

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
Campus de Botucatu – Faculdade de Medicina de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia**

COMPARAÇÃO ENTRE O VOLUME RENAL EM FETOS DE GESTANTES HIPERGLICÊMICAS E O VOLUME RENAL EM FETOS DE GESTANTES NORMOGLICÊMICAS

HAROLDO MILLET NEVES

Botucatu – SP
2009

Haroldo Millet Neves

COMPARAÇÃO ENTRE O VOLUME RENAL EM
FETOS DE GESTANTES HIPERGLICÊMICAS E
O VOLUME RENAL EM FETOS DE GESTANTES
NORMOGLICÊMICAS

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia – área de
concentração em Tocoginecologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu -
UNESP - para obtenção do título de
Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Dias

Co-orientadores: Prof. Dr. Fabio Sgarbosa
Prof. Dr. Lino Sieiro Neto

Botucatu – SP
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Neves, Haroldo Millet.

Comparação entre o volume renal em fetos de gestantes hiperglicêmicas e o volume renal em fetos de gestantes normoglicêmicas / Haroldo Millet Neves. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2009.

Orientador: Adriano Dias

Co-orientador: Fabio Sgarbosa

Assunto CAPES: 40101150

1. Diabetes na gravidez 2. Gravidez

CDD 618.3

Palavras-chave: Diabetes; Hiperglicemia; Rim fetal; Ultrassonografia

Dedicatória

DEDICATÓRIA

À Fátima, minha esposa, meu exemplo de integridade e justiça, com quem
estou casado para sempre, que suportou com paciência a minha ausência nestes
anos.

Aos meus talentosos filhos, André e Miguel, por alegrarem os meus dias.

A minha filha Luciana, a quem amo incondicionalmente, por toda a
organização do trabalho.

Aos meus pais queridos, que já não estão comigo, por me ensinarem a ser
Homem.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Ao Deus e Pai de Nosso Senhor Jesus Cristo, que vai adiante de mim, endireita os meus caminhos tortuosos, e me oferece tesouros escondidos e riquezas encobertas

Ao Reverendo Amadeu Aparecido Teixeira, meu pastor, um homem digno e santo, de quem sinto orgulho de ser amigo.

Ao meu brilhante orientador, o Prof. Dr. Adriano Dias, que conduziu este trabalho com muita eficiência e sabedoria.

Ao Prof. Dr. Fabio Sgarbosa, meu co-orientador, pelo apoio fundamental ao desenvolvimento clínico e ultrassonográfico deste projeto.

Ao Prof. Dr. Lino Sieiro Neto, meu co-orientador no Rio de Janeiro, que acreditou e incentivou a pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia por serem tão gentis.

Aos funcionários da Pós-Graduação, sempre disponíveis.

Muito Obrigado.

Resumo

RESUMO

A exposição do feto à hiperglicemia materna leva à hiperinsulinemia fetal, podendo causar aumento de células adiposas com posterior obesidade e resistência insulínica infantil. O resultado pode ser o aparecimento do diabetes na vida adulta. O excessivo crescimento fetal visto em mães hiperglicêmicas é mediado pela hiperinsulinemia fetal provocada pelo excesso de glicose ou nutrientes que atravessam ou são secretados pela placenta e potencialmente modificado por fatores genéticos. A maioria dos órgãos fetais é afetada pela macrosomia que comumente caracteriza o feto de mulheres hiperglicêmicas, com exceção do cérebro. Esta pesquisa foi planejada para medir o volume renal fetal em gestantes com taxas de glicemia normal e em gestantes com glicemia alterada e verificar se o crescimento renal é afetado pela hiperglicemia materna, através de um estudo longitudinal que realizou e comparou curvas de volume renal, estimados pela equação da elipse, em fetos de 339 gestantes consideradas como normoglicêmicas e de 92 gestantes hiperglicêmicas atendidas no ambulatório de pré-natal do Hospital Geral de Nova Iguaçu. Também teve por objetivo obter equações de referência que pudessem prever a idade gestacional em função dos volumes renais em gestações normais e sob efeito dos distúrbios hiperglicêmicos. O volume renal dos fetos de gestantes hiperglicêmicas se mostrou estatisticamente maior que o volume renal dos fetos de gestantes normoglicêmicas. O percentil 50 da curva de volume renal fetal das gestantes hiperglicêmicas está acima do percentil 75 da curva de volume renal fetal das gestantes normoglicêmicas, caracterizando organomegalia fetal. Dessa forma, foi possível estabelecer um padrão de crescimento renal para gestantes hiperglicêmicas de acordo com a idade gestacional que pode ser incorporada como modelo para datar idade gestacional após 22 semanas na prática da ultrassonografia.

Palavras-chave: Diabetes, hiperglicemia, rim fetal, ultrassonografia.

Abstract

ABSTRACT

The exposure of the fetus to maternal hyperglycemia leads to fetal hyperinsulinemia, that could cause adipose cells to increase with later childhood obesity and insulin resistance. The result can be the onset of diabetes in adulthood. The excessive fetal growth seen in mothers with hyperglycemia is mediated by fetal hyperinsulinemia caused by excess of glucose or nutrients that traverse or are secreted by placenta and potentially modified by genetic factors. Most fetal organs are affected by macrosomia which commonly characterizes the fetus of maternal hyperglycemia, with the exception of the brain. This research was designed to measure the fetal renal volume in pregnant women with normal levels of blood glucose and in pregnant women with altered glucose and verify whether renal growth is affected by maternal hyperglycaemia, through a longitudinal study that conducted and compared curves of renal volume, estimated by the equation of the ellipse, in fetuses of 339 pregnant women considered normoglycemic and 92 hyperglycemic pregnant women seen at prenatal clinic of the Hospital Geral de Nova Iguaçu (General Hospital of Nova Iguaçu). It also had the objective of obtaining reference equations that could predict gestational age in terms of renal volumes in normal pregnancies and under the effects of hyperglycemic disturbances. The renal volume of fetuses of hyperglycemic pregnant women was statistically greater than the renal volume of the fetuses of normoglycemic pregnant women. The 50th percentile curve of fetal renal volume of hyperglycemic pregnant women is above the 75th percentile curve of fetal renal volume of the pregnant normoglycemic, characterizing fetal organomegaly. Thus, it was possible to establish a pattern of renal growth in hyperglycemic pregnant women according to gestational age that may be incorporated in the practice of ultrasound as a model for dating gestational age after 22 weeks.

Key-words: Diabetes, hyperglycemia, fetal kidney, ultrasound.

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 1 –	Regressões lineares simples dos grupos de gestantes normoglicêmicas, associando as semanas gestacionais e o volume renal fetal.....	35
Tabela 2 –	Volumes renais dos fetos expressos em medianas, 1º e 3º quartis, 10º. e 90º. percentis, entre a 22ª e 38ª semanas gestacionais, segundo a lateralidade	36

Capítulo 3

Tabela 1 –	Regressões lineares simples dos grupos de gestantes, associando as semanas gestacionais e o volume renal fetal	56
Tabela 2 –	Volumes renais dos fetos expressos em medianas, 1º e 3º quartis, 10º. e 90º. percentis, entre a 22ª e 38ª semanas gestacionais, segundo a lateralidade	57
Tabela 3 –	Volumes do <i>pool</i> de rins fetais expressos em medianas, 1º. e 3º. quartis, percentis 10º. e 90º. por semana gestacional.....	61

Lista de Gráficos

LISTA DE GRÁFICOS

Capítulo 2

Gráfico 1 –	Medianas e percentis 10º. e 90º. dos volumes dos rins direitos fetais, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas	38
Gráfico 2 –	Medianas percentis 10º. e 90º. dos volumes dos rins esquerdos fetais, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas.	39
Gráfico 3 –	Evolução das medianas e percentis 10º. e 90º. dos volumes do <i>pool</i> de rins fetais por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas	40

Capítulo 3

Gráfico 1 –	Distribuição das gestantes divididas pelos grupos de estudo no que se refere à relação entre os volumes renais fetais e as semanas gestacionais	56
Gráfico 2 –	Evolução das medianas do crescimento do volume dos rins fetais direitos, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas	59
Gráfico 3 –	Evolução das medianas do crescimento do volume dos rins fetais esquerdos, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas e Hiperglicêmicas.....	60
Gráfico 4 –	Evolução das medianas do volume do <i>pool</i> de rins fetais, por semana gestacional, em gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas.	62
Gráfico 5 –	Comparação da mediana dos volumes renais dos fetos de mães hiperglicêmicas com o 75º. percentil da mediana dos volumes renais de fetos de mães normoglicêmicas.....	63

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 2

Figura 1 –	Cortes longitudinal e transversal do rim fetal	33
------------	--	----

Capítulo 3

Figura 1 –	Cortes longitudinal e transversal do rim fetal	53
------------	--	----

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

US	Ultrassonografia
<i>IGF</i>	<i>Insulin-like Growth Factors</i>
HPL	Hormônio Lactogênio Placentário
UPM	Ultimo Período Menstrual
DBP	Diâmetro Bi-Parietal
CF	Comprimento Femural
CA	Circunferência Abdominal

Sumário

SUMÁRIO

Capítulo 1	21
Fisiologia do desenvolvimento renal fetal e a influência da hiperglicemia materna sobre as organelas fetais	
Introdução	22
Referências Bibliográficas.....	26
 Capítulo 2	 29
Avaliação ultrassonográfica do volume renal fetal de gestantes normoglicêmicas entre 22-38 semanas.	
Introdução	30
Método	33
Resultados	35
Discussão.....	41
Conclusões.....	43
Referências Bibliográficas.....	44
 Capítulo 3	 47
Avaliação ultrassonográfica do volume renal fetal em gestantes hiperglicêmicas e sua correlação com curva de volume renal de gestantes normoglicêmicas entre a 22^a. e 38^a. Semanas gestacionais	
Método	53
Resultados	55
Discussão.....	64
Conclusões.....	66
Referências Bibliográficas.....	67
 Bibliografia Geral.....	 71
Anexos.....	78
Anexo 1 – Medidas do rim fetal na diabética insulino dependente – Protocolo de coleta de dados ultra-sonográficos.....	79
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação de Trabalho Científico	80

Capítulo 1

CAPÍTULO 1

Artigo de Revisão de literatura

Fisiologia do desenvolvimento renal fetal e a influência da hiperglicemia materna sobre as organelas fetais.

INTRODUÇÃO

Embora muitos fatores estejam envolvidos no processo de crescimento fetal, o preciso mecanismo celular e molecular do crescimento normal não é bem conhecido. O crescimento fetal humano é caracterizado por uma seqüência padronizada entre tecidos e órgãos, cuja diferenciação e amadurecimento são determinados pela provisão materna de substratos, transferência placentária desses substratos e potencial de crescimento fetal governados pelo genoma¹. No início da vida fetal, o maior determinante do crescimento é o genoma, posteriormente fatores ambientais, nutricionais e hormonais tornam-se muito importantes².

Há fortes evidências de que a insulina, que é secretada pelas células beta do pâncreas durante a segunda metade da gestação, e fatores semelhantes à insulina (*Insulin-like Growth Factors I e II* - IGFs I e II) tenham importância na regulação do crescimento uterino e placentário, além do peso fetal^{3,4,5} por serem potentes estimuladores da divisão e diferenciação celular³.

Em modelos experimentais, a IGF-I e a insulina são produzidas pelos tecidos do embrião durante o estágio pré-pancreático do desenvolvimento e ambos fatores estimulam o crescimento das células embrionárias⁶. Proteínas carregadoras de IGF estão presentes em gestação de cinco semanas e, tanto no prenatal como no posnatal, a circulação de IGF está associada com proteínas carreadoras⁴. Nos fetos, os níveis de IGF-II são cinco a seis vezes maiores que os níveis de IGF-I, mas ambas aumentam progressivamente no decorrer da gestação⁷.

O hormônio lactogênio placentário (HPL) estimula a produção de IGF-I. A nutrição é o maior fator modulador da produção de IGF nos fetos^{4,9}. As IGFs são reguladas, no mínimo em parte, pelo HPL e pela nutrição provenientes da placenta^{4,9} e são produzidas por todos os órgãos no início da gravidez.

O crescimento das células do feto divide-se em três fases: a fase inicial de hiperplasia que ocorre durante as 16 primeiras semanas gestacionais e é caracterizada por um rápido aumento do número de células. A segunda fase se estende até a 32^a. semana da gestação e inclui hiperplasia e hipertrofia celular. Após a 32^a semana da gestação, o crescimento fetal ocorre por hipertrofia celular e durante esta fase ocorre um maior depósito de gordura e glicogênio no feto⁸. A taxa de crescimento correspondente a estas três fases é de 5 g/dia nas primeiras 16 semanas, 15 a 20 g/dia na 24^a semanas, e de 30 a 35 g/dia em torno da 34^a semana¹.

Os estudos de Williams (1903)¹¹ e Roth et. al. (1997)¹² mostraram que o aumento em tamanho do feto proporciona evidências conclusivas de que substâncias em solução devem passar da circulação materna para a circulação fetal¹ e que a disponibilidade tanto excessiva quanto reduzida de glicose ao feto pode afetar o seu crescimento. A excessiva disponibilidade de glicose pode produzir macrossomia, enquanto que reduzidos níveis de glicose associam-se com restrição de crescimento fetal. Aumento no nível materno de aminoácidos leva ao aumento nos níveis fetais¹³. Em fetos com crescimento restrito, distúrbios similares nas trocas bioquímicas dos aminoácidos semelhantes aos que ocorrem em estados de desnutrição pós-natal tem sido observadas^{11, 12}.

A exposição do feto à hiperglicemia materna leva à hiperinsulinemia fetal, podendo causar aumento de células adiposas com posterior obesidade e resistência insulínica infantil¹⁴. O resultado pode ser o aparecimento do diabetes na vida adulta.

O excessivo crescimento fetal visto no diabetes é mediado pela hiperinsulinemia fetal provocada pelo excesso de glicose ou nutrientes que atravessam ou são secretados pela placenta^{15,16} e potencialmente modificado por fatores genéticos. A hiperinsulinemia fetal em filhos de mães diabéticas pode influenciar ou predizer o desenvolvimento de obesidade infantil na faixa de sete a oito anos¹⁷ bem como a obesidade no adulto¹⁸. Em gestações complicadas pelo diabetes, a hiperglicemia materna é acompanhada por uma constelação de morbidades, denominada fetopatia diabética¹⁹.

Entre as morbidades, a macrossomia, comumente encontrada em fetos de mães diabéticas, altera o crescimento normal da maior parte dos órgãos fetais, à exceção do cérebro³. A transferência excessiva de glicose ao feto estimula a secreção de insulina, que é um potente fator de crescimento fetal. As concentrações

insulínicas no líquido amniótico e cordão umbilical, aumentadas na gestante diabética, são de origem inteiramente fetal, pois a placenta não permite a passagem da insulina³. Acredita-se que a associação entre hiperglicemia e a hiperinsulinemia aumentem a glicogênese, proteinogênese, bem como a lipogênese^{1, 20, 3}.

