EDWARD ARAUJO JÚNIOR

MEDIDA DO VOLUME DO CEREBELO FETAL POR MEIO DA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

SÃO PAULO

2006

EDWARD ARAUJO JÚNIOR

MEDIDA DO VOLUME DO CEREBELO FETAL POR MEIO DA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Rodrigues Pires

SÃO PAULO

2006

Araujo Júnior, Edward

Medida do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional/ Edward Araujo Júnior. – São Paulo, 2006.

x, 56p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Obstetrícia

Título em inglês: Measure of fetal cerebellum volume through three-dimensional ultrasonography.

1. Feto. 2. Volume do cerebelo. 3. Ultra-sonografia tridimensional.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA

Chefe do Departamento de Obstetrícia

Profa. Dra. Mary Uchiyama Nakamura

Coordenadora do Curso de Pós-graduação

Profa. Dra. Rosiane Mattar

EDWARD ARAUJO JÚNIOR

MEDIDA DO VOLUME DO CEREBELO FETAL POR MEIO DA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Presidente da Banca: Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Augusto Prado Vasquez

Prof. Dr. Luciano Marcondes Machado Nardozza

Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

Suplente: Dr. Luiz Cláudio da Silva Bussamra

Aprovada em ___/____/____

Dedicatória

Aos meus pais, Edward (in memorian) e Antonia, pelos ensinamentos e exemplos de vida.

Às minhas irmãs, Cláudia e Carina, pelas alegrias compartilhadas.

À Renata, pelo amor e compreensão em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron, pela confiança depositada e pelo exemplo de dedicação à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Cláudio Rodrigues Pires, pela minha formação profissional na área de ultra-sonografia e pelo empenho e participação em todas as fases deste trabalho, meu agradecimento eterno.

À Profa. Dra. Rosiane Mattar, pela acolhida no Curso de Pós-Graduação em Obstetrícia da Unifesp/EPM e pelo exemplo de dedicação ao ensino.

À Profa. Dra. Mary Uchiyama Nakamura, pelo acolhimento e pela seriedade com que conduz o Departamento de Obstetrícia da Unifesp/EPM.

Aos professores Renato Martins Santana, Luiz Cláudio da Silva Bussamra e Cristina Aparecida Falbo Guazelli, pelas importantes contribuições que foram fundamentais ao aprimoramento deste estudo.

Ao Dr. Sebastião Marques Zanforlin Filho, pelos valiosos ensinamentos na área de ultra-sonografia tridimensional.

Aos funcionários e médicos estagiários do Cetrus, pela colaboração e apoio recebidos durante toda a execução deste estudo.

À Sra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, responsável pela análise estatística desta obra.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Às pacientes que participaram do presente estudo, pela colaboração e compreensão depositados na elaboração do mesmo.

SUMÁRIO

Dedicatória..... v

Agradecimentos..... vi

Lista de figuras..... viii

Lista de Abreviaturas e símbolos..... ix

Resumo..... x

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1 Objetivos..... 5

2. FUNDAMENTOS..... 6

2.1 Método Multiplanar..... 7

2.2 Método VOCAL™..... 7

3. REVISÃO DA LITERATURA..... 8

3.1 Ultra-sonografia tridimensional..... 9

3.2 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação volumétrica..... 10

3.3 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação volumétrica de órgãos fetais..... 11

3.4 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação do cerebelo fetal..... 13

3.5 Cálculo volumétrico por meio do método VOCAL™..... 14

3.6 Método VOCAL™ no cálculo volumétrico de órgãos fetais..... 15

4. PACIENTES E MÉTODOS..... 18

4.1 Pacientes..... 19

4.2 Seleção de pacientes..... 19

4.3 Cálculo do volume amostral..... 20

4.4 Métodos..... 21

4.5 Sucesso na obtenção do volume cerebelar fetal..... 25

4.6 Método estatístico..... 25

5. RESULTADOS..... 27

6. DISCUSSÃO..... 36

7. CONCLUSÕES..... 42

8. ANEXOS..... 44

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 49

Abstract

Fontes consultadas

Lista de figuras

Figura 1 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo multiplanar, ao nível do cerebelo, o plano ideal de medida do DTC (superior direito). Modo de superfície (inferior esquerdo). DTC – diâmetro transverso do cerebelo..... 23

Figura 2 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, os calibradores de medida nos pólos laterais do cerebelo ao nível do plano axial (A) (superior direito). VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*..... 23

Figura 3 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, a delimitação manual da superfície externa do cerebelo ao nível do plano axial (A) (superior direito). VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*..... 24

Figura 4 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, a reconstrução tridimensional do cerebelo após a sua rotação por seis planos consecutivos, com o seu volume em cm^3. VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*..... 24

Figura 5 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação à idade gestacional..... 30

Figura 6 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação ao diâmetro biparietal..... 32

Figura 7 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação à circunferência craniana..... 32

Figura 8 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação à circunferência abdominal..... 33

Figura 9 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação ao comprimento do úmero..... 33

Figura 10 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação ao diâmetro transverso do cerebelo.. 34

Figura 11 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação ao comprimento do fêmur..... 34

Figura 12 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação à estimativa de peso fetal..... 35

Lista de Abreviaturas e Símbolos

CA	circunferência abdominal
CC	circunferência craniana
CCN	comprimento cabeça-nádega
Cetrus	Centro de Treinamento em Ultra-sonografia de São Paulo
CF	comprimento do fêmur
CT	tomografia computadorizada
CU	comprimento do úmero
DAC	diâmetro antero-posterior do cerebelo
DBP	diâmetro biparietal
DOF	diâmetro occipto-frontal
DTC	diâmetro transverso do cerebelo
DUM	data da última menstruação
EPF	estimativa de peso fetal
HDC	hérnia diafragmática congênita
HP	hipoplasia pulmonar
IC95%	intervalo de 95% de confiança
IG	idade gestacional (s)
P	percentil (s)
p*	teste T-Student pareado
r	coeficiente de correlação de Person
r^2	coeficiente de determinação
RCIU	restrição de crescimento intra-uterino
ricc	coeficiente de correlação intraclasse
RM	ressonância magnética
RN	recém-nascido (s)
ROI	região de interesse
Unifesp/EPM	Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina
USG2D	ultra-sonografia bidimensional
USG3D	ultra-sonografia tridimensional
SNC	sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
VOCAL™	*Virtual Organ Computer-aided Analysis*

RESUMO

Objetivo: determinar intervalos de referência para o volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional, verificar a correlação deste com outros parâmetros do crescimento fetal e testar a variabilidade intraobservador das medidas volumétricas. **Métodos:** realizou-se um estudo prospectivo longitudinal envolvendo 52 gestantes normais entre 20 a 32 semanas. As medidas do volume do cerebelo fetal foram aferidas a intervalos de duas semanas, utilizando-se o método VOCAL^{TM} (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*) com ângulo de rotação de 30^{o}. Estabeleceram-se intervalos de referência para o volume do cerebelo fetal entre os percentis 10 e 90 para cada idade gestacional estudada. Realizou-se análise de regressão polinomial para se obter a melhor equação, utilizando-se a idade gestacional como variável independente e volume cerebelar como variável dependente. Em adição, o diâmetro biparietal, diâmetro transverso do cerebelo, circunferência craniana, comprimento do fêmur, comprimento do úmero, circunferência abdominal e estimativa de peso fetal foram correlacionados com o volume cerebelar. Para o cálculo da variabilidade intraobservador, utilizou-se o coeficiente de correlação intraclasse (ricc). **Resultados:** o volume do cerebelo fetal foi altamente correlacionado com a idade gestacional ($r= 0,94$, $p<0,001$) e com os parâmetros do crescimento fetal ($p<0,001$ para todos). A variabilidade intraobservador foi excelente (ricc = 0,996). **Conclusões:** o volume do cerebelo fetal aferido por meio da ultra-sonografia tridimensional aparentemente é um parâmetro importante para avaliação do crescimento fetal.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento embrionário cerebelar inicia-se na quinta semana como uma protuberância que cobre o assoalho do quarto ventrículo (Junqueira, Zago, 1977). O cerebelo, órgão do sistema nervoso infra-tentorial, deriva da parte dorsal do metencéfalo e situa-se dorsalmente ao bulbo e à ponte, delimitando a parte IV ventrículo. Distingue-se no cerebelo uma porção mediana, o vérmis, ligado a duas grandes massas laterais, os hemisférios cerebelares (Machado, 1993). Filogeneticamente, apresenta-se dividido em: arquicerebelo (apresenta conexões com o aparelho vestibular), paleocerebelo (associado a informações sensitivas dos membros) e neocerebelo (relacionado ao controle seletivo dos movimentos dos membros) (Moore, 1990).

O cerebelo pode ser identificado por meio de exame ultra-sonográfico ainda no final do primeiro trimestre (Goldstein et al, 1987). No entanto, deve-se evitar o diagnóstico precoce de anormalidades da fossa posterior antes da 18ª semana de gestação, pois o vérmis cerebelar ainda não se encontra completamente formado antes dessa idade gestacional (IG) (Babcook et al, 1996). Observam-se modificações do aspecto ultra-sonográfico do cerebelo (forma e ecogenicidade) com o avançar da IG (Hashimoto et al, 2001).

A medida do diâmetro transverso do cerebelo (DTC) é considerada um bom parâmetro para a predição da IG e para a detecção precoce de restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) (Reece et al, 1987; Lee et al, 1991; Vinkesteijn et al, 2000). Outros estudos evidenciaram que a razão entre o DTC e a CA (circunferência abdominal) constitui o parâmetro mais precoce para o diagnóstico de RCIU (Meyer et al, 1993; Haller et al, 1995; Dilmen et al, 1996; Tongsong et al, 1999; Nery et al, 2004). Alguns autores têm utilizado o DTC para o reconhecimento da hipoplasia cerebelar no segundo trimestre em fetos com síndrome de Down; entretanto, a diferença entre fetos acometidos e normais é muito pequena para ser utilizada clinicamente (Rotmensch et al, 1997).

Curvas de normalidade do DTC ao longo da gestação em diferentes populações têm sido descritas em diversos estudos (Dilmen et al, 1996; Uerpairojkit et al, 2001; Nery et al, 2004). A medida do DTC se modifica em diferentes grupos étnicos para uma mesma IG (Jacquemyn et al, 2000).

A ultra-sonografia tridimensional (USG3D) surgiu no início dos anos 90. No caso das anomalias do sistema nervoso central (SNC), essa metodologia permite um melhor delineamento da natureza e do nível anatômico da anomalia (Hata et al, 2000).

Os princípios e a geração da imagem no ultra-som tridimensional assemelham-se à tomografia computadorizada (CT) e à ressonância magnética (RM). Uma seqüência de imagens bidimensionais é armazenada no computador e são reconstruídas de forma a gerar a imagem tridimensional (Montenegro, Rezende Filho, 2003). Nos últimos dez anos, o desenvolvimento da USG3D tem disponibilizado nova opção para aferição do volume de órgãos fetais (Lee et al, 1996; Chang et al, 1997a; Chang et al, 1997b; Laudy et al, 1998; Pöhls, Rempen, 1998; Bahmaie et al, 2000; Hsieh at al., 2000; Yu et al, 2000; Chang et al, 2003a; Chang et al, 2003b). Sua principal vantagem em relação à ultra-sonografia bidimensional (USG2D) é a possibilidade de delineamento global do órgão, o que, teoricamente, permite análise volumétrica mais precisa, principalmente para estruturas com contornos irregulares (Peralta, 2003).

Para a avaliação do crescimento cerebelar, o volume do cerebelo parece ser o método mais objetivo na detecção de hipoplasia. O cerebelo é um órgão pequeno, com uma forma característica; devido a isto, a mensuração de seu volume por meio da USG2D pelo produto de seus maiores diâmetros pela constante 0,52, envolve erros substanciais (Chang et al, 2000a).

