

INDIRA RÉGIA E SILVA

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE VASOS MATERNOFETAIS POR MEIO DE ANÁLISE
ULTRASSONOGRÁFICA DOPPLERVELOCIMÉTRICA EM FETOS CANINOS SOB ESTRESSE,
DURANTE O TERÇO FINAL DE GESTAÇÃO

Teresina
PiauÍ – Brasil
2021

INDIRA RÉGIA E SILVA

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE VASOS MATERNOFETAIS POR MEIO DE ANÁLISE
ULTRASSONOGRÁFICA DOPPLERVELOCIMÉTRICA EM FETOS CANINOS SOB ESTRESSE,
DURANTE O TERÇO FINAL DE GESTAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional, do Centro de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Diagnóstico Avançado em Medicina Veterinária

Linha de pesquisa: Diagnóstico e Terapêutica em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Flávio Ribeiro Alves

Teresina

Piauí – Brasil

2021

FICHA CATALOGRÁFICA Universidade Federal do Piauí Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos
Castello Branco Divisão de Processos Técnicos

S586a Silva, Indira Régia e.

Avaliação hemodinâmica de vasos materno-fetais por meio de análise ultrassonográfica dopplervelocimétrica em fetos caninos sob estresse, durante o terço final de gestação / Indira Régia e Silva. – 2021.

61 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional, do Centro de Ciências Agrárias, Teresina, 2021.

“Orientador: Prof. Dr. Flávio Ribeiro Alves.”

1. Pequenos animais. 2. Circulação fetal. 3. Reprodução.
4. Obstetrícia. 5. Resistência vascular. I. Título.

CDD 636.089

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE VASOS MATERNOFETAIS POR MEIO DE ANÁLISE
ULTRASSONOGRÁFICA DOPPLERVELOCIMÉTRICA EM FETOS CANINOS SOB ESTRESSE,
DURANTE O TERÇO FINAL DE GESTAÇÃO

INDIRA RÉGIA E SILVA

Dissertação aprovada em: ___ / ___ / ____

Banca examinadora:



Prof. Dr. Flávio Ribeiro Alves
(Presidente) / DMV / CCA / UFPI



Prof. Dr. Amilton Paulo Raposo Costa
(Examinador Interno) / DMV / CCA / UFPI



Prof. Dr. Bruno Leandro Maranhão Diniz
(Examinador Interno) / DCCV / CCA / UFPI



Prof. Dr. Francisco das Chagas Araújo Sousa
(Examinador Externo) CCS / UESPI

Dedicatória

Dedico este trabalho a Deus, à minha mãe, mulher guerreira, à minha irmã, que torce por mim, ao meu pai, pelo incentivo aos estudos, ao meu esposo que acredita que sou capaz, ao meu filho que está em meu ventre me dando forças para continuar e à toda minha família, que sempre torceu e acreditou no meu sucesso.

Agradecimentos,

Agradeço inicialmente a Deus, pois ele nunca me abandonou. Obrigada pela força para continuar, pois não é fácil trabalhar, estudar, viver no campo empresarial e formar família, tudo isso de uma só vez. Sou muito grata por tudo que conquistei e que pretendo conquistar. O senhor sempre escreveu minha história com muito amor e acredito que tudo que acontece em minha vida tem um motivo e é fruto de sua obra.

Agradeço à Universidade Federal do Piauí (UFPI), pois foi por ela que tudo em minha vida mudou. Nela, as oportunidades que apareceram, todas as portas que se abriram e fecharam, foram por algum motivo em especial, fazendo com que tenha uma grande parcela de importância em meu crescimento. Entrei uma garota, sai com Residência Médica e depois de anos me acolheu novamente no Mestrado. Ao longo desses dois anos, aprendi muito, fiz novos amigos e consegui com que mais portas se abrissem, me fazendo enxergar novos horizontes.

Agradeço à equipe do Núcleo de Diagnóstico por Imagem Veterinário Especializado (NUDIVE) por toda paciência em me explicar tudo desde o primeiro dia que entrei. Ao meu orientador professor Flávio Ribeiro Alves, que pude conhecer melhor e ver o quanto é inteligente e tão bom professor, que ama ensinar e é muito bom no que faz. À Andrezza Braga que se tornou amiga. Ao Renan Paraguassu, que me ajuda sempre e admiro por ser um rapaz inteligente e esforçado. Ao Laécio Moura, Kelvin Ramon, Paulo Vitor Silva por fazerem os dias de rotina serem leves. O meu muito obrigada.

Agradeço à minha mãe, Jacira Gonçalves Lima, que me proporciona de uma forma especial toda a força para conseguir meus objetivos e abraça as minhas ideias e decisões. Para mim, ela é o exemplo de mulher. Ao meu pai, Augusto Régis, que me incentiva sempre a estudar, mostrando que esse é o caminho. À minha irmã, Ingrid Râmisa e Silva, grande parceira de vida, por estar presente me abrindo olhos para o futuro, eu a admiro muito. Ao meu esposo Fabrício Veloso que acredita que sou capaz de fazer as vezes até o impossível e está me apoiando com muito carinho nos momentos de fraqueza. Ao meu filho Nicolas, que ainda nem sabe o que está acontecendo nesse mundo, mas já luto para conseguir chegar além por causa dele. À minha família, tios, primos, que entendem minha ausência em reuniões familiares desde quando decidi seguir a área que atuo. Eles acreditam em mim, no meu potencial e me admiram. Agradeço à Cristiane Evangelista pelas ajudas em todos os apertos que passei no mestrado.

Agradeço aos meus sócios, que são família também, Nhirneyla Marques, Pollyana Ibiapina, José Bispo, por me ajudarem a não desistir e aceitar modificar a rotina deles por causa da minha. Ao longo de sete anos juntos eu aprendi e aprendo mais ainda todos os dias com eles.

Obrigada! Meu coração é Gratidão!

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Gestação em cadelas.....	18
2.2 Organogênese fetal	19
2.3 Circulação fetal.....	20
2.4 Ultrassonografia gestacional.....	21
2.5 Avaliação de fluxos já estudados.....	24
3. CAPÍTULO I.....	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
5. REFERÊNCIAS	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

X	Veze
±	Mais ou menos
®	Marca registrada
2D	Bidimensional
ACC	Artéria carótida comum
ACM	Artéria cerebral média
ANOVA	Análise de Variância
bpm	Batimentos por minuto
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCA	Centro de Ciências Agrárias
CEEA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
cm/s	Centímetro por segundo
CONCEA	Controle da Experimentação Animal
CU	Cordão umbilical
DBP	Diâmetro biparietal
DMV	Departamento de Morfofisiologia Veterinária
Dr.	Doutor
FC	Frequência cardíaca
FCF	Frequência cardíaca fetal
FRP	Frequência de repetição de pulso
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistividade
Kg	Quilograma
MHz	Megahertz
Modo B	Modo bidimensional
Modo M	Modo movimento
N°	Número
NUDIVE	Núcleo de Diagnóstico por Imagem Veterinário Especializado
PPGTAIR	Programa e Pós-graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional
Prof.	Professor

PW	Power Doppler
RCP	Razão cérebro placentária
UFPI	Universidade Federal do Piauí
VDF	Velocidade diastólica final
VPS	Velocidade de pico sistólico

LISTA DE FIGURAS

Página

CAPÍTULO I

- Figura 1 - Imagens ultrassonográficas obtidas de estruturas maternofetais caninas durante o terço final de gestação, sob estresse fetal. (A) Mensuração da maior seção transversal, entre os dois ossos parietais do crânio, a partir da diferenciação da cabeça e do corpo do feto canino, para obtenção do Diâmetro Biparietal (DBP) e estimativa da idade gestacional por meio da fórmula: $DBP \times 15 + 20$, obtida automaticamente pelo software do aparelho. (B) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria uterina. (C) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria umbilical e obtenção das velocidades de pico sistólico e diastólica final, para cálculo dos índices de resistividade e pulsatilidade. (D) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria cerebral média e obtenção das velocidades de pico sistólico e diastólica final, para cálculo dos índices de resistividade e pulsatilidade37

LISTA DE TABELAS

Página

CAPÍTULO I

Tabela 1 - Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para o cordão umbilical, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.....	39
Tabela 2. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para artéria cerebral média, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.....	39
Tabela 3. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para a artéria carótida comum, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.....	39
Tabela 4. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.....	40
Tabela 5. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da artéria carótida comum e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Página

CAPÍTULO I

Gráfico 1. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse fetal: Relação Artéria Cerebral Média / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.....	41
Gráfico 2. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse fetal: Relação Artéria Carótida Comum / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.....	41

RESUMO

Avaliação hemodinâmica de vasos materno-fetais por meio de análise ultrassonográfica dopplervelocimétrica em fetos caninos sob estresse, durante o terço final de gestação

A ultrassonografia gestacional pré-natal em cadelas é uma ferramenta diagnóstica para análise da viabilidade fetal. Por meio das técnicas de Doppler é possível a realização de uma avaliação obstétrica mais precisa, visto a capacidade de uma análise hemodinâmica e funcional em diversos vasos fetais. Os resultados desta Dissertação foram organizados em um capítulo, intitulado: “Estruturas Materno-fetais no Terço Final de Gestação em Cadelas com Fetos Sob Estresse”, redigido conforme as normas do periódico “*Acta Scientia Veterinariae*”. Objetivou-se avaliar o comportamento hemodinâmico, por meio de ultrassonografia Doppler, do cordão umbilical (CU), artéria cerebral média (ACM) e artéria carótida comum (ACC), para caracterizar a resistência destes vasos materno-fetais durante o terço final da gestação de cadelas com fetos em estresse, bem como correlacioná-los entre si e com o sofrimento fetal. Foram examinadas 30 cadelas saudáveis, sendo os vasos avaliados em dois tempos: (1°): 50-54 dias e (2°): 55-60 dias de gestação. As variáveis estudadas foram: velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e os índices de resistividade (IR) e de pulsatilidade (IP), bem como a relação sístole/diástole (S/D). A análise do IR e IP do CU demonstrou diminuição significativa dos valores médios do primeiro para o segundo tempo. Para as ACM e ACC, o IP, o IR e a relação S/D, demonstraram diferença estatística significativa entre os valores médios encontrados para os tempos estudados, no entanto, diminuindo do tempo 1 para o 2. A avaliação ultrassonográfica temporal por análise dopplervelocimétrica dos fluxos do CU, da ACM e da ACC permitiu a determinação de suas características e comportamento durante o tempo estudado, bem como a correlação entre os mesmos. Apesar de não ter sido acompanhado o desfecho da gestação, conclui-se que a utilização desta ferramenta mostrou-se segura para gestantes e fetos, bem como de obtenção relativamente fácil e rápida, podendo os resultados deste trabalho serem utilizados como base para pesquisas futuras. Ainda, por meio deste, é possível uma avaliação mais precisa de índices que indiquem sofrimento fetal.

Palavras-chave: Pequenos animais, circulação fetal, reprodução, obstetrícia, resistência vascular

ABSTRACT

Hemodynamic evaluation of maternal-fetal vessels by ultrasonographic Dopplervelocimetric analysis in canine fetuses under stress, during the final third of gestation

Prenatal gestational ultrasound in bitches is a diagnostic tool for analyzing fetal viability. Through Doppler techniques, it is possible to carry out a more accurate obstetric evaluation, given the capacity of a hemodynamic and functional analysis in several fetal vessels. The results of this Dissertation were organized in a chapter entitled: “Maternal-fetal Structures in the Final Third of Pregnancy in Bitches with Fetuses Under Stress”, written according to the norms of the journal “Acta Scientia Veterinariae”. The aim of this study was to evaluate the hemodynamic behavior by means of Doppler ultrasonography, of the umbilical cord (UC), middle cerebral artery (MCA) and common carotid artery (CCA), to characterize the resistance of these maternal-fetal vessels during the final third of pregnancy in bitches with fetuses in stress, as well as correlating them with each other and with fetal distress. Thirty healthy bitches were examined, and the vessels were evaluated in two stages: (1st): 50-54 days and (2nd): 55-60 days of gestation. The variables studied were: peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) and resistivity (RI) and pulsatility (PI) indices, as well as the systole/diastole ratio (S/D). The analysis of the RI and PI of the UC showed a significant decrease in the mean values from the first to the second time. For MCA and CCA, PI, RI and S/D ratio showed a statistically significant difference between the mean values found for the times studied, however, decreasing from time 1 to 2. Temporal ultrasound evaluation by dopplervelocimetric analysis of the UC, MCA and the CCA flows allowed the determination of their characteristics and behavior during the studied time, as well as the correlation among them. Although the pregnancy outcome was not monitored, it is concluded that the use of this tool proved to be safe for pregnant and fetuses, as well as being relatively easy and quick to obtain, and the results of this work can be used as a basis for future research. Also, through this, a more accurate assessment of indices that indicate fetal distress is possible.

Keywords: Small animals, fetal circulation, reproduction, obstetrics, vascular resistance

1. INTRODUÇÃO

O atendimento obstétrico a animais de companhia encontra-se entre os casos clínicos mais frequentes na clínica médica de pequenos animais. Estes podem indicar diagnósticos relacionados ao sistema reprodutor feminino, que variam entre gestação, neoplasias uterinas, processos inflamatórios e/ou infecciosos, entre outros. O exame clínico nesse momento torna-se de extrema importância, porém muitas vezes os sintomas são semelhantes para diferentes condições. Este detalhe torna essencial a complementação do diagnóstico por meio de exames complementares como a ultrassonografia, além do conhecimento de aspectos importantes relacionados à fisiopatologia das alterações do sistema reprodutor (LUZ; FREITAS; PEREIRA, 2005).