A organomegalia fetal afeta também o fígado, coração e glândulas adrenais²¹. O crescimento destes recém nascidos tende a ser assimétrico com a relação tórax/cabeça e ombro/cabeça, maior que os recém nascidos de mães com tolerância à glicose normal²².

O crescimento acelerado em fetos de mães diabéticas começa no segundo trimestre, entre a décima oitava semana²³ e vigésima quarta semana²⁴. O crescimento anormal fetal torna-se aparente após a 26^a-28^a semanas de gestação quando fica mais evidente na circunferência abdominal e gordura subcutânea.

No que se refere ao sistema urinário, estudos *in vitro* mostraram que alta concentração de glicose pode induzir trocas morfológicas no desenvolvimento renal fetal, sugerindo que o ambiente hiperglicêmico pode influenciar a formação dos néfrons²⁵, Lucas et al (1991)²⁶ demonstraram que a restrição de alimentos intra uterino é uma importante causa de alteração nos parâmetros da função renal, com diminuição absoluta do número de néfrons e hipertrofia nos glomérulos restantes em ratos de três meses de idade²⁶. Os estudos de Amanda et al (2007)²⁷ mostraram que o diabetes materno não afeta o numero de néfrons e os parâmetros imunohistoquímicos, porém hipertrofia glomerular foi observada em ratos de dois meses²⁷. Em contraste com o desenvolvimento do pâncreas, a nefrogênese ocorre somente durante a vida fetal e se interrompe após o nascimento em humanos²⁸. Em modelo animal, a exposição à hiperglicemia in útero, esteve associada com a redução do número de néfrons na descendência²⁵ e alteração da expressão da IGF e seus receptores no rim fetal²⁹.

O pronefro e o mesonefro são os dois sistemas urinários do embrião humano. O pronefro regride em torno de seis semanas enquanto os mesonefros dão origem ao broto ureteral, precedendo e induzindo o desenvolvimento dos metanefros entre a oitava e a décima semanas de gestação. Os metanefros dão origem aos rins permanentes (néfrons), enquanto o broto ureteral é responsável pela formação do sistema coletor renal (pélvis, cálices)³⁰.

Os rins do embrião são formados em uma sequência craniocaudal com desenvolvimento do pronefro, mesonefro e posteriormente os metanefros. Os

pronefros e os mesonefros regredem na vida intrauterina^{31, 32}. Certas porções do mesonefro permanecem no sistema urogenital como parte do trato reprodutivo³².

O néfron consiste de glomérulos, túbulos proximais, alça de Henle, túbulo distal e parece derivar do mesoderma metanéfrico, enquanto o sistema coletor, que consiste de ductos coletores, cálices, pelves e ureter, é formado do broto ureteral³².

A divisão do broto ureteral resulta no eventual padrão pielocalicial e seus correspondentes lóbulos renais. As primeiras divisões do broto ureteral dão origem à pelve renal, cálices maiores e menores e túbulos coletores. Posteriormente, as primeiras gerações de ductos coletores são formadas. Em torno da sexta semana o broto ureteral terá se dividido no mínimo quatro vezes produzindo 16 ramos. Estes ramos coalescem para formar de dois a quatro cálices maiores prolongando-se da pelve renal. Na sétima semana, quatro novas gerações de ramos também se fundem formando os cálices menores. Em torno de 32 semanas, aproximadamente onze novas bifurcações darão origem de um a três milhões de ramos que se tornarão os túbulos coletores. No ser humano embora a maturação renal continue na vida pós-natal, a nefrogênese se completa antes do nascimento³².

A produção de urina inicia-se em torno da nona semana de vida do embrião. Durante o segundo e terceiro trimestres a bexiga fetal irá encher e esvaziar a cada 25 a 30 minutos. A bexiga fetal pode ser sempre identificada pelo exame de ultrassom e está situada entre as duas artérias umbilicais, dentro da pelve fetal. Ao final da gestação o ciclo de enchimento e esvaziamento vesical diminui, especialmente em fetos femininos, provavelmente devido a influência hormonal na bexiga fetal^{33,34}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, et al: Fetal Growth Disorders. In Williams Obstetrics. McGraw-Hill Companies, Inc. 2005. 22th ed. 893-910.
 - 2) Holmes K, Snijder R, Campbell S, et al: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:10.
 - 3) Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:89.
 - 4) DeLeon DD, Cohen P, Katz LEL. Growth factor regulation of fetal growth. In Poln RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1880-1890.
 - 5) Shen SJ, Daimon M, Wang CY, et al. Isolation of an insulin-like growth factor II cDNA with a unique 5' untranslated region from human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:1947-1951.
 - 6) Spaventi R, Antica M, Pavelic K. Insulin and insulin-like growth factor I (IGF I) in early mouse embryogenesis. *Development* 1990; 108:491-495.
 - 7) Forhead AJ, Li J, Gilmor RS, et al. Thyroid hormone and mRNA of the GH receptor and IGFs in skeletal muscle of fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E80-E86.
 - 8) Crane J, LeFevre ML, Winborn RC et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impacto of the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:392-9.
 - 9) Kind KL, Owens JA, Robinson JS, et al. Effect of restriction of placental growth on expression of IGFs in fetal sheep: relationship to fetal growth, circulating IGFs and binding proteins. *J Endocrinol* 1995;146:23-34.
 - 10) Lin CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92:1044.
 - 11) Williams JW: Obstetrics: A Text-Book for Students and Practition-comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med* 1975; 4:163.
 - 12) Roth S, Abernathy MP, Lee WH, et al: Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: Effect of a maternal amino acid infusate. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:477.
 - 13) Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, et al: Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol* 1989b; 161:1004.
-

-
- 14) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 359:1690-2002.
- 15) Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth: The quintessential expression of “fuel mediated teratogenesis”. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl2):99-105.
- 16) Weiss PAM, Hofmann HM, Winter RR, Lichtenegger W, Purstner P, Haas J. Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol* 1986;239:81-91.
- 17) Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho N, Winter RJ, Ogata E, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40 (Suppl2):121-125.
- 18) Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA. Excessive obesity in offspring Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-245.
- 19) Pedersen J. 2nd Ed. The Pregnant Diabetic and Her Newborn. Problems and Management. Copenhagen: Munksgaard; 1977. p. 1-280.
- 20) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 359:1690- 2002.
- 21) Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 21 (suppl 2): 79-84.
- 22) Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Meodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate fetal growth. *J Pediatr* 1993; 122: 445-58.
- 23) Wong SF, Chan FY, Oats JJ, McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:1681-4.
- 24) Greco P, Vimercati A, Scioscia M, Rossi AC, Giorgino F, Selvaggi L. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:437-41.
- 25) Amri K, Freund N, Vilar J, Merlet-Benichou C, Lelièvre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats. *Diabetes* 1999; 48:2240-2245.
- 26) Lucas SR, Zaladek Gil F, Costa Silva VL, Miraglia SM. Functional and morphometric evaluation of intrauterine undernutrition kidney development of the progeny. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24:967-970.
- 27) Magaton A, Gil FZ et al: Maternal diabetes mellitus – early consequences for the offspring. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:37-43.
- 28) Gomes RA, Norwood VF 1999 Recent advances in renal development, *Curr Opin Pediatr* 11:135-140.
-

- 29) Amri K, Freund N, Van Huyen JP, Merlet-Benichou C, Lelievre-Pegorier M. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes* 2001; 50:1069-1075.
- 30) McGahan JP, Porto M: *Diagnostic Obstetrical Ultrasound*. J B Lippincot Company, 1994; 364-365.
- 31) Moore KL, Persaud TVN: *The developing Human; Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, pp 305-318.
- 32) Park JM: Normal and Anomalous Development of the Urogenital System. In Walsh PC (ed): *Campbell's Urology*, 8th ed. 2002; Philadelphia, WB Saunders Company.
- 33) Rosati P, Guaniglia L: Transvaginal assessment of fetal urinary tract in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:95.
- 34) Chamberlain PF, Manning FD, Morrison I et al: Circadian reflux in bladder volume in the term human fetus. *Obstetric Gynecol* 1984; 64:657.
-

Capítulo 2

CAPÍTULO 2

Avaliação ultrassonográfica do volume renal fetal de gestantes normoglicêmicas entre 22-38 semanas.

INTRODUÇÃO

Desde 1958, quando Donald et al¹ utilizaram pela primeira vez a ultrassonografia (US) na gestação, o método revolucionou a prática obstétrica e se transformou num “divisor de águas da especialidade”². A assistência pré-natal passou a contar com uma ferramenta indispensável no estudo e acompanhamento da gestação. Informações de idade gestacional, crescimento fetal, localização da placenta, quantidade de líquido amniótico, gemelidade, malformações, estudo do bem estar fetal, além da possibilidade de prever o crescimento fetal, podem ser estimadas com essa ferramenta, garantindo ao obstetra maior segurança nas avaliações e procedimentos^{3,4,5}.

A determinação acurada da idade gestacional é primordial para a qualidade dos cuidados de pré-natal, pois facilita o diagnóstico das desordens de crescimento fetal e prediz a data provável do parto⁶. Historicamente, a datação da gravidez foi baseada no primeiro dia do ultimo período menstrual (UPM) em um ciclo menstrual regular de 28 dias⁶. A suposição feita ao usar este método é que todas as mulheres pudessem, com segurança, lembrar-se da data de seu ultimo período menstrual. Anderson et al (1981)⁷, demonstraram que somente 71% poderiam seguramente lembrar-se da data de seu ultimo período menstrual.

A ultrassonografia utiliza parâmetros confiáveis para datar a gestação tais como diâmetro e volume do saco gestacional^{8,9} e a medida do comprimento cabeça-nádega no primeiro trimestre¹⁰. A medida do comprimento cabeça-nádega prediz a idade gestacional com um erro de 4,7 dias^{11,12}. O diâmetro biparietal e o comprimento femural são os índices biométricos mais utilizados no segundo trimestre para o cálculo da idade gestacional^{13,14}. O diâmetro transcerebelar^{15,16}, o comprimento da clavícula¹⁷ e o comprimento do pé¹⁸ são outros parâmetros biométricos também utilizados. Quando estes parâmetros biométricos são utilizados no início do segundo trimestre, o cálculo da idade gestacional é feito com um alto

grau de acurácia, entretanto, à medida que a idade gestacional avança, eles se tornam menos confiáveis devido à variabilidade biológica em relação à idade¹⁹. O cálculo adequado da idade gestacional, quando utiliza os parâmetros biométricos da ultrassonografia no final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre, permanece um problema, especialmente em mulheres que iniciam o pré-natal tardiamente e não estão seguras quanto ao último período menstrual⁶.

A medida renal acurada pode ser útil na determinação da idade gestacional. As medidas renais atualmente utilizadas são referidas por Bertagnoli et al (1983)²⁰. Cohen et al (1991)²¹ demonstraram uma boa correlação entre a idade gestacional e o comprimento renal. Konje et al (2002)⁶ avaliaram a precisão e reprodutibilidade da medida do comprimento do rim na predição da idade gestacional no segunda metade da gestação. A precisão das medidas renais foi comparada às medidas do diâmetro biparietal, circunferência abdominal, circunferência cefálica e comprimento do fêmur. Embora o tamanho dos rins, como todos os órgãos fetais, seja afetado pelas variações de crescimento, isto parece afetar predominantemente os diâmetros ântero-posterior e transversos^{22,23}. O comprimento dos rins permanece imutável nos fetos pequenos para a idade gestacional^{22,23}. Com a medida do comprimento renal, a gravidez pode ser datada com uma variação de $\pm 10,29$ dias⁶. A combinação da medida do comprimento renal com outros parâmetros biométricos aumenta o valor preditivo com uma variação de $\pm 8,48$ dias⁶. O comprimento renal prediz a idade gestacional com uma precisão maior que o modelo que utiliza a circunferência abdominal e o comprimento do fêmur⁶.

Chen-Hsiang Yu (2000) utilizou o ultrassom tridimensional²⁴ para avaliar o volume renal de 152 fetos. Seus resultados mostraram uma boa correlação entre a idade gestacional e o volume renal, sem diferenças significativas quanto à lateralidade²⁴. Ele cita algumas limitações para o exame tais como o custo elevado, a necessidade do feto manter-se imóvel para a obtenção da imagem, a dificuldade para identificar as margens renais em gestações antes de vinte semanas e o tempo gasto para realização do exame²⁴.

Fong-Ming Chang (1997)²⁵ e Chiung-Hsin Chang (2000)²⁶ publicaram as curvas de crescimento do fígado e cerebelo fetais na tentativa de oferecer novos parâmetros biométricos para o estudo do crescimento intra-útero. Os dois autores concluíram que os volumes desses órgãos são úteis no diagnóstico dos desvios do crescimento fetal, podendo auxiliar no cálculo da idade gestacional.

A construção de uma curva do volume renal fetal revela a possibilidade do acesso ao ambiente intra-uterino pela ultrassonografia, e retrata a reprodutibilidade do método (Konje et al, 2002)⁶. Os vários fatores epidemiológicos envolvidos no crescimento fetal deveriam ser considerados para a construção de curvas específicas para diferentes comunidades, e essas deveriam ser usadas sempre que possível²⁷.

Devido às divergências existentes entre as curvas de crescimento renal de gestantes normais que estão publicadas por Bertagnoli et al.(1983)²⁰, Jeanty et al. (1982)²⁸, Lawson et al (1981)²⁹ e Cohen et al (1991)³⁰ e a inexistência de uma padronização brasileira, decidiu-se estabelecer uma curva de crescimento renal para gestantes normoglicêmicas, oriunda de uma casuística com características mais próximas às da população brasileira.

O objetivo geral deste trabalho foi estabelecer uma curva brasileira de crescimento do volume renal em fetos de gestantes normoglicêmicas e, se possível, correlacionar essas medidas com a idade gestacional.

MÉTODO

Estudo longitudinal, prospectivo, envolvendo 339 gestantes de baixo risco provenientes do ambulatório de pré-natal do Hospital Geral de Nova Iguaçu, recrutadas em seqüência. Um primeiro exame de ultrassom foi realizado entre a 11^a e 14^a semanas para a definição da idade gestacional. Exames seriados a cada duas semanas foram realizados entre a 22^a e 38^a semanas, bem como a medida dos rins fetais nos diâmetros longitudinal, ântero-posterior e transverso. O comprimento renal foi medido do pólo superior ao pólo inferior. A medida do diâmetro ântero-posterior foi obtida no corte longitudinal do rim e o corte transverso foi obtido na altura da pelve renal ou na posição onde a secção renal foi a maior observada ao ultrassom. (Figura 1).