Os primeiros estudos utilizando a USG3D na avaliação do cerebelo fetal foram publicados recentemente. No primeiro deles, foi comprovada melhor reprodutibilidade de resultados com o uso da USG3D, quando comparada à USG2D na medida do DTC e diâmetro antero-posterior do cerebelo (DAC), concluindo que as medidas aferidas por meio da USG3D podem servir de referência para avaliar o crescimento do cerebelo, datação gestacional e detecção de anomalias (Chang et al, 2000a). Em outro estudo, esses autores determinaram uma curva de normalidade do volume cerebelar fetal ao longo da gestação na população de Taiwan, concluindo ser o volume cerebelar de grande importância para a detecção de hipoplasia cerebelar e síndromes com relevância clínica (Chang et al, 2000b). Ainda neste estudo, utilizou-se a

técnica multiplanar como metodologia para o cálculo do volume do cerebelo fetal. Como a população de Taiwan não possui a mesma constituição étnica que a da população do Brasil, possivelmente a referida curva de normalidade não poderá ser aplicada à realidade brasileira.

Nos últimos anos, uma nova técnica para cálculo volumétrico por meio da USG3D tem sido utilizada, trata-se do método VOCAL™ (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*), que constitui uma extensão do programa 3D View™ (GE Kretz, Zipf, Áustria). Estudo experimental *in vitro* demonstrou que esta técnica é mais precisa que a técnica multiplanar para o cálculo volumétrico de objetos com formatos irregulares (Raine-Fenning et al, 2003), sendo recentemente comprovada sua reprodutibilidade *in vivo* (Ruano et al, 2005). Há descrições na literatura médica do uso dessa nova metodologia no cálculo volumétrico de alguns órgãos fetais (Roelfsema et al, 2004; Ruano et al, 2004; Moeglin et al, 2005; Peralta et al, 2006); entretanto, não há descrições para o cerebelo.

Sabe-se que os artefatos presentes na imagem bidimensional também fazem parte do bloco tridimensional. No caso específico do cerebelo fetal, a definição de seus bordos laterais está prejudicada após a 35ª semana de gestação (Haller et al, 1995), o que dificulta, ou mesmo impede, a adequada avaliação volumétrica deste órgão.

Em casos de malformações do SNC fetal, a RM aumentou a sensibilidade em relação à USG2D no diagnóstico de hipoplasia cerebelar (Levine et al, 1997). Entretanto, a RM constitui-se em exame de alta complexidade, disponível em poucos centros de referência, com custo elevado e contra-indicações, como a presença de implantes metálicos e de claustrofobia.

A literatura médica é escassa de informações sobre o uso da USG3D no cálculo volumétrico do cerebelo fetal, ao mesmo tempo em que a RM consiste-se em exame de alto custo e complexidade, sendo disponível em poucos centros de referência. Portanto, a construção de uma curva de normalidade do volume do cerebelo fetal com amostragem da população brasileira utilizando a USG3D constitui-se em um primeiro e importante passo para o diagnóstico precoce dos distúrbios de crescimento fetal, bem como para aperfeiçoar a definição de prognósticos neurológicos em fetos com anomalias cerebelares.

1.1 Objetivos

1) Construir intervalos de referência do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional, entre 20 a 32 semanas de gestação, utilizando o método VOCAL™.

2) Avaliar a correlação do volume do cerebelo com outros parâmetros do crescimento fetal: diâmetro biparietal, diâmetro transverso do cerebelo, circunferência craniana, circunferência abdominal, comprimento do fêmur, comprimento do úmero e estimativa do peso fetal.

3) Testar a variabilidade intraobservador nas aferições volumétricas do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional.

2. FUNDAMENTOS

2.1 Método multiplanar

O método multiplanar constitui-se em um programa de computador para cálculo volumétrico presente desde a primeira geração dos aparelhos de ultra-sonografia tridimensional (Combison 530, Kretztechnik AG, Tiefenbach, Áustria). Essa técnica consiste em se fixar um plano, por meio do qual se realizará o delineamento da superfície externa da estrutura em questão determinando-se uma área, enquanto que, simultaneamente, em outro plano, um cursor se deslocará ao longo de um eixo determinando novos planos a serem demarcados. A distância de deslocamento do cursor é determinada pelo próprio operador, em geral variando de 1 a 3 mm. Ao final do deslocamento do cursor ao longo da estrutura a ser analisada, o aparelho realiza o somatório das áreas delimitadas fornecendo o volume.

2.2 Método VOCAL™

O modo VOCAL™ consiste em um programa de computador para cálculo volumétrico presente em alguns aparelhos de ultra-sonografia. Esse método permite que a imagem da estrutura a ser analisada gire em torno de seus eixos, e que os planos consecutivos que a delimitam sejam gradativamente demonstrados na tela do aparelho. Os pólos da estrutura são demarcados com o auxílio de calibradores de imagem; e a estrutura delimitada em sua superfície externa, de forma manual ou no modo esfera. A rotação pode ser feita de 6 em 6, de 9 em 9, de 15 em 15 e de 30 em 30 graus; ao se optar pela rotação de 6 em 6 graus, delimitar-se-ão 30 planos consecutivos; e, ao se optar pela rotação de 30 em 30 graus, delimitar-se-ão seis planos consecutivos. Em cada plano delimitado, o aparelho calcula uma área, e, ao final do processo rotacional, o programa calcula automaticamente o volume e reconstrói tridimensionalmente a estrutura em questão.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Ultra-sonografia tridimensional

O primeiro relato sobre o uso da USG3D na avaliação fetal foi publicado em 1986. Na ocasião, devido às dificuldades técnicas (grande porte do computador e longo tempo necessário para o processamento da imagem tridimensional), este método não foi empregado como rotina na prática clínica. Posteriormente, graças aos avanços tecnológicos, a USG3D passou a ser usada nos ambulatórios de Ginecologia e Obstetrícia (Baba, Io, 2004). Em estudo pioneiro realizado em 1989, Merz et al (1995) avaliaram 204 fetos com malformações detectadas por meio da USG2D, tentando demonstrar os benefícios da USG3D. A nova metodologia proveu vantagens ao demonstrar alterações fetais em 62% (127/204); em 36% (73/204), a nova técnica forneceu alguma informação adicional; e, em 4 fetos com malformações cardíacas (2%) a técnica foi desvantajosa devido a artefatos de movimentação.

O princípio da técnica tridimensional baseia-se na captura contínua de uma seqüência de planos bidimensionais, sendo os espaços entre esses planos preenchidos por elementos chamados *voxels,* formando o bloco ou volume tridimensional. Uma vez estabelecida a região de interesse (ROI), o bloco pode ser avaliado por meio de diversos métodos, como multiplanar, modo de superfície e Doppler colorido ou de amplitude (Baba, Io, 2004).

As principais vantagens da USG3D sobre a USG2D incluem: - a capacidade de avaliação da ROI simultaneamente nos três planos ortogonais, o que permite a identificação do plano anatômico exato para biometria, bem como a precisa medida do volume; - a possibilidade de armazenamento das imagens para posterior processamento; - a facilidade de entendimento da patologia fetal pelos pais no modo de superfície; - e, a transferência das informações para discos rígidos, permitindo o processamento à distância (Merz et al, 1995).

3.2 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação volumétrica

Os primeiros estudos experimentais que puseram à prova a fidedignidade da USG3D na avaliação volumétrica foram realizados em meados da década passada.

Riccabona et al (1996) efetuaram estudo para avaliar a acurácia da USG3D na medida da distância e do volume. As medidas volumétricas foram realizadas em 21 balões imersos em água com diferentes formas e volumes. O volume obtido por meio da USG3D foi comparado com o volume real, e com aquele obtido por meio da USG2D (comprimento x largura x profundidade x 0,52). Para o cálculo volumétrico por meio da USG3D, utilizou-se o método multiplanar. O volume obtido por meio da USG3D teve um erro médio absoluto de 6,4 ± 4,4%, que foi consideravelmente melhor do que o obtido por meio da USG2D, que teve um erro médio absoluto de 12,6 ± 8,7%. A medida de volume por meio da USG3D é comparável àquela obtida por meio da USG2D para objetos com formas elipsóides, sendo, entretanto, mais acurado para objetos com formatos irregulares.

Hosli et al (1998) compararam as medidas volumétricas de balões de diversos tamanhos e formas obtidas por meio da USG3D utilizando transdutores transvaginais de varredura automática e manual. Não observaram diferenças estatisticamente significantes entre ambos os sistemas. Salientam, no entanto, tendência de superestimação do volume dos balões médios com formas regulares e de subestimação das medidas de balões grandes com contornos irregulares. Concluem ser a técnica tridimensional altamente acurada para a avaliação volumétrica *in vitro*.

Mais recentemente, outro estudo experimental aumentou a credibilidade da USG3D na avaliação volumétrica de pequenas estruturas, pois se utilizou modelo *in vivo*. Strommen et al (2004) avaliaram o volume de balões e rins de ratazanas *in vitro* e *in vivo.* Para os balões, a USG3D forneceu uma boa concordância com o volume real, variando de 0,1 a 10,0 mL. Para o rim da ratazana *in vivo* o método foi menos acurado, sendo que para o rim da ratazana

in vitro os resultados mostraram boa concordância. Concluem que a USG3D pode estimar o volume de pequenos objetos e rins de ratazanas abrindo novas possibilidades para a avaliação volumétrica de pequenas estruturas.

3.3 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação volumétrica de órgãos fetais

Os primeiros estudos sobre a avaliação do volume de órgãos fetais foram publicados no final da década passada, tendo sido descritas as mensurações de estruturas como: pulmões (Lee et al, 1996; Laudy et al, 1998; Pöhls, Rempsen, 1998; Bahmaie et al, 2000; Chang et al, 2003a), fígado (Chang et al, 1997a; Laudy et al, 1998; Kuno et al, 2001, Chang et al, 2003b), coração (Chang et al, 1997b), rins (Hsieh et al, 2000; Yu et al, 2000), adrenais (Chang et al, 2002b), cérebro (Chang et al, 2003d), coxa (Chang et al, 2003a) e braço (Chang et al, 2002a).

Chang et al (1997b) compararam a reprodutibilidade da USG2D e USG3D na avaliação volumétrica do coração fetal, e testaram se o volume medido por meio da USG2D equivale àquele aferido pelo modo tridimensional. Para o cálculo volumétrico do coração pelo modo bidimensional, assumiram que este órgão tivesse forma elíptica (comprimento x largura x espessura x 0,52). A avaliação volumétrica por meio da USG3D foi realizada no modo multiplanar. Foram avaliados de forma transversal 50 fetos normais entre 20 e 30 semanas de gestação. A USG3D teve melhor reprodutibilidade que a USG2D, sendo o volume aferido pela técnica bidimensional significativamente maior do que aquele obtido pelo modo tridimensional. Quando se recalculou uma nova constante (0,45), não se observou diferença estatisticamente significante entre as duas técnicas.

A primeira curva de normalidade de volume de um órgão fetal por meio da USG3D realizada de forma longitudinal foi descrita por Bahmaie et al (2000). Esses autores realizaram medidas volumétricas de ambos os pulmões de 58 fetos com IG entre 18 a 40 semanas, utilizando-se o modo multiplanar. Observaram que ambos os volumes pulmonares foram altamente

correlacionados com a IG, e que houve adequada variabilidade intra e interobservador. Concluem que a US3D pode ser de grande auxílio na predição de fetos com risco de hipoplasia pulmonar (HP).

A primeira curva de referência de volume hepático fetal por meio da USG3D foi descrita por Laudy et al (1998). Esses autores realizaram um estudo preliminar de forma transversal envolvendo 34 fetos de gestantes consideradas normais. As medidas volumétricas foram realizadas pelo modo multiplanar, sendo o volume considerado mensurável em 25 fetos. Observaram um aumento estatisticamente significante do volume hepático com a IG e com a estimativa de peso fetal (EPF). Concluem que a USG3D pode identificar fetos de risco para RCIU.

Yu et al (2000) descreveram a primeira curva de normalidade do volume dos rins fetais por meio da USG3D. Realizaram um estudo transversal envolvendo 152 gestantes consideradas normais entre 20 a 40 semanas, utilizando o modo multiplanar para o cálculo volumétrico. Observaram que os volumes renais direito e esquerdos foram altamente correlacionados com a IG, e que não houve diferença estatisticamente significante entre o volume de ambos. Concluem que a USG3D pode servir de referência para a avaliação do crescimento renal fetal.

