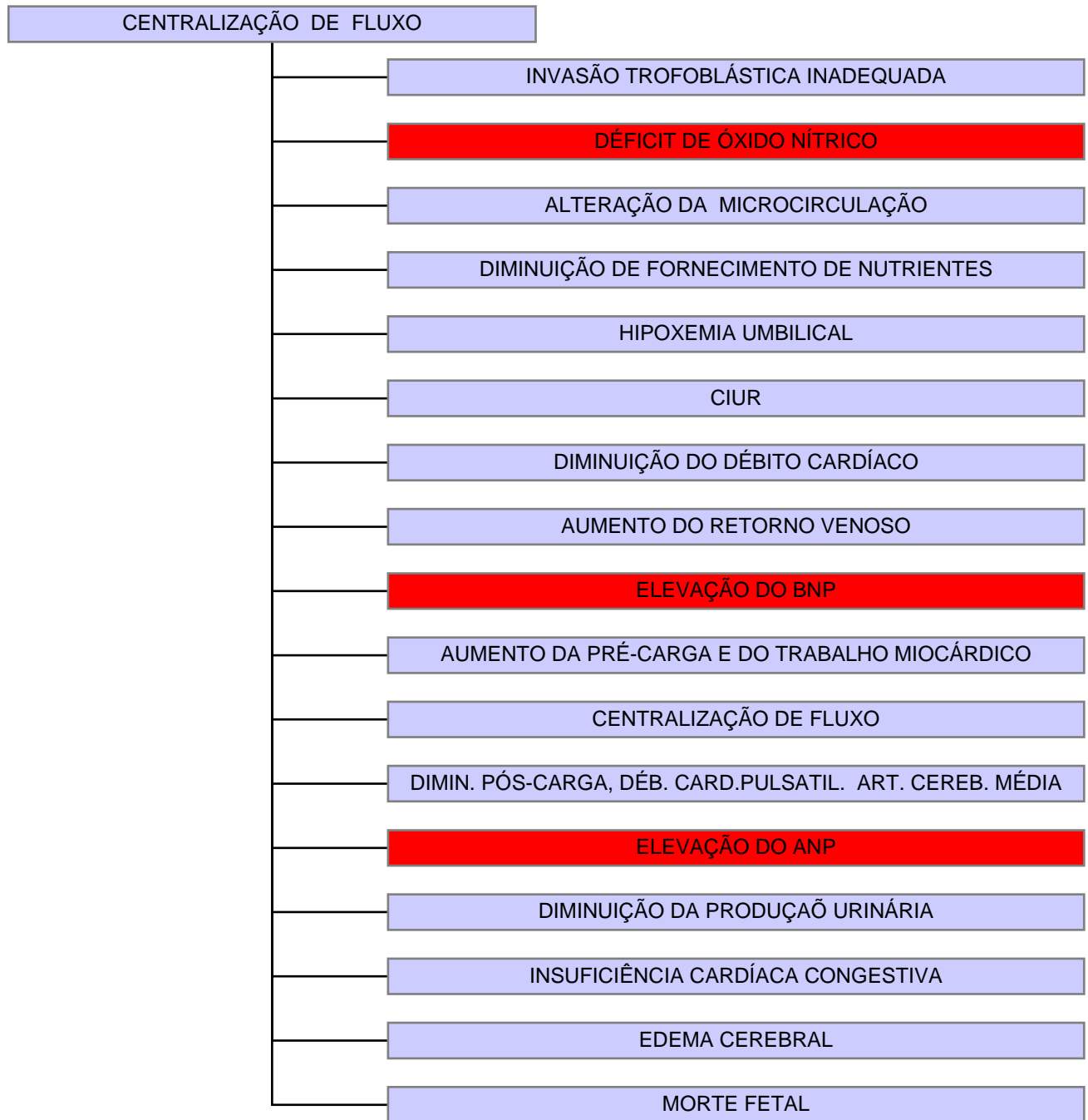


Figura 1- do capítulo 18-8, página 396 do livro CRESCIMENTO FETAL NORMAL E PATOLÓGICO de José M. Carrera e colaboradores,1997.

Barra, Juliana Silva

Avaliação das alterações dos níveis de peptídeos natriuréticos : ANP, BNP e da síntese de óxido nítrico em fetos com diagnóstico ultrassonográfico de crescimento intra-uterino restrito (CIUR) [manuscrito]. / Juliana Silva Barra – 2003.

91 f.

Orientador: Henrique Vítor Leite.

Co-orientadora: Adelina Martha dos Reis

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

Bibliografia: f. 65-84