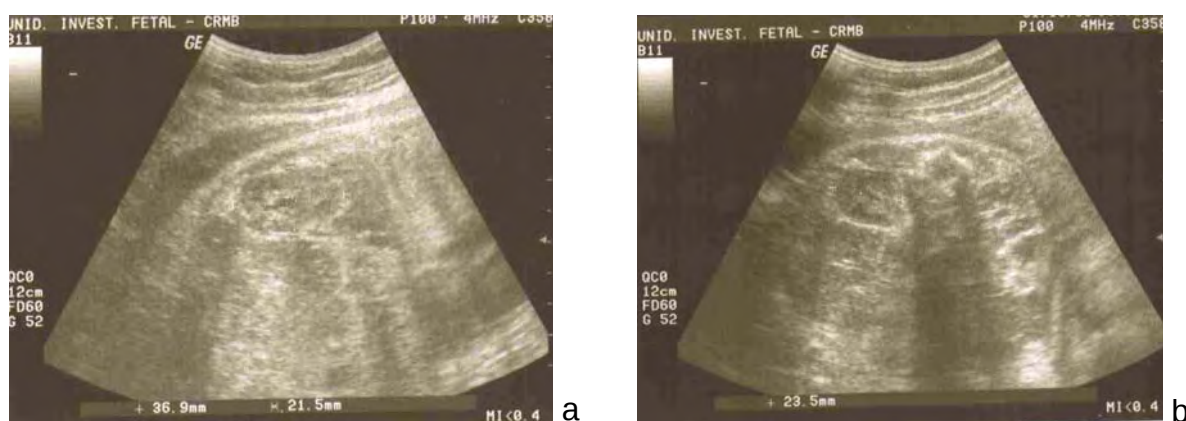


Figura 1 – Cortes longitudinal^a e transverso^b do rim fetal.

Os movimentos respiratórios do feto, quando presentes, foram úteis para definir a clivagem entre os rins e o parênquima adjacente. O cálculo do volume renal foi feito utilizando-se a equação da elipse: $\text{volume} = \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{altura} \times 0,5233^{24}$.

Os fetos em posição dorsal posterior foram os mais difíceis de serem avaliados. As gestantes foram esclarecidas sobre os objetivos da pesquisa, responderam a um questionário com dados de anamnese e assinaram o consentimento livre e esclarecido (Anexos 1 e 2). Todos os exames foram realizados por um único observador, especializado no exame de ultrassonografia, sendo

utilizado um aparelho de ultrassom General Electric Logic 400 com sonda de alta resolução convexa.

Foram excluídas deste estudo todas as gestantes alcoólatras, hipertensas, tabagistas e aquelas portadoras de infecções sistêmicas, de colagenoses ou de cardiopatias. As medidas renais dos fetos que apresentaram anomalias renais também foram excluídas e registradas, e as mães encaminhadas ao serviço, especializado em medicina fetal de referência.

RESULTADOS

Para avaliar as curvas dos volumes renais fetais obtidas para a amostra estudada foi ajustado um modelo de regressão linear simples, tendo como variável preditora a idade gestacional e como variável resposta o volume renal fetal, que resultou em uma equação de reta com alta correlação e estatisticamente significativa, demonstrando bom poder preditivo na relação semana gestacional-volume renal fetal (Tabela 1).

Foram obtidos os volumes de 425 rins direitos fetais e 417 rins fetais esquerdos. Não houve diferença estatística significativa nos volumes renais quanto à lateralidade, com exceção da semana 32 (Tabela 2).

A Tabela 2 e os Gráficos 1 e 2 mostram as medianas e os respectivos 1^{os}. e 3^{os}. quartis dos volumes renais, por lado, enquanto que o Gráfico 3 mostra a evolução das medianas do volume do *pool* de rins fetais por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas, ou seja, desprezando-se a lateralidade.

Foram observados três casos de hidronefrose acentuada bilateral, uma agenesia renal unilateral e um caso de rim em ferradura, casos esses que foram excluídos da análise estatística.

Tabela 1 – Regressões lineares simples dos grupos de gestantes normoglicêmicas, associando as semanas gestacionais e o volume renal fetal.

Normoglicêmicas	
Equação	IG = 22,6 + 0,00113 VOL
r^2 ajustado	69,6%
Estatística F - ANOVA (p-valor)	1720,53 (<0,0001)

Tabela 2 – Volumes renais¹ dos fetos expressos em medianas, 1º e 3º quartis, 10º. e 90º. percentis, entre a 22ª e 38ª semanas gestacionais, segundo a lateralidade.

Semana gestacional	Lado	Normoglicêmicas					
		n	10o.	25o.	50o.	75o.	90o.
22	D	24	219,8	251,7	1552,8	2281,0	2714,0
	E	25	150,7	227,2	979,3	1933,6	2241,5
	valor-p (2)				0,067		
23	D	10	331,2	637,1	2231,9	3530,4	3674,3
	E	10	1236,3	1945,2	2726,4	3347,7	3697,8
	valor-p (2)				0,799		
24	D	12	348,3	1516,5	2544,6	3951,7	4208,9
	E	10	415,0	2232,4	2856,2	3828,9	4087,5
	valor-p (2)				0,241		
25	D	11	314,2	457,9	1688,3	3999,9	4517,9
	E	11	415,6	1540,7	3341,5	4210,1	5363,7
	valor-p (2)				0,203		
26	D	10	238,4	410,4	2136,5	5848,3	5905,7
	E	10	351,3	671,9	3718,7	4713,1	5860,4
	valor-p (2)				0,401		
27	D	11	424,6	806,7	3922,9	4678,1	6186,4
	E	11	453,7	1419,0	3228,4	4795,3	6312,7
	valor-p (2)				0,594		
28	D	28	476,9	3502,1	4576,8	5654,2	7390,5
	E	27	289,0	498,6	3966,2	6297,6	7226,4
	valor-p (2)				0,058		
29	D	14	2242,2	4207,2	6311,0	6686,6	7591,6
	E	15	531,9	729,3	4461,6	7430,1	8581,2
	valor-p (2)				0,470		
30	D	40	555,6	920,4	5486,8	7028,2	8797,2
	E	39	625,7	1091,5	6223,6	7694,6	8858,7
	valor-p (2)				0,315		
31	D	29	773,0	3707,2	6641,6	8334,6	9653,2
	E	29	723,7	921,9	5663,3	6660,6	9470,1
	valor-p (2)				0,339		
32	D	40	731,6	6022,8	8128,5	8945,1	9419,6
	E	39	819,6	1133,2	4889,1	7877,5	9329,6
	valor-p (2)				0,022		
33	D	26	718,0	1287,1	7185,0	8675,8	9769,0
	E	24	820,7	1442,8	7274,9	9146,2	11553,2
	valor-p (2)				0,886		
34	D	35	1033,7	6330,5	7777,4	10595,9	13009,1
	E	33	1256,2	1559,9	8225,6	11398,8	14113,3
	valor-p (2)				0,477		

35	D	31	157,2	977,8	6897,2	9899,9	13998,0
	E	33	732,3	1151,4	7641,7	9334,7	12179,2
	valor-p (2)				0,845		
36	D	52	613,9	1275,5	8978,2	11864,7	13964,5
	E	48	837,2	1585,5	7712,0	11454,5	15157,4
	valor-p (2)				0,983		
37	D	36	919,5	1454,9	8443,7	11899,1	15235,3
	E	36	500,1	1173,1	6247,4	10363,1	13881,4
	valor-p (2)				0,342		
38	D	16	971,1	1179,2	9916,5	13454,2	14821,0
	E	17	1225,5	6489,5	8294,5	12727,3	14538,2
	valor-p (2)				0,778		

(1) Estimativa de volume renal segundo método de cálculo do volume da Elipse²⁶;

(2) Teste de Wilcoxon para amostras dependentes.

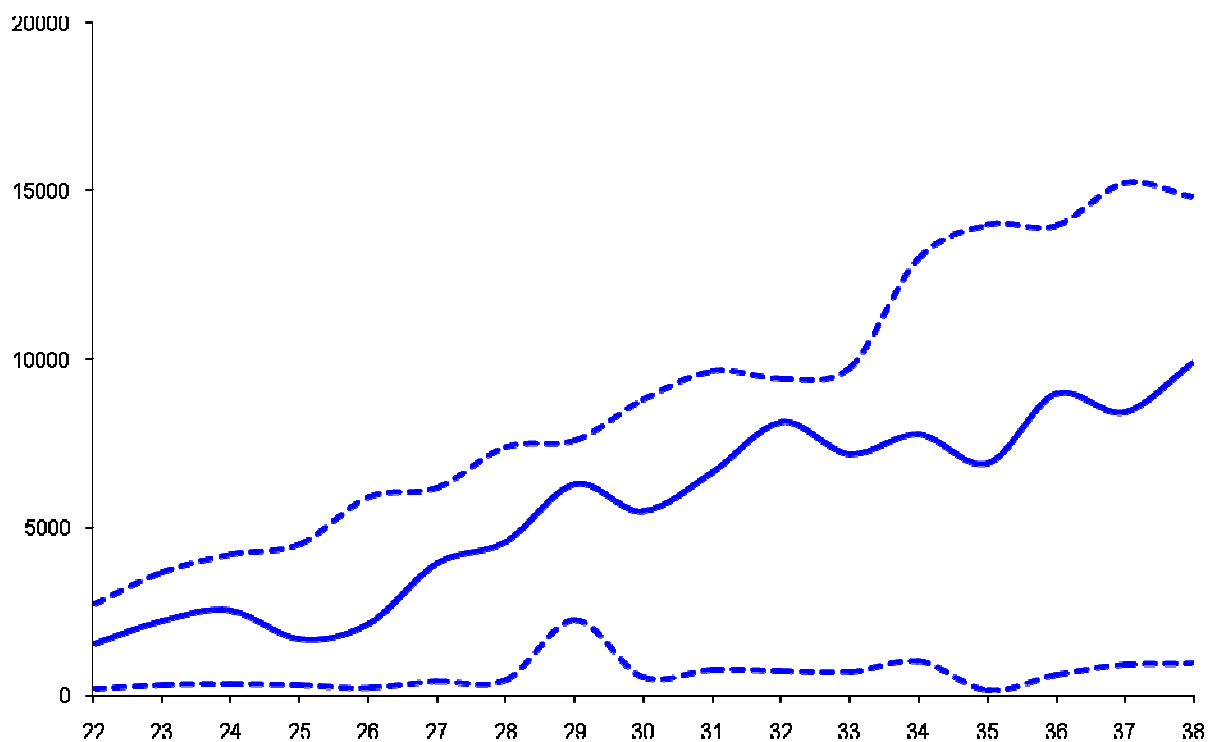


Gráfico 1 – Medianas e percentis 10º. e 90º. dos volumes dos rins direitos fetais, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas.

*Tracejado inferior, percentil 10; superior, percentil 90.

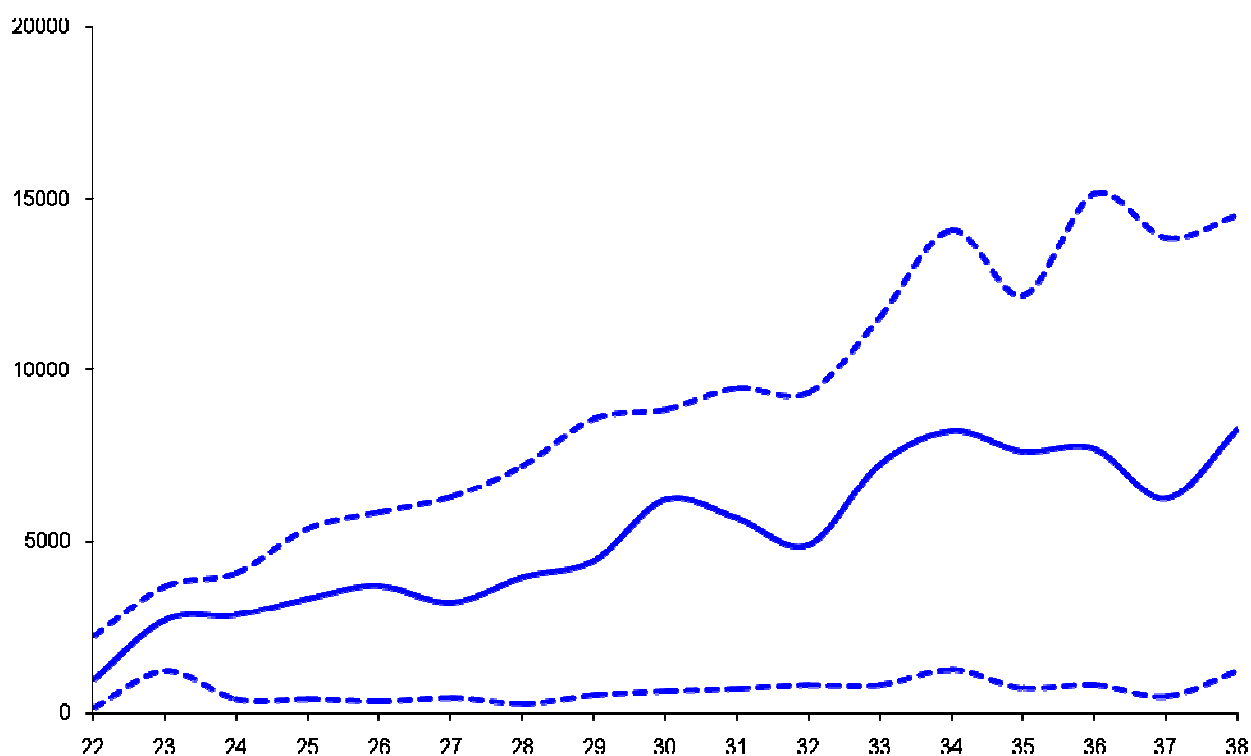


Gráfico 2 – Medianas percentis 10º. e 90º. dos volumes dos rins esquerdos fetais, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas.

*Tracejado inferior, percentil 10; superior, percentil 90.