Chang et al (2003a) publicaram a primeira curva de normalidade do volume da coxa fetal por meio da USG3D. Realizaram estudo prospectivo transversal com 204 gestantes normais entre 20 e 40 semanas. Para o cálculo do volume da coxa, utilizaram o modo multiplanar. Observaram que o volume da coxa foi altamente correlacionado com a IG e com parâmetros do crescimento fetal: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipto-frontal (DOF), circunferência craniana (CC), CA, comprimento do fêmur (CF) e EPF. Concluem que o volume da coxa aferido por meio da USG3D pode servir de referência para avaliar o crescimento e o estado nutricional do feto durante a gravidez.

Estes mesmos autores, também no ano de 2003, descreveram uma curva de normalidade do volume do cérebro fetal por meio da USG3D. Realizaram um estudo prospectivo transversal envolvendo 203 fetos normais entre 20 a 40 semanas. Para o cálculo volumétrico, adotaram o método multiplanar. Observaram,

que o volume do cérebro fetal foi altamente correlacionado com a IG, e com os parâmetros do crescimento fetal: DBP, DOF, CC, CF, CA e EPF. O erro intraobservador apresentou alto grau de reprodutibilidade. Concluem, os autores, que o cérebro fetal avaliado por meio da USG3D pode servir de referência para avaliar o crescimento fetal (Chang et al, 2003d).

3.4 Ultra-sonografia tridimensional na avaliação do cerebelo fetal

Os dois únicos estudos publicados até o momento no MEDLINE sobre a avaliação do cerebelo fetal por meio da USG3D foram realizados por um mesmo grupo da Universidade de Taiwan. Em apenas um estudo, efetuou-se a medida volumétrica do cerebelo fetal, adotando-se o método multiplanar para o cálculo volumétrico.

Chang et al (2000a) publicaram o primeiro estudo utilizando a USG3D na avaliação do cerebelo fetal. Em um estudo prospectivo transversal envolvendo 223 gestações únicas, avaliaram a reprodutibilidade da USG2D e USG3D na medida do DTC e DAC, e estabeleceram uma curva de normalidade destes diâmetros entre 20 e 40 semanas. Os resultados mostraram que a reprodutibilidade intra e interobservador na medida desses diâmetros revelados por meio da USG2D foi menos precisa do que a obtida por meio da USG3D. Observaram também que o DTC e o DAC foram altamente correlacionados com a IG e com parâmetros do crescimento fetal (DBP, DOF, CC, CA e CF). Concluíram que os diâmetros cerebelares calculados por meio da USG3D podem servir como referência para avaliar o crescimento do cerebelo, datar a gravidez ou detectar anomalias cerebelares fetais.

Estes mesmos autores, ainda no ano 2000, publicaram a primeira curva de normalidade do volume do cerebelo fetal por meio da USG3D ao longo da gravidez. Realizaram um estudo prospectivo transversal envolvendo 231 gestantes normais entre 20 e 40 semanas. Neste estudo, utilizaram um transdutor volumétrico de 3,5 a 5,0 MHz com varredura automática acoplado ao aparelho Combison 530D (Kretz-Technik, Zipf, Áustria). Adotaram como

plano de varredura do cerebelo, o plano de medida do DTC descrito por Smith et al (1986). Para o cálculo volumétrico, utilizaram o método multiplanar, ou seja, o plano sagital do cerebelo foi fixado, sendo, o seu delineamento externo, realizado de forma manual, determinando uma área. Simultaneamente, o cursor se deslocava ao longo do eixo (y) no plano axial, e a cada deslocamento se determinava um novo plano a ser delineado. Ao final do deslocamento do cursor o aparelho calculava automaticamente o volume. Para a construção da curva de normalidade utilizaram-se do método de Altman baseado em resíduos absolutos (Altman, Chitty, 1994). Observaram que o volume do cerebelo foi altamente correlacionado com a IG e com parâmetros do crescimento fetal (DBP, DOF, CC, CA, CF e EPF). Não houve diferença estatisticamente significante na reprodutibilidade intra e interobservador. Concluíram que o volume do cerebelo fetal avaliado por meio da USG3D pode ser útil para detectar hipoplasia cerebelar e síndromes com relevância clínica no pré-natal (Chang et al, 2000b).

A curva de normalidade do volume do cerebelo fetal descrita por Chang et al (2000b) na população de Taiwan possivelmente não poderá ser aplicada à população brasileira devido às marcantes diferenças étnicas e raciais entre as duas populações, pois é sabido que o DTC se modifica em diferentes grupos étnicos para uma mesma IG (Jacquemyn et al, 2000).

3.5 Cálculo volumétrico pelo método VOCAL™

O método VOCAL™ consiste em um programa de computador para cálculo volumétrico presente em alguns aparelhos de ultra-sonografia. Estudos recentes têm validado o cálculo volumétrico realizado por essa nova técnica, tanto *in vitro* (Raine-Fenning et al, 2003) quanto *in vivo* (Ruano et al, 2005).

Raine-Fenning et al (2003) realizaram estudo para avaliar a confiança e a validade do cálculo volumétrico pelo método VOCAL™ *in vitro*. Realizaram medidas volumétricas de objetos de diferentes formas e volumes imersos em água pelos métodos convencional multiplanar e VOCAL™ (com

rotação de 3º, 15º, 9º e 6º). Observaram que as medidas realizadas com o método rotacional com um ângulo de 6^0 foram significativamente mais confiáveis que aquelas realizadas por todas as outras técnicas, com exceção da rotação de 9º ($p<0,05$) e significativamente com maior validade do que aquelas realizadas com o ângulo de rotação de 30º ou pelo método multiplanar ($p<0,05$). A técnica multiplanar subestima o volume em 4,1% comparado com 1,4% quando o ângulo de rotação em 6º é utilizado. Os autores referem ainda que, quando somente os objetos com contornos irregulares são considerados, o erro de cálculo pode chegar a 13% pelo método convencional e 5,7% pelo método rotacional.

O primeiro estudo comparando a reprodutibilidade *in vivo* do método VOCAL™ no cálculo volumétrico de órgão fetal foi publicado no ano 2005. Os autores realizaram um estudo prospectivo comparando os volumes pulmonares, obtidos pela técnica rotacional, de oito fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC), sendo seis do lado esquerdo e duas do lado direito, e 25 controles sem malformações torácicas imediatamente antes da terminação da gestação. Os volumes obtidos por meio da USG3D foram comparados aos obtidos *postmortem* por imersão em água. Observaram que a acurácia da USG3D na medida do volume pulmonar fetal foi de 84,86% em casos de HDC, contra 91,38% nos controles. Concluem que o método VOCAL™ pode estimar com acuracidade o volume de pequenos pulmões fetais, como nos casos de HDC (Ruano et al, 2005).

3.6 Método VOCAL™ no cálculo volumétrico de órgãos fetais

Os primeiros estudos que utilizaram o método rotacional no cálculo volumétrico de órgãos fetais datam dos últimos três anos, não sendo encontrados relatos do uso dessa nova metodologia no cálculo volumétrico do cerebelo.

O primeiro estudo comparando as técnicas VOCAL™ e multiplanar foi realizado por Kalache et al (2003). Estes autores compararam ambas as técnicas para o cálculo volumétrico dos pulmões de fetos com risco para HP.

Realizaram um estudo prospectivo envolvendo 32 fetos com diversas condições de risco para HP. O volume dos pulmões direito e esquerdo foram calculados separadamente utilizando-se o método VOCAL^{TM} com rotação de 30^0 e o método multiplanar. Os resultados mostraram que ambas as técnicas produzem resultados similares para fetos de risco para HP. A variabilidade interobservador com o método rotacional, entretanto, foi significativamente maior que a técnica multiplanar. Os autores concluem que as diferenças são pouco expressivas e que ambas as técnicas podem ser utilizadas em fetos com risco de HP. Reiteram a importância de estudos *in vivo* envolvendo a medida direta *postmortem* do volume dos pulmões fetais que poderia promover adicional discernimento na performance comparativa de ambas aquelas técnicas.

Ruano et al (2004) realizaram o primeiro estudo comparando as técnicas rotacional e multiplanar na medida do volume de pulmões de fetos com HDC. Realizaram a medida do volume pulmonar de dois fetos com HCD (um caso de hérnia à direita na 20ª semana e um caso de hérnia à esquerda na 2ª semana) pelos métodos VOCAL^{TM}, com ângulo de rotação de 30^0, e multiplanar. As medidas volumétricas foram realizadas um dia antes da interrupção da gestação, e comparadas com o volume real obtido pela necropsia. Os volumes pulmonares direito e esquerdo estimados pelo método VOCAL^{TM} no primeiro e segundo casos foram, respectivamente: 1,87mL, 3,88mL, 0 e 5,52mL; enquanto que para o método multiplanar os valores foram os seguintes: não mensurável, não mensurável, 3,65mL e 0. Os volumes obtidos *postmortem* para os pulmões direito e esquerdo no primeiro e segundo casos foram os seguintes, respectivamente: 2,20mL, 3,00mL, 5,60mL e 1,10mL. Concluem que a USG3D pelo método rotacional pode ser adequada para a medida volumétrica dos pulmões fetais em casos de HDC.

A primeira curva de normalidade do volume de um órgão fetal, de forma longitudinal, pelo método VOCAL^{TM} foi descrita por Roelfsema et al (2004). Foram selecionadas 68 gestantes normais com IG variando de 18 a 34 semanas, sendo as medidas volumétricas do cérebro fetal realizadas quatro vezes, com intervalos de 3 a 5 semanas. Utilizaram o plano sagital da face como padrão para a medida do volume, sendo as bordas internas da cabeça

tracejadas manualmente, com ângulo de rotação de 30^0, em torno da base do crânio (definida como uma linha entre a glabela e o ponto diametralmente oposto na face interna ao osso occipital). A nova técnica obteve sucesso em 91% das medidas, sendo as causas de insucesso a posição da cabeça fetal. Observaram que o volume do cérebro fetal teve um aumento linear estatisticamente significante em relação à IG. Concluem que a medida do volume do cérebro fetal por meio da USG3D teve uma aceitável variabilidade intraobservador e um menor aumento durante a segunda metade da gestação.

Moeglin et al (2005) realizaram estudo comparando os métodos VOCAL^{TM}, multiplanar e bidimensional no cálculo volumétrico dos pulmões de fetos normais, além disto, construíram curvas de normalidade do volume pulmonar fetal. Para a comparação dos métodos, realizaram a medida do volume dos pulmões de 39 fetos, sendo uma medida para cada técnica. Realizaram medidas volumétricas dos pulmões de 622 fetos de forma transversal, para a construção das curvas de normalidade. No cálculo volumétrico por meio da USG2D, assumiram que o pulmão fetal tivesse a forma de uma pirâmide geométrica. Para o cálculo volumétrico pelo modo multiplanar, o volume dos pulmões foi obtido pela subtração do volume do coração do total do volume torácico. Para a medida pelo método rotacional, cada pulmão foi medido de forma separada, utilizando-se ângulo de rotação de 30º. Não houve diferença estatisticamente significante entre os volumes obtidos pelas técnicas tridimensionais; entretanto, em comparação com a medida bidimensional, os valores obtidos foram maiores (diferença média= 11,99, $p<0,1x10^{-6}$).

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Realizou-se um estudo prospectivo longitudinal (coorte) com gestantes em IG entre 20 a 32 semanas completas, durante o período compreendido entre janeiro a outubro de 2005.

As pacientes foram selecionadas no Centro de Treinamento em Ultra-sonografia de São Paulo (Cetrus), sendo provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e/ou de serviços universitários do município de São Paulo. Selecionaram-se 52 pacientes, sendo a triagem de responsabilidade do próprio examinador (pesquisador). As pacientes selecionadas foram esclarecidas a respeito do estudo e todas consentiram na participação voluntária por meio de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) (Anexo 2).

Os dados referentes aos recém-nascidos (RN), como peso e presença de malformações, foram obtidos mediante contato telefônico com as puérperas.

4.2 Seleção de pacientes

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

a) gestação com feto único e vivo;

b) IG baseada na data da última menstruação (DUM), em mulheres com história menstrual regular; e por meio de exame ultra-sonográfico realizado até a 16ª semana de gestação, em mulheres com DUM incerta. Até a 12ª semana completa, utilizou-se como critério a medida do comprimento cabeça-nádega (CCN); e entre a 13ª e 16ª semanas, usou-se uma média aritmética da IG predita pelos seguintes parâmetros biométricos: DBP, CC, CF e CU (comprimento do úmero).