A gestação, dentre todos os diagnósticos, compreende o mecanismo fisiológico natural do organismo feminino frente ao desenvolvimento fetal. É natural que seus sintomas se confundam com outros diagnósticos que envolvam processos anormais. No entanto, o diagnóstico torna-se conclusivo uma vez que detecta a prenhez por meio da visualização dinâmica obtida pelo exame ultrassonográfico. Esta é considerada uma técnica diagnóstica segura e não invasiva que permite a observação da viabilidade embrionária, sendo mais precisa que o exame radiográfico, e sua realização com fins diagnósticos pode ser possível a partir de 20 dias de gestação em cães (LUZ; FREITAS; PEREIRA, 2005).

Esta modalidade de imagem como método diagnóstico revolucionou a prática obstétrica, possibilitando acesso a informações até então desconhecidas que facilitaram o desempenho clínico. A introdução e o aperfeiçoamento do efeito Doppler aos equipamentos propiciaram o estudo *in vivo* da circulação sanguínea (AZPURUA et al., 2009). Com o uso do efeito doppler, a ultrassonografia permite que informações anatômicas e funcionais, tais como velocidade e direção do fluxo sanguíneo, possam ser obtidas em tempo real (FLEISCHER; EMERSON, 1994). Ainda, por esse mecanismo, obtém-se a análise do perfil de velocidade de fluxo, refletindo as condições circulatórias nas direções anterógrada e retrógrada (KUMAR et al., 2006), além de permitir avaliar a resistência vascular periférica por variados índices, tais como: índice de resistividade, de pulsatilidade (BUHIMSCHI et al. 2007) e relação sístole/diástole (WU; COLFORD JR, 2000).

Durante o acompanhamento gestacional a ultrassonografia pré-natal em cadelas é uma ferramenta diagnóstica importante para análise da viabilidade fetal, desenvolvimento fetal, estimar da idade gestacional, sexagem fetal, identificação precoce de sofrimento, bem como identificação de alguns parâmetros, a exemplo das variações de frequência cardíaca nos dias finais da gestação que auxiliam na indicação de cesariana. Estudos vasculares de fetos humanos avaliando fluxos

sanguíneos durante a gestação relataram que algumas alterações podem ser danosas ao bem-estar fetal, assim orienta-se os profissionais a tomarem condutas obstétricas diferentes em cada caso (FRANZIN et al., 2001).

Os estudos iniciais de Doppler foram restritos à artéria umbilical, mas outros vasos fetais se tornaram um foco de interesse, incluindo a artéria cerebral média e o ducto venoso (ALFIREVIC; STAMPALIJA; MEDLEY, 2010). Usando conhecimentos de estruturas materno-fetais, vários pesquisadores começaram a relatar a possibilidade de avaliar alterações na circulação uteroplacentária associadas às patologias fetais. Constatou-se associação entre a redução do componente diastólico final da artéria umbilical e, portanto, aumento da resistência vascular, com retardo de crescimento intrauterino e aumento da mortalidade perinatal (TRUDINGER, 1985).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o comportamento hemodinâmico por meio de ultrassonografia Doppler do cordão umbilical (CU), artéria cerebral média (ACM) e artéria carótida comum (ACC), para caracterizar a resistência destes vasos materno-fetais durante o terço final da gestação de cadelas com fetos em estresse, bem como correlacioná-los entre si e com o sofrimento fetal.

A organização estrutural dessa dissertação se apresenta da seguinte forma: Introdução, Revisão de literatura, Capítulo I, Considerações Finais e Referências. O capítulo I, intitulado “Estudo Vascular em Estruturas Materno-fetais no Terço Final de Gestação em Cadelas com Fetos Sob Estresse” foi organizado conforme as normas do periódico “Acta Scientia Veterinariae” Qualis B1 em Medicina Veterinária e Fator de impacto 0,222.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Gestação em cadelas

O período gestacional caracteriza-se pelo momento em que ocorrem diversas modificações fisiológicas significativas no organismo da fêmea. A duração da gestação nas cadelas é de 63 dias em média, podendo variar de 58 a 66 dias ($63,9 \pm 0,2$ dias). A raça, a linhagem e a quantidade de fetos podem influenciar a duração da gestação (JERICÓ; KOGIKA, ANDRADE NETO, 2015).

Segundo Holst e Phemister (1973), Phemister et al. (1974) e Concannon, McCann e Temple (1989), as ovulações ocorrem em média 48 horas após o pico pré-ovulatório de hormônio luteinizante (LH). Inicia-se então, a fertilização na ampola do oviduto, sendo necessário um ovócito secundário que alcança este estágio aproximadamente 108 horas após a ovulação, quando acontece a segunda divisão meiótica. Os embriões permanecem no oviduto por 6 a 12 dias até alcançar o estágio de mórula tardia ou blastocisto inicial (64 células) para posteriormente migrarem para o útero (PHEMISTER et al., 1973; CONCANNON; TSUTSUI; SHILLE, 2001).

O intervalo necessário para o desenvolvimento completo de um oócito fertilizado em um filhote recém-nascido é de aproximadamente 61 dias (PHEMISTER et al., 1973). Phemister (1974) dividiu o desenvolvimento pré-natal do cão em três períodos, incluindo o período do óvulo (dias 2 a 17), embrião (dias 19 a 35) e feto (dias 35 ao nascimento). O período do óvulo segue a fertilização e é caracterizado por um blastocisto, que é livre na tuba uterina e migra para o útero. O período do embrião começa com a implantação do blastocisto e termina com a conclusão da organogênese. O período do feto é o tempo durante o qual as características aparecem e o crescimento rápido ocorre.

Para o desenvolvimento da gestação, há necessidade de altas concentrações de hormônios, a exemplo da progesterona (P4) (LUZ; FREITAS; PEREIRA, 2005), que é produzida pelos corpos lúteos (CLs) (CONCANNON et al., 1989). Na segunda metade da gestação, altas concentrações de prolactina são necessárias para a manutenção funcional dos CLs (LUZ; FREITAS; PEREIRA, 2005).

A maturação fetal provoca alterações que dão início ao processo do parto. O córtex da adrenal fetal, juntamente com o hipotálamo e a hipófise, desempenha importante papel de suporte. A maturação do córtex adrenal fetal torna-se sensível ao hormônio adrenocorticotrófico fetal (ACTH). O cortisol fetal induz enzimas placentárias (17-hidroxilase e C17-20 liase) que direcionam a síntese de esteroides, passando da progesterona para o estrógeno, resultando na secreção de prostaglandinas, como $PGF2\alpha$, fundamental para o início do parto (CASTRO, 2006). Seu efeito no miométrio é a liberação intracelular de íons cálcio, que se ligam à actina e à miosina, iniciando o processo contrátil. Juntamente com a prostaglandina E, apresenta efeitos importantes na cérvix, fazendo com que haja relaxamento e dilatação e permitindo a passagem do feto

(JOHNSON, 2008). A produção do hormônio relaxina pela placenta se inicia durante a primeira etapa da gestação e se mantém até o parto. Esse hormônio é responsável pelo relaxamento dos ligamentos e músculos associados ao redor do canal pélvico, o que permite que o feto expanda o canal em seu potencial máximo (LANDIM-ALVARENGA; PRESTES; SANTOS, 2006).

2.2 Organogênese fetal

A gastrulação, também chamada de formação da camada germinativa, é um estágio de desenvolvimento embrionário no qual a blástula é convertida em uma estrutura trilaminar que consiste em uma camada ectodérmica externa, mesodérmica média e uma camada endodérmica interna (MCGEADY et al., 2006).

A ectoderme se diferencia na epiderme da pele e no tecido neural (MCGEADY et al., 2006) que também dá origem às glândulas mamárias, hipotálamo, ambos os lobos hipofisários, vagina caudal, vestíbulo e pênis ou clitóris (SENGER, 1997). A endoderme forma o revestimento dos tratos gastrointestinal e respiratório e, a partir da camada mesodérmica média, formam-se os sistemas esqueléticos, musculares, urogenitais, circulatórios e de suporte como também gônadas masculinas e femininas, útero, colo do útero, vagina craniana, epidídimo e glândulas sexuais acessórias (SENGER, 1997).

Em estudo ultrassonográfico em cadelas, o primeiro embrião foi detectado no dia 22 (variação de 22–23) e o batimento cardíaco foi detectado no dia 23 (23–24) (KIM; SON, 2007). As vesículas podem ser visualizadas a partir do dia 19. A vesícula urinária é identificada entre 35 a 39 dias de gestação, assim como o estômago. Os rins e os olhos são visíveis entre 39 a 47 dias, e os intestinos entre 57 a 63 dias. Os pulmões tornam-se hiperecóticos em relação ao fígado entre 38 a 42 dias de gestação, e o fígado torna-se o órgão abdominal mais ecogênico da cavidade abdominal entre 39 a 47 dias de gestação (LOPATE, 2018).

Aos 23 dias de gestação, o embrião tem 10 mm de comprimento. Um broto proeminente no membro torácico, placóide óptico e placóide da lente, e os processos mandibulares e maxilares são distintos. Aos 25 dias, o embrião (14 mm) apresenta uma crista mamária, os elementos vertebrais são condrificantes e a lâmina dentária se forma. Aos 28 dias (17 mm), a primeira ossificação pode ser observada em quatro ossos: mandíbula, maxila, osso frontal e clavícula. Em 30 dias (19 mm), as pálpebras e a orelha externa estão se formando e os pelos sensoriais no focinho, queixo e sobrelhas se desenvolvem. Além disso, nesse momento, os intestinos se posicionam no espaço disponível no abdômen e são herniados para a haste umbilical. Também estão presentes

nesta fase cinco pares de mamilos, dígitos distintos do membro anterior e um órgão genital proeminente (PRETZER, 2008).

O embrião de 33 dias (27 mm) apresenta ossificação dos ossos nasais, incisivos, palatinos, zigomáticos e parietais. Há também ossificação das costelas 4 a 10 e do eixo médio de vários ossos longos (úmero, rádio, ulna, fêmur, tíbia e fúla). Os dentes caninos estão neste estágio inicial, há fusão das prateleiras palatais e os dígitos nas patas traseiras são distintos (PRETZER, 2008).

O período fetal canino vai dos 35 dias de gestação até o parto. Este período se dá após a organogênese embrionária ser completada; portanto, um feto de 35 dias pode ser reconhecido como canino. Os apêctos externos característicos dos estágios fetais são: desenvolvimento de pigmentação, crescimento de pelos e garras, fechamento e fusão das pálpebras, crescimento da orelha externa, alongamento do tronco e diferenciação sexual (PRETZER, 2008).

Aos 40 dias de gestação, os olhos já estão fechados e as pálpebras fundidas. A hérnia umbilical também é eliminada nesta fase e as garras são formadas nos dígitos. Aparecem marcas coloridas e os pelos do corpo começam a crescer aos 45 dias de gestação. Especificamente ao sistema reprodutivo, os inchaços escrotais são grandes nos machos e os lábios são proeminentes nos fetos femininos. Aos 55 dias de gestação, todos os dentes decíduos apresentam calcificação. Os últimos ossos a ossificar, aos 57 dias de gestação, incluem o basi-hióideo, a asa sacral de S1 e o tálus (PRETZER, 2008).

2.3 Circulação fetal

A circulação fetal é um evento totalmente transitório, não replicado em nenhum momento posterior da vida e funcionalmente distinto das circulações pediátrica e adulta. O entendimento da fisiologia da circulação fetal é essencial para a interpretação precisa das avaliações hemodinâmicas no útero (FINNEMORE; GROVES, 2015).

A característica central e exclusiva da circulação fetal é a ocorrência de trocas gasosas por meio da placenta ao invés dos pulmões. O sangue relativamente bem oxigenado retorna ao feto a partir da placenta por meio de uma única veia umbilical (DAWES; MOTT; WIDDICOMBE, 1954).

O sangue flui da veia umbilical para o recesso umbilical, onde se mistura com um pequeno volume de sangue da veia porta. Cerca de 50% desse sangue passa pelo ducto venoso para contornar o fígado e se une à veia cava caudal e às veias hepáticas esquerda e direita imediatamente antes de entrar no átrio direito (EDELSTONE; RUDOLPH; HEYMANN, 1978).

O sangue oxigenado do ducto venoso é desviado para o átrio esquerdo pela válvula de Eustáquio. É possível a passagem para o átrio esquerdo, uma vez que uma pressão mais alta no átrio direito abre os folhetos da válvula sobre o forame oval. Esse sangue oxigenado se une a um volume de retorno venoso pulmonar para fluir ao ventrículo esquerdo antes de ser ejetado para a aorta ascendente. Assim, o cérebro, coração e parte superior do corpo são preferencialmente supridos com sangue oxigenado (MURPHY, 2005).

O retorno venoso da veia cava caudal, veias hepáticas e veia cava cranial para o átrio direito flui para o ventrículo direito antes de ser ejetado na artéria pulmonar. Uma pequena proporção do débito ventricular direito atinge os pulmões para suprir as necessidades metabólicas básicas do tecido pulmonar. O restante da saída do ventrículo direito é desviado pelo ducto arterioso para a aorta descendente. Além de perfundir os órgãos abdominais e os membros inferiores do feto, esse sangue desoxigenado flui para a placenta de baixa resistência para coletar oxigênio e descartar dióxido de carbono e outros resíduos (SCHNEIDER; MOORE, 2006).