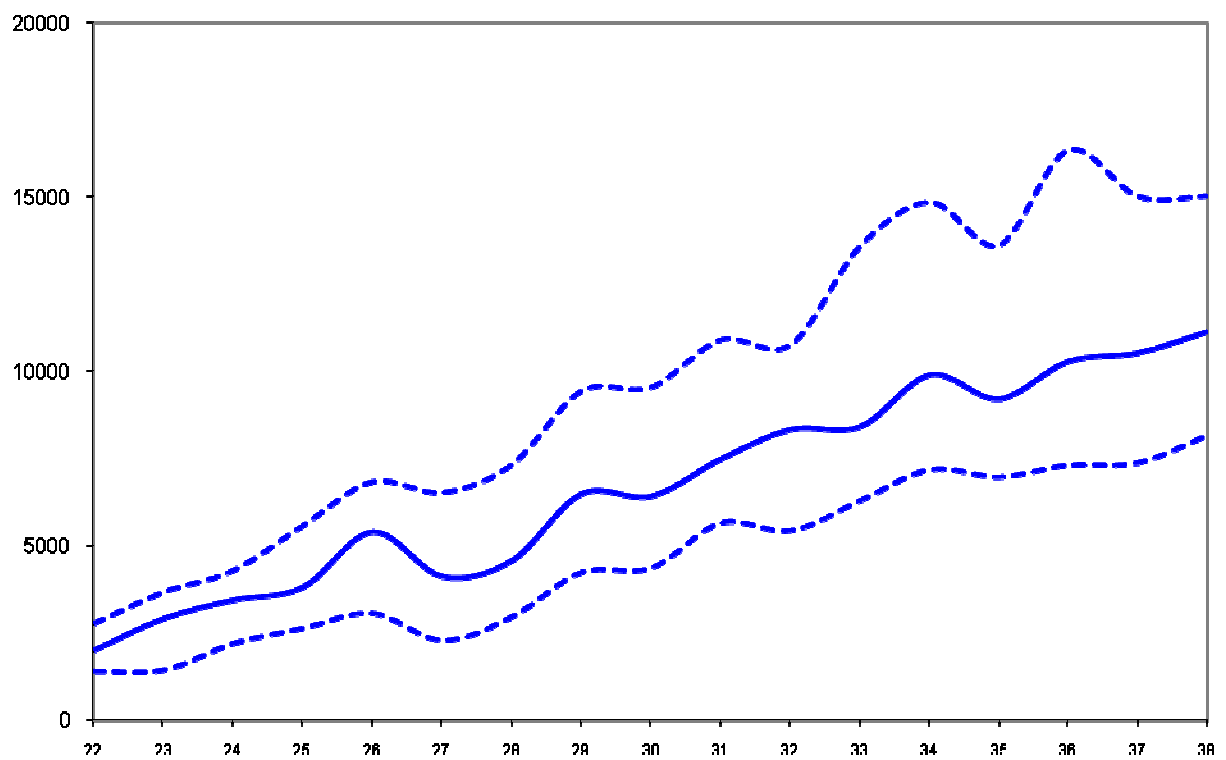


Gráfico 3 – Evolução das medianas e percentis 10º. e 90º. dos volumes do *pool* de rins fetais por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas.

DISCUSSÃO

A ultrassonografia obstétrica e seus vários parâmetros de mensurações do feto são a base para a determinação da idade gestacional, para a detecção de anormalidades do crescimento fetal e para melhorar a acurácia da estimativa. A escolha de uma medida específica depende do momento e do propósito do exame levando em consideração as limitações específicas²⁷.

Este trabalho mostra a importância da ultrassonografia obstétrica no auxílio diagnóstico durante o pré-natal. Revela a importância desse exame na detecção precoce de anomalias fetais e no acompanhamento de possíveis desvios de crescimento das organelas fetais, especialmente os rins. A ultrassonografia é, hoje, um instrumento fundamental do obstetra moderno, que além de observar as características anatômicas externas e internas do feto, permite avaliar o ambiente intrauterino e possibilita a tomada de decisões que somente com a observação clínica seria tecnicamente impossível.

A construção de uma curva do volume renal fetal revela a possibilidade do acesso ao ambiente intra-uterino pela ultrassonografia, e retrata a reprodutibilidade do método (Konje et al, 2002)⁶. Os vários fatores epidemiológicos envolvidos no crescimento fetal deveriam ser considerados para a construção de curvas específicas para diferentes comunidades, e essas deveriam ser usadas sempre que possível²⁷.

Devido às divergências existentes entre as curvas de crescimento renal de gestantes normais que estão publicadas por Bertagnoli et al.(1983)²⁰, Jeanty et al. (1982)²⁸, Lawson et al (1981)²⁹ e Cohen et al (1991)³⁰ e a inexistência de uma padronização brasileira, decidiu-se estabelecer uma curva de crescimento renal para gestantes normoglicêmicas, oriunda de uma casuística com características mais próximas às da população brasileira.

É possível observar o desenvolvimento renal fetal de acordo com a idade gestacional³¹, pois o desenvolvimento renal dos fetos de gestantes normoglicêmicas apresentou uma correlação significativa com a idade gestacional, que permitiu o estabelecimento de uma equação matemática de crescimento renal bem ajustada. A existência de uma equação matemática de volume renal permite a obtenção de

medidas ultrassonográficas corretas desse volume, demonstrando a reprodutibilidade e bom poder preditivo do método³².

Esses achados podem ser incorporados como modelo para datar a idade gestacional após 22 semanas, concordando com Bertagnoli et al (1983)²⁰ e Cohen et al (1991)¹⁴⁵, e são um bom parâmetro para comparação dos volumes renais fetais e seus desvios de desenvolvimento por idade gestacional.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os volumes renais fetais direito e esquerdo, mostrando que quando medidos na mesma ocasião, pequenas diferenças nas medidas lineares não refletem necessariamente alteração no desenvolvimento renal.

CONCLUSÕES

1. É possível estabelecer um padrão de crescimento renal de acordo com a idade gestacional, bem como ser incorporado como modelo para datar idade gestacional após 22 semanas.
 2. A curva de volume renal de fetos de mães normoglicêmicas apresenta correlação significativa com a idade gestacional.
 3. Pode ser parâmetro auxiliar no diagnóstico precoce e no acompanhamento de anormalidades renais fetais.
 4. A curva de volume renal de fetos de mães normoglicêmicas é um bom parâmetro para comparação dos volumes renais fetais e seus desvios de desenvolvimento por idade gestacional.
 5. A análise do volume renal em gestantes normoglicêmicas não revelou diferença significativa quanto à lateralidade quando os dois rins foram avaliados concomitantemente.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Donald I, Mac Vicar J, Brow TG: Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound, *Lancet* 1958; 7032:1188.
 - 2) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gistrap LC, Hauth JC et al. Preterm Birth. In: *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. 21th ed., p. 689-27.
 - 3) Evans MI, Lampinen J. What is an anomaly ? *Ann N. Y. Acad Sci* 1998; 847:1.
 - 4) Biarent D. Fetal anomalies and the pediatrician. *Ann N. Y. Acad Sci.* 1998, 847:3-9.
 - 5) Crane J, LeFevre ML, Winborn RC et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impacto of the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:392-9.
 - 6) Konje JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:592-597.
 - 7) Anderson HF, Johnson TRB, Flota JD, Barclay MLII. Prediction of gestational age from combined clinical observations. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:770-4.
 - 8) Hellman LM, Kobayashi M, Fillisti L, Lavenhar M, Cromb E. Growth and development of the human fetus prior to the 20th week of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103:789-800.
 - 9) Robinson HP, Fleming FEE. A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1969; 103: 789-800.
 - 10) Goldstein I, Lockwood CJ, Hobbins JC. Ultrasound assessment of fetal intestinal development in the evaluation of gestational age. *Obstetric Gynecol* 1987; 70: 682-6.
 - 11) Robinson HP. Sonar measurements of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1973; 4: 28-31.
 - 12) Drumm JE. The predction of delivery date by ultrasonic measurement of fetal crump-rump length. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:1-5.
 - 13) Hadlock FP, Harrist Rb, Shah YP, King DE, park SK, Sharma RS. Estimating fetal age using mulitple parameters: a prospective evaluation in a racially mixed population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 955-7.
 - 14) Hadlok FP, Kent WR, Loyd JR, Harrist RB, Deter RL, Park SK. An evaluation of two methods for measuring fetal head and body circumferences. *J Ultrasound Med* 1982; 1:359-60.
 - 15) McLeary RD, Kuhus LR, Bozz MJ. Ultrasonography of fetal cerebellum. *Radiology* 1984; 151:106.
-

-
- 16) Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1065-9.
 - 17) Yarkoni S, Schimidt W, Jeanty P, Reece EA, Hobbins JC. Clavicular measurement: a new biometric parameter for fetal evaluation. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 467.
 - 18) Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:350-5.
 - 19) Reece EA, Gabrielli S, Degennaro N, Hobbins JC. Dating through pregnancy: a measure of growing up. *Obstet GYNecol Survey* 1989; 4:544-55.
 - 20) Bertagnoli L, Lalatta F, Gallicchio R, et al. Quantitative characterization of the growth of the fetal kidney. *JCU* 1983;11:349-356.
 - 21) Cohen HL, Cooper J, Einsenberg P, mandel FS, Gross BR, Goldman MA, Barxel E, Rawlinson KF, Normal length of fetal kidneys: Sonography study of 397 obstetric patients. *AJR Am J Roetgenol* 1991; 157; 545-8.
 - 22) Konje JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active rennin concentration as birth. *Clin Sci* 1996;91:169-75.
 - 23) Konje JC, Okaro CI, Bell SC, de Chazal R, taylor DJ. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate and small for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:35-7.
 - 24) Chen-Hsiang Yu, Chiung-Hsin et al. Fetal renal volume in normal gestation: a threedimensional ultrasound study. *Ultrasound in Med & Biol* 2000; Vol. 26, No 8 pp. 1253-1256.
 - 25) Chang FM, Hsu KF, Ko HC, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal livre volume in normal pregnancy: A comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol* 1997b; 23:381-389.
 - 26) Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY: Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. *J Ultrasound Med Biol* 2000;26(2):175-182.
 - 27) Degani S. Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Mar;56(3):159-67
 - 28) Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinot C, van Regemorter N. Measurement of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology* 1982; 144:159-162.
 - 29) Lawson T, Foley W, Berland L, Clark K. Ultrasonic evaluation of fetal kidneys: analysis of normal size and frequency of visualization as related to stage of pregnancy. *Radioly* 1981;138:153-156.
-

- 30) Cohen HL, Cooper J, et al. Normal Length of Fetal Kidney: Sonographic Study in 397 Obstetric Patients. *AJR*: September 1991:157.
- 31) Scott JE, Wright B, Wilson G, Pearson IA, Matthews JN, Rose PG. Measuring the fetal kidney with ultrasonography. *Br J Urol*. 1995 Dec;76(6):769-74.
- 32) Hsieh YY, Chang CC, Lee CC, Tsai HD. Fetal renal volume assessment by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):377-9.
-

Capítulo 3

CAPÍTULO 3

Avaliação ultrassonográfica do volume renal fetal em gestantes hiperglicêmicas e sua correlação com curva de volume renal de gestantes normoglicêmicas entre a 22^a. e 38^a. Semanas gestacionais.

Embora muitos fatores estejam envolvidos no processo de crescimento fetal, o preciso mecanismo celular e molecular do crescimento normal não é bem conhecido. O crescimento fetal humano é caracterizado por uma seqüência padronizada entre tecidos e órgãos, cuja diferenciação e amadurecimento são determinados pela provisão materna de substratos, transferência placentária desses substratos e potencial de crescimento fetal governados pelo genoma¹. No início da vida fetal, o maior determinante do crescimento é o genoma, posteriormente fatores ambientais, nutricionais e hormonais tornam-se muito importantes².

Há fortes evidências de que a insulina, que é secretada pelas células beta do pâncreas durante a segunda metade da gestação, e fatores semelhantes à insulina (*Insulin-like Growth Factors* I e II - IGFs I e II) tenham importância na regulação do crescimento uterino e placentário, além do peso fetal^{3,4,5} por serem potentes estimuladores da divisão e diferenciação celular³.

Em modelos experimentais, a IGF-I e a insulina são produzidas pelos tecidos do embrião durante o estágio pré-pancreático do desenvolvimento e ambos fatores estimulam o crescimento das células embrionárias⁶. Proteínas carregadoras de IGF estão presentes em gestação de cinco semanas e, tanto no prenatal como no posnatal, a circulação de IGF está associada com proteínas carreadoras¹⁵¹. Nos fetos, os níveis de IGF-II são cinco a seis vezes maiores que os níveis de IGF-I, mas ambas aumentam progressivamente no decorrer da gestação⁷.

O hormônio lactogênio placentário (HPL) estimula a produção de IGF-I. A nutrição é o maior fator modulador da produção de IGF nos fetos^{4,9}. No feto, as IGFs são reguladas, no mínimo em parte, pelo HPL e pela nutrição provenientes da placenta^{4,9} e são produzidas por todos os órgãos no início da gravidez.

O crescimento das células do feto divide-se em três fases: a fase inicial de hiperplasia que ocorre durante as 16 primeiras semanas gestacionais e é caracterizada por um rápido aumento do número de células. A segunda fase se

estende até a 32^a. semana da gestação e inclui hiperplasia e hipertrofia celular. Após a 32^a semana da gestação, o crescimento fetal ocorre por hipertrofia celular e durante esta fase ocorre um maior depósito de gordura e glicogênio no feto⁸. A taxa de crescimento correspondente a estas três fases é de 5g/dia nas primeiras 16 semanas, 15 a 20 g/dia na 24^a semanas, e de 30 a 35 g/dia em torno da 34^a semana¹.

Os estudos de Williams (1903)¹¹ e Roth et. al. (1997)¹² mostraram que o aumento em tamanho do feto proporciona evidências conclusivas de que substâncias em solução devem passar da circulação materna para a circulação fetal¹ e que a disponibilidade tanto excessiva quanto reduzida de glicose ao feto pode afetar o seu crescimento. A excessiva disponibilidade de glicose pode produzir macrossomia, enquanto que reduzidos níveis de glicose associam-se com restrição de crescimento fetal. Aumento no nível materno de aminoácidos leva ao aumento nos níveis fetais¹³. Em fetos com crescimento restrito, distúrbios similares nas trocas bioquímicas dos aminoácidos semelhantes aos que ocorrem em estados de desnutrição pós-natal tem sido observadas^{11,12}.

A exposição do feto à hiperglicemia materna leva à hiperinsulinemia fetal, podendo causar aumento de células adiposas com posterior obesidade e resistência insulínica infantil¹⁴. O resultado pode ser o aparecimento do diabetes na vida adulta.

O excessivo crescimento fetal visto no diabetes é mediado pela hiperinsulinemia fetal provocada pelo excesso de glicose ou nutrientes que atravessam ou são secretados pela placenta^{15,16} e potencialmente modificado por fatores genéticos. A hiperinsulinemia fetal em filhos de mães diabéticas pode influenciar ou predizer o desenvolvimento de obesidade infantil na faixa de sete a oito anos¹⁷ bem como a obesidade no adulto¹⁸. Em gestações complicadas pelo diabetes, a hiperglicemia materna é acompanhada por uma constelação de morbidades, denominada fetopatia diabética¹⁹.

Entre as morbidades, a macrossomia, comumente encontrada em fetos de mães diabéticas, altera o crescimento normal da maior parte dos órgãos fetais, à exceção do cérebro³. A transferência excessiva de glicose ao feto estimula a secreção de insulina, que é um potente fator de crescimento fetal. As concentrações insulínicas no líquido amniótico e cordão umbilical, aumentadas na gestante diabética, são de origem inteiramente fetal, pois a placenta não permite a passagem

da insulina³. Acredita-se que a associação entre hiperglicemia e a hiperinsulinemia aumentem a glicogênese, proteinogênese, bem como a lipogênese^{1,20,3}.

A organomegalia fetal afeta também o fígado, coração e glândulas adrenais²¹. O crescimento destes recém nascidos tende a ser assimétrico com a relação tórax/cabeça e ombro/cabeça, maior que os recém nascidos de mães com tolerância à glicose normal²².