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

a) presença de condições clínicas e/ou obstétricas que pudessem afetar o crescimento fetal como: diabetes, hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia, cardiopatias, oligoidramnia, colagenoses, desnutrição, anemias, tabagismo, usuárias de drogas durante o período gestacional e RCIU idiopático;

b) fetos que apresentassem alterações estruturais detectáveis à ultra-sonografia morfológica, realizada entre 20 a 24 semanas, bem como alterações evidenciadas durante o seguimento ultra-sonográfico.

c) fetos com parâmetros biométricos abaixo e/ou acima de dois desvios-padrão para a IG correspondente;

d) RN de termo com peso abaixo do percentil 10 ou acima do percentil 90, segundo tabela proposta por Bataglia, Lubchenco (1963).

4.3 Cálculo do volume amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi feito supondo que para cada intervalo, entre as avaliações, seria estimado o valor médio de referência do volume cerebelar fetal da curva de normalidade e seu respectivo intervalo de 95% de confiança. Este intervalo foi calculado tendo como pressuposto um erro ao redor da média de ±5% e que o desvio padrão seria cerca de 5% do valor da média, baseado na curva de normalidade do volume cerebelar fetal descrita para a população de Taiwan (Chang et al, 2000b).

Z = valor crítico da distribuição normal = 1,96

Ω = erro em relação à média = 5%

S = desvio padrão = 0,05

N = número total de pacientes

$N = 4 \times (Z)^2 \times S^2 / \Omega^2$

$N = 4 \times (1,96)^2 \times (0,05)^2 / (0,05)^2$

N = 16 pacientes por grupo

N = 48 pacientes no total

As pacientes participantes do estudo foram arbitrariamente subdivididas em três grupos: A, B e C. Em todos os grupos, as pacientes tinham uma primeira avaliação com 20 semanas; no grupo A, as avaliações seguintes seriam com 22 e 28 semanas; no grupo B, com 24 e 30 semanas; e no grupo C, com 26 e 32 semanas.

No presente estudo foram selecionadas 52 pacientes, destas, 18 foram alocadas no grupo A; 17, no grupo B; e 17, no grupo C.

4.4 Métodos

Todos os exames ultra-sonográficos foram realizados no Cetrus, e as avaliações foram efetuadas por um único examinador (pesquisador). A totalidade das pacientes participantes do estudo foi submetida à ultra-sonografia morfológica fetal entre 20 a 24 semanas de gestação por médicos ultra-sonografistas dessa mesma instituição.

O aparelho utilizado em todas as avaliações foi um VOLUSON® 730 (General Eletric Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria), com transdutor volumétrico convexo multifreqüencial de varredura automática (RAB 3,5 a 5,0MHz).

Em cada avaliação, os seguintes parâmetros biométricos fetais foram aferidos por meio da USG2D: DBP, CC, DTC, CU, CF e CA. A EPF foi obtida por meio de uma média aritmética dos pesos estimados levando-se em consideração o DBP e CA (Shepard et al, 1982) e o CF e CA (Hadlock et al, 1984). Avaliou-se ainda, subjetivamente o volume de líquido amniótico e o grau de maturação placentária segundo Grannum (Grannum et al, 1979).

A aquisição do bloco tridimensional do cerebelo se deu durante repouso fetal absoluto e solicitando-se à paciente que ficasse em apnéia por alguns segundos. A captura do bloco foi realizada com o uso do transdutor de varredura automática, o qual permite a captura de uma seqüência de planos adjacentes com ângulo de varredura de até 90^{o}, com duração máxima de 4 segundos.

Para a aquisição do bloco do cerebelo fetal, inicialmente se procedeu a uma avaliação por meio da ultra-sonografia, em busca do plano ideal para a medida do DTC, segundo descrito por Goldstein et al (1987). Este plano consiste em um corte paralelo aos ventrículos laterais, e deve incluir os núcleos talâmicos, o cavo do septo pelúcido e o terceiro ventrículo. Sempre que possível, tentou-se a incidência posterior (occipital), de forma a minimizar os artefatos (sombra acústica posterior) promovidos pelos ossos frontais. Após a obtenção do plano ideal, realizou-se a varredura tridimensional automática, obtendo-se o modo multiplanar e o modo de reconstrução de superfície (Figura 1). No modo multiplanar, a informação ultra-sonográfica é apresentada em três diferentes planos ortogonais: um transversal ou axial (A) (superior direito da tela), um longitudinal ou sagital (B) (superior esquerdo da tela), e um frontal ou coronal (C) (inferior direito da tela).

Foram colhidos dois blocos em cada avaliação, em seguida, armazenados na memória do aparelho, para posterior processamento e cálculo de volume. O bloco tridimensional que apresentou os limites mais nítidos do cerebelo fetal foi selecionado para o cálculo do volume com a utilização do método VOCAL^{TM}. Para este cálculo, selecionou-se o plano A (axial) como plano de referência, sendo os pólos laterais do cerebelo delimitados com a ajuda de calibradores de medida. O órgão foi, então, delimitado em sua superfície externa manualmente, com ângulo de rotação de 30^{o}, selecionado de forma arbitrária (Figuras 2 e 3). Ao final do processo rotacional, o programa calcula automaticamente o volume e fornece a imagem tridimensional reconstruída do órgão (Figura 4).

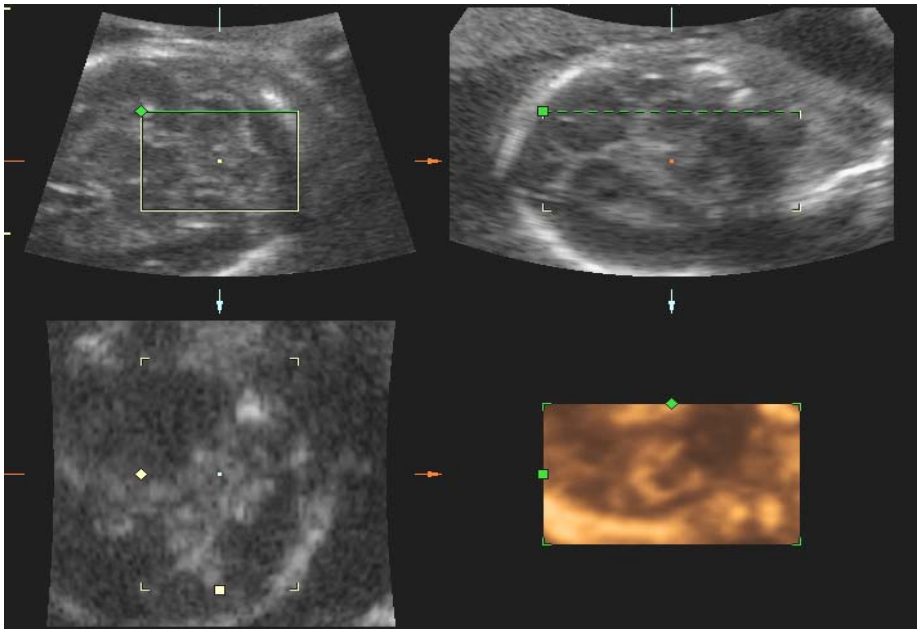


Figura 1 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo multiplanar, ao nível do cerebelo, o plano ideal de medida do DTC (superior direito). Modo de superfície (inferior esquerdo). DTC – diâmetro transverso do cerebelo.

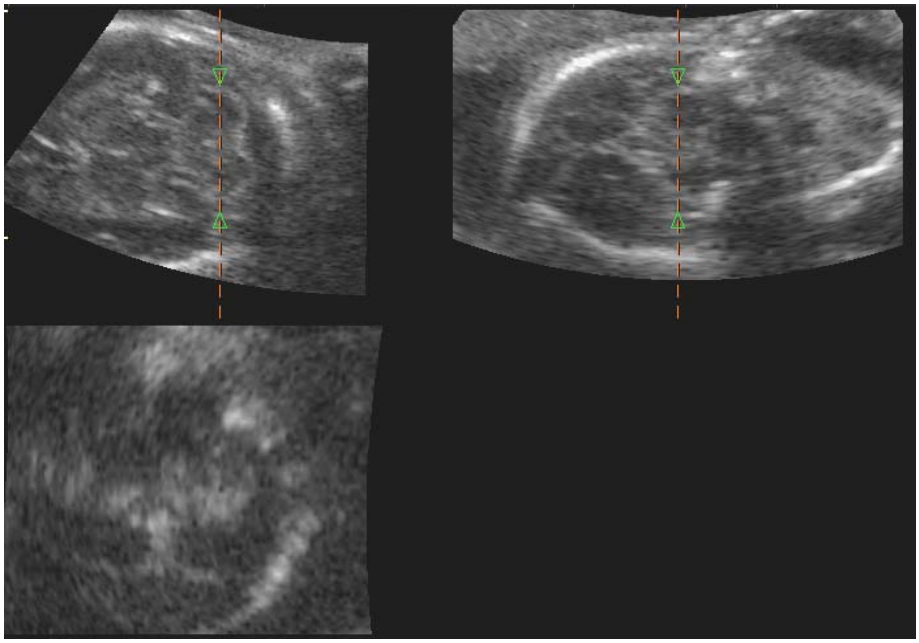


Figura 2 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, os calibradores de medida nos pólos laterais do cerebelo ao nível do plano axial (A) (superior direito). VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*

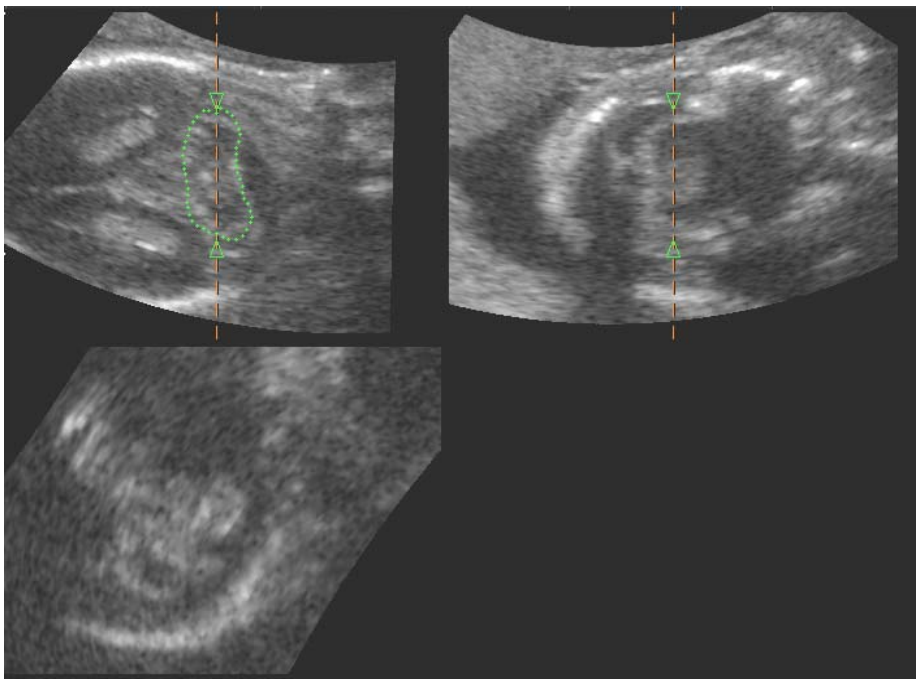


Figura 3 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, a delimitação manual da superfície externa do cerebelo ao nível do plano axial (A) (superior direito). VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*