O desenvolvimento de uma circulação placentária adequada proporciona um leito vascular de baixa resistência para fluir a troca eficiente de gases e nutrientes entre o sangue materno e fetal. Esse processo é vital para o desenvolvimento do feto e para a formação de um feto funcional (FINNEMORE; GROVES, 2015).

2.4 Ultrassonografia gestacional

A ultrassonografia é considerada o método ideal para diagnóstico e acompanhamento das gestações em cadelas e gatas. A disponibilidade atual de equipamentos de alta definição de imagem traz a possibilidade de diagnósticos cada vez mais precisos e precoces (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

O exame ultrassonográfico tem como principal indicação o diagnóstico precoce, análise de possíveis intercorrências como a reabsorção embrionária, o acompanhamento do crescimento do embrião e desenvolvimento do feto, além das mortes fetais precoces. No terço final da gestação, o exame é indicado e muito interessante com o objetivo específico do acompanhamento dos fetos na análise das variações da frequência cardíaca fetal (FCF) juntamente com o índice de resistência (IR) da artéria umbilical, e na detecção precoce de possíveis sofrimentos fetais para constatar o momento mais próximo do parto iminente (GIL et al., 2014; GIANNICO et al., 2015).

Diversos métodos ultrassonográficos são descritos na literatura veterinária para o diagnóstico de gestação canina (CONCANNON et al., 1989; YAEGER et al., 1992). Dentre eles, a ultrassonografia Doppler fornece um sinal sonoro identificando batimentos cardíacos fetais, mas

não dá idéia do número fetal ou informações mais exatas sobre a viabilidade fetal (ALLEN; MEREDITH, 1981). Já o modo bidimensional (modo B), ou ultrassom em tempo real, permite avaliar o status da gestação, número e viabilidade fetal e investigar o útero.

As técnicas do Doppler médico são o Doppler espectral (onda contínua (CW) e onda pulsada (PW) e a imagem de fluxo colorido (Doppler colorido e Power Doppler). Todos são baseados no fato de que a frequência de um eco de uma partícula refletora em movimento será alterada por uma mudança de frequência característica determinada por sua velocidade em relação à fonte/detector. O Doppler CW detectará apenas o fluxo dentro de uma profundidade predefinida e não será guiado por uma imagem, enquanto o Doppler PW é realizado com orientação no modo B (Doppler duplex) (JENDERK; DELORME, 2015).

Tem-se como vantagens adicionais da ultrasonografia Doppler: é um método quantitativo que possibilita registrar e avaliar o fluxo sanguíneo, podendo ser combinado com outros métodos ultrassonográficos (JENDERK; DELORME, 2015).

O fluxo sanguíneo Doppler pode ser analisado de três maneiras: por formas de onda, por índices resistivos (IR) e por volume ou velocidade do fluxo. Os índices resistivos são baseados na razão do fluxo sistólico para alguma medida do fluxo diastólico, que indica a condição do fluxo (DICKEY, 1997).

Investigações sobre a dinâmica do fluxo sanguíneo materno e fetal usando a ultrasonografia Doppler foram realizadas em diferentes espécies, como aferições de velocidade do pico sistólico e diastólico, índice de resistência e pulsatilidade de vasos materno fetais a fim de avaliar características hemodinâmicas de vasos maternos fetais durante gestação, influenciando na tomada de decisões (BOLLWEIN et al., 2000; REYNOLDS et al., 2006).

A ultrasonografia obstétrica Doppler foi desenvolvido em humanos muito mais do que em qualquer outra espécie (BISHOP, 1968). Usando a ultrasonografia Doppler é possível realizar uma avaliação precisa dos padrões de fluxo sanguíneo materno e fetal dos vasos (FITZGERALD; DRUMM, 1977; MAULIK; NANDA; SAINI, 1984; EASTERLING et al., 1987) e câmaras cardíacas. Os vasos examinados rotineiramente são as artérias cerebrais médias uterinas, umbilicais e fetais.

No final da gestação canina, a frequência cardíaca fetal que aumenta até 20 dias pré-parto, pode reduzir sutilmente quando o feto está a termo (VERSTEGEN et al., 1993). Atualmente sabe-se que para ser considerado sofrimento fetal a frequência deve se manter abaixo de 200 bpm por mais de três minutos (GIL et al., 2014). O sofrimento fetal também é percebido por outras formas, analisando-se, por exemplo, os fluidos fetais e a unidade placentó fetal (MATTOON; NYLAND,

2015). Em um estudo humano, o sofrimento fetal foi avaliado pela investigação de centralização de fluxo sanguíneo através da dopplervelocimetria (permite a avaliação da circulação materna e fetal), onde os fetos que apresentaram a centralização tiveram alta mortalidade e morbidade, estando intimamente ligado com o sofrimento fetal (AZPURUA et al., 2009).

Usando estes conhecimentos, pesquisadores começaram a relatar a possibilidade de avaliar alterações na circulação uteroplacentária associadas às patologias fetais. Constatou-se associação entre a redução do componente diastólico final da artéria umbilical e, portanto, aumento da resistência vascular, com retardo de crescimento intrauterino e aumento da mortalidade perinatal (YANOWITZ et al., 2004).

Na medicina veterinária, a ultrassonografia com Doppler colorido e pulsado é amplamente utilizada para o diagnóstico de gestações anormais e / ou abortos iminentes em cães (NAUTRUP, 1998; GIANNICO, 2015). A ultrassonografia com Doppler tem sido usada para diagnosticar e monitorar a gestação canina desde 1970, quando os batimentos cardíacos fetais e o fluxo sanguíneo da placenta foram identificados pela primeira vez (HELPER, 1970). Além disso, vários estudos confirmaram que o aumento dos índices de resistência uterina, artérias renais umbilicais e fetais podem prever resultados obstétricos adversos antes da ultrassonografia modo B (LANG et al., 2003).

Na medicina humana, a ultrassonografia com Doppler tem sido aplicada desde 1977, e atualmente é um método padrão (BLANCO; ARIAS; GOBELLO, 2008). Nos anos 70 e 80, a ultrassonografia com Doppler de ondas contínuas foi utilizada. Hoje, a ultrassonografia Doppler de ondas pulsadas, às vezes combinada com fluxo de cores e imagem, é usada para descrever aspectos fisiológicos e patológicos vascularização materna e fetal durante a gravidez humana. Essas técnicas foram utilizadas para diagnosticar e tratar doenças fetais (ALFIREVIC; NEILSON, 1995; MOLENDIJK; MALBURG; KOPECKY, 1995).

A partir desta evolução tecnológica foi possível perceber uma maior aplicabilidade no estudo da circulação uteroplacentária e feto-placentária por meio do modo duplex Doppler e tríplex Doppler (BLANCO et al., 2011; GIANNICO, 2015).

Na fase inicial da gestação, a partir da terceira semana é possível, por meio da colocação do mapeamento tríplex Doppler sobre a placenta, detectar os pequenos vasos uteroplacentários e analisar o seu padrão espectral. Aproximadamente na quarta semana de gestação a artéria umbilical pode ser detectada pela primeira vez (BLANCO et al., 2011). O melhor ponto de avaliação hemodinâmica da circulação feto-placentária para essa análise no final da gestação se dá

pesquisando-se a artéria umbilical em um corte transversal na região da placenta zonária, inicialmente do Doppler colorido, seguindo-se da análise espectral (LOPATE, 2018).

Determinar preditores Doppler de desfechos obstétricos adversos em cadelas pode ser útil no diagnóstico e até na prevenção de muitos casos de gestação anormal antes que outros sinais ultrassonográficos apareçam (BLANCO; ARIAS; GOBELLO, 2008).

A maioria dos vasos fetais pode ser explorada por ultrassonografia. Até agora os principais parâmetros hemodinâmicos foram fornecidos pelo espectro Doppler das artérias umbilicais. A amplitude da frequência diastólica final em comparação com o máximo sistólico está diretamente relacionado às resistências placentárias (ARBEILLE, 1988).

2.5 Avaliação de fluxos já estudados

A análise pelo triplex Doppler das características da circulação e o fluxo sanguíneo das artérias materno-placentárias, feto-placentárias, como a (s) artéria (s) umbilical (is) são ferramentas utilizadas para análise do desenvolvimento fetal e para análise dos fetos nos dias-horas finais da gestação (GIL et al., 2015). A análise da circulação materno-fetal e fetal pelo Doppler foi descrita pela primeira vez em 1998 e artigos subsequentes foram desenvolvidos (BLANCO et al., 2011; GIANNICO et al., 2015).

A ultrassonografia Doppler é utilizada rotineiramente para diagnosticar e monitorar gestações de alto risco. Em particular, o aumento da resistência vascular fetal e uteroplacentária tem sido correlacionada com o retardamento do crescimento intrauterino (OWEN; OGSTON, 1997).

Os três parâmetros de mensurações avaliadas são o índice de resistividade (IR), que é obtido através da fórmula: $\text{velocidade do pico sistólico} - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade do pico sistólico}$; o índice de pulsatilidade (IP), que dado pela $\text{velocidade do pico sistólico} - \text{a velocidade diastólica final} / \text{média da velocidade}$ e, por fim, a relação A:B (relação sístole / diástole), que é a $\text{velocidade do pico sistólico} / \text{velocidade diastólica final}$ (GIANNICO et al., 2015).

Todos estes cálculos podem ser feitos pelo próprio equipamento, porém a adequada produção da imagem e o correto posicionamento dos marcadores eletrônicos do aparelho para obtenção dos valores devem ser realizados pelo operador (GIANNICO et al., 2015). Diferentemente da mulher, a fêmea canina pode ter um fator limitante para aquisição de amostras adequadas para interpretação, por exemplo, uma respiração taquipnéica, a qual dúvida dificulta a obtenção de amostras, bem como a quantidade e o posicionamento dos fetos.

Sabe-se que existe uma correlação entre a idade gestacional, o tamanho fetal e o bem-estar fetal com o fluxo da artéria uterina fetal (materno-placentária e feto-placentária) e artéria umbilical. Como os vasos se reposicionam nos cornos uterinos, observa-se que em alguns casos não é possível avaliar o mesmo vaso, e na mesma posição, especialmente nas cadelas com múltiplos fetos. Tal fato poderia ser um limitador, todavia alguns pesquisadores acreditam que o feto ou fetos anormais são identificados com base no seu desenvolvimento anormal, podendo ser acompanhados pelo Doppler (BRITO et al., 2010).

Desta maneira, a análise do desenvolvimento fetal (medidas e organogênese) deve ser realizada em exames seriados, em conjunto com a análise Doppler espectral das artérias uterinas e umbilicais, auxiliando na determinação do sofrimento fetal precoce e pré-maturo quando presente, e até mesmo impactando na tomada de decisões, culminando na indicação da cesariana (GIANNICO et al., 2015).

O fluxo sanguíneo materno e fetal durante a gestação canina foi descrito pela primeira vez em 1998, por Nautrup, em 6 cadelas da raça beagle, onde observou-se que o pico de velocidade sistólica e diastólica final das artérias uteroplacentárias e umbilicais, bem como a aorta fetal, aumentaram ao longo da gestação normal. Por outro lado, o índice de resistência (IR) e o índice de pulsatilidade (IP) diminuíram progressivamente nessas artérias (NAUTRUP, 1998).

Outras medidas, como da veia cava caudal fetal, foi descrita pela primeira vez por DiSalvo et al. (2006). Essa veia mostrou aumento do fluxo sanguíneo durante a gestação e, portanto, diminuição do IR e IP. A forma de onda da cava foi caracterizada por um pico diastólico seguido de um pequeno pico sistólico (DI SALVO et al., 2006).

Nas gestações complicadas por pré-eclâmpsia em mulheres, há hipóxia uteroplacentária (MA'AYEH et al., 2020) devido à placenta anormal no início da gestação (ROBERTS, 2014). Modelos animais demonstraram que a hipóxia uterina está associada a alterações no desenvolvimento renal fetal, redução no número de glomérulos renais, tônus vascular renal anormal e ativação do sistema renina-angiotensina (TANG et al., 2015; WALTON et al., 2017). Esses achados podem ajudar a explicar o conhecido aumento do risco de gravidez complicada com pré-eclâmpsia para hipertensão e acidente vascular cerebral na infância e no adulto mais tarde na vida (PAAUW et al., 2017).

No feto do terceiro trimestre, as artérias renais recebem apenas 2 a 4% do débito cardíaco, em comparação com os adultos que recebem 20 a 25% do débito cardíaco (HEISLER, 1993). Após o nascimento, há um rápido declínio na resistência da artéria renal, com um aumento

concomitante no fluxo sanguíneo renal (GREGORY; BRETT, 2011). Além disso, a taxa de filtração glomerular nos rins fetais começa a aumentar rapidamente a (HEISLER, 1993).

Vários estudos humanos utilizam os valores obtidos através da RCP (Razão cérebro placentária) para diagnosticar o aumento significativo no risco de morbidade perinatal e com o risco de morte fetal. A RCP vem emergindo como um importante preditor de resultados adversos da gravidez de mulheres, isso tem implicações para a avaliação de bem-estar em fetos diagnosticados como pequeno para a idade gestacional e aqueles apropriados para a idade gestacional no final da gestação. O RCP é calculado dividindo os índices Doppler de a artéria cerebral média (ACM) por a artéria umbilical (AU) (ARBEILLE, 1988).