O crescimento acelerado em fetos de mães diabéticas começa no segundo trimestre, entre a décima oitava semana²³ e vigésima quarta semana²⁴. O crescimento anormal fetal torna-se aparente após a 26^a-28^a semanas de gestação quando fica mais evidente na circunferência abdominal e gordura subcutânea.

No que se refere ao sistema urinário, estudos *in vitro* mostraram que alta concentração de glicose pode induzir trocas morfológicas no desenvolvimento renal fetal, sugerindo que o ambiente hiperglicêmico pode influenciar a formação dos néfrons²⁵, Lucas et al (1991) demonstraram que a restrição de alimentos intra uterino é uma importante causa de alteração nos parâmetros da função renal, com diminuição absoluta do número de néfrons e hipertrofia nos glomérulos restantes em ratos de três meses de idade²⁶. Os estudos de Amanda et al (2007) mostraram que o diabetes materno não afeta o numero de néfrons e os parâmetros imunohistoquímicos, porém hipertrofia glomerular foi observada em ratos de dois meses²⁷. Em contraste com o desenvolvimento do pâncreas, a nefrogênese ocorre somente durante a vida fetal e se interrompe após o nascimento em humanos²⁸. Em modelo animal, a exposição à hiperglicemia in útero, esteve associada com a redução do número de néfrons na descendência²⁵ e alteração da expressão da IGF e seus receptores no rim fetal²⁹.

O pronefro e o mesonefro são os dois sistemas urinários do embrião humano. O pronefro regride em torno de seis semanas enquanto os mesonefros dão origem ao broto ureteral, precedendo e induzindo o desenvolvimento dos metanefros entre a oitava e a décima semanas de gestação. Os metanefros dão origem aos rins permanentes (néfrons), enquanto o broto ureteral é responsável pela formação do sistema coletor renal (pélvis, cálices)³⁰.

Os rins do embrião são formados em uma sequência craniocaudal com desenvolvimento do pronefro, mesonefro e posteriormente os metanefros. Os pronefros e os mesonefros regridem na vida intrauterina^{31,32}. Certas porções do mesonefro permanecem no sistema urogenital como parte do trato reprodutivo³².

O néfron consiste de glomérulos, túbulos proximais, alça de Henle, túbulo distal e parece derivar do mesoderma metanéfrico, enquanto o sistema coletor, que consiste de ductos coletores, cálices, pelves e ureter, é formado do broto ureteral³².

A divisão do broto ureteral resulta no eventual padrão pelvecálicial e seus correspondentes lóbulos renais. As primeiras divisões do broto ureteral dão origem à pelve renal, cálices maiores e menores e túbulos coletores. Posteriormente, as primeiras gerações de ductos coletores são formadas. Em torno da sexta semana o broto ureteral terá se dividido no mínimo quatro vezes produzindo 16 ramos. Estes ramos coalescem para formar de dois a quatro cálices maiores prolongando-se da pelve renal. Na sétima semana, quatro novas gerações de ramos também se fundem formando os cálices menores. Em torno de 32 semanas, aproximadamente onze novas bifurcações darão origem de um a três milhões de ramos que se tornarão os túbulos coletores. No ser humano embora a maturação renal continue na vida pós-natal, a nefrogênese se completa antes do nascimento³².

A produção de urina inicia-se em torno da nona semana de vida do embrião. Durante o segundo e terceiro trimestres a bexiga fetal irá encher e esvaziar a cada 25 a 30 minutos. A bexiga fetal pode ser sempre identificada pelo exame de ultrassom e está situada entre as duas artérias umbilicais, dentro da pelve fetal. Ao final da gestação o ciclo de enchimento e esvaziamento vesical diminui, especialmente em fetos femininos, provavelmente devido a influência hormonal na bexiga fetal^{33,34}.

As gestações complicadas pelos distúrbios hiperglicêmicos são caracterizadas por uma alta incidência de macrosomia e fetos grandes para a idade gestacional, aumentando a morbidade e mortalidade perinatal³⁵ além de vários outros resultados perinatais adversos³⁶. A pesquisa experimental mostra que os níveis de glicemia materna estão relacionados aos níveis de glicemia fetais³⁷. Na gestante diabética, a insulinemia fetal é resultante tanto da hiperglicemia materna quanto da hiperglicemia fetal, induzindo a alterações vasculares placentárias como crescimento acelerado e aumento da angiogênese³⁸ além de alterações morfométricas relacionando-se com modificações nas trocas materno-fetais³⁹. A insulina também age no crescimento fetal e na glomerulogênese⁴⁰. Persson & Hanson (1998) relataram que a insulinemia está relacionada à organomegalia fetal, particularmente ao fígado, ao coração e às glândulas adrenais⁴¹.

A hiperglicemia altera o crescimento normal da maior parte dos órgãos fetais, à exceção do cérebro⁴². A transferência excessiva de glicose ao feto estimula a secreção de insulina, que é um potente fator de crescimento fetal. As altas concentrações insulínicas no líquido amniótico e no cordão umbilical são de origem inteiramente fetal, pois a placenta não permite a passagem da insulina⁴². Acredita-se que a associação entre hiperglicemia e a hiperinsulinemia aumentem a glicogenese, proteinogenese e a lipogenese^{42,43,44}.

A literatura é escassa sobre relatos da influência da hiperglicemia materna sobre o volume renal fetal e, partindo do princípio da embriopatia diabética, onde altas taxas de glicose podem induzir a dismorfogêneses no aparelho gênito-urinário⁴⁵, optamos por avaliar se os rins fetais seriam influenciados pelas altas taxas de glicemia materna.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma curva de volume renal fetal nas gestantes hiperglicêmicas e compará-las entre as gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas, a fim de verificar se a hiperglicemia materna afeta o volume do rim fetal.

MÉTODO

Estudo longitudinal, prospectivo, envolvendo 92 gestantes hiperglicêmicas do ambulatório de pré-natal do Hospital Geral de Nova Iguaçu, recrutadas em seqüência, e 339 gestantes de baixo risco provenientes do mesmo ambulatório. Um primeiro exame de ultrassom foi realizado entre a 11^a e 14^a semanas para a definição da idade gestacional. Exames seriados a cada duas semanas foram realizados entre a 22^a e 38^a semanas, bem como a medida dos rins fetais nos diâmetros longitudinal, ântero-posterior e transverso.. O comprimento renal foi medido do pólo superior ao pólo inferior. A medida do diâmetro ântero-posterior foi obtida no corte longitudinal do rim (Figura 1).

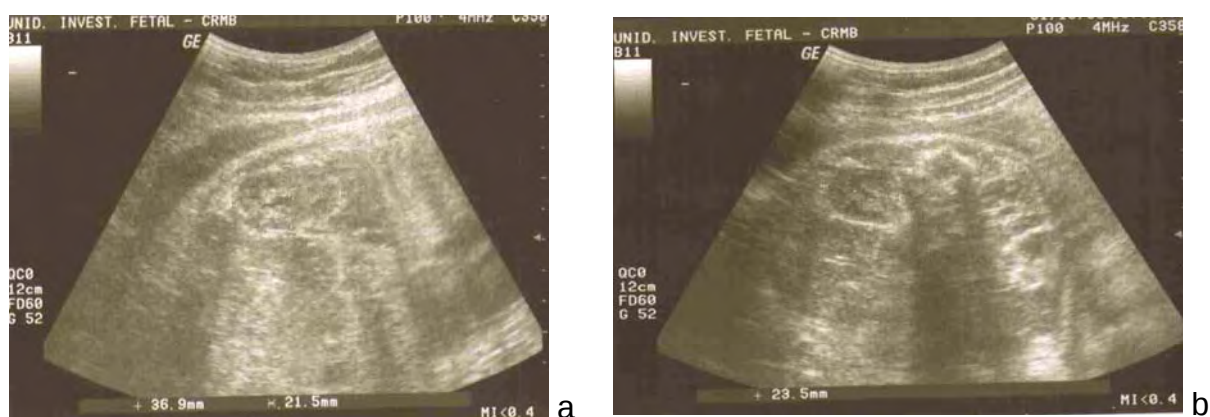


Figura 1 – Cortes longitudinal^a e transverso^b do rim fetal

O corte transverso foi obtido na altura da pelve renal ou na posição onde a secção renal foi a maior observada ao ultrassom. Os movimentos respiratórios do feto, quando presentes, foram úteis para definir a clivagem entre os rins e o parênquima adjacente. O cálculo do volume renal foi feito utilizando-se a equação da elipse: $\text{volume} = \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{altura} \times 0,5233^{46}$.

Os fetos em posição dorsal posterior foram os mais difíceis de serem avaliados. As gestantes foram esclarecidas sobre os objetivos da pesquisa, responderam a um questionário com dados de anamnese e assinaram o consentimento livre e esclarecido (Anexos 1 e 2). Todos os exames foram realizados por um único observador, especializado no exame de ultrassonografia, sendo

utilizado um aparelho de ultrassom General Electric Logic 400 com sonda de alta resolução convexa.

Foram excluídas deste estudo todas as gestantes alcoólatras, hipertensas, tabagistas e aquelas portadoras de infecções sistêmicas, de colagenoses ou de cardiopatias. As medidas renais dos fetos que apresentaram anomalias renais também foram excluídas e registradas, e as mães encaminhadas ao Instituto Fernandes Figueira, especializado em medicina fetal.

RESULTADOS

Para avaliar as curvas dos volumes renais fetais obtidas para a amostra estudada foi ajustado um modelo de regressão linear simples, tendo como variável preditora a idade gestacional e como variável resposta o volume renal fetal que resultou em equações de retas com altas correlações e estatisticamente significativas, demonstrando bom poder preditivo na relação semana gestacional-volume renal fetal, tanto no grupo de mães normoglicêmicas quanto nas mães hiperglicêmicas (Tabela 1 e gráfico 1).

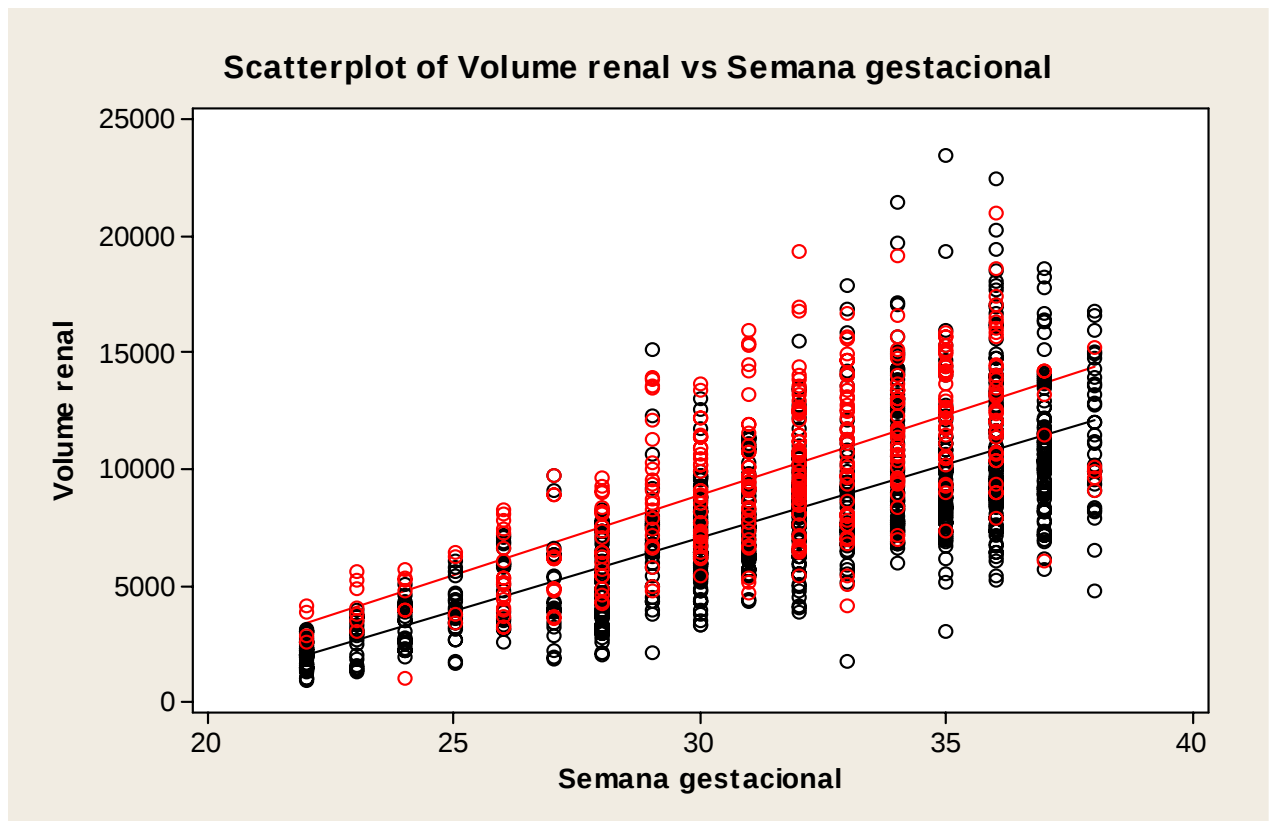
A comparação entre as medianas de volumes renais direitos dos fetos de gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas mostrou diferença estatisticamente significativa nas semanas 22 ($p=0,034$) e 35 ($p=0,040$). Nas semanas de 23 a 34 e de 36 a 38 não houve diferença estatística dos volumes renais direito dos fetos de gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas (Gráficos 2 e 3, Tabela 2).

A comparação entre as medianas de volumes renais esquerdos dos fetos de gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas mostrou diferença estatisticamente significativa nas semanas 22 ($p=0,026$), 23 ($p=0,043$), 31 ($p=0,009$) (Gráficos 2 e 3, Tabela 2).

O Gráfico 4 e a Tabela 3 mostram as medianas dos volumes renais dos fetos de gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas expressos em medianas, 1º. e 3º. quartis, por semana gestacional. A comparação entre o *pool* de volumes renais fetais de gestantes normoglicêmicas e de gestantes hiperglicêmicas revelou diferença estatística significativa em quase todas as idades gestacionais, com exceção das semanas 25, 26, 27, 37 e 38.

O Gráfico 5 mostra a curva de percentis 50 e 75 dos volumes renais do grupo de gestantes normoglicêmicas e o percentil 50 dos volumes renais do grupo de gestantes hiperglicêmicas. Nota-se que o percentil 50 da curva de volumes renais do grupo de gestantes hiperglicêmicas é maior que o percentil 75 da curva de volumes renais do grupo de gestantes normoglicêmicas.

As anomalias renais encontradas entre os fetos das gestantes hiperglicêmicas foram um caso agenesia renal bilateral, um caso de hipoplasia renal unilateral e dois casos de hidronefrose moderada.