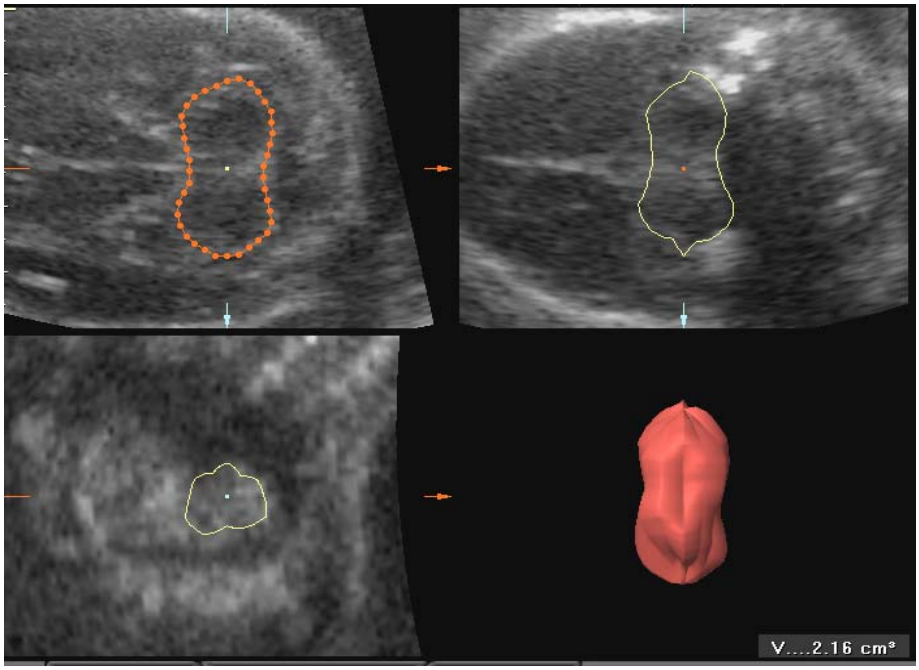


Figura 4 - Sonograma do crânio fetal evidencia, por meio do modo VOCAL™, a reconstrução tridimensional do cerebelo após a sua rotação por seis planos consecutivos, com o seu volume em cm^3. VOCAL™ – *Virtual Organ Computar-aided Analyses*

4.5 Sucesso na obtenção do volume cerebelar fetal

Os volumes cerebelares foram considerados mensuráveis quando os planos sucessivos que constituíam o bloco tridimensional permitiram adequada visualização dos contornos do órgão. De forma a se adotar um critério objetivo para a avaliação do grau de adequação do bloco tridimensional, foram utilizados os critérios sugeridos por Pöhls, Rempen (1998) que avaliam a qualidade da imagem do pulmão fetal obtida por meio da USG3D (Tabela 1). Somente as imagens cerebelares que receberam notas dois ou três foram consideradas mensuráveis.

Tabela 1 - Critérios para a avaliação da qualidade dos blocos pulmonares por meio da ultra-sonografia tridimensional

Nota	Descrição
0	- O contorno não pode ser identificado.
1	- As maiores partes do contorno não podem ser identificadas/ Contornos do órgão dependem da imaginação do observador.
2	- Apenas pequenas partes do contorno não podem ser identificadas/ Discretas falhas podem ser preenchidas sem perda da precisão da medida.
3	- Todo o contorno pode ser identificado.

Fonte: Pöhs, Rempen (1998)

4.6 Método estatístico

As informações coletadas foram armazenadas em planilha eletrônica do programa Excel (Microsoft, EUA) e analisadas por intermédio de métodos estatísticos.

Como todas as medidas volumétricas foram obtidas por um único examinador, apenas este esteve sujeito aos testes de variabilidade, sendo, portanto, efetuado apenas o teste de variabilidade intraobservador. Para o

cálculo deste teste, utilizou-se o coeficiente de correlação intraclasse (ricc), o coeficiente de variação e o teste t-Student pareado (p*). Para o cálculo da variabilidade intraobservador, determinou-se como parâmetro a medida repetida de dois volumes cerebelares fetais de cinco gestantes diferentes em diferentes IG, com base no estudo de Chang et al (2000b).

As variáveis estudadas (DBP, CC, DTC, CU, CF, CA, EPF e volume do cerebelo) foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov, para se verificar se apresentavam ou não distribuição normal em relação à média.

Para a descrição da amostra, foram calculados as médias e os desvios-padrão das variáveis idade, número de gestações e peso ao nascimento.

Utilizaram-se dois métodos para a construção dos intervalos de referência do volume cerebelar fetal: cálculo da média, desvio-padrão e intervalo de 95% de confiança (IC95%) em cada IG e cálculo dos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 em cada IG estudada.

Para se avaliar a correlação do volume cerebelar com a IG, DBP, CC, DTC, CU, CU, CA e EPF, utilizou-se o coeficiente de correlação de Person (r).

Modelos de regressão polinomial, utilizando a IG como variável independente e o volume cerebelar como variável dependente, foram aplicados para se avaliar a correlação da IG com o volume cerebelar. A correlação do volume do cerebelo fetal com outros parâmetros do crescimento fetal (DBP, CC, DTC, CU, CF, CA e EPF) foi avaliada por meio de modelos de regressão polinomial, utilizando o volume cerebelar fetal como variável dependente e os parâmetros do crescimento fetal como variáveis independentes. A definição da ordem do polinômio foi feita a partir da análise visual do diagrama de dispersão, sendo usado o coeficiente de determinação (r^2) para avaliar o ajuste da equação estimada.

Em todas as análises utilizou-se nível de significância (p) de 5%; níveis descritivos inferiores a este valor foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Todas as 52 pacientes selecionadas preencheram os critérios de inclusão e exclusão e, portanto, foram alocadas para a análise estatística final.

A idade das gestantes variou de 16 a 40 anos, com média de 26,7 anos (desvio padrão = 7,7 anos).

O número de gestações variou de uma a oito, com média de 2,1 gestações (desvio padrão = 1,6 gestações).

De um total de 52 pacientes, os resultados pós-natais foram obtidos em 40 (76,9%), e o peso desses RN variou de 2.528 g a 4.150 g, com uma média de 3.185 g (desvio padrão = 410 g). Entretanto, todos os fetos estudados apresentaram parâmetros biométricos dentro do intervalo de dois desvios-padrão da média para cada IG estudada.

O número total de avaliações foi de 141, o que correspondeu a uma perda de 9,62%.

5.2 Volume do cerebelo fetal obtido por meio da ultra-sonografia tridimensional

Foram realizadas 141 medidas do volume cerebelar fetal, entretanto, duas medidas foram excluídas por serem consideradas não-mensuráveis, de acordo com os critérios propostos por Pöhns, Rempen (1998) (Tabela 1). Para a análise final, utilizaram-se 139 medidas do volume do cerebelo fetal, o que correspondeu a uma taxa de sucesso de 98,6% do total das medidas realizadas.

A média, o desvio-padrão e os intervalos de 95% de confiança (IC95%) do volume do cerebelo fetal para cada IG pesquisada são mostrados na Tabela 2. A média do volume do cerebelo fetal variou de 1,14mL (na 20ª semana) até 10,95mL (na 32ª semana).

Tabela 2 - Volume do cerebelo fetal a cada duas semanas de gestação, avaliado por meio da ultra-sonografia tridimensional

IG	n	média (mL)	DP (mL)	IC95%	
				IC(min)	*IC(max)*
20	48	1,14	0,19	[0,76 ;	1,52]
22	16	1,61	0,29	[1,04 ;	2,18]
24	16	2,79	0,45	[1,89 ;	3,68]
26	15	4,15	0,46	[3,24 ;	5,06]
28	15	4,72	0,88	[2,99 ;	6,46]
30	15	7,78	1,35	[5,14 ;	10,42]
32	13	10,95	0,95	[9,09 ;	12,81]

IG=idade gestacional; n=número de gestantes, DP= desvio padrão; IC95%= intervalo de 95% de confiança mínimo e máximo

Os intervalos de predição de normalidade do volume do cerebelo fetal calculados para os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 em cada IG são mostrados na Tabela 3.

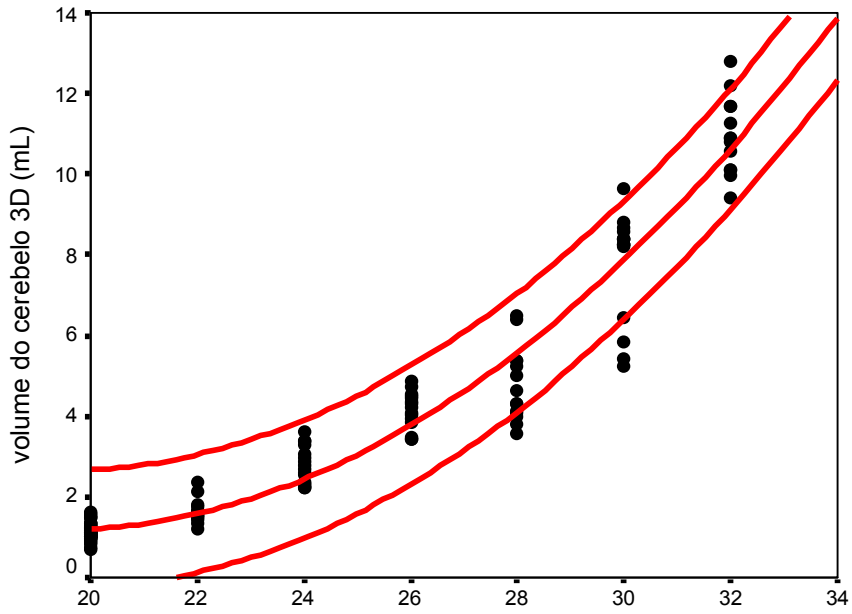
Tabela 3 - Intervalos de referência segundo o cálculo dos percentis (P) para a variável volume do cerebelo por meio da ultra-sonografia tridimensional entre 20 a 32 semanas de gestação

IG (semanas)	P5 (mL)	P10 (mL)	P25 (mL)	P50 (mL)	P75 (mL)	P90 (mL)	P95 (mL)
20	0,77	0,93	1,02	1,11	1,24	1,48	1,54
22	1,22	1,29	1,44	1,54	1,74	2,18	2,36
24	2,24	2,24	2,33	2,74	3,23	3,46	3,61
26	3,42	3,42	3,84	4,24	4,50	4,80	4,88
28	3,59	3,72	4,10	4,33	5,36	6,41	6,47
30	5,26	5,35	6,45	8,26	8,59	9,14	9,66
32	9,41	9,64	10,11	10,88	11,66	12,54	12,78

IG= idade gestacional

5.3 Correlação do volume do cerebelo fetal com a idade gestacional

Para a avaliação da correlação do volume do cerebelo fetal com a IG, foram usados modelos de regressão polinomial, tendo-se o volume do cerebelo fetal como variável dependente e a IG como variável independente. Uma equação quadrática (polinomial de segundo grau) foi a que melhor estimou o volume do cerebelo fetal para cada IG (r=0,94, p< 0,001) (Figura 5) (Tabela 3).



Volume do cerebelo= 23,659 – 2,316 x (IG) + 0,06 x $(IG)^2$

Figura 5 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional em relação à idade gestacional.

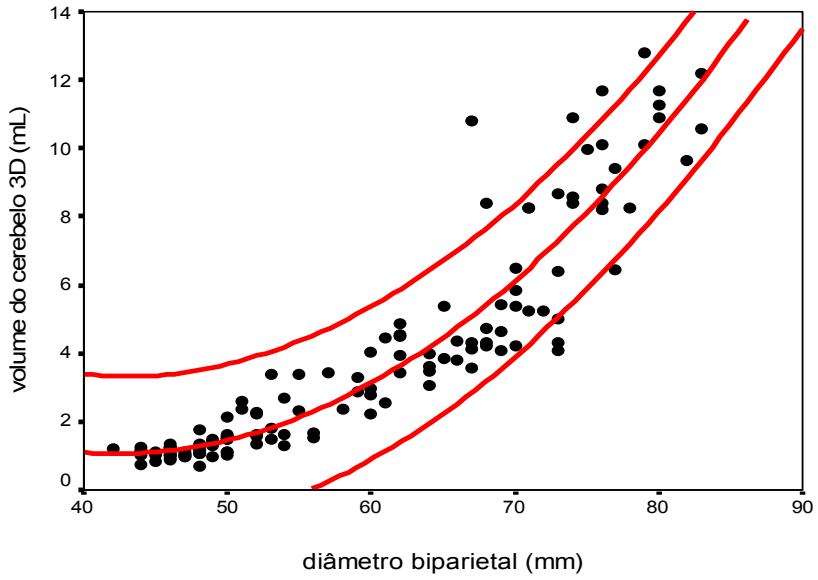
Tabela 4 - Coeficientes de correlação de Pearson (r) e modelos de regressão polinomial para o volume do cerebelo por meio da ultra-sonografia tridimensional e variáveis biométricas fetais