O fenômeno de centralização fetal (*brain-sparing effect*) consiste na hipoxemia fetal estar associada à redistribuição hemodinâmica do fluxo sanguíneo, resultando em perfusão preferencial do sangue para órgãos nobres, tais como: cérebro, coração e glândulas adrenais, em detrimento da perfusão de pulmão, rins, baço e esqueleto, ou seja, há vasoconstrição periférica e vasodilatação cerebral. O diagnóstico da centralização pode ser realizado pela relação entre o IP da artéria umbilical e o IP da artéria cerebral média (IPAU/IPACM), que reflete melhor que o estudo de um único vaso e as modificações hemodinâmicas que ocorrem durante o fenômeno de "preservação cerebral" (FRANZIN et al., 2001).

Em medicina veterinária a avaliação do estresse fetal é muito utilizada para a tomada de decisões obstétricas. Esse estresse pode ser avaliado através da variação persistente da frequência cardíaca, sendo um excelente indicador de sofrimento fetal. Normalmente os valores são 2 a 3 vezes maiores do que a frequência cardíaca materna ou 220 a 240 bpm. Geralmente frequência cardíaca fetal maior que 190 é normal, e desacelerações, especialmente estando prolongadas (mais do que alguns minutos) ou sustentadas, indicam estresse fetal (LOPATE, 2018).

A frequência cardíaca fetal aumenta desde o início da gravidez até 20 dias antes do parto, quando lentamente diminui a termo. A frequência cardíaca materna (FCM) aumenta durante a gravidez, provavelmente devido à necessidade de fornecer mais sangue ao útero em crescimento (ALONGE et al., 2016).

Existem poucas informações sobre o uso da ultrassonografia Doppler no diagnóstico de doenças obstétricas na espécie canina. Portanto, os preditores de desfecho adverso na gestação ainda não foram identificados. O IR foi descrito e relação sistólica/diastólica (S/D) das artérias uterinas em um modelo experimental que induziu farmacologicamente a uma gestação anormal, ao qual foi administrado um protocolo farmacológico para interromper a gestação, e um grupo controle, que não recebeu nenhum medicamento. Concluíram que as o IR e o S/D das artérias

uterinas aumentaram progressivamente até o aborto. Os índices crescentes pareciam ser provocados pela privação de progesterona induzida farmacologicamente (BLANCO et al., 2009).

Alguns fluxos estudados na gestação canina permitem avaliar a idade e alterações fetais. No começo de gestação, a ausência do fluxo diastólico na aorta e artéria umbilical e a presença simultânea de índice de pulsatilidade máximo e valores de índice de resistência demonstram o elevado fluxo de sangue de resistência presente na placenta canina. Na segunda parte da gestação, o aparecimento do pico diastólico e o desenvolvimento progressivo da circulação feto/placentária são responsáveis pela queda do índice de resistência (DI SALVO et al., 2006).

Em medicina humana a intervenção antecipada de um parto, visto complicações de forma precoce diminui o impacto na sociedade, embora natimortos e complicações fetais relacionadas a problemas placentários sejam raros em gestações não complicadas. Os métodos atuais para a avaliação do bem-estar fetal e detecção de feto comprometido no atendimento pré-natal de rotina incluem: medição da altura do fundo da sínfise a partir da 24^a semana (NEILSON, 1998; NICE, 2008), gráficos de movimentos fetais (MANGESI; HOFMEYR, 2007) e cardiocografia pré-natal (PATTISON; MCCOWAN, 1999). Nenhum deles, entretanto, tem capacidade comprovada de causar impacto na mortalidade e morbidade perinatal.

Em fetos humanos a restrição de crescimento fetal pode ser resultante da insuficiência placentária crônica e está associada a um aumento significativo no risco de morbidade perinatal (SINGH et al., 2012). Tal condição na qual um feto é incapaz de atingir seu tamanho determinado geneticamente pode ser consequência da insuficiência placentária, porém foi descoberto que a maioria dos bebês que possuem o crescimento inadequado podem não ter restrição de crescimento patologicamente. Com isso a associação de índices Doppler fetais indicativos de insuficiência placentária e/ou hipoxemia fetal com os índices de doppler fetal cerebral médio (ACM) e artéria umbilical (AU) são usados rotineiramente para distinguir se esses fetos apresentam restrição placentária patológica. Indicando redistribuição do fluxo sanguíneo fetal cerebral e placentário, indicativa de hipoxemia fetal (MORALES-ROSELLÓ, 2014).

Em medicina veterinária, o exame de Doppler seria, portanto, um método de diagnóstico importante para avaliar gestações de alto risco em cadelas, como é rotineiramente utilizado em medicina humana para identificar as patologias maternas e fetais mais comuns do segundo e do terceiro trimestre de gestação (OWEN; OGSTON, 1997; HOFSTAETTER; DUBIEL; GUDMUNDSSON, 2001; DUBIEL; BRĘBOROWICZ; GUDMUNDSSON, 2003; VERGANI et al., 2003).

A ultrassonografia obstétrica com Doppler é promissora na reprodução canina, embora muito mais trabalhos devam ser realizados para alcançar um nível de utilidade comparável ao do desenvolvimento humano. Ao determinar preditores de fluxos vasculares com o uso do Doppler, desfechos obstétricos adversos em cadelas podem ser úteis no diagnóstico e até na prevenção de muitos casos de gestação anormal antes que outros sinais ultrassonográficos apareçam. Se esses objetivos forem alcançados, o ultrassom Doppler poderá ganhar tanta importância quanto já tem na medicina humana. Dessa forma, a ultrassonografia Doppler poderá ser amplamente utilizada para diagnosticar e prevenir doenças reprodutivas em animais (BLANCO; ARIAS; GOBELLO, 2008).

3. CAPÍTULO I*

* Artigo elaborado de acordo com as normas do periódico “Acta Scientiae Veterinariae” (Qualis B1, Fator de impacto: 0,222).

1 Estudo Vascular em Estruturas Maternofetais no Terço Final de Gestação em

2 Cadelas com Fetos Sob Estresse

3 Indira Régia e Silva¹; Flávio Ribeiro Alves²

4

5 ¹Programa de Pós-graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional-
6 PPGTAIR, Universidade Federal do Piauí-UFPI, Teresina, Piauí, Brasil. ²Departamento
7 de Morfofisiologia Veterinária-DMV, Universidade Federal do Piauí-UFPI, Teresina,
8 Piauí, Brasil. CORRESPONDENCE: I. R. Silva [indiravet89@gmail.com – Phone: +55
9 (86) 99947-8883].

10

11

RESUMO

12 *Background:* A ultrassonografia diagnóstica revolucionou a prática obstétrica. As
13 técnicas de Doppler propiciaram estudos in vivo das circulações feto-placentária e útero-
14 placentária, de forma cada vez mais precisa. A avaliação do bem-estar fetal é fundamental
15 na prática obstétrica, no entanto, em medicina veterinária, observa-se um déficit de
16 parâmetros ultrassonográficos relacionados ao sofrimento fetal. O objetivo deste trabalho
17 é determinar as características hemodinâmicas e o comportamento, por meio de
18 ultrassonografia Doppler, de vasos maternofetais durante o terço final da gestação de
19 cadelas com fetos sob estresse, bem como correlaciona-los entre si e com o sofrimento
20 fetal.

21 *Materiais, Métodos e Resultados:* Foi realizado um estudo observacional, prospectivo,
22 onde foram examinadas 30 cadelas saudáveis, durante o último terço de gestação, com
23 fetos sob estresse. Os fetos foram avaliados em dois tempos: (1º): 50-54 dias e (2º): 55-
24 60 dias de gestação. Todos os fetos foram avaliados com caltela, um a um, e a
25 frequência cardíaca fetal (FCF) foi mensurada cinco vezes, por pelo menos três minutos,
26 para identificação e confirmação do estresse fetal. Foram avaliados pelo menos três
27 fetos em cada cadela e cada mensuração foi realizada em triplicata, configurando uma
28 média hemodinâmica para cada valor avaliado. Avaliou-se o padrão de fluxo em artéria
29 cerebral média (ACM), artéria carótida comum (ACC) e cordão umbilical (CU). O vaso

30 analisado foi inicialmente visualizado em modo B, seguindo-se com a avaliação por
31 Doppler colorido e espectral. As variáveis observadas foram: velocidade de pico
32 sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e os índices de resistividade (IR) e de
33 pulsatilidade (IP), bem como a relação sístole / diástole (S/D). A análise do IR e IP do
34 cordão umbilical, demonstrou diferença estatística significativa entre os valores médios
35 encontrados para os tempos estudados, aumentando do tempo 1 para o tempo 2. Para as
36 artérias cerebral média e carótida comum, o IP, o IR e a relação sístole / diástole (S/D),
37 demonstraram diferença estatística significativa entre os valores médios encontrados
38 para os tempos estudados, diminuindo do tempo 1 para o tempo 2.

39 *Discussão:* Achados de frequência cardíaca fetal (FCF) são considerados normais acima
40 de 200 batimentos por minuto (bpm), apenas se precedida de aceleração e desaceleração.
41 Tal fato confirma a presença de estresse fetal, por este parâmetro, para os fetos do presente
42 estudo. Corroborando o quadro de sofrimento fetal, outro estudo concluiu que a FCF
43 tende a aumentar até 20 dias antes do parto, fato este que não ocorreu no trabalho em
44 questão, onde foram avaliados animais no mesmo período gestacional. Recente pesquisa
45 concluiu que um IP da artéria umbilical elevado na gestação de 28 semanas, na ausência
46 de restrição do crescimento fetal ou prematuridade, está associado a alguns achados
47 cognitivos adversos em crianças de 12 anos. No presente estudo, observou-se um
48 aumento progressivo deste índice ao longo do terço final de gestação. Apesar de não ter
49 sido realizado o acompanhamento dos filhotes após o nascimento, este dado serve como
50 alerta para médicos veterinários, e pode ser útil na avaliação e diagnóstico de possíveis
51 alterações nervosas pós-natal. Semelhante ao encontrado no presente estudo, um trabalho
52 relatou que da quarta semana ao nascimento, a VPS da artéria umbilical (AU) aumentou
53 quase linearmente, com significância elevada. Para as artérias cerebral média, o IP
54 demonstrou diferença estatística significativa entre os valores médios encontrados para
55 os tempos estudados, no entanto, diminuindo ao longo do terço final de gestação.

56 *Palavras-chave:* Diagnóstico por imagem, obstetrícia, reprodução, clínica médica

57

58

INTRODUÇÃO

9

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

A ultrassonografia diagnóstica revolucionou a prática obstétrica por possibilitar o acesso a informações que facilitam o desempenho clínico, de forma rápida, segura e não invasiva [1]. O aperfeiçoamento dos equipamentos e a introdução do Doppler propiciaram estudos *in vivo* das circulações feto-placentária e útero-placentária, permitindo a avaliação do grau de resistência ao fluxo sanguíneo e sua relação com o estado de saúde geral do concepto e com a predição do momento do parto [7]. Além disso, possibilitou a identificação de parâmetros de grande valor diagnóstico e prognóstico, tais como a direção e a velocidade do fluxo sanguíneo no coração, vasos fetais e placenta [3].

A avaliação do bem-estar fetal é de fundamental importância na prática obstétrica, onde são observados, com frequência, na rotina clínica, quadros de hipoxemia e bradicardia que caracterizam o sofrimento fetal. No entanto, por muito tempo, a viabilidade fetal tem sido avaliada apenas através do nível de movimentação do feto, assim como pelo número de batimentos cardíacos por minuto do mesmo [11].

Em fetos humanos, sabe-se que, com a evolução da gestação normal, ocorre uma diminuição da resistência ao fluxo sanguíneo na circulação umbilical e aumento progressivo no componente diastólico final em decorrência da proliferação do sistema viloso terciário, ampliando assim, as áreas de trocas nas vilosidades [5,22]. Porém, em medicina veterinária, observa-se um déficit de parâmetros ultrassonográficos capazes de identificar com maior precisão anormalidades determinantes de sofrimento fetal.

78

79

80

81

82

83

O objetivo deste trabalho é determinar as características hemodinâmicas e o comportamento, por meio de ultrassonografia Doppler, de vasos materno-fetais durante o terço final da gestação de cadelas com fetos sob estresse, bem como correlacioná-los entre si e com o sofrimento fetal.

84

85

METODOLOGIA

86 *Aspectos éticos e legais*

87 A pesquisa foi desenvolvida no Núcleo de Diagnóstico Por Imagem Veterinário
88 Especializado – NUDIVE/UFPI, da Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro
89 Petrônio Portela, Teresina – PI, seguindo os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro
90 de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com normas editadas pelo
91 Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA). Os protocolos
92 utilizados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação
93 Animal – CEEA/UFPI, sob o N°: 668/2021.

94 *Animais*

95 Foi realizado um estudo observacional, prospectivo, onde foram examinadas 30
96 (trinta) cadelas saudáveis, de raças de pequeno a médio porte (Shih-tzu, Poodle, Yorkshire
97 Terrier, Pinscher, Bulldog Francês e sem raça definida), durante o último terço de
98 gestação (40 a 60 dias), com fetos sob estresse fetal.