○ Normoglicêmicas ○ Hiperglicêmicas

Gráfico 1 – Distribuição das gestantes divididas pelos grupos de estudo no que se refere à relação entre os volumes renais fetais e as semanas gestacionais.

Tabela 1 – Regressões lineares simples dos grupos de gestantes, associando as semanas gestacionais e o volume renal fetal.

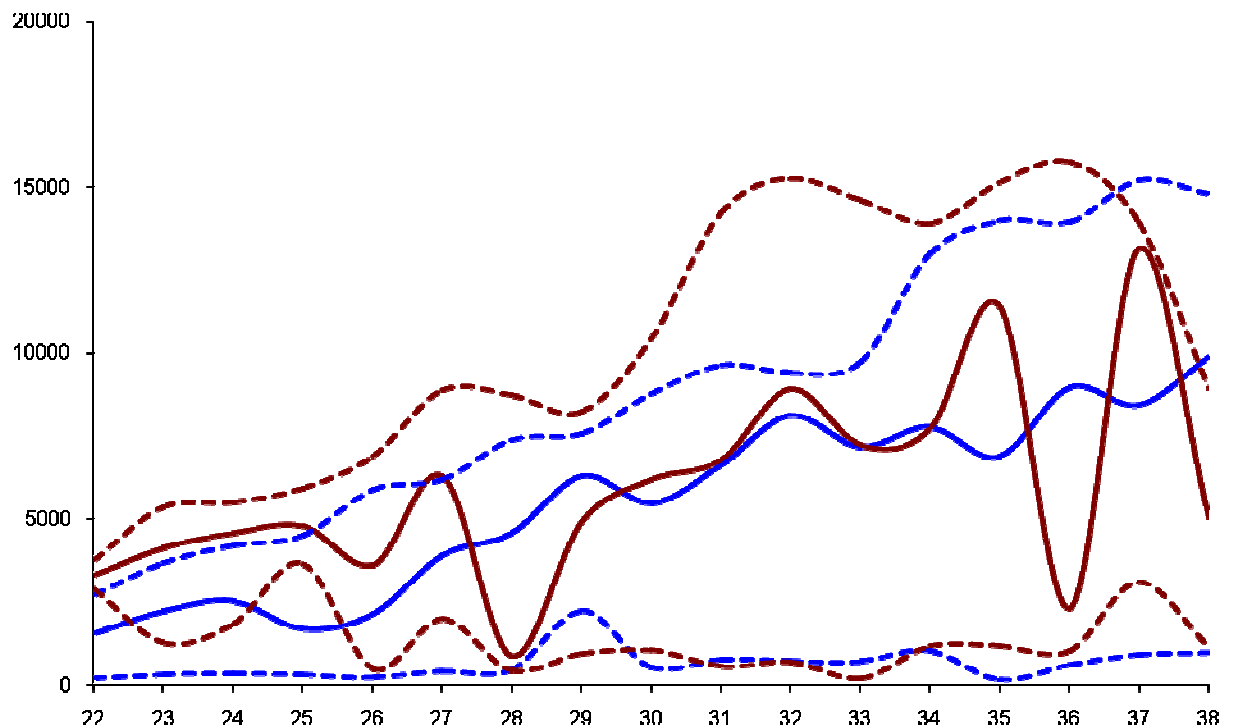
	Normoglicêmicas	Hiperglicêmicas
Equação	IG = 22,6 + 0,00113 VOL	IG = 24,3 + 0,000727 VOL
r ² ajustado	69,6%	56,4%
Estatística F - ANOVA (p-valor)	1720,53 (<0,0001)	443,57 (<0,0001)

Tabela 2 – Volumes renais^(a) dos fetos expressos em medianas, 1º e 3º quartis, 10º. e 90º. percentis, entre a 22ª e 38ª semanas gestacionais, segundo a lateralidade.

Semana gestacional	Lado	Normoglicêmicas						Hiperglicêmicas						valor-p (1)
		n	10o.	25o.	50o.	75o.	90°.	n	10o.	25o.	50o.	75o.	90o.	
22	D	24	219,8	251,7	1552,8	2281,0	2714,0	2	2893,6	3056,8	3328,8	3600,7	3763,9	0,034
	E	25	150,7	227,2	979,3	1933,6	2241,5	2	297,8	672,5	3308,5	1921,6	2296,3	0,026
	valor-p (2)			0,067							0,655			
23	D	10	331,2	637,1	2231,9	3530,4	3674,3	4	1291,4	2659,7	4151,5	5061,3	5381,7	0,157
	E	10	1236,3	1945,2	2726,4	3347,7	3697,8	3	637,1	1522,4	4006,8	4108,5	4774,8	0,043
	valor-p (2)			0,799							0,285			
24	D	12	348,3	1516,5	2544,6	3951,7	4208,9	4	1866,5	3181,7	4601,8	5374,4	5524,3	0,146
	E	10	415,0	2232,4	2856,2	3828,9	4087,5	3	4059,6	4326,9	4772,5	4972,7	5092,8	0,063
	valor-p (2)			0,241							0,109			
25	D	11	314,2	457,9	1688,3	3999,9	4517,9	2	3664,0	4091,6	4804,2	5516,9	5944,4	0,167
	E	11	415,6	1540,7	3341,5	4210,1	5363,7	2	3999,6	4402,0	5072,8	5743,5	6145,9	0,167
	valor-p (2)			0,203							0,180			
26	D	10	238,4	410,4	2136,5	5848,3	5905,7	9	490,7	618,9	3627,6	4982,7	6905,9	0,624
	E	10	351,3	671,9	3718,7	4713,1	5860,4	9	743,2	881,4	3989,8	4571,7	5698,3	0,624
	valor-p (2)			0,401							0,484			
27	D	11	424,6	806,7	3922,9	4678,1	6186,4	6	2006,4	4180,2	6294,2	8258,4	8875,3	0,108
	E	11	453,7	1419,0	3228,4	4795,3	6312,7	6	425,0	534,7	2700,8	5839,1	7935,6	1,000
	valor-p (2)			0,594							0,753			
28	D	28	476,9	3502,1	4576,8	5654,2	7390,5	12	448,4	699,6	895,9	6273,7	8734,8	0,497
	E	27	289,0	498,6	3966,2	6297,6	7226,4	11	817,5	4376,2	5355,2	7416,2	8328,4	0,074
	valor-p (2)			0,058							0,386			
29	D	14	2242,2	4207,2	6311,0	6686,6	7591,6	11	947,4	1180,6	4929,4	6999,7	8256,4	0,352
	E	15	531,9	729,3	4461,6	7430,1	8581,2	11	714,6	852,8	4742,4	11398,8	13548,5	0,392
	valor-p (2)			0,470							0,477			

30	D	40	555,6	920,4	5486,8	7028,2	8797,2	17	1049,2	1218,0	6196,3	7721,4	10432,3	0,174
	E	39	625,7	1091,5	6223,6	7694,6	8858,7	17	747,1	956,8	1854,2	8837,5	11753,8	0,894
	valor-p (2)		0,315								0,653			
31	D	29	773,0	3707,2	6641,6	8334,6	9653,2	18	570,1	1445,0	6782,0	9190,6	14242,4	0,878
	E	29	723,7	921,9	5663,3	6660,6	9470,1	17	1392,6	5155,5	9144,0	11854,1	13988,1	0,009
	valor-p (2)		0,339								0,068			
32	D	40	731,6	6022,8	8128,5	8945,1	9419,6	26	705,2	1236,9	8918,5	13011,5	15283,6	0,358
	E	39	819,6	1133,2	4889,1	7877,5	9329,6	25	2676,2	5286,7	7166,7	12425,7	14098,5	0,128
	valor-p (2)		0,022								0,600			
33	D	26	718,0	1287,1	7185,0	8675,8	9769,0	22	202,8	1239,1	7234,0	12750,9	14634,3	0,535
	E	24	820,7	1442,8	7274,9	9146,2	11553,2	22	497,4	2083,6	8973,6	12341,3	14560,4	0,210
	valor-p (2)		0,886								0,520			
34	D	35	1033,7	6330,5	7777,4	10595,9	13009,1	18	1171,0	1531,0	7732,5	12463,4	13925,3	0,895
	E	33	1256,2	1559,9	8225,6	11398,8	14113,3	18	708,8	1719,5	9488,9	12114,5	13547,0	0,921
	valor-p (2)		0,477								0,983			
35	D	31	157,2	977,8	6897,2	9899,9	13998,0	19	1184,4	1418,0	11425,6	14663,2	15156,8	0,040
	E	33	732,3	1151,4	7641,7	9334,7	12179,2	18	1433,9	3380,2	12314,1	12616,8	14597,8	0,007
	valor-p (2)		0,845								0,879			
36	D	52	613,9	1275,5	8978,2	11864,7	13964,5	18	1033,9	1329,7	2319,2	12475,1	15782,5	0,867
	E	48	837,2	1585,5	7712,0	11454,5	15157,4	16	1273,6	1572,8	11819,2	14811,7	16363,2	0,242
	valor-p (2)		0,983								0,088			
37	D	36	919,5	1454,9	8443,7	11899,1	15235,3	3	3123,1	6890,1	13168,3	13659,9	13954,9	0,635
	E	36	500,1	1173,1	6247,4	10363,1	13881,4	2	11703,4	12117,6	12808,0	13498,4	13912,7	0,117
	valor-p (2)		0,342								0,655			
38	D	16	971,1	1179,2	9916,5	13454,2	14821,0	2	1134,9	2598,5	5037,9	7477,2	8940,8	0,325
	E	17	1225,5	6489,5	8294,5	12727,3	14538,2	3	2676,2	5286,7	9637,6	12425,7	14098,5	0,958
	valor-p (2)		0,778								0,655			

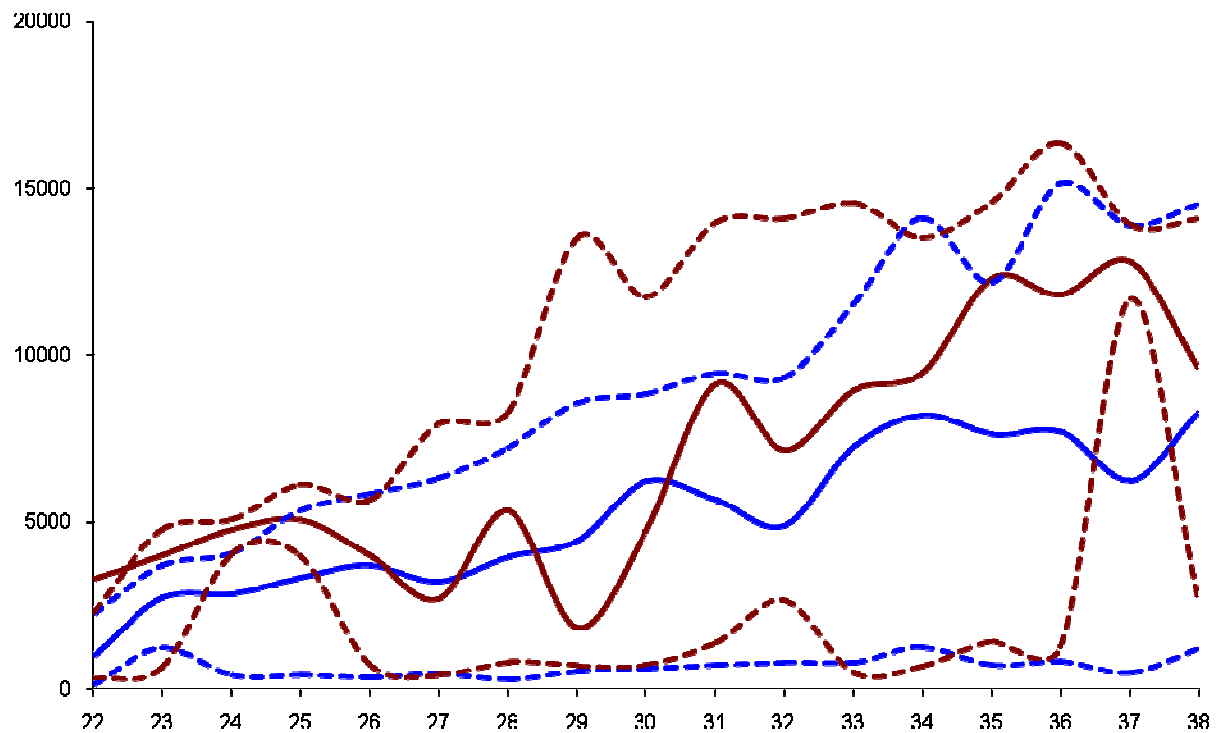
a) Estimativa de volume renal segundo método de cálculo do volume da Elipse⁴⁶; (1) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes; (2) Teste de Wilcoxon para amostras dependentes.



Grupo normoglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

Grupo hiperglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

Gráfico 2 – Evolução das medianas do crescimento do volume dos rins fetais direitos, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas.



Grupo normoglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

Grupo hiperglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

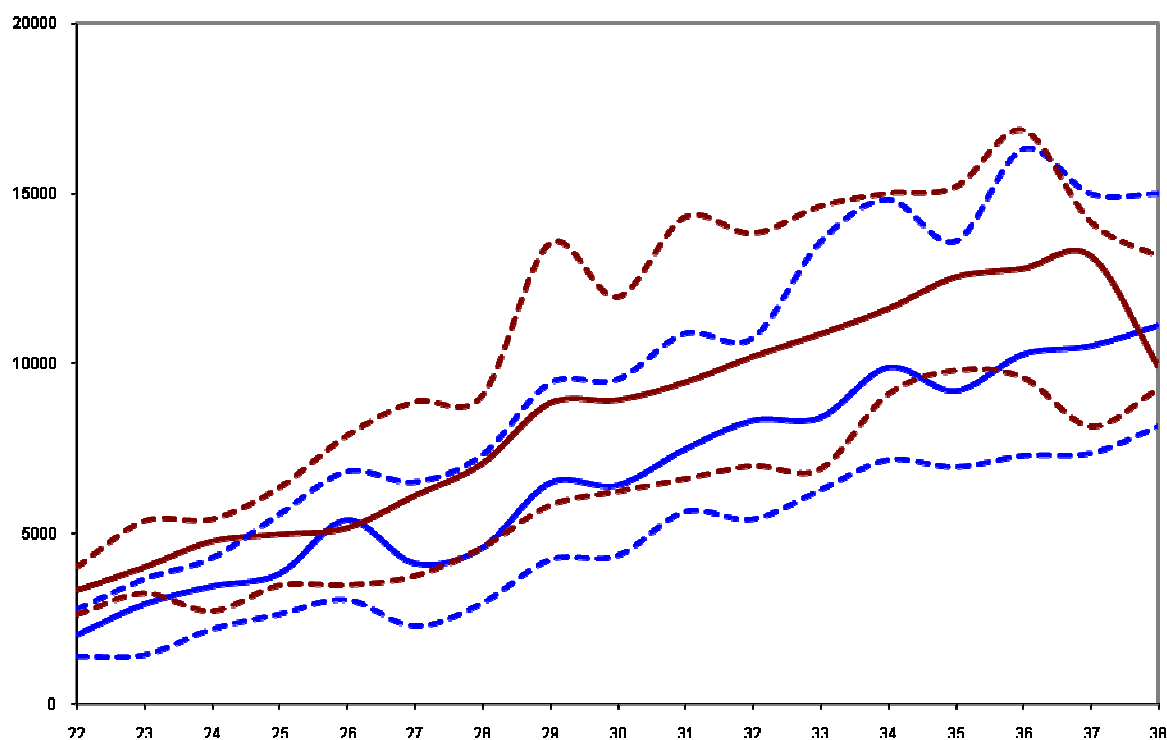
Gráfico 3 – Evolução das medianas do crescimento do volume dos rins fetais esquerdos, por semana gestacional em gestantes normoglicêmicas e Hiperglicêmicas

Tabela 3 – Volumes do pool de rins fetais^(a) expressos em medianas, 1.º e 3.º. quartis, percentis 10º. e 90º. por semana gestacional.