Variável	r (p)	β0	β1	β2	r^2
IG	0,94 (<0,001)	23,66	-2,316	0,06	0,95
DBP	0,91 (<0,001)	12,841	-0,557	0,007	0,88
CC	0,90 (<0,001)	18,855	-0,203	0,0006	0,88
CA	0,92 (<0,001)	9,256	-0,649	0,01	0,92
CF	0,91 (<0,001)	11,404	-0,649	0,01	0,92
CU	0,90 (<0,001)	14,318	-0,871	0,014	0,90
DTC	0,87 (<0,001)	4,578	-0,466	0,015	0,95
EPF	0,96 (<0,001)	-1,91	0,006		0,92

IG= idade gestacional; DBP= diâmetro biparietal; CC= circunferência craniana; CA= circunferência abdominal; CF= comprimento do fêmur; CU= comprimento do úmero; DTC= diâmetro transverso do cerebelo; EPF= estimativa de peso fetal

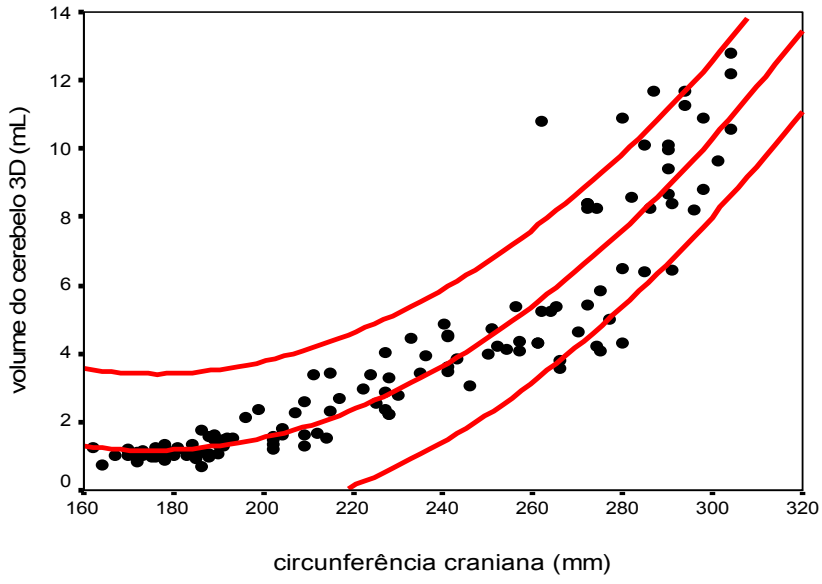
5.4 Correlação do volume do cerebelo fetal com outros parâmetros do crescimento fetal

A correlação do volume do cerebelo fetal com outros parâmetros do crescimento fetal foi avaliada por meio de modelos de regressão polinomial utilizando-se o volume do cerebelo fetal como variável dependente, e os outros parâmetros do crescimento fetal (DBP, CC, DTC, CU, CF, CA e EPF) como variáveis independentes. Obteve-se como melhor equação para estimar o volume do cerebelo fetal uma equação de segunda ordem para as variáveis DBP, CC, CA, CU, DTC e CF (Figuras 6 a 11), e uma equação linear para a variável EPF (Figura 12). O volume do cerebelo foi altamente correlacionado com todos esses parâmetros descritos ($p<0,001$ para todos) (Tabela 4).



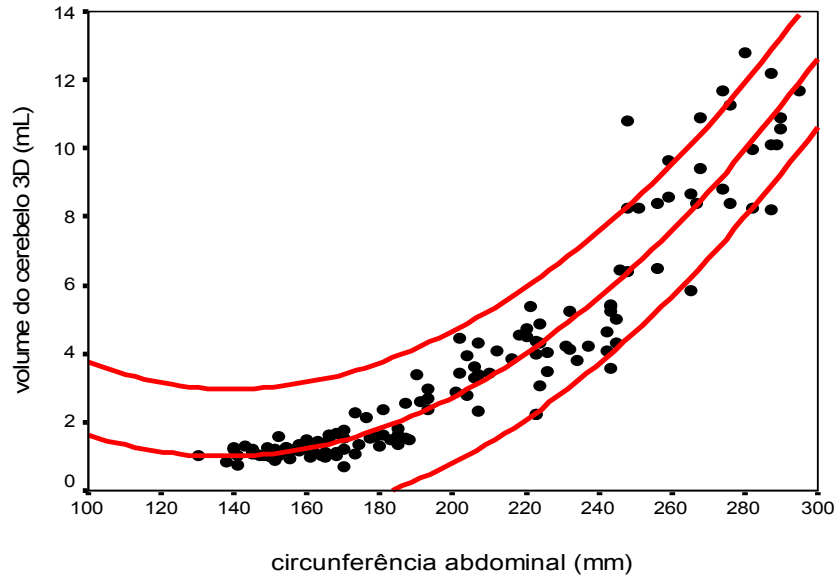
Volume do cerebelo= 12,841 – 0,557 x (DBP) + 0,07 x $(DBP)^2$

Figura 6 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação ao diâmetro biparietal.



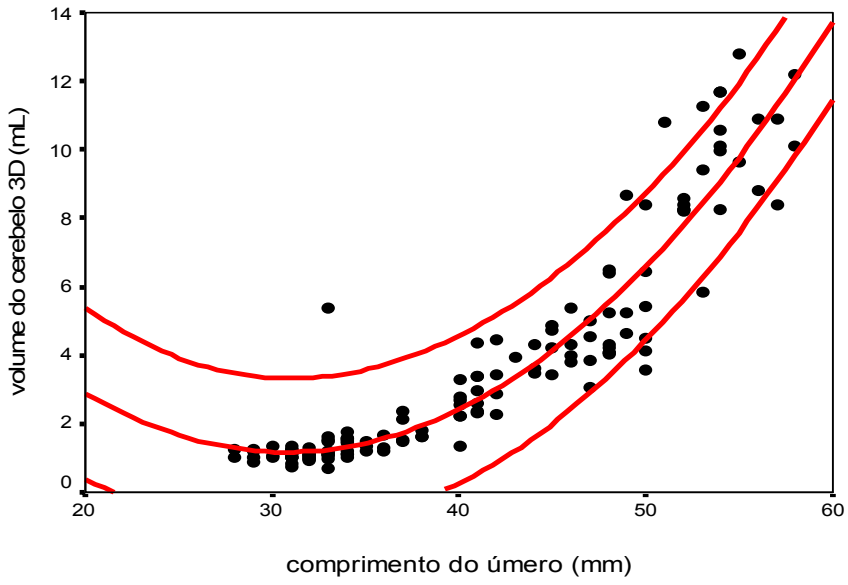
Volume do cerebelo= 18,885 – 0,203 x (CC) + 0,0006 x $(CC)^2$

Figura 7 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação à circunferência craniana.



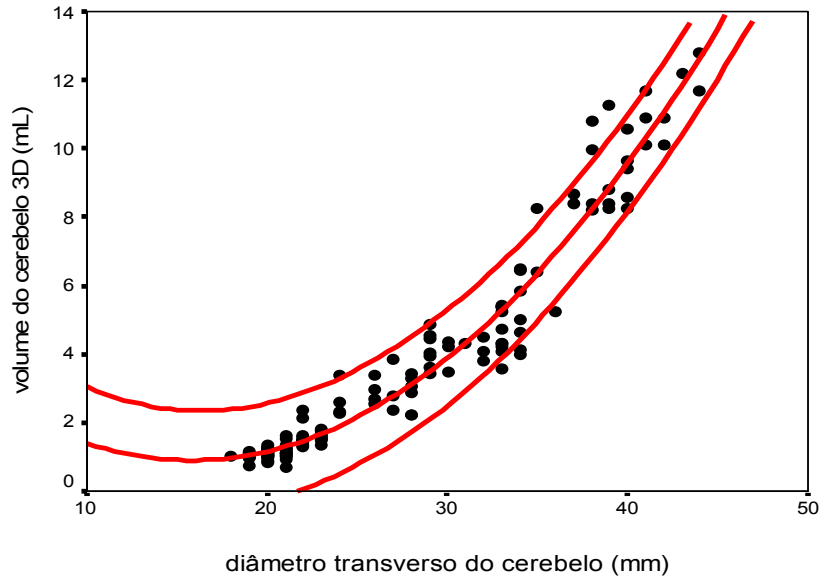
Volume do cerebelo= 9,256 – 0,120 x (CA) + 0,0004 x $(CA)^2$

Figura 8 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação à circunferência abdominal.



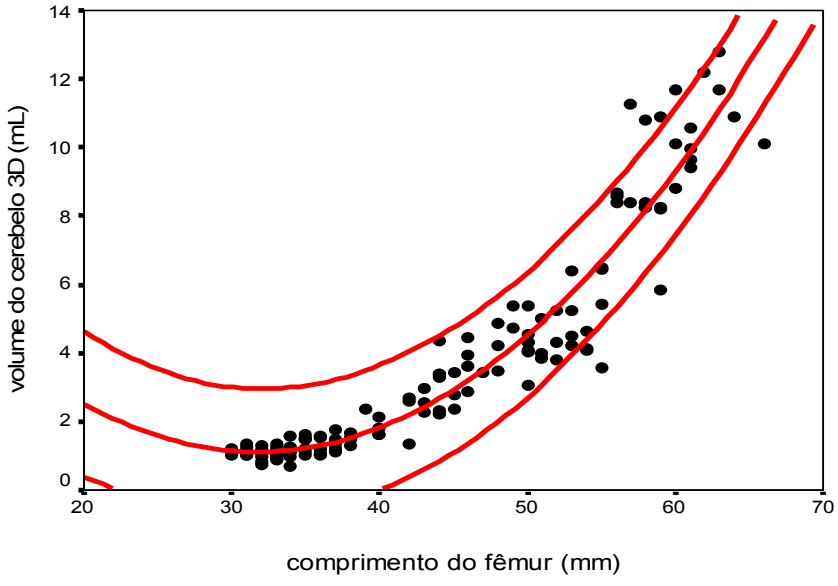
Volume do cerebelo= 14,318 – 0,871 x (CU) + 0,014 x $(CU)^2$

Figura 9 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação ao comprimento do úmero.



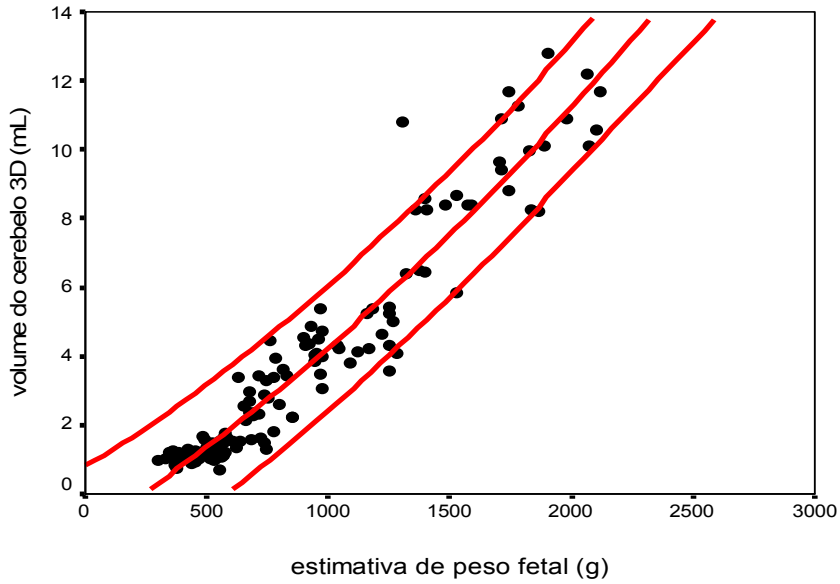
Volume do cerebelo= 4,578 – 0,466 x (DTC) + 0,015 x $(DTC)^2$

Figura 10 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação ao diâmetro transverso do cerebelo.



Volume do cerebelo= 11,404 – 0,649 x (CF) + 0,01 x $(CF)^2$

Figura 11 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação ao comprimento do fêmur.



Volume do cerebelo= -1,91 + 0,006 x (EPF)

Figura 12 - Gráfico de dispersão do volume do cerebelo fetal por meio de ultra-sonografia tridimensional em relação à estimativa de peso fetal.