99 A idade gestacional foi estimada pela mensuração do diâmetro biparietal (DBP),
100 o qual foi mensurado na maior seção transversal a partir da diferenciação da cabeça e do
101 corpo. Após a obtenção da medida do DBP, foi utilizada a fórmula $DBP \times 15 + 20$ para
102 estimar a idade gestacional, calculada automaticamente pelo software do aparelho (Figura
103 1-A) [14].

104 Em média, três fetos foram examinados em cada cadela gestante. Os fetos foram
105 avaliados em dois tempos: (1°): 50-54 dias e (2°): 55-60 dias de gestação, todos sob
106 estresse fetal. Todos os fetos foram avaliados com calma, um a um, e a frequência
107 cardíaca fetal (FCF) foi mensurada cinco vezes, por pelo menos três minutos, para

108 identificação e confirmação do estresse fetal [11]. A média de todos os batimentos
109 cardíacos registrados durante o exame de cada feto foi definida como a FCF.

110 A FCF foi obtida para cada ciclo durante a aquisição automática pelo software na
111 máquina, medindo-se a distância dos espectros de fluxo em nos vasos analisados. A média
112 de todos os batimentos cardíacos registrados durante o exame de cada feto foi definida
113 como a FCF. O tamanho do setor 2D foi minimizado para melhorar a qualidade da
114 imagem. A maior frequência de repetição de pulso (FRP) foi utilizada para evitar sinais
115 de *aliasing* nos fluxos normais.

116 *Crítérios de exclusão*

117 Os critérios de exclusão foram aplicados às cadelas e aos fetos. As cadelas foram
118 submetidas a exame clínico geral para avaliação do estado de saúde. Foram excluídas do
119 trabalho aquelas que apresentaram sinais de alterações sistêmicas resultantes de doenças
120 parasitárias, infecciosas (febre, vômito, diarreia, inapetência), bem como
121 cardiovasculares adquiridas, com potencial para influenciar no desenvolvimento fetal, e
122 alterar os valores hemodinâmicos fisiológicos maternos, como insuficiências valvares e
123 distúrbios de ritmo identificados na auscultação.

124 Para os fetos, foram incluídos no experimento somente aqueles que permitiram
125 uma completa e correta avaliação, para que todos os parâmetros fossem obtidos de maneira
126 fidedigna, em virtude do posicionamento, tamanho e quantidade de filhotes na ninhada.
127 Foram excluídos fetos que apresentaram algum tipo de anormalidade estrutural (cardíaca
128 ou não cardíaca), elétrica, como as arritmias ou hemodinâmica, visualizada nas diferentes
129 modalidades ultrassonográficas.

130

131 *Exame ultrassonográfico*

132 Todas as fêmeas foram submetidas a um exame ultrassonográfico abdominal
133 durante o último terço da gestação para realização das análises dopplervelocimétricas. As
134 cadelas foram posicionadas em decúbito dorsal, sobre uma calha de esponja adaptada,
135 com a superfície abdominal tricotomizada para o escaneamento após aplicação de gel
136 condutor para ultrassonografia. Foi utilizado o equipamento de ultrassonografia¹ (M6®,
137 *Mindray*), acoplado a um transdutor linear multifrequencial de 12 MHz. Um único
138 ultrassonografista e experiente foi responsável pela aquisição da imagem durante todo o
139 estudo. A qualidade da imagem foi maximizada ajustando-se o ganho, o foco e a
140 profundidade para cada feto durante o exame. O tamanho do setor 2D foi minimizado
141 para melhorar a qualidade da imagem.

142 Estas foram submetidas a exame ultrassonográfico, onde foram avaliados pelo
143 menos três fetos em cada cadela e cada mensuração foi realizada em triplicata,
144 configurando uma média hemodinâmica para cada valor avaliado. Avaliou-se o padrão
145 de fluxo em artéria cerebral média (ACM) (Figura 1-D), artéria carótida comum (ACC)
146 e cordão umbilical (CU) (Figura 1-C).

147 O vaso analisado foi inicialmente visualizado em modo B, seguindo-se com a
148 avaliação por Doppler colorido e espectral. Para os exames espectrais, a configuração das
149 faixas de velocidade e o tamanho da janela espectral (*gate*) foram ajustados durante cada
150 exame, para se obter uma sequência de gráficos Doppler espectral com ciclos cardíacos
151 sistólicos e diastólicos simétricos e distintos, sem *aliasing*. As configurações de ganho,
152 filtros e frequência de repetição de pulso (FRP) foram uniformes em todos os exames.

153 O espectro Doppler obtido foi posteriormente analisado, utilizaram-se três pulsos do
154 ciclo cardíaco, sendo escolhido o central como representativo real da velocidade do fluxo
155 sanguíneo [23]. As variáveis observadas foram: velocidade de pico sistólico (VPS),
156 velocidade diastólica final (VDF) e os índices de resistividade (IR) e de pulsatilidade (IP),

157 bem como a relação sístole / diástole (S/D) calculados automaticamente por meio das
158 seguintes fórmulas: $IR = (VPS - VDF) / VPS$ e $IP = (VPS - VDF) / M$, em que M representa
159 a média entre VPS e VDF (Figura 1) [27].

160 *Análise estatística*

161 Após a realização dos exames ultrassonográficos gestacionais, os dados foram
162 tabulados e em seguida, foram analisados pela ANOVA e pelo Software R (Versão R
163 i3863.5.3) e submetido pelo modelo linear generalizado. Os dados foram analisados
164 também por um teste de médias (teste de Tukey) para avaliação da presença de diferença
165 significativa entre as os dois tempos de avaliação, ao longo do terço final de gestação,
166 nos valores de velocidade (VPS e VDF) e índices (IR e IP), de cada estrutura analisada,
167 utilizando valor de P igual a 5%

168

169

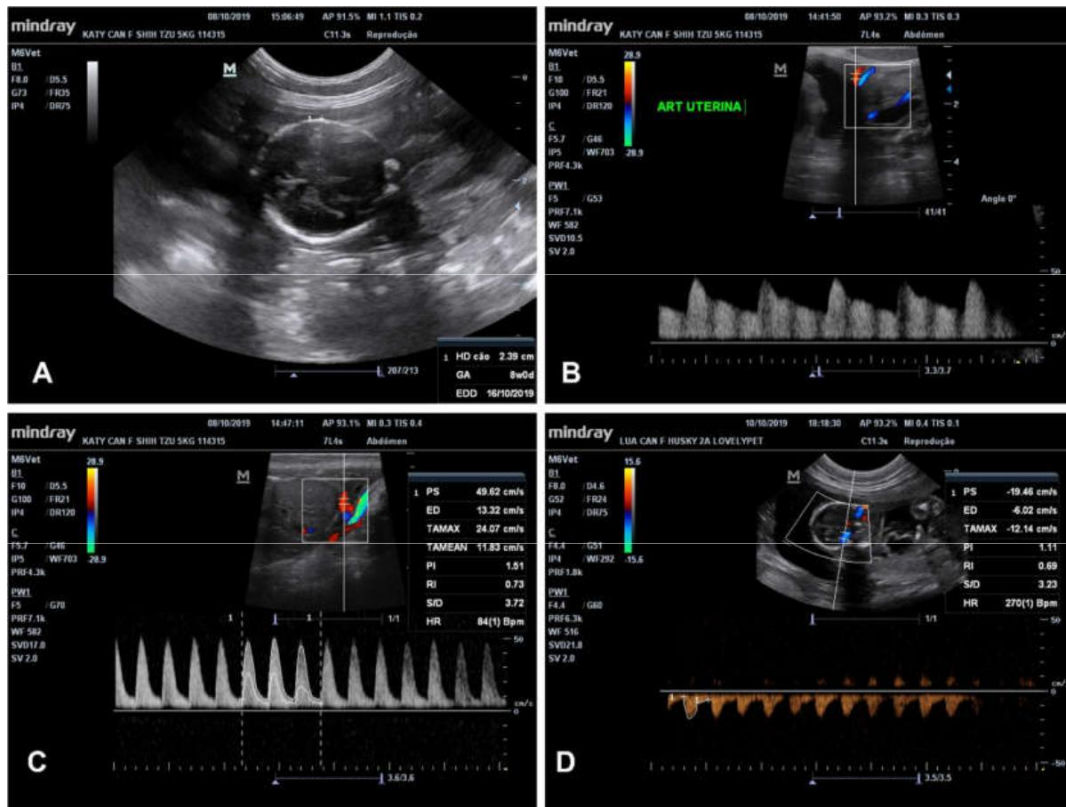
170

171

172

173

174



175

176 Figura 1. - Imagens ultrassonográficas obtidas de estruturas maternofetais caninas
 177 durante o terço final de gestação, sob estresse fetal. (A) Mensuração da maior seção
 178 transversal, entre os dois ossos parietais do crânio, a partir da diferenciação da cabeça e
 179 do corpo do feto canino, para obtenção do Diâmetro Biparietal (DBP) e estimativa da
 180 idade gestacional por meio da fórmula: $DBP \times 15 + 20$, obtida automaticamente pelo
 181 software do aparelho. (B) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em
 182 artéria uterina. (C) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria
 183 umbilical e obtenção das velocidades de pico sistólico e diastólica final, para cálculo dos
 184 índices de resistividade e pulsatilidade. (D) Doppler de onda pulsada para avaliação do
 185 padrão de fluxo em artéria cerebral média e obtenção das velocidades de pico sistólico e
 186 diastólica final, para cálculo dos índices de resistividade e pulsatilidade.
 187

188

RESULTADOS

189

190

191

192

As tabelas 1, 2 e 3 evidenciam os valores dopplervelocimétricos mensurados para as seguintes estruturas maternofetais: cordão umbilical (CU), artéria cerebral media (ACM) e artéria carótida comum (ACC), respectivamente, nos dois tempos estudados: tempo 1 (50-54 dias) e tempo 2 (55-60 dias), em animais sob estresse fetal.

193 A análise dos índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) do cordão
194 umbilical, demonstrou diferença estatística significativa entre os valores médios
195 encontrados para os tempos estudados, aumentando do tempo 1 para o tempo 2 ($P < 0,05$)
196 (Tabela 1).

197 Para as artérias cerebral média e carótida comum, o IP, o IR e a relação sístole /
198 diástole (S/D), demonstraram diferença estatística significativa entre os valores médios
199 encontrados para os tempos estudados, no entanto, diminuindo do tempo 1 para o tempo
200 2 ($P < 0,05$) (Tabelas 2 e 3).

201 As tabelas 4 e 5 evidenciam os valores médios obtidos para relação entre IP da
202 ACM e ACC com o CU, respectivamente, e frequência cardíaca fetal (FCF), nos dois
203 tempos estudados. Ambas as relações (IP ACM / IP CU e IP ACC/ IP CU), bem como a
204 FCF, apresentaram uma redução significativa do tempo 1 para o tempo 2 ($P < 0,05$).

205 Os gráficos 1 e 2 apresentam a diferença dos valores médios obtidos para as
206 variáveis estudadas, em função do tempo, ao longo do terço final de gestação (40º ao 60º
207 dia).

208 No gráfico 1, o IP do CU, nos dois tempos, mostrou-se maior que 1, com aumento
209 ao longo do tempo. Já o IP da ACM, nos dois tempos, mostrou-se menor que 1,
210 diminuindo até o final da gestação. A relação ACM / CU, nos dois tempos estudados
211 também apresentou valores médios menores que 1, diminuindo ao longo do período
212 estudado. No gráfico 2, o IP da ACC, assim como da ACM, nos dois tempos estudados,
213 mostrou-se menor que 1, com diminuição progressiva ao longo do tempo. A relação ACC
214 / CU também apresentou diminuição até o final da gestação, com valores menores que 1.

215

216

217

218 Tabela 1. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para o
219 cordão umbilical, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

220

Cordão umbilical		
Parâmetros	Tempo de Gestação	
	Tempo 1 (40-50 dias)	Tempo 2 (51-60)
VPS (cm/s)	47,67 ± 1,23 ^a	55,16 ± 1,14 ^b
VDF (cm/s)	6,71 ± 0,7 ^a	6,11 ± 0,8 ^b
IP	1,50 ± 0,3 ^a	1,60 ± 0,24 ^b
IR	0,86 ± 0,04 ^a	0,88 ± 0,03 ^b

221 *Letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os tempos ($P < 0,05$)
 222 VPS - Velocidade de Pico Sistólico; VDF - Velocidade Diastólica Final; IP - Índice de
 223 Pulsatilidade; IR- Índice de Resistividade.

224

225 Tabela 2. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para
 226 artéria cerebral média, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil –
 227 2021.

228

Artéria cerebral média		
Parâmetros	Tempo de Gestação	
	Tempo 1 (40-50 dias)	Tempo 2 (51-60)
VPS (cm/s)	12,00 ± 0,56 ^a	13,41 ± 1,37 ^b
VDF (cm/s)	4,27 ± 0,36 ^a	6,09 ± 0,15 ^b
IP	0,95 ± 0,2 ^a	0,75 ± 0,10 ^b
IR	0,64 ± 0,03 ^a	0,54 ± 0,02 ^b
S/D	2,81 ± 0,12 ^a	2,20 ± 0,09 ^b

229 *Letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os tempos ($P < 0,05$)
 230 VPS - Velocidade de Pico Sistólico; VDF - Velocidade Diastólica Final; IP - Índice de
 231 Pulsatilidade; IR- Índice de Resistividade.

232

233 Tabela 3. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para a
 234 artéria carótida comum, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil –
 235 2021.