Semana gestacional	Normoglicêmicas						Hiperglicêmicas						valor-p
	n	10o.	25o.	50o.	75o.	90o.	n	10o.	25o.	50o.	75o.	90o.	
22	49	1389,1	1552,8	2015,7	2462,4	2781,0	4	2617,8	2605,8	3328,8	4021,4	4011,5	0,004
23	20	1429,9	1833,4	2926,9	3618,8	3678,4	7	3251,0	3419,8	4006,8	5219,0	5369,5	0,004
24	22	2192,7	2394,3	3452,6	4018,0	4298,0	7	2724,5	3881,0	4772,5	5291,1	5424,4	0,041
25	22	2632,7	3165,3	3821,6	4685,9	5584,0	4	3484,7	3467,1	4980,4	6368,0	6358,8	0,227
26	20	3062,2	3510,8	5402,9	6452,1	6839,8	18	3494,8	3977,7	5167,5	7269,4	7888,3	0,380
27	22	2281,3	3361,5	4128,9	6240,9	6530,9	12	3757,0	4747,9	6114,3	8258,2	8884,9	0,105
28	55	2960,7	3562,4	4583,8	6199,1	7328,8	23	4597,3	5360,4	7055,4	8107,5	9059,0	<0,001
29	29	4238,7	4909,9	6491,3	7652,1	9438,8	22	5843,6	6986,1	8836,2	11413,7	13538,0	0,002
30	79	4361,5	5520,8	6423,4	8122,9	9547,2	34	6257,3	7083,9	8929,4	10966,8	11958,8	<0,001
31	58	5659,4	6209,2	7486,3	9105,4	10903,7	35	6621,8	7926,1	9451,4	11507,1	14312,3	<0,001
32	79	5435,8	6479,5	8329,2	9381,1	10762,8	51	7008,6	8712,3	10205,3	12445,4	13831,2	<0,001
33	50	6301,2	7215,3	8412,7	10249,0	13587,0	44	6917,5	7967,5	10870,2	13302,9	14632,9	0,007
34	68	7186,9	7743,5	9890,8	12970,0	14842,1	36	9119,7	9682,6	11610,7	13362,2	15008,4	0,019
35	64	6977,0	7714,0	9200,2	11246,9	13609,5	37	9825,4	10824,4	12545,0	14275,4	15196,4	<0,001
36	98	7314,8	8676,4	10275,5	13253,6	16328,8	34	9615,8	11157,7	12797,2	15730,6	16868,5	0,001
37	72	7383,0	8997,0	10518,5	12525,3	15007,1	5	8177,9	8719,5	13168,3	14170,2	14173,9	0,282
38	33	8172,2	9427,1	11127,3	13767,2	15009,1	5	9276,3	9336,4	9916,5	12636,5	13151,9	0,589

^(a) Estimativa de volume renal segundo método de cálculo do volume da Elipse⁴⁶;

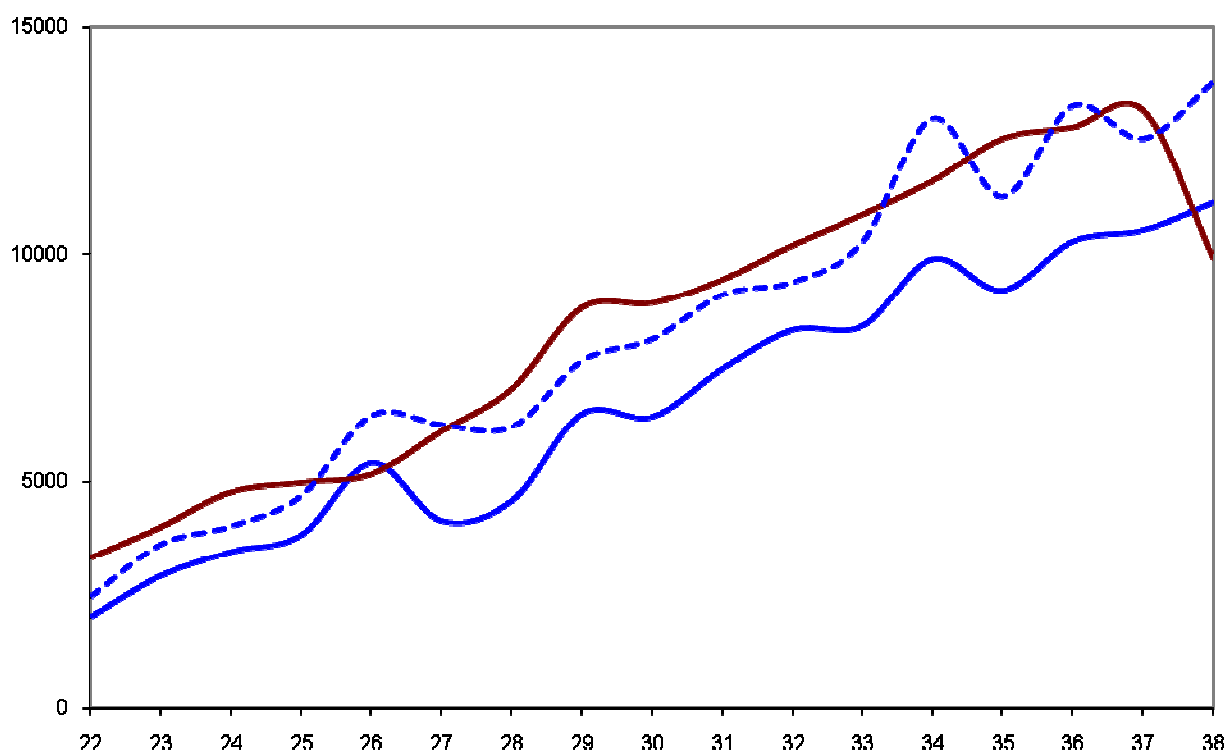
⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney para amostras independentes;



Grupo normoglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

Grupo hiperglicêmicas (tracejado superior - percentil 90º., inferior - percentil 10º.)

Gráfico 4 – Evolução das medianas do volume do *pool* de rins fetais, por semana gestacional, em gestantes normoglicêmicas e hiperglicêmicas.



Grupo normoglicêmicas (tracejado superior - percentil 75º.)

Grupo hiperglicêmicas (mediana – percentil 50º.)

Gráfico 5 – Comparação da mediana dos volumes renais dos fetos de mães hiperglicêmicas com o 75º. percentil da mediana dos volumes renais de fetos de mães normoglicêmicas.

DISCUSSÃO

A biometria seriada do rim fetal realizada entre a 22^a e 38^a semanas permitiu o cálculo do volume renal utilizando-se a equação da elipse⁴⁶. O conhecimento do volume renal normal mostra-se útil para o diagnóstico das anormalidades morfológicas ou funcionais do rim fetal⁴⁶.

O volume renal dos fetos de gestantes hiperglicêmicas se mostrou nitidamente maior que o volume renal dos fetos de gestantes normoglicêmicas. A mediana da curva de volume renal fetal das gestantes hiperglicêmicas mantém-se acima do percentil 75^o. da curva de volume renal fetal das gestantes normoglicêmicas, o que nos leva a pensar que o volume renal fetal é afetado de alguma maneira pela hiperglicemia materna, determinando a organomegalia fetal. Hill e col. (1988)⁴⁷ referiram que a insulina é o hormônio que está relacionado ao crescimento celular. A hiperglicemia materna induz à hiperglicemia com conseqüente hiperinsulinemia fetais, proporcionando um ambiente de estímulo à organomegalia fetal. Outros mecanismos estão relacionados ao crescimento celular como alguns membros da família dos fatores de crescimento do fibroblasto (FGF) e fatores de crescimento “insulin-like”⁴⁷. Esses mesmos autores relataram que os FGFs e fatores de crescimento “insulin-like” se correlacionam positivamente com as dimensões fetais no segundo e terceiro trimestres e que as concentrações séricas de FGFs estão elevadas em gestações complicadas pelo diabetes. A gestação na diabética está comumente associada a alterações nos receptores teciduais fetais dos fatores de crescimento dos fibroblastos levando a alterações da nefrogênese em fetos expostos a elevadas concentrações de glicose⁴⁹. Outros autores referiram que o diabetes não levaria à organomegalia, principalmente o cérebro e os rins.

Como os órgãos fetais de mães diabéticas em casos de macrosomia tendem a um crescimento maior que os órgãos dos fetos de gestantes normais, o cálculo da idade gestacional baseado na biometria fetal utilizando-se parâmetros como diâmetro bi-parietal (DBP), comprimento femural (CF) e circunferência abdominal (CA) pode ficar prejudicado e volume renal é medida auxiliar na definição da idade gestacional.

A lateralidade do órgão não interferiu na curva de volume renal quando as medidas foram avaliadas concomitantemente e a literatura é escassa nesse assunto.

Os resultados deste estudo refletem que os fetos de gestantes hiperglicêmicas apresentam aumento dos volumes renais, definido como organomegalia, e a hiperglicemia seguida de hiperinsulinemia fetais atuando como prováveis fatores etiológicos.

CONCLUSÕES

1. É possível estabelecer um padrão de crescimento renal para gestantes hiperglicêmicas de acordo com a idade gestacional bem como ser incorporada como modelo para datar idade gestacional após 22 semanas.
 2. A curva de volume renal fetal de gestantes hiperglicêmicas apresenta correlação positiva com a idade gestacional e torna-se um parâmetro a ser considerado para cálculo da idade gestacional.
 3. É a primeira curva brasileira de volume renal fetal em gestantes hiperglicêmicas.
 4. Pode ser parâmetro auxiliar no diagnóstico precoce e no acompanhamento de anormalidades renais fetais e identificação de anomalias renais nas gestantes hiperglicêmicas.
 5. O volume renal de fetos de gestantes hiperglicêmicas é maior que o referido volume de gestantes normoglicêmicas e está acima do percentil 75º. da curva de volume renal de gestantes normoglicêmicas.
 6. A análise do volume renal em gestantes hiperglicêmicas não revelou diferença significativa quanto à lateralidade quando os dois rins foram avaliados concomitantemente.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, et al: Fetal Growth Disorders. In Williams Obstetrics. Mcgraw-Hill Companies, Inc. 2005. 22th ed. 893-910.
 - 2) Holmes K, Snijder R, Campbell S, et al: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:10.
 - 3) Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:89.
 - 4) DeLeon DD, Cohen P, Katz LEL. Growth factor regulation of fetal growth. In Poln RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1880-1890.
 - 5) Shen SJ, Daimon M, Wang CY, et al. Isolation of an insulin-like growth factor II cDNA with a unique 5' untranslated region from human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:1947-1951.
 - 6) Spaventi R, Antica M, Pavelic K. Insulin and insulin-like growth factor I (IGF I) in early mouse embryogenesis. *Development* 1990; 108:491-495.
 - 7) Forhead AJ, Li J, Gilmor RS, et al. Thyroid hormone and mRNA of the GH receptor and IGFs in skeletal muscle of fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E80-E86.
 - 8) Crane J, LeFevre ML, Winborn RC et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact of the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:392-9.
 - 9) Kind KL, Owens JA, Robinson JS, et al. Effect of restriction of placental growth on expression of IGFs in fetal sheep: relationship to fetal growth, circulating IGFs and binding proteins. *J Endocrinol* 1995;146:23-34.
 - 10) Lin CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92:1044.
 - 11) Williams JW: Obstetrics: A Text-Book for Students and Practitioners-comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med* 1975; 4:163.
 - 12) Roth S, Abernathy MP, Lee WH, et al: Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: Effect of a maternal amino acid infusate. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:477.
-

-
- 13) Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, et al: Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol* 1989b; 161:1004.
- 14) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 359:1690-2002.
- 15) Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth: The quintessential expression of "fuel mediated teratogenesis". *Diabetes* 1991; 40 (Suppl2):99-105.
- 16) Weiss PAM, Hofmann HM, Winter RR, Lichtenegger W, Purstner P, Haas J. Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol* 1986;239:81-91.
- 17) Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho N, Winter RJ, Ogata E, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40 (Suppl2):121-125.
- 18) Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA. Excessive obesity in offspring Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-245.
- 19) Pedersen J. 2nd Ed. The Pregnant Diabetic and Her Newborn. Problems and Management. Copenhagen: Munksgaard; 1977. p. 1-280.
- 20) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 359:1690, 2002.
- 21) Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 21 (suppl 2): 79-84.
- 22) Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Meodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate fetal growth. *J Pediatr* 1993; 122: 445-58.
- 23) Wong SF, Chan FY, Oats JJ, McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:1681-4.
- 24) Greco P, Vimercati A, Scioscia M, Rossi AC, Giorgino F, Selvaggi L. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:437-41.
- 25) Amri K, Freund N, Vilar J, Merlet-Benichou C, Lelièvre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats. *Diabetes* 1999; 48:2240-2245.
- 26) Lucas SR, Zaladek Gil F, Costa Silva VL, Miraglia SM. Functional and morphometric evaluation of intrauterine undernutrition kidney development of the progeny. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24:967-970.
- 27) Magaton A, Gil FZ et al: Maternal diabetes mellitus – early consequences for the offspring. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:37-43.
-