5.5 Cálculo da variabilidade intraobservador

A variabilidade intraobservador foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação intraclasse (ricc), o coeficiente de variação e o teste t-Student pareado (p*). O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,996 e as médias foram semelhantes tanto na primeira quanto na segunda medidas (p*=0,208). Os coeficientes de variação foram de 57,8% e 60,4%, respectivamente na primeira e segunda medidas, concluindo-se que houve excelente reprodutibilidade intraobservador.

6. DISCUSSÃO

A medida do DTC se constitui em um importante parâmetro para a estimativa da IG no segundo trimestre de gestação. Nos fetos com dolicocefalia ou braquicefalia, o DTC é um parâmetro mais sensível que o DBP na estimativa da IG, desde que a fossa posterior não esteja afetada por pressão externa, o que pode induzir distorção na cabeça fetal (McLeary et al, 1984).

Segundo alguns autores, em decorrência de o DTC não ser afetado nos casos de RCIU, torna-se um parâmetro de grande importância na estimativa da IG nos casos em que RCIU é suspeitada ou quando a IG é incerta (Reece et al, 1987; Lee et al, 1991). Entretanto, Hill et al (1990) e Snijders et al (1994) mostraram que o DTC apresenta-se reduzido na RCIU. Com a introdução da USG3D em Obstetrícia, comprovou-se ser a medida do DTC por essa metodologia mais reprodutível do que ao modo bidimensional (Chang et al, 2000a), portanto, a USG2D poderia ser um dos fatores contribuintes para esses resultados contraditórios, o que possivelmente seria resolvido com a utilização da USG3D.

Outra grande contribuição da USG3D relaciona-se ao cálculo volumétrico, principalmente de estruturas pequenas com formatos irregulares (Riccabona et al, 1996). No caso específico do cerebelo fetal que apresenta uma forma única, o cálculo de seu volume pela multiplicação de seus maiores eixos por uma constante (0,52) envolve erros substanciais (Chang et al, 2000a). Como o volume do cerebelo é o método mais objetivo para se diagnosticar hipoplasia cerebelar, a USG3D torna-se uma metodologia mais acurada que o modo bidimensional nas suspeitas de malformações do SNC com comprometimento da fossa posterior (Chang et al, 2000b).

Neste estudo, determinaram-se como limite inferior e superior de mensuração do volume do cerebelo fetal as IG de 20 e 32 semanas, respectivamente. O limite inferior de 20 semanas foi determinado devido ao fato de que até a 18ª semana algumas estruturas da fossa posterior, como 4º ventrículo, cisterna magna, vermis e hemisférios cerebelares, ainda não estarem completamente desenvolvidos e, portanto, podem simular uma imagem anômala (Babcook et al, 1996). O limite superior de 32 semanas foi determinado pela dificuldade em se determinar os bordos laterais do cerebelo

após a 34ª semana, pelas seguintes razões: cabeça insinuada; a relativa falta de líquido amniótico em torno da cabeça e seu maior contato com a musculatura uterina; pobre penetração do feixe ultra-sônico, obscurecendo o conteúdo da fossa posterior; e cabeça fetal em posição occipício posterior (Haller et al, 1995). Deve-se ainda ressaltar que a obesidade materna é um fator que dificulta a visibilização do cerebelo fetal inerente à IG.

Como metodologia para o cálculo volumétrico do cerebelo fetal por meio da USG3D, optou-se pela utilização do método VOCAL™. Tal metodologia tem comprovadamente maior reprodutibilidade *in vitro* que o modo multiplanar para o cálculo de volume de objetos com formatos irregulares, como é o caso dos órgãos fetais (Raine-Fenning et al, 2003b). Além do mais, recentemente, comprovou-se também a sua reprodutibilidade *in vivo* para o cálculo volumétrico de pulmões pequenos, como em casos de HDC isolada (Ruano et al, 2005). Optou-se pela rotação em 30º, por ser o mesmo ângulo utilizado na medida volumétrica de outros órgãos fetais (Kalache et al, 2003; Roelfsema et al, 2004; Moeglin et al, 2005; Peralta et al, 2006), além de ser o ângulo usado na comprovação da reprodutibilidade *in vivo* daquele método (Ruano et al, 2005).

O método VOCAL™ apresenta como vantagem o tempo relativamente rápido para o cálculo volumétrico. Chang et al (1997b) despenderam um tempo médio de 20 a 30 minutos para o cálculo volumétrico do coração fetal pelo método multiplanar. Outra vantagem do método VOCAL™ é permitir que o contorno do órgão possa ser modificado, diferentemente do método multiplanar, o que é de particular interesse nos órgãos fetais que apresentam superfície irregular (Moeglin et al, 2005). Tal método se mostra de particular importância na medida volumétrica do cerebelo, por este órgão apresentar dimensões reduzidas e formato único.

Neste estudo, o volume do cerebelo fetal não foi mensurável em duas pacientes, ambas na 32ª semana de gestação, o que correspondeu a uma taxa de sucesso de 98,6%. Essa alta taxa, em parte, se deve à limitação do estudo em 32 semanas de gestação. Adotou-se como método objetivo para a mensuração do volume do cerebelo fetal os critérios propostos por Pöhls, Rempen (1998). Tais critérios foram originalmente descritos para a avaliação

da qualidade dos volumes pulmonares fetais; entretanto, o cerebelo, da mesma forma que o pulmão, é um órgão de formato irregular e a obtenção de seu volume está sujeita aos mesmos artefatos de transmissão (sombra acústica posterior), o que justifica a sua utilização. No estudo realizado por Chang et al (2000a) o volume cerebelar fetal, obtido pelo método multiplanar, foi mensurado em todas as gestantes participantes, entretanto, este estudo não especifica nenhum tipo de critério objetivo para a mensuração dos volumes.

Observou-se excelente reprodutibilidade intraobservador nas medidas do volume do cerebelo fetal por meio da USG3D, utilizando-se a medida repetida de dois volumes cerebelares fetais de cinco gestantes diferentes, com riic de 0,996. Esses resultados estão de acordo com os obtidos por Chang et al (2000b), que realizaram duas medidas consecutivas de 20 fetos, obtendo-se diferença média entre as medidas de 0,108mL (desvio padrão= 0,789mL), concluindo pela excelente reprodutibilidade intraobservador.

O volume médio do cerebelo fetal variou de 1,14mL (na 20ª semana) até 10,95mL (na 32ª semana). No estudo de Chang et al (2000b), o volume médio do cerebelo variou de 1,78mL até 8,77mL nessas mesmas IG. Em comparação com o estudo citado, observou-se que o volume médio do cerebelo fetal foi menor no intervalo de 20 a 24 semanas, semelhante entre 26 a 30 semanas e menor na IG de 32 semanas. Não há estudos comparando as técnicas VOCAL^{TM} e multiplanar no cálculo do volume do cerebelo fetal. Kalache et al (2003) demonstraram que ambas as técnicas apresentam comparável grau de concordância na avaliação do volume pulmonar de fetos com risco de HP; entretanto, a técnica rotacional teve maior variabilidade interobservador. Moeglin et al (2005) avaliando o volume pulmonar de fetos normais por ambas as técnicas, observaram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os valores obtidos pelos modos multiplanar e VOCAL^{TM}.

O volume do cerebelo fetal mostrou-se altamente correlacionado com a IG ($r=0,94$, $p<0,001$), e com todos os parâmetros analisados (IG, DBP, DTC, CC, CF, CU, CA e EPF), com r próximo de 0,90 e $p<0,001$ para todos. Tais resultados são semelhantes aos conseguidos por Chang et al (2000b), que obtiveram alta correlação do volume do cerebelo fetal com a IG ($r=0,91$, $p<0,0001$), e com os parâmetros do crescimento fetal (DBP, DOF, CC, CA, CF e EPF), com r próximo a 0,90 e $p<0,0001$ para todos.

Avaliando-se graficamente o comportamento do volume do cerebelo fetal em relação à IG, observou-se que no intervalo de 20 a 32 semanas praticamente não houve dispersões na curva de normalidade. Resultado semelhante ao obtido por Chang et al (2000b) no mesmo intervalo, entretanto, a partir da 35ª semana, houve importante dispersão do volume cerebelar fetal provavelmente devido à dificuldade em se conseguirem imagens nítidas do cerebelo fetal a partir dessa IG. Portanto, não se justifica a medida volumétrica do cerebelo fetal além da 34ª semana de gestação por meio da USG3D.

Avaliando-se graficamente o comportamento do volume do cerebelo fetal em relação ao DTC, observou-se que, no intervalo de 20 a 32 semanas, houve alta correlação entre ambos, praticamente não existindo dispersões nos intervalos da curva. Como o DTC é o último parâmetro do crescimento fetal a se alterar nos quadros de centralização hemodinâmica fetal, o volume do cerebelo por meio da USG3D pode se tornar um marcador precoce de desvio de crescimento, nos casos de suspeita de RCIU. Futuros estudos comparando o volume cerebelar de fetos normais e de risco para RCIU são necessários para se comprovar a real validade desse novo marcador.

Para se avaliar a correlação entre o volume do cerebelo fetal com a IG e demais parâmetros do crescimento fetal, utilizaram-se modelos de regressão polinomial, sendo o volume do cerebelo variável dependente e todos os demais parâmetros variáveis independentes. A melhor equação para a IG, DBP, DTC, CC, CU, CF e CA foram de segunda ordem; para a EPF a melhor equação foi uma linear. Resultados semelhantes foram alcançados por Chang et al (2000b) que, utilizando a mesma análise de regressão polinomial acima descrita, obtiveram como melhor equação uma de segunda ordem para a IG e os parâmetros do crescimento fetal (DBP, DOF, CC, CF e CA); para a EPF obtiveram equação linear.

Os resultados da análise de regressão polinomial, utilizando-se o volume do cerebelo fetal com variável dependente e a IG como variável independente, mostrou-se bem ajustado com r^2 igual a 0,95. Quando se usou o volume do cerebelo fetal como variável dependente e os parâmetros do crescimento fetal (DBP, DTC, CC, CF, CU, CA e EPF) como variáveis

independentes, observou-se que todas as análises, com exceção das equações estimadas para o DBP e CC, mostraram-se bem ajustadas com $r^2 \geq 0,90$. Entretanto, deve-se destacar que os coeficientes de regressão dos modelos obtidos neste estudo foram diferentes daqueles estimados por Chang et al (2000b), o que demonstrou a real necessidade de se estimar uma equação própria para a população brasileira.

É necessário ressaltar que este foi um estudo pioneiro e preliminar, que teve como amostragem indivíduos da população brasileira, etnicamente muito diversificada. Como o DTC se modifica em diferentes grupos étnicos para uma mesma IG (Jacquemyn et al, 2000), são necessários novos estudos multicêntricos nacionais para se comprovar a real validade da equação proposta por este estudo.

O presente trabalho constitui-se no primeiro estudo longitudinal de medida do volume do cerebelo fetal ao longo da gestação por meio da USG3D, e o primeiro a utilizar o modo VOCAL^{TM} como metodologia para o cálculo volumétrico.

Em síntese, acredita-se que este estudo tenha contribuído para uma avaliação mais adequada do crescimento fetal, visto que os desvios na curva de normalidade do volume do cerebelo em relação à IG podem identificar desvios precoces do crescimento fetal. Acredita-se também que o volume do cerebelo, da mesma forma que o DTC, possa ser utilizado para a datação da IG, principalmente em casos de suspeita de RCIU. Os intervalos de referência do volume cerebelar fetal aqui determinados podem ser utilizados como parâmetros de normalidade em casos de suspeitas de malformações cerebelares.

7. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

A) Houve elevada reprodutibilidade intraobservador nas medidas do volume cerebelar fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional.

B) O volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional utilizando o modo VOCAL™, com ângulo de rotação de 30º, no intervalo de 20 a 32 semanas, foi altamente correlacionado com a idade gestacional.

C) O volume do cerebelo fetal por meio da ultra-sonografia tridimensional utilizando o modo VOCAL™, com ângulo de rotação de 30°, no intervalo de 20 a 32 semanas, foi altamente correlacionado com o diâmetro biparietal, circunferência craniana, diâmetro transverso do cerebelo, comprimento do úmero, comprimento do fêmur, circunferência abdominal e estimativa de peso fetal.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 4 de março de 2005.
CEP 1433/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) EDWARD ARAÚJO JUNIOR
Disciplina/Departamento: Medicina Fetal/Obstetrícia da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Avaliação ultra-sonográfica tridimensional do cerebelo fetal".**

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.
Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:
1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **31/agosto/2005**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **27/fevereiro/2006**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto da pesquisa: “AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA TRIDIMENSIONAL DO VOLUME CEREBELAR FETAL”.