236

Artéria carótida comum		
Parâmetros	Tempo de Gestação	
	Tempo 1 (40-50 dias)	Tempo 2 (51-60)
VPS (cm/s)	15,35 ± 0,18 ^a	19,13 ± 0,26 ^b
VDF (cm/s)	5,32 ± 0,04 ^a	8,21 ± 0,02 ^b
PI	0,97 ± 0,31 ^a	0,80 ± 0,08 ^b
IR	0,65 ± 0,01 ^a	0,57 ± 0,03 ^b
S/D	2,88 ± 0,15 ^a	2,33 ± 0,14 ^b

237 *Letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os tempos ($P < 0,05$)
 238 VPS - Velocidade de Pico Sistólico; VDF - Velocidade Diastólica Final; IP - Índice de
 239 Pulsatilidade; IR- Índice de Resistividade.

240

241

242

243

244 Tabela 4. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da
 245 artéria cerebral média e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência
 246 cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

247
248
249
250
251
252
253
254

	Relação IP ACM / IP CU	
	Tempo 1 (40-50 dias)	Tempo 2 (51-60 dias)
	$0,63 \pm 0,05^a$	$0,47 \pm 0,04^b$
Frequência Cardíaca Fetal (FCF)	$200,03 \pm 8,01^a$	$165,11 \pm 13,10^b$

255 *Letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os tempos ($P < 0,05$)
256 FCF – Frequência cardíaca fetal; IP ACM – Índice de Pulsatilidade da artéria cerebral
257 média; IP CU Índice de pulsatilidade do cordão umbilical.

258
259 Tabela 5. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da
260 artéria carótida comum e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência
261 cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

262
263

264
265
266
267
268

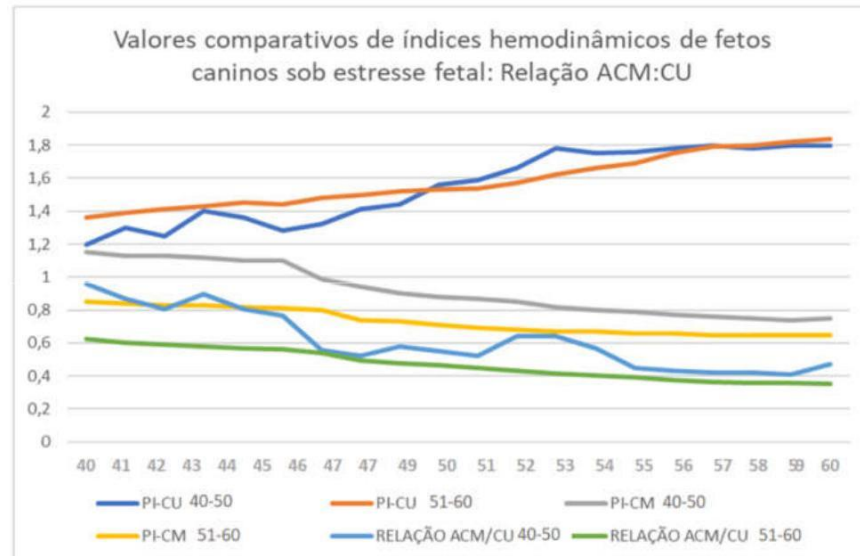
	Relação IP ACC / IP CU	
	Tempo 1 (40-50 dias)	Tempo 2 (51-60 dias)
	$0,64 \pm 0,07^a$	$0,50 \pm 0,05^b$
Frequência Cardíaca (FC)	$200,03 \pm 8,01^a$	$165,11 \pm 13,10^b$

269 *Letras diferentes indicam diferença estatística significativa entre os tempos ($P < 0,05$)
270 FCF – Frequência cardíaca fetal; IP ACC – Índice de pulsatilidade da artéria carótida
271 comum; IP CU - Índice de pulsatilidade do cordão umbilical.

272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292

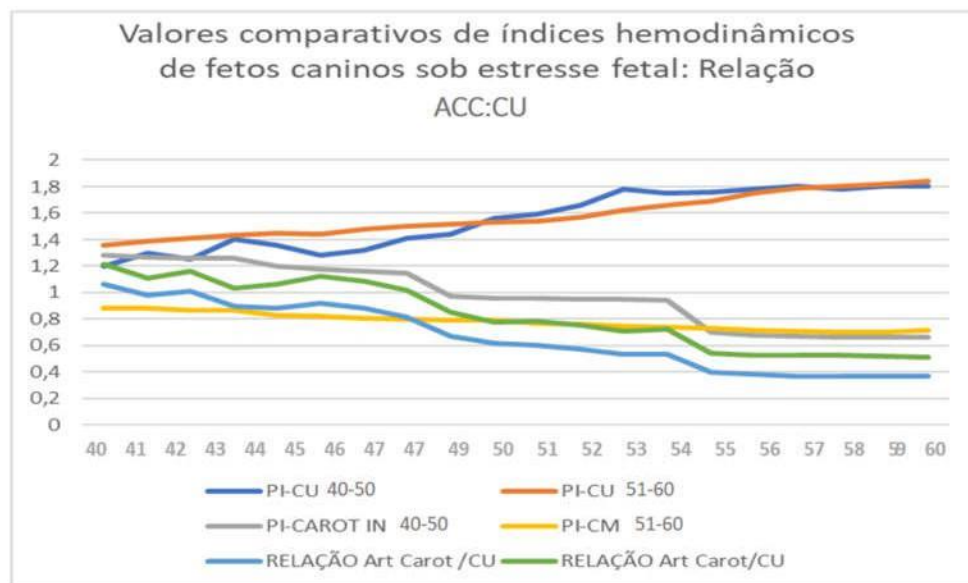
293 Gráfico 1. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse
294 fetal: Relação Artéria Cerebral Média / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.

295



296

297 ACM – Artéria cerebral média; CU – Cordão umbilical; IP - Índice de Pulsatilidade
 298 Gráfico 2. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse
 299 fetal: Relação Artéria Carótida Comum / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.
 300



301

302

303 ACI – Artéria carótida comum); CU – Cordão umbilical; IP - Índice de Pulsatilidade; CM
 304 – Cerebral média

305

306

307

308

DISCUSSÃO

309

310 Os valores de frequência cardíaca fetal (FCF) obtidos para os animais do presente
311 estudo, nos tempos 1 e 2 ($200,03 \pm 8,01$ e $165,11 \pm 13,10$, respectivamente), mostraram-
312 se inferior aos valores de normalidade encontrados para filhotes (até 220 bpm) [25] e para
313 fetos caninos (220-240 bpm), ou seja, menores que duas a três vezes a frequência cardíaca
314 materna [20]. Gil (2014) [11] considera normal, FCF acima de 200 bpm apenas se
315 precedida de aceleração e desaceleração. Tal fato confirma a presença de estresse fetal,
316 por este parâmetro, para os fetos do presente estudo, pois esta variação não também foi
317 observada, onde a frequência manteve-se constante ao longo dos exames, visto uma
318 avaliação detalhada, prolongada e em triplicata de cada feto.

319 Corroborando o quadro de sofrimento fetal, Verstegen et al (1993) [26]
320 concluíram que a FCF tende a aumentar até 20 dias antes do parto, fato este que não
321 ocorreu no estudo em questão, onde foram avaliados animais neste citado período
322 gestacional. Além disso, atualmente para que se considere sofrimento fetal, a FCF deve
323 se manter abaixo de 200 bpm por mais de três minutos, o que ocorreu nos animais do
324 estudo, já que na fase pré-parto as contrações uterinas intermitentes sobre o feto geram
325 uma redução temporária da FCF de forma significativa, porém retornando ao normal ou
326 mesmo aumentando um a dois minutos depois, em condições normais [9].

327 Na avaliação obstétrica humana, a mensuração do índice de pulsatilidade (IP) da
328 artéria umbilical serve como um marcador para o bem-estar fetal no útero através da
329 avaliação da impedância dentro da circulação feto-placentária e é uma medida indireta da
330 resistência ao fluxo dentro da vasculatura placentária [17]. Recente pesquisa concluiu que
331 um IP da artéria umbilical elevado na gestação de 28 semanas, na ausência de restrição
332 do crescimento fetal ou prematuridade, está associado a alguns achados cognitivos
333 adversos em crianças de 12 anos. Uma possível explicação para este fenômeno é um

334 elemento de insuficiência placentária na presença de um feto adequadamente crescido,
335 que afeta o desenvolvimento do hipocampo fetal [17]. No presente estudo, observou-se
336 um aumento progressivo deste índice ao longo do terço final de gestação. Apesar de não
337 ter sido realizado o acompanhamento dos filhotes após o nascimento, este dado serve
338 como alerta para médicos veterinários, e pode ser útil na avaliação e diagnóstico de
339 possíveis alterações nervosas pós-natal.

340 Em cães saudáveis, a diminuição significativa do índice IP da artéria umbilical
341 durante o primeiro terço, e a menor diminuição durante o restante da gestação, é
342 semelhante ao desenvolvimento do padrão de fluxo sanguíneo na gravidez humana
343 [18,22]. Nesse período, a necessidade de intensificar a circulação placentária leva ao
344 aumento da VPS e VDF até o final da gestação [12]. No entanto, nos fetos em sofrimento,
345 observou-se resposta contrária, com redução significativa da VDF, resultado no aumento
346 progressivo do IP índice até o final da gestação, configurando uma resistência vascular
347 alterada nestes vasos, por conta do estresse fetal.

348 Ao longo das avaliações, os vasos umbilicais já estavam visíveis ao modo B,
349 sendo a posição exata determinada pelo Doppler colorido, igualmente descrito por
350 Nautrup (1998) [18], o qual utilizou a ultrassonografia bidimensional em combinação
351 com Doppler espectral de ondas pulsadas para estudar a circulação materna e o
352 desenvolvimento da vascularização fetal normal em cães Beagles. Semelhante ao
353 encontrado no presente estudo, este mesmo autor relatou que da quarta semana ao
354 nascimento, a VPS da AU aumentou quase linearmente, com significância elevada. No
355 entanto, diferentemente do encontrado, onde a VDF diminuiu de forma significativa ao
356 longo do terço final de gestação, este índice aumentou linearmente da sexta semana ao
357 nascimento neste trabalho com cães Beagles. Isso fez com que os índices de pulsatilidade
358 e de resistividade também aumentassem, diferenciando do relatado pelo autor, o qual

359 mostrou que estes aumentaram apenas até a sexta semana, após o qual diminuíram
360 progressivamente.

361 Alguns pesquisadores indicam o acompanhamento do IR da artéria umbilical, nas
362 fases pré-parto, a partir de 72 horas do pré-parto. Se este apresentar-se abaixo de 0,71, a
363 gestante provavelmente está a 12-6-0 horas para o parto, todavia, se ao acompanhar a
364 fêmea nestas últimas horas (24-12-6h) e o valor de IR reduzir e depois subir novamente,
365 provavelmente deve se tratar de um quadro de sofrimento fetal e a fêmea pode estar em
366 distocia [10]. No presente estudo, foi reportado apenas aumento progressivo do IR, o que
367 caracteriza o sofrimento fetal nos animais estudados. Apesar de não ter sido realizado o
368 acompanhamento do parto, mas associando este achado com as FCF, é possível que
369 intercorrências tenham acontecido, bem como os animais tenham sido encaminhados à
370 cesária de urgência.

371 Em fetos saudáveis, quando a artéria carótida comum foi possível de detecção por
372 ultrassonografia pela primeira vez, nenhum fluxo diastólico foi visto na maioria dos fetos
373 examinados. Como avançar da gestação, fluxo diastólico lento foi medido a partir da sexta
374 ou sétima semana Nautrup (1998) [18]. Estes achados podem justificar a redução na
375 relação S/D encontrada para os animais do presente estudo, onde a mesma reduziu de
376 forma significativa no final da gestação, provavelmente por um aumento normal no fluxo
377 diastólico.

378 Na literatura, existem valores distintos de mensurações de fluxo em artéria
379 carótida comum, tanto para fetos caninos, como para animais adultos de diversas raças
380 [13,24]. Tais variações ocorrem devido ao tamanho, massa corporal, percentual de
381 gordura, idade e variações anatômicas do diâmetro do vaso [4].

382 Diferentemente do encontrado no presente trabalho, nos estudos de Nautrup
383 (1998) [18], as VPS e VDF observada para a artéria carótida comum fetal, aumentaram

384 significativamente da semana 6 para semana 9 de gestação. Neste, o IP variou
385 ligeiramente, mas não mostrou nenhuma diferença significativa entre as semanas de
386 gestação, se opondo aos achados para fetos em sofrimento, onde o mesmo reduziu de
387 forma significativa ao longo do terço final de gestação. Estes achados podem sugerir a
388 utilização da observação desta redução, como um índice suplementar para avaliação da
389 presença de sofrimento fetal em cadelas gestantes, bem como sugerir uma possível
390 intervenção obstétrica, caso estes se mantenham.

391 Em relação ao IR da artéria carótida comum, o presente estudo mostrou redução
392 significativa ao longo do último terço de gestação. Nautrup (1998) [18], demonstrou
393 redução semelhante em fetos caninos normais, da sexta semana de gestação até o
394 nascimento, apesar desta diferença não ter sido considerada estatisticamente significativa.
395 Corroborando estes achados, outros autores também descreveram redução progressiva
396 deste índice ao longo da gestação canina normal, implicando em uma perfusão adequada
397 da placenta e vísceras fetais [2,6,15]. Com isso, sugere-se a observação sempre em
398 conjunto deste índice, com os demais, para a confirmação de sofrimento fetal por análise
399 dopplervelocimétrica deste vaso.