-
- 28) Gomes RA, Norwood VF 1999 Recent advances in renal development, *Curr Opin Pediatr* 11:135-140.
- 29) Amri K, Freund N, Van Huyen JP, Merlet-Benichou C, Lelievre-Pegorier M 2001 Altered nefrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes* 50:1069-1075.
- 30) McGahan JP, Porto M: *Diagnostic Obstetrical Ultrasound*. J B Lippincot Company 1994; 364-365.
- 31) Moore KL, Persaud TVN: *The developing Human; Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, pp 305-318.
- 32) Park JM: Normal and Anomalous Development of the Urogenital System. In Walsh PC (ed): *Campbell's Urology*, 8th ed. 2002, Philadelphia, WB Saunders Company.
- 33) Rosati P, Guaniglia L: Transvaginal assessment of fetal urinary tract in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:95.
- 34) Chamberlain PF, Manning FD, Morrison I et al: Circadian reflux in bladder volume in the term human fetus. *Obstetric Gynecol* 64:657, 1984.
- 35) Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(2):108-12.
- 36) Nizard J, Ville Y. The fetus of a diabetic mother: sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Apr;14(2):101-5. Epub 2009 Jan 24.
- 37) Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Rodrigues MA. Diabetes and experimental pregnancy in rats: course of maternal blood glucose levels and its repercussions on the blood glucose levels and pancreas of newborn pups. *Braz J Med Biol Res*. 1995 Feb;28(2):219-25.
- 38) Hiden U, Lang I, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, Lang U, Desoye G. Insulin Action on the Human Placental Endothelium in Normal and Diabetic Pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Oct (Epub ahead of print).
- 39) Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV, Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Oct;78(1):65-71. Epub 2007 Mar 13.
- 40) Grob Marie-Luise, Amann K, Ritz E. Number and Renal Risk in Hypertension and Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S27–S29.
-

-
- 41) Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities gestacional diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 21 (suppl 2): 79-84.
- 42) Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:89.
- 43) Cunningham FG, Leveno KJ, et al: Fetal Growth Disorders. In Williams Obstetrics. Mcgraw-Hill Companies, Inc. 2005. 22th ed. 893-910.
- 44) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 359:1690, 2002.
- 45) Chugh SS, Wallner EI, Kanwar YS. javascript:AL_get(this, 'jour', 'Semin Nephrol. '); Renal development in high-glucose ambience and diabetic embryopathy. *Semin Nephrol* Nov 2003 23(6):583-92.
- 46) Chen-Hsiang Yu, Chiung-Hsin et al. Fetal renal volume in normal gestation: a threedimensional ultrasound study. *Ultrasound in Med & Biol.*, Vol. 26, No 8 pp. 1253-1256, 2000.
- 47) Growth factors and the regulation of fetal growthHill DJ, Petrik J, Arany E, *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B60-9.
- 48) Kanwar YS, Nayak B, Lin S, Akagi S, Xie P, Wada J, Chugh SS, Danesh FR. Hyperglycemia: its imminent effects on mammalian nephrogenesis *Pediatr Nephrol*. 2005 Jul;20(7):858-66. Epub 2005 May 5.
- 49) Amri K, Freund N, Van Huyen JP, Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes*. 2001 May;50(5):1069-75.
- 50) Konje JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:592-597.
- 51) Grannum P, Michael B, et al. Assessment of fetal kidney size in normal gestation by comparison of ratio of kidney circumference to abdominal circumference. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:249.
- 52) Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinot C, van Regemorter N. Measurement of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology* 1982; 144:159-162.
- 53) Cohen HL, Cooper J, et al. Normal Length of Fetal Kidney: Sonographic Study in 397 Obstetric Patients. *AJR*: September 1991;157.
-

Bibliografia Geral

BIBLIOGRAFIA GERAL

AMRI K, Freund N, Vilar J, Merlet-Benichou C, Lelièvre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on Kidney development in rats. *Diabetes* 1999; 48:2240-2245.

AMRI K, Freund N, Van Huyen JP, Merlet-Benichou C, Lelievre-Pegorier M 2001 Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes* 50:1069-1075.

ANDERSON HF, Johnson TRB, Flota JD, Barclay MLII. Prediction of gestational age from combined clinical observations. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:770-4.

BALLARD JL, Rosenn B, Khoury JC, Meodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate fetal growth. *J Pediatr* 1993; 122: 445-58.

BERTAGNOLI L, Lalatta F, Gallicchio R, et al. Quantitative characterization of the growth of the fetal kidney. *JCU* 1983;11:349-356.

BIARENT D. Fetal anomalies and the pediatrician. *Ann N. Y. Acad Sci.* 1998, 847:3-9.

CALDERON IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV, Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes, *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Oct;78(1):65-71. Epub 2007 Mar 13.

CHAMBERLAIN PF, Manning FD, Morrison I et al: Circadian reflux in bladder volume in the term human fetus. *Obstetric Gynecol* 1984: 64:657.

CHANG FM, Hsu KF, Ko HC, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: A comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol* 1997b; 23:381-389.

CHANG CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY: Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. *J Ultrasound Med Biol* 2000; 26(2):175-182.

CHEN-HSIANG Yu, Chiung-Hsin et al. Fetal renal volume in normal gestation: a three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound in Med & Biol* 2000; Vol. 26, No 8 pp. 1253-1256.

CRANE J, LeFevre ML, Winborn RC et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact of the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:392-9.

COHEN HL, Cooper J, Einsenberg P, mandel FS, Gross BR, Goldman MA, Barxel E, Rawlinson KF, Normal length of fetal kidneys: Sonography study of 397 obstetric patients. *AJR Am J Roetgenol* 1991; 157; 545-8.

COHEN HL, Cooper J, et al. Normal Length of Fetal Kidney: Sonographic Study in 397 Obstetric Patients. *AJR* September 1991; 157.

CUNNINGHAM FG, Leveno KJ, et al: Fetal Growth Disorders. In Williams Obstetrics. McGraw-Hill Companies, Inc. 2005. 22th ed. 893-910.

CUNNINGHAM FG, Gant NF, Leveno KJ, Gistrap LC, Hauth JC et al. Preterm Birth. In: Williams Obstetrics. McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. 21th ed., p. 689-27.

CUNNINGHAM FG, Leveno KJ, et al: Fetal Growth Disorders. In Williams Obstetrics. McGraw-Hill Companies, Inc. 2005. 22th ed. 893-910.

DEGANI S. Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Mar;56(3):159-67

DELEON DD, Cohen P, Katz LEL. Growth factor regulation of fetal growth. In Poln RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1880-1890.

DONALD I, Mac Vicar J, Brow TG: Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound, *Lancet* 7032:1188, 1958.

DRUMM JE. The predction of delivery date by ultrasonic measurement of fetal crump-rump length. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:1-5.

ECONOMIDES DL, Nicolaides KH, Gahl WA, et at: Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol* 161:1004, 1989b.

EVANS MI, Lampinen J. What is an anomaly ? *Ann N. Y. Acad Sci* 1998; 847:1.

FEIG DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 2002; 359:1690.

FORHEAD AJ, Li J, Gilmor RS, et al. Thyroid hormone and mRNA of the GH receptor and IGFs in skeletal muscle of fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E80-E86.

GOLDSTEIN I, Lockwood CJ, Hobbins JC. Ultrasound assessment of fetal intestinal development in the evaluation of gestational age. *Obstetric Gynecol* 1987; 70: 682-6.

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

GOMES RA, Norwood VF. Recent advances in renal development, *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:135-140.

GRANNUM P, Michael B, et al. Assessment of fetal kidney size in normal gestation by comparison of ratio of kidney circumference to abdominal circumference. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:249.

GRECO P, Vimercati A, Scioscia M, Rossi AC, Giorgino F, Selvaggi L. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:437-41.

GROB Marie-Luise, Amann K, Ritz E. Number and Renal Risk in Hypertension and Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S27–S29.

HADLOCK FP, Harrist Rb, Shah YP, King DE, park SK, Sharma RS. Estimating fetal age using multiple parameters: a prospective evaluation in a racially mixed population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 955-7.

HADLOCK FP, Kent WR, Loyd JR, Harrist RB, Deter RL, Park SK. An evaluation of two methods for measuring fetal head and body circumferences. *J Ultrasound Med* 1982; 1:359-60.

HELLMAN LM, Kobayashi M, Fillisti L, Lavenhar M, Cromb E. Growth and development of the human fetus prior to the 20th week of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103:789-800.

HIDEN U, Lang I, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, Lang U, Desoye G. Insulin Action on the Human Placental Endothelium in Normal and Diabetic Pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*. Oct 2009 (Epub ahead of print).

HOLMES K, Snijder R, Campbell S, et al: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:10.

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

JEANTY P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinot C, van Regemorter N. Measurement of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology* 1982; 144:159-162.

JEANTY P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinot C, van Regemorter N. Measurement of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology* 1982; 144:159-162.

KANWAR YS, Nayak B, Lin S, Akagi S, Xie P, Wada J, Chugh SS, Danesh FR. Hyperglycemia: its imminent effects on mammalian nephrogenesis *Pediatr Nephrol*. 2005 Jul;20(7):858-66. Epub 2005 May 5.

KIND KL, Owens JA, Robinson JS, et al. Effect of restriction of placental growth on expression of IGFs in fetal sheep: relationship to fetal growth, circulating IGFs and binding proteins. *J Endocrinol* 1995;146:23-34.

KONJE JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:592-597.

KONJE JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active rennin concentration at birth. *Clin Sci* 1996;91:169-75.

KONJE JC, Okaro CI, Bell SC, de Chazal R, Taylor DJ. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate and small for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:35-7.

LAWSON T, Foley W, Berland L, Clark K. Ultrasonic evaluation of fetal kidneys: analysis of normal size and frequency of visualization as related to stage of pregnancy. *Radiology* 1981;138:153-156.

LIN CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92:1044.

LUCAS SR, Zaladek Gil F, Costa Silva VL, Miraglia SM. Functional and morphometric evaluation of intrauterine undernutrition kidney development of the progeny. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24:967-970.

MAGATON A, Gil FZ et al: Maternal diabetes mellitus – early consequences for the offspring. *Pediatr Nephrol* 2007 22:37-43.

MCGAHAN JP, Porto M: Diagnostic Obstetrical Ultrasound. J B Lippincot Company 1994, 364-365.

MOORE KL, Persaud TVN: The developing Human; Clinically Oriented Embryology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, pp 305-318.

MCLEARY RD, Kuhus LR, Bozz MJ. Ultrasonography of fetal cerebellum. *Radiology* 1984; 151:106.

MERCER BM, Sklar S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:350-5.

METZGER BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth: The quintessential expression of "fuel mediated teratogenesis". *Diabetes* 1991; 40 (Suppl2):99-105.

NIZARD J, Ville Y. The fetus of a diabetic mother: sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;14(2):101-5. (Epub 2009 Jan 24).

PARK JM: Normal and Anomalous Development of the Urogenital System. In Walsh PC (ed): *Campbell's Urology*, 2002 8th ed. Philadelphia, WB Saunders Company.

PEDERSEN J. 2nd Ed. The Pregnant Diabetic and Her Newborn. Problems and Management. Copenhagen: Munksgaard; 1977. p. 1-280.

PERSSON B, Hanson U. Neonatal morbidities gestacional diabetes mellitus. Diabetes 1998; 21 (suppl 2): 79-84.

PETTITT DJ, Baird HR, Aleck KA. Excessive obesity in offspring Pima Indian women with diabetes during pregnancy. N Engl J Med 1983; 308: 242-245.

REECE EA, Gabrielli S, Degennaro N, Hobbins JC. Dating through pregnancy: a measure of growing up. Obstet Gynecol Survey 1989; 4: 544-55.

ROBINSON HP, Fleming FEE. A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. Br J Obstet Gynaecol 1969; 103: 789-800.

ROBINSON HP. Sonar measurements of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. BMJ 1973; 4: 28-31.

ROSATI P, Guaniglia L: Transvaginal assessment of fetal urinary tract in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1996, 7: 95.

ROTH S, Abernathy MP, Lee WH, et al: Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: Effect of a maternal amino acid infusate. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 477.

RUDGE MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. Gynecol Obstet Invest. 2000; 50(2): 108-12.

RUDGE MV, Calderon IM, Ramos MD, Rodrigues MA. Diabetes and experimental pregnancy in rats: course of maternal blood glucose levels and its repercussions on the blood glucose levels and pancreas of newborn pups. Braz J Med Biol Res. 1995 Feb; 28(2): 219-25.

SCOTT JE, Wright B, Wilson G, Pearson IA, Matthews JN, Rose PG. Measuring the fetal kidney with ultrasonography. Br J Urol. 1995 Dec; 76(6): 769-

SHEN SJ, Daimon M, Wang CY, et al. Isolation of an insulin-like growth factor II DNA with a unique 5' untranslated region from human placenta. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 1947-1951.

SILVERMAN BL, Rizzo T, Green OC, Cho N, Winter RJ, Ogata E, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2): 121-125.

SPAVENTI R, Antica M, Pavelic K. Insulin and insulin-like growth factor I (IGF I) in early mouse embryogenesis. Development 1990; 108: 491-495.

VERHAEGHE J, VanBree R, VanHerck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:89.

WEISS PAM, Hofmann HM, Winter RR, Lichtenegger W, Purstner P, Haas J. Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol* 1986; 239:81-91.

WILLIAMS JW: Obstetrics: A Text-Book for Students and Practitioners-comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med* 1975; 4:163.

WONG SF, Chan FY, Oats JJ, McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:1681-4.

YARKONI S, Schmidt W, Jeanty P, Reece EA, Hobbins JC. Clavicular measurement: a new biometric parameter for fetal evaluation. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 467.

Anexos

ANEXOS

Anexo 1

Medidas do rim fetal na diabética insulino dependente

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS ULTRA-SONOGRÁFICOS

Nome:

Endereço:

Data de nascimento: Idade:

Origem da Paciente: AMB INT

Data do exame: IGUM

Gesta ☐ Para ☐ Abortos ☐

Data do início do diabetes:

Data do início da insulina:

Tipo de insulina utilizada:

Dosagem utilizada:

Peso materno:

PA atual:

Posição fetal:

Placenta:

Líquido amniótico:

Medidas renais:

Longitudinal:

Transversal:

Antero-posterior

Altura da pelve renal (AP)

CA Percentil

Relação RC/CA:

Início do aparecimento do rim fetal:

Sexo fetal:

Peso fetal: Percentil:

Anexo 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação de Trabalho Científico

Este projeto de pesquisa tem por objetivo a medida do crescimento do rim fetal em gestantes diabéticas insulino-dependentes para saber se o diabetes causaria interferência no crescimento dos rins desses fetos. A pesquisa tem relevância, pois vai proporcionar a construção de uma curva do tamanho do rim fetal da diabética para correlação com a idade gestacional.

Sendo, você uma das possíveis participantes, peço autorização para realização da pesquisa. Caso concorde, solicito que assine o termo de consentimento a seguir. Informo que será preservado sigilo quanto a seus dados pessoais e sua identidade.

Declaro que o presente projeto de pesquisa foi explicado em detalhes quanto ao seu desenvolvimento.

Haroldo Millet Neves
Responsável pela pesquisa

Tendo sido satisfatoriamente informada sobre a pesquisa “Crescimento do rim fetal na gestante diabética” realizada pelo médico Haroldo Millet Neves, sob a orientação do Professor Adriano Dias e co-orientação do Professor Lino Sieiro Netto, eu, _____ concordo em participar da mesma.

Estou ciente de que posso retirar meu consentimento a qualquer momento durante a realização da pesquisa se julgar necessário, sem que haja qualquer prejuízo para mim.

Nova Iguaçu, _____ de _____ de 200____.