Estas informações estão sendo fornecidas para participação voluntária neste estudo, que visa a determinar a curva de normalidade para o crescimento do volume cerebelar fetal durante a gestação.

O procedimento a ser realizado é a obtenção de uma imagem do cerebelo fetal durante o seu exame de ultra-sonografia obstétrica. Posteriormente, nesta imagem, será medido o volume do cerebelo fetal (pequena estrutura que fica localizada na parte posterior da cabeça do feto). Este exame é realizado a partir de 20 semanas de gestação, sendo necessárias reavaliações a cada duas semanas, até a 32ª semana.

O exame é isento de riscos e não provoca nenhum desconforto para a gestante ou o bebê, pois a obtenção da imagem do cerebelo é realizada como rotina durante a ultra-sonografia obstétrica morfológica.

Este procedimento oferece inúmeros benefícios ao bebê (avalia a idade da gestação, o crescimento e o bem-estar fetal); além disto, permite identificar possíveis anomalias que possam comprometer a saúde do feto.

A gestante será acompanhada até o nascimento do bebê, sendo que a pesquisa dos dados do bebê será feita mediante contato telefônico às futuras mães.

Fica garantida a plena liberdade de acesso ao serviço, o qual realiza os exames para o esclarecimento de qualquer dúvida por parte do investigador, Dr. Edward Araújo Júnior, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua Antonio Borba, 192 Ap. 43 Alto de Pinheiros, Telefone 3022-8538 ou 9368-5430, E-mail: araujojred@terra.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br .

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

É preservado o direito de confidencialidade, e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, sem a identificação da entrevistada.

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

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelo procedimento deste estudo (nexo causal comprovado), a participante tem direito a tratamento médico na instituição (Hospital São Paulo - Unifesp/EPM), bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Assumo o compromisso de utilizar os dados coletados somente para a pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, com a descrição do estudo "Avaliação Ultra-sonográfica Tridimensional do Volume Cerebelar Fetal".

Discuti com o Dr. Edward Araújo Júnior sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a ser realizados, seus desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar e estou ciente de que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante este estudo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____/____/_____

Assinatura da paciente/representante legal

_____ Data ____/____/_____

Assinatura da testemunha

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

_____ Data ____/____/_____ .

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo 3 – Protocolo de Pesquisa

PROTOCOLO DE SEGUIMENTO

NOME:
IDADE:
DUM:
IG:
G P A
ENDEREÇO:
TELEFONE:

IG	DATA	DBP	DTC	CC	CF	CU	CA	EPF	VC(VOCAL)
20(A+B+C)									
22(A)									
24(B)									
26(C)									
28(A)									
30(B)									
32(C)									

LEGENDA

IG: IDADE GESTACIONAL ESTIMADA PELA DUM E/OU PELO ULTRA-SOM EM SEMANAS
DBP: DIÂMETRO BIPARIETAL (mm)
DTC: DIÂMETRO TRANSVERSO DO CEREBELO (mm)
CC: CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA (mm)
CF: COMPRIMENTO DO FÊMUR (mm)
CU: COMPRIMENTO DO ÚMERO (mm)
CA: CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (mm)
EPF: ESTIMATIVA DE PESO FETAL (g)
VC(VOCAL): VOLUME DO CEREBELO FETAL PELO MÉTODO VOCAL (cm^3)

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:29-34.

Baba K, Io Y, editores. Ultra-sonografia tridimensional em ginecologia e obstetrícia. Trad. Tsuno T. São Paulo: Roca;2004. p.3.

Babcook CJ, Chong BW, Salamat MS, Ellis WG, Goldstein RB. Sonographic anatomy of the developing cerebellum: normal embryology can resemble pathology. AJR Am J Roentgenol 1996;166:427-33.

Bahmaie A, Hughes SW, Clark T, Milner A, Saunders J, Tilling K, et al. Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:154-8.

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967;71:159-63.

Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. Ultrasound Med Biol 2000a;26(2):175-82.

Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2000b;26(6):981-8.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Assessment of normal fetal upper arm volume by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2002a;28(7):859-63.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2002b;28(11-12):1383-7.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Three-dimensional ultrasound in the assessment of normal fetal thigh volume. Ultrasound Med Biol 2003a;29(3):361-6.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Volumetric assessment of normal fetal lungs using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2003b;29(7):935-42.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. The assessment of normal fetal liver volume by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 2003c;29(8):1123-9.

Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. The assessment of normal fetal brain volume by 3-D ultrasound. Ultrasound Med Biol 2003d;29(9):1267-72.

Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reprodubility with two-dimensional ultrasound and a serch for volume constant. Ultrasound Med Biol 1997a;23(3):381-9.

Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH. Fetal heart volume assessment by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 1997b;9:42-8.

Dilmen G, Toppare MF, Turhan NO, Ozturk M, Isik S. Transverse cerebellar diameter and transverse cerebellar diameter / abdominal circumference index for assessing fetal growth. Fetal Diagn Ther 1996;11(1):50-6.

Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of growth and development. Am J Obstet Gynecol 1987;156(5):1065-9.

Grannum P, Berkovitz R, Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relationship to fetal pulmonic matury. Am J Obstet Gynecol 1979;133:915.

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer assisted analysis of multiple fetal growth parameters. Radiology 1984;152:497.

Haller H, Petrovic O, Rukavina B. Fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio in assessing fetal size. Int J Gynecol Obstet 1995;50:159-63.

Hashimoto K, Shimizu T, Shimoya K, Kanzaki T, Clapp JF, Murata Y. Fetal cerebellum: US appearance with advancing gestational age. Radiology 2001;221(1):70-4.

Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, Hanaoka U, Ueta M, Tanaka Y, et al. Three-dimensional sonographic features of central nervous system anomaly. Am Obstet Gynecol Scand 2000;79:635-9.

Hill LM, Guzick D, Rivello D, Hixson J, Peterson C. The transverse cerebellar diameter cannot be used to assess gestational age in the small for gestational age fetus. Obstet Gynecol 1990;75:329-33.

Hosli IM, Tercanli S, Herman A, Kretschmann M, Hozgreve W. *In vitro* volume measurement by three-dimensional ultrasound: comparison of two differents systems. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:17-22.

Hsieh YY, Chang CC, Lee CC, Tsai HR. Fetal renal volume assessment by three-dimensional ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 2000;182(2):377-9.

Jacquemyn Y, Sys SU, Verdonk P. Fetal transverse cerebellar diameter in different ethnic groups. J Perinat Med 2000;28:14-9.

Junqueira LCU, Zago D, editores. Fundamentos de embriologia humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1977. p.177-98.

Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotacional (VOCAL) technique. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:111-8.

Kuno A, Hayashi Y, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, et al. Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-gestational-age fetus. J Ultrasound Med 2002;21:361-6.

Laudy JAM, Janssen MMM, Struyk PC, Stijnen T, Wallenburg HCS, Wladimiroff W. Fetal liver volume measurement by three-dimensional ultrasonography: a preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:93-6.

Lee W, Barton S, Comstock CH, Bajorek S, Batton D, Kirk JS. Transverse cerebellar diameter: a useful predictor of gestational age for fetuses with asymmetric growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1044-50.

Lee A, Kratochwil A, Stümpflen I, Deutinger J, Bernaschiek G. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1996;175:588-92.

Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. Radiology 1997;204:635-42.

Machado A, editor. Neuroanatomia functional. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu;1993. p.49-53.

McLeary RD, Kuhns LR, Barr M Jr. Ultrasonography of the fetal cerebellum. Radiology 1984;151(2):439-42.

Merz E, Bahlmann F, Weber G. Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: a new dimension in prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:222-7.

Meyer WJ, Gauthier DW, Goldenberg B, Santolaya J, Sipos J, Cattledge F. The fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio: a gestational age-independent method of assessing fetal size. J Ultrasound Med 1993;12(7):379-82.

Moeglin D, Talmant C, Duyme M, Lopez AC. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25(2):119-27.

Montenegro CAB, Rezende Filho J. Fundamentos do ultra-som tridimensional (Voluson 530-3D®). In: Montenegro CAB, Rezende Filho J, Lima MLA, editores. Ultra-som tridimensional – Atlas comentado. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2001. p.2.

Moore KL, editor. Embriologia clínica. Trad. Vugman FS. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1990. p.297.

Nery L, Moron AF, Kulay Júnior L. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal com uso do diâmetro transverso do cerebelo. Rev Bras Ginecol Obstet 2000;22(5):281-6.

Nery L, Moron AF, Kulay Júnior L. Predição da restrição do crescimento fetal pela biometria do diâmetro transverso do cerebelo. Rev Bras Ginecol Obstet 2004;26(5):349-54.

Peralta CFA. Avaliação da medida de volume pulmonar fetal obtida por meio da ultra-sonografia tridimensional [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo;2003.

Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27(2):128-33.

Pöhls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:6-12.

Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21(3):283-91.

Reece EA, Goldstein I, Pilu G, Hobbins JC. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: a new parameter for prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1987;157(3):632-8.

Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:429-34.

Roelfsema NM, Hop WCJ, Boito SME, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonographic measurement of normal fetal brain volume during the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:275-80.

Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Cople J. Fetal transcerebellar diameter in Down syndrome. Obstet Gynecol 1997;89(4):534-7.

Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, et al. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? Fetal Diagn Ther 2004;19:87-91.

Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:725-30.

Shepard MJ, Richards VA, Bercowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for weight by ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1982;152:47.

Smith PA, Johansson D, Tzannatos C, Campbell S. Prenatal measurement of the fetal cerebellum and cisterna cerebellomedullaris by ultrasound. Prenat Diagn 1986;14:133-41.

Snijders RJM, DeCourey-Wheeler RHB, Nicolaides KH. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. Prenat Diagn 1994;14:1101-5.

Strommen K, Stormark TA, Iversen BM, Matre K. Volume estimation of small phantoms and rat kidneys using three-dimensional ultrasonography and a position sensor. Ultrasound Med Biol 2004;30(9):1109-17.

Tongsong T, Wanapirak C, Thongpadungroj T. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) by fetal transverse cerebellar diameter (TCD) / abdominal circumference (AC) ratio. Int J Gynaecol Obstet 1999;66(1):1-5.

Uerpairojkit B, Charoenvidhya D, Manotaya S, Tanawattanachareon S, Wacharaprechanont T, Tannirandorn Y. Fetal transverse cerebellar diameter in Thai population. J Med Assoc Thai 2001;84(1 Suppl):346-51.

Vinkesteijn ASM, Mulder PGH, Wladimiroff JW. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:47-51.

Yu CH, Chang CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Fetal renal volume in normal gestation: a three-dimensional ultrasound study. Ultrasound Med Biol 2000;26(8):1253-6.

Abstract

Objective: To construct the age-related reference centiles of fetal cerebellum volume through three-dimensional ultrasonography, to verify its correlation to other fetal growing parameters, and to test the intraobserver variability of the volumetric measures. **Methods:** A longitudinal prospective study was performed involving 52 normal pregnant women between 20 to 32 weeks. The measurements of fetal cerebellum volume were performed at intervals of two weeks, using the VOCAL^{TM} (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*) method with rotation angle of 30^{o}. The age-related reference centiles were established in the interval between 10 and 90 percent for each gestational age studied. It was performed a polynomial regression analyses to obtain the better equation, using gestational age as independent variable and cerebellum volume as dependent variable. In addition, biparietal diameter, transverse diameter of the cerebellum, head circumference, femur length, humerus length, abdominal circumference, and estimation of fetal weight were correlated with the cerebellum volume. To calculate the intraobserver variability it was used the intraclass correlation coefficient (ricc). **Results:** Fetal cerebellum volume is greatly correlated to gestational age ($r= 0.94$, $p<0.001$), and to fetal growing parameters ($p<0.001$ to all of them). Intraobserver variability was excellent (ricc = 0.996). **Conclusions:** Fetal cerebellum volume measured through three-dimensional ultrasonography seems to be an important parameter for the assessment of fetal growing.

Fontes consultadas

Houaiss A, Vilar MS, editores. Houaiss Dicionário da Língua Portuguesa. 2ª ed. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo: Bireme; 2001. x, 86p.