400 Para as artérias cerebral média, o IP demonstrou diferença estatística significativa
401 entre os valores médios encontrados para os tempos estudados, no entanto, diminuindo
402 ao longo do terço final de gestação. Um trabalho realizado com avaliação
403 ultrassonográfica deste vaso em fetos humanos em gestações com insuficiência
404 placentária afirma que elevados valores de VPS predizem a mortalidade perinatal e
405 podem ser úteis na avaliação de fetos com Doppler da artéria uterina anormal [19,21].

406 Nomura et al., (2013), pela análise longitudinal dos resultados da
407 dopplervelocimetria da ACM, afirmou que o IP apresentava-se inicialmente anormal na
408 maioria dos fetos caninos estudados, mas observou um aumento, com tendência à

409 normalização antes do parto ou do óbito fetal, fato este não observado no presente estudo.
410 Também, pela análise da VPS, os autores constataam um padrão bem definido, com
411 progressivo aumento com o avanço da idade gestacional, e tendência de leve redução logo
412 antes do parto ou do óbito fetal.

413

414 CONCLUSÃO

415 A avaliação ultrassonográfica temporal por análise dopplervelocimétrica das
416 artérias carótida comum, umbilical e cerebral média, de fetos caninos em sofrimento fetal,
417 durante o último terço de gestação, permitiu a determinação de suas características e
418 comportamento durante o tempo estudado, bem como a correlação entre os mesmos.
419 Apesar de não ter sido acompanhado o desfecho da gestação, pode-se concluir que a
420 utilização destas ferramentas mostrou-se segura para gestantes e fetos, bem como de
421 obtenção relativamente fácil e rápida, podendo os resultados deste trabalho serem
422 utilizados como base para pesquisas futuras para identificação de alterações fetais,
423 predição do dia do parto e orientação clínica quanto a procedimentos obstétrico. Ainda,
424 por meio deste, é possível uma avaliação mais precisa de índices que indiquem sofrimento
425 fetal, na impossibilidade de avaliação pelos métodos convencionais.

426

427 *Fabricantes*

428 ¹M6®, Mindray do Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

429 *Aprovação Ética*

430 Os protocolos utilizados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em
431 Experimentação Animal – CEEA/UFPI, sob o N°: 668/2021.

432

433

434 *Declaração de interesse.*

435 Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

436

437 REFERÊNCIAS

- 438 1 Azpurua H., Funai E.F., Coraluzzi L.M., Doherty L.F., Sasson I. E., Kliman M.
439 & Kliman H.J. 2010. Determination of placental weight using two-dimensional
440 sonography and volumetric mathematic modeling. *American Journal of Perinatology*.
441 27(2): 151-155.
- 442 2 Blanco P.G., Tortora M., Rodriguez R., Arias D. & Gobello C. 2010. Itrasonographic
443 assessment of maternal cardiac function and peripheral circulation during normal
444 gestation in dogs. *Veterinary Journal*. 190(1): 560–569.
- 445 3 Blanco P.G., Huk M., Lapuente C., Tórtora M., Rodríguez R., Arias D.O., Gobello
446 C., 2020. Uterine and umbilical resistance index and fetal heart rate in pregnant bitches
447 of different body weight. *Animal Reproduction Science*. 212: 1-20.
- 448 4 Carvalho C.F., Ultrassonografia Duplex Doppler Vascular: Aspectos Gerais.
449 Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais. São Paulo: Roca; 2009:87-97.
- 450 5 Cohen-Overbeek T., Pearce J.M. & Campbell S. 1985. The antenatal assessment of
451 utero-placental and feto-placental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound in*
452 *Medicine & Biology*. 11(2): 329-39.
- 453 6 Di Salvo P., Bocci F., Zelli R. & Polisca A. 2006. Doppler evaluation of maternal and
454 fetal vessels during normal gestation in the bitch. *Research Veterinary Science*. 81(3):
455 382–388.
- 456 7 Franzin C.M.M.O., Pinto e Silva J.L., Marussi E.F. & Parmigiani S.V. 2001.
457 Centralização do Fluxo Sangüíneo Fetal Diagnosticado pela Dopplervelocimetria em Cores:
458 Resultados Perinatais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 23(10): 659-665.

- 459 8 Froes T.R., & Gil, E.M.U., 2019. Advances of gestational ultrasonography in bitches.
460 Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Reprodução Animal (CBRA-2019). *Revista*
461 *Brasileira de Reprodução Animal*. 43, 248-260.
- 462 9 Froes, T. R. Gil E. M. U. Advances of gestational ultrasonography in bitches. *Revista*
463 *Brasieira de Reprodução Animal Anim*. v.43, n.2, p.248-260, abr./jun. 2019.
- 464 10 Giannico A.T., Gil E.M.U., Garcia D.A.A., Sousa M.G. & Froes T.R., 2015. Canine
465 fetal echocardiography: correlations for the analysis of cardiac dimensions. *Veterinary*
466 *Reserach Communication*. 40(1): 11-19.
- 467 11 Gil E.M.U., Garcia D.A.A., Giannico A.T. & Froes T.R. 2014. Canine fetal heart
468 rate: do accelerations or decelerations predict the parturition day in bitches.
469 *Theriogenology*. 82(7): 933-941.
- 470 12 Jurkovic D., Jauniaux E., Kurjak A., Hustin J., Campbell S. & Nicolaides H.
471 1991. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early
472 pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 77(3): 365-369.
- 473 13 Lee K., Choi M., Yoon J. & Jung J. 2004. Spectral waveform analysis of major
474 arteries in conscious dogs by Doppler ultrasonography. *Veterinary Radiology and*
475 *Ultrasound*. 45(2): 166-171.
- 476 14 Luvoni G.C. & Beccaglia M. 2006. The prediction of parturition date in canine
477 pregnancy. *Reproduction in Domestic Animals*. 41(1): 7-32.
- 478 15 Miranda S.A. & Domingues S.F.S. 2010. Conceptus ecobiometry and triplex
479 Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries for assessment of fetal viability
480 in dogs. *Theriogenology*. 74(4): 608–617.
- 481 16 Mone F., McAuliffe F.M. & Ong S. 2015. The clinical application of Doppler
482 ultrasound in obstetrics. *Obstetrician Gynaecologist*. 17(1): 13–19.

- 483 17 Mone F., McConnell, B., Thompson A., Segurado R., Hepper P., Stewart
484 M.C., Dornan, J.C., Ong S., McAuliffe F.M., & Shields M.D. 2016. Fetal umbilical
485 artery Doppler pulsatility index and childhood neurocognitive outcome at 12 years. *BMJ*
486 *Open*. 6(6): 1-7.
- 487 18 Nautrup P. 1998. Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries
488 during normal gestation. *Journal of Reproduction and fertility*. 112(2): 301-314.
- 489 19 Nomura R.M.Y., Niigaki J.I., Horigome F.T., Francisco R.P.V. & Zugaib M.
490 2013. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery and other parameters of
491 fetal well-being in neonatal survival during pregnancies with placental insufficiency.
492 *Revista da Associação Médica Brasileira*. 59(4): 392-340.
- 493 20 Nyland T.G. & Mattoon JS. 2002. Ovaries and uterus. In: *Small Animal Diagnostic*
494 *Ultrasound*. 2ed. Philadelphia:WB Saunders, p.231-249, 2002.
- 495 21 Piazze J., Padula F., Cerekja A., Cosmi E.V, & Anceschi M.M. 2005. Prognostic
496 value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth
497 restriction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 91(3): 233-237.
- 498 22 Schulman H., Fleischer A., Stern W., Farmakides G., Jagani N. & Blattner P.
499 1984. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy. *American Journal of*
500 *Obstetrics and Gynecology*. 148(7): 985-990.
- 501 23 Silva L.A., Gastal E.L. Beg, M.A. & Ginther O.J. 2005. Changes in vascular
502 perfusion of the endometrium in association with changes in location of the embryonic
503 vesicle in mares. *Biology of Reproduction*. 72(3): 755-761.
- 504 24 Svicero D.J., Doiche D.P., Mamprim M.J., Heckler M.T. & Amorim R.M.
505 2013. Ultrasound evaluation of common carotid artery blood flow in the Labrador
506 retriever. *BMC Veterinary Research*. 9(195): 2-5.

507 25 Tilley L.P. 1992. Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation

508 and treatment. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p. 470.

509 26 Verstegen J.P., Silva L.D., Onclin K. & Donnay I., 1993. Echocardiographic study 510 of heart rate in dog and cat fetuses in utero. *Journal of Reproduction and Fertil.* 511 *Supplement.* 47(1): 175-180.

512 27 Wood M.M., Romine L.E., Lee Y.K., Richman K.M., O'boyle M.K., Paz D.A., 513 Chu P.K. & Pretorius D.H. 2010. Spectral Doppler signatures waveforms in 514 ultrasonography. *Ultrasound Q.* 26(2): 283-299.

515

516 LEGENDAS

517

518 Tabelas

519 Tabela 1. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para o
520 cordão umbilical, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

521

522 Tabela 2. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para 523
artéria cerebral média, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 524 2021.

525

526 Tabela 3. Média e desvios-padrão de valores dopplervelocimétricos mensurados para a 527
artéria carótida comum, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 528 2021.

529

530 Tabela 4. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da
531 artéria cerebral média e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência
532 cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

533

534 Tabela 5. Média e desvios-padrão de valores da relação entre o índice de pulsatilidade da
535 artéria carótida comum e o índice de pulsatilidade do cordão umbilical e frequência
536 cardíaca fetal, durante os tempos 1 e 2 de fetos caninos – Teresina/PI/Brasil – 2021.

537

538 Gráficos

539

540 Gráfico 1. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse
541 fetal: Relação Artéria Cerebral Média / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.

542

543 Gráfico 2. Valores comparativos de índices hemodinâmicos de fetos caninos sob estresse
544 fetal: Relação Artéria Carótida Comum / Cordão umbilical. Teresina/PI/Brasil – 2021.

545

546 Figuras

547

548 Figura 1. Imagens ultrassonográficas obtidas de estruturas maternofetais caninas durante
549 o terço final de gestação, sob estresse fetal. (A) Mensuração da maior seção transversal,
550 entre os dois ossos parietais do crânio, a partir da diferenciação da cabeça e do corpo do
551 feto canino, para obtenção do Diâmetro Biparietal (DBP) e estimativa da idade
552 gestacional por meio da fórmula: $DBP \times 15 + 20$, obtida automaticamente pelo software
553 do aparelho. (B) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria
554 uterina. (C) Doppler de onda pulsada para avaliação do padrão de fluxo em artéria

555 umbilical e obtenção das velocidades de pico sistólico e diastólica final, para cálculo dos
556 índices de resistividade e pulsatilidade. (D) Doppler de onda pulsada para avaliação do
557 padrão de fluxo em artéria cerebral média e obtenção das velocidades de pico sistólico e
558 diastólica final, para cálculo dos índices de resistividade e pulsatilidade.

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação ultrassonográfica temporal por análise dopplervelocimétrica das artérias carótida comum, umbilical e cerebral média, de fetos caninos em sofrimento fetal, durante o último terço de gestação, seguiu um protocolo de estudo sistemático que permitiu a determinação de suas características e comportamento durante o tempo estudado, bem como a correlação entre os mesmos.

Apesar de não ter sido possível o acompanhamento do desfecho da gestação, a utilização destas ferramentas mostrou-se segura para gestantes e fetos, bem como de obtenção relativamente fácil e rápida, podendo os resultados deste trabalho serem utilizados como base para pesquisas futuras para identificação de alterações fetais, predição do dia do parto e orientação clínica quanto a procedimentos obstétrico. Ainda, por meio deste, é possível uma avaliação mais precisa de índices que indiquem sofrimento fetal, como complementação e confirmação, bem como na impossibilidade de avaliação pelos métodos convencionais.

Os resultados obtidos por este estudo fornecem embasamento científico para uma avaliação obstétrica mais apurada, e podem ser úteis para uma melhor orientação de clínicos e profissionais de diagnóstico por imagem quanto a tomada de decisões referentes a intervenções na gestação. Com isso, potencialmente pode-se diagnosticar de forma mais precisa alterações gestacionais e, conseqüentemente, possibilitar a implementação de tratamentos mais eficientes a fim de garantir uma melhor sobrevivência e/ou qualidade de vida aos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

ALFIREVIC, Z.; NEILSON, J. P. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n. 5, p. 1379-1387, 1995.

ALFIREVIC, Z.; STAMPALIJA, T.; MEDLEY, N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, v. 8, p. 1-83, 2010.

ALLEN, W. E.; MEREDITH, M. J. Detection of pregnancy in the bitch: a study of abdominal palpation, A-mode ultrasound and Doppler ultrasound techniques. **Journal of Small Animal Practice**, v. 22, n. 9, p. 609-622, 1981.

ALONGE, S.; MAURI, M.; FAUSTINI, M.; LUVONI, C. C. Feto-maternal heart rate ratio in pregnant bitches: effect of gestational age and maternal size. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 51, n. 5, p. 688-692, 2016.

ARBEILLE, P. H.; BODY, G.; SALIBA, E.; TRANQUART, F.; BERSON, M.; RONCIN, A.; POURCELOT, L. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 29, n. 4, p. 261-273, 1988.

AZPURUA, H.; DULAY, A. T.; BUHIMSCHI, I. A.; BAHTIYAR, M. O.; FUNAI, E.; ABDEL-RAZEQ, S. S.; LUO, G.; BHANDARI, V.; COPEL, J. A.; BUHIMSCHI, C. S. Fetal renal artery impedance as assessed by Doppler ultrasound in pregnancies complicated by intraamniotic inflammation and preterm birth. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v. 200, n. 2, p. 203, 1-11, 2009.

BISHOP, E. H. Ultrasonic Fetal Monitoring. **Clinical Obstetrics and Gynecol**, v. 11, n. 4, p. 1154-1164, 1968.

BLANCO, P. G.; ARIAS, D. O.; GOBELLO, C. Doppler ultrasound in canine pregnancy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 27, n. 12, p. 1745-1750, 2008.

BLANCO, P. G.; ARIAS, D.; RUBE, A.; BARRENA, J. P.; CORRADA, Y.; GOBELLO, C. An experimental model to study resistance index and systolic/diastolic ratio of uterine arteries in adverse canine pregnancy outcome. *Reproduction in domestic animals*, v. 44, p. 164-166, 2009.

BLANCO, P. G.; RODRÍGUEZ, R.; RUBE, A.; ARIAS, D. O.; TÓRTORA, M.; DÍAZ, J. D.; GOBELLO, C. Doppler ultrasonographic assessment of maternal and fetal blood flow in abnormal canine pregnancy. *Animal Reproduction Science*, v. 126, n. 1-2, p. 130-135, 2011.

BOLLWEIN, H.; MEYER, H. H.; MAIERL, J.; WEBER, F.; BAUMGARTNER, U.; STOLLA, R. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in cows during the estrous cycle. *Theriogenology*, v. 53, n. 8, p. 1541-1552, 2000.

BRITO, A. B.; MIRANDA, S.A.; RUAS, M.R; SANTOS, R. R.; DOMINGUES, S. F. S. Assessment of feline fetal viability by conceptus echobiometry and triplex Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries. *Animal Reproduction Science*, v. 122, n. 3-4, p. 276-281, 2010.

BUHIMSCHI, C. S.; BUHIMSCHI, I. A.; ABDEL-RAZEQ, S.; ROSENBERG, V. A.; THUNG, S. F.; ZHAO, G.; WANG, E.; BHANDARI, V. Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate. *Pediatric research*, v. 61, n. 3, p. 318-324, 2007.

CASTRO, V. M. Estudo comparativo de métodos ultrasonográficos de avaliação da idade gestacional em cadelas. 2006. 94 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”, Botucatu, 2006. CONCANNON, P. W.; MCCANN, J. P.; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, v. 39, p. 3-25, 1989.

CONCANNON, P.; TSUTSUI, T.; SHILLE, V. Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, v. 57, p. 169-179, 2001.

DAWES, G. S.; MOTT, J. C.; WIDDICOMBE, J. G. The foetal circulation in the lamb. **The Journal of Physiology**. v. 126, n. 3, p. 563–587, 1954.

DI SALVO, P.; BOCCI, F.; ZELLI, R.; POLISCA, A. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 3, p. 382–388, 2006.

DICKEY, R. P. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. **Human Reproduction Update**, v. 3, n. 5, p. 467–503, 1997.

DUBIEL, M.; BRĘBOROWICZ, G. H.; GUDMUNDSSON, S. Evaluation of fetal circulation redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery. **Early Human Development**, v. 71, n. 2, p. 149–156, 2003.

EASTERLING, T. R.; WATTS, D. H.; SCHMUCKER, D. C.; BENEDETTI, T. J. MEASUREMENT of cardiac output during pregnancy: validation of Doppler technique and clinical observations in preeclampsia. **Obstetrics and gynecology**, v. 69, n. 6, p. 845–850, 1987.

EDELSTONE, D. I.; RUDOLPH, A. M.; HEYMANN, M. A. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero. **Circulation Research**, v. 42, n. 3, p. 426–433, 1978.

FINNEMORE, A.; GROVES, A. Physiology of the fetal and transitional circulation. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 210–216, 2015.

FITZGERALD, D. E., DRUMM, J. E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **British Medical Journal**, v. 2, p. 1450–1451, 1977.

FLEISCHER, A. C.; EMERSON, D. S. Ecografia Doppler a colori in Ostetricia e Ginecologia. **Salerno Momento Medico srl**, p. 1–15, 1994.

FRANZIN, C. M. M. O.; PINTO E SILVA, J. L.; MARUSSI, E. M.; PARMIGIANI, S. V. Centralização do fluxo sanguíneo fetal diagnosticado pela dopplervelocimetria em cores:

resultados perinatais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 23, n. 10, p. 659-665, 2001.

GIANNICO, A. T.; GIL, E. M. U.; ARCIA, D. A. A.; FROES, T. R. The use of Doppler evaluation of the canine umbilical artery in prediction of delivery time and fetal distress. *Animal Reproduction Science*, v. 154, p. 105-112, 2015.

GIL, E. M. U.; GARCIA, D. A. A.; GIANNICO, A. T., FROES, T. R. Use of B-mode ultrasonography for fetal sex determination in dogs. *Theriogenology*, v.84, n.6, p.875-879, 2015. GIL, E. M. U.; GARCIA, D. A. A.; GIANNICO, A. T.; FROES, T. R. Canine fetal heart rate: Do accelerations or decelerations predict the parturition day in bitches? *Theriogenology*, v. 82, n. 7, p. 933-941, 2014.

GREGORY, G. A.; BRETT, C. *Neonatology for anesthesiologists*. In: DAVIS, P. J., CLADIS, F. P., MOTOYAMA, E. K. *Smith's anesthesia for infants and children*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011. P. 512-553.

HEISLER, D. Pediatric renal function. *International Anesthesiology Clinics*, v. 31, n. 1, p. 103-108, 1993.

HELPER, L. C. Diagnosis of pregnancy in the bitch with an ultrasonic Doppler instrument. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 156, p. 60-62, 1970.

HOFSTAETTER, C.; DUBIEL, M.; GUDMUNDSSON, S. Two types of umbilical venous pulsations and outcome of high-risk pregnancy. *Early Human Development*, v. 61, n. 2, p. 111-117, 2001.

HOLST, P. A.; PHEMISTER, R. D. The prenatal development of the dog: preimplantation events. *Biology of Reproduction*, v. 5, n. 2, p. 194-206, 1971.

JENDERKA, K. V.; DELORME, S. Verfahren der Dopplersonographie. *Der Radiologe*, v. 55, n. 7, p. 593-610, 2015.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

JOHNSON, C. A. Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology*, v. 70, n. 9, p. 1412-1417, 2008.

KIM, B. S.; SON, C. H. Time of initial detection of fetal and extra-fetal structures by ultrasonographic examination in Miniature Schnauzer bitches. *Journal of Veterinary Science*, v. 8, n. 3, p. 289-293, 2007.

LANDIM-ALVARENGA, F. C., PRESTES, N. C., SANTOS, T. C. M. Manejo do neonato. In: PRESTES, N.C., LANDIM-ALVARENGA, F.C. *Obstetrícia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.158-177.

LANG, U.; BAKER, R. S.; BRAEMS, G.; ZYGMUNT, M.; KÜNZEL, W.; CLARK, K. E. Uterine blood flow - a determinant of fetal growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 110, n. 3, p. 55-61, 2003.

LOPATE, C. Gestational aging and determination of parturition date in the bitch and queen using ultrasonography and radiography. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 48, n. 4, p. 617-638, 2018.

LUZ, M. R.; FREITAS, P. M. C.; PEREIRA, E. Z. Gestação e parto em cadelas: fisiologia, diagnóstico de gestação e tratamento das distocias. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 29, n. 3/4, p. 142-150, 2005.

MA'AYEH, M., KRISHNAN, V., GEE, S. E., RUSSO, J., SHELLHAAS, C., ROOD, K. M. Fetal renal artery impedance in pregnancies affected by preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 48, n. 4, 2020.

MANGESI, L; HOFMEYR, G. J. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.1, 2007.

MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. Ovaries and uterus. In: Mattoon, J.S., Nyland, T.G. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3ed. Canada: Elsevier, 2015. p. 634–654.

MAULIK, D.; NANDA, N. C.; SAINI, V. D. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. **American Journal of Cardiology**, v. 53, n. 4, p. 572–578, 1984.

MCGEADY, T. A. Gastrulation. **Veterinary Embryology**, p. 34–41, 2006.

MOLENDIJK, L.; MALBURG, I.; KOPECKY, P. Dopplersonographische Untersuchungen bei Plazentainsuffizienz als Hinweis auf die Effektivität der Hämodilutionstherapie. **Z Geburtshilfe Perinatol**, v. 199, p. 18–22, 1995.

MORALES-ROSELLÓ, J.; KHALIL, A.; MORLANDO, M.; PAPAGEORGHIU, A.; BHIDE, A.; B. THILAGANATHAN. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 43, n. 3, p. 303–310, 2014. MURPHY, P. J. The fetal circulation. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 5, n. 4, p. 107–112, 2005.

NAUTRUP, C. P. Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation. **Reproduction**, v. 112, n. 2, p. 301–314, 1998.

NEILSON, J. P. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 1998.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Women. **NICE Clinical Guideline 62**. London: RCOG Press, 2008.

OWEN, P.; OGSTON, S. Standards for the quantification of serial changes in Doppler resistance indices from the umbilical arteries. **Early human development**, v. 49, n. 1, p. 39–47, 1997.

PAAUW, N. D.; TERSTAPPEN, F.; GANZEVOORT, W.; JOLLES, J.A.; GREMMELS, H.; LELY, A.T. Sildenafil During Pregnancy: A Preclinical Meta-Analysis on Fetal Growth and Maternal Blood Pressure. *Hypertension*, v. 70, n. 5, p. 998-1006, 2017.

PATTISON, N.; MCCOWAN, L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, 1999.

PHEMISTER, R. D. Nonneurogenic reproductive failure in the bitch. *The Veterinary clinics of North America*, v. 4, n. 3, p. 573-586, 1974.

PHEMISTER, R. D.; HOLST, P. A.; SPANO, J. S.; HOPWOOD, M. L. Time of ovulation in the beagle bitch. *Biology of Reproduction*, v. 8, n. 1, p. 74-82, 1973.

PRETZER, S. D. Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology*, v. 70, n. 3, p. 300-303, 2008.

REYNOLDS, L. P. et al. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *The Journal of physiology*, v. 572, n. 1, p. 51-58, 2006.

ROBERTS, J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Seminars in perinatology*, v. 38, p. 139-145, 2014.

SCHNEIDER, D. J.; MOORE, J. W. Patent ductus arteriosus. *Circulation*, v. 114, n. 17, p. 1873-1882, 2006.

SENGER, P. L. Embryogenesis of the pituitary gland and male or female reproductive system. *Pathways to Pregnancy and Parturition*. Current Conception Inc, v. 1, p. 8-76, 1997. SINGH, T., LESLIE, K.; BHIDE, A.; D'ANTONIO, F.; THILAGANATHAN, B. Role of second-trimester uterine artery Doppler in assessing stillbirth risk. *Obstetrics & Gynecology*, v. 119, n. 2, p. 256-261, 2012.

TANG, J.; ZHU, Z.; XIA, S.; LI N.; CHEN, N.; GAO, Q.; LI, L.; ZHOU, X.; LI, D.; ZHU, X.; TU, Q.; LI, W.; WU, C.; LI J.; ZHONG Y.; LI, X.; MAO, C.; XU Z. Chronic hypoxia in pregnancy

affected vascular tone of renal interlobar arteries in the offspring. *Scientific reports*, v. 5, p. 9723, 2015.

TRUDINGER, B. J.; GILES, W. B; COOK, C. M., BOMBARDIERI, J., COLLINS, L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 92, n. 1, p. 23-30, 1985.

VERSTEGEN, J. P.; SILVA, L. D.; ONCLIN, K.; DONNAY I. Echocardiographic study of heart rate in dog and cat fetuses in utero. *Journal of Reproduction and Fertil. Supplement*, v. 47, n. 1, p. 175-180, 1993.

VERGANI, P.; ANDREOTTI, C.; RONCAGLIA, N.; ZANI, G.; POZZI, E.; PEZZULLO, J. C.; GHIDINI, A. Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 189, n. 4, p. 1007-1011, 2003.

WALTON, S. L.; BIELEFELDT-OHMANN, H.; SINGH, R. R.; LI, J.; PARAVICINI, T. M.; LITTLE M. H.; MORITZ, K. M. PRENATAL HYPOXIA LEADS TO HYPERTENSION, RENAL RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ACTIVATION AND EXACERBATES salt-induced pathology in a sex-specific manner. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

WU, Y. W.; COLFORD JR, J. M. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a metaanalysis. *Jama*, v. 284, n. 11, p. 1417-1424, 2000.

YANOWITZ, T. D.; BAKER, R. W.; ROBERTS, J. M.; BROZANSKI, B. S. Low blood pressure among very-low-birth-weight infants with fetal vessel inflammation. *Journal of Perinatology*, v. 24, n. 5, p. 299-304, 2004.

YEAGER, A. E.; MOHAMMED, H.; CONCANNON, P. Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. *American Journal of Veterinary Research*, v. 53, n. 3, p. 342-351, 1992.