



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MATERNIDADE ESCOLA  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL  
EM SAÚDE PERINATAL**



**ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE JARDIM**

**PREDIÇÃO E DIAGNÓSTICO DO  
CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO**

**Rio de Janeiro  
2020**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MATERNIDADE ESCOLA  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL  
EM SAÚDE PERINATAL**

**ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE JARDIM**  
<http://lattes.cnpq.br/7243361050067156>

**PREDIÇÃO E DIAGNÓSTICO DO  
CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Guérios Borna.  
<http://lattes.cnpq.br/9471218227037687>

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Karina B. C. Rezende.  
<http://lattes.cnpq.br/5712393704487226>

**Rio de Janeiro  
2020**

J284 Jardim, Ana Alice Marques Ferraz de Andrade.  
Predição e diagnóstico do crescimento intrauterino restrito/Ana Alice Marques Ferraz de Andrade Jardim-- Rio de Janeiro: UFRJ/Maternidade Escola, 2020.  
87 f. ; 31 cm.  
Orientadora: Prof. Dra. Rita Guérios Borna  
Coorientadora: Karina Bilda de Castro Rezende  
Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal)-  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Saúde Perinatal, 2020.  
Referências bibliográficas: f. 56  
1. Retardo do Crescimento fetal. 2. Programas de rastreamento.  
3. Reprodutibilidade dos testes. 4. Protocolos clínicos. 5. Saúde Perinatal - Dissertação. I. Bórnia, Rita Guérios. II. Rezende, Karina Bilda de Castro. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. IV. Título.

CDD- 610.5

# PREDIÇÃO E DIAGNÓSTICO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO

Autora: Ana Alice Marques Ferraz de Andrade Jardim

Orientadora: Professora Doutora Rita Guérios Bornia,  
Coorientadora: Professora Karina Bilda de Castro Rezende.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Data da Defesa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aprovada por:

---

Presidente, Professora Doutora Rita Guérios Bornia

---

Professor Doutor Ivo Basílio da Costa Junior

---

Professor Doutor Giovanni Fraga Lenza

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao meu Senhor Deus pelo dom da vida e por me capacitar durante este desafio. Aos meus pais, Sérgio e Sueli, exemplos de vida e integridade. Serei eternamente grata por todo apoio, carinho e amor, vocês são os responsáveis por todas minhas conquistas.

Ao meu esposo Igor, amigo com quem compartilho a vida. Não tenho palavras para agradecer por todo companheirismo e compreensão, nossa família é presente de Deus. Aos meus filhos, Bernardo e Giovana, inspiração diária e amor incondicional. Vocês me tornam uma pessoa melhor a cada dia.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Guérios Bornia por ter sido incansável, por todos ensinamentos, orientações e dedicação. Agradeço minha coorientadora Prof<sup>a</sup>. Karina Bilda de Castro Rezende pelas valiosas sugestões, paciência e sabedoria, além do incentivo durante todo estudo.

Agradeço a todos os professores do Mestrado em Saúde Perinatal da ME/UFRJ pelos ensinamentos durante o curso que levarei para a vida e pelo interesse do crescimento acadêmico em nossa instituição. Meus sinceros agradecimentos ao Professor Doutor Ivo Basílio da Costa Junior, meu eterno coordenador de residência, e ao Professor Doutor Giovanni Fraga Lenza, por terem aceitado e dedicado tempo na avaliação deste estudo tão importante da minha vida.

À equipe da biblioteca Jorge Rezende, às bibliotecárias Janaína L. da Motta e Marcia Medeiros, pela auxílio nas referências bibliográficas e configuração da dissertação.

Por fim, aos meus irmãos, familiares e amigos, obrigada por toda parceria e incentivos fundamentais para que esta jornada se tornasse mais leve. Aos meus colegas de curso, os Karinetes, amigos que com empatia compartilharam os anseios e vitórias desta trajetória.

***“Bendize, ó minha alma, ao Senhor, e tudo o que há em mim bendiga o seu santo nome”*** (Salmos 103:1)

## RESUMO

JARDIM, Ana Alice Marques Ferraz de Andrade. **Predição e diagnóstico do crescimento intrauterino restrito**. Orientadora: Rita Guérios Bornia. Coorientadora: Karina Bilda de Castro Rezende, 2020. Dissertação (Mestrado em Saúde Perinatal) – Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O diagnóstico precoce do crescimento intrauterino restrito (CIR) permite seguimento obstétrico adequado e redução da morbiletalidade perinatal. Protocolos de rastreio e de diagnóstico são necessários para este fim. OBJETIVOS: Avaliar o desempenho do protocolo de rastreio do 1º trimestre, da Fetal Medicine Foundation (FMF 2012), aplicado na Maternidade Escola da UFRJ, para predição de CIR precoce e tardio e associar o diagnóstico intrauterino com RN FIG. METODOLOGIA: estudo observacional transversal, cuja amostra foi estratificada segundo risco estimado pelo programa; aplicados critérios diagnósticos de Gordijn *et al.* para diagnóstico de CIR. Determinadas a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo(VPP) e negativo(VPN), curva *receiver operator characteristic* (ROC), e área sob a curva ROC (AUC) para CIR precoce e tardio. A partir dos critérios diagnósticos de Gordijn foram calculadas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de RN FIG. RESULTADOS: amostra final foi 1932 casos; foram identificados 315(16,3%) casos de CIR, 114 (5,9 %) precoces e 181 (9,36%) tardios. No rastreio do CIR precoce foram obtidas sensibilidade:41,04%; VPP:10,53%; especificidade:74,02%; VPN:94,39% e AUC de 0,687. Para o rastreio do CIR tardio, encontramos: sensibilidade:32,59%; VPP:12,74%; especificidade:74,82%; VPN:90,77% e AUC de 0,578. Para diagnóstico de RN FIG, sensibilidade: 54,88% e especificidade: 86,39%. CONCLUSÕES: Apesar da baixa sensibilidade, o algoritmo da FMF2012 demonstrou bom desempenho em afastar o risco de CIR precoce e tardio, oferecendo segurança para o resultado de RN não FIG.

**Palavras-chave:** Retardo do crescimento fetal. Programas de rastreamento. Reprodutibilidade dos testes. Protocolos clínicos.

## ABSTRACT

The early diagnosis of the restricted intrauterine growth (RIG) permits an adequate obstetric follow-up and the reduction of perinatal morbidity and lethality. Tracking and diagnosis protocols are necessary for this purpose. OBJECTIVES: to appraise the tracking protocol of the 1<sup>st</sup> quarter of the Fetal Medicine Foundation (FMF 2012) used at the Maternidade Escola da UFRJ, to estimate the precocious and late RIG and to associate the intrauterine diagnosis to the RN PIG. METHODOLOGY: A transversal observation study, with a stratified sample according to the estimated risk made by the program; The Gordijn et al. diagnostic criteria were applied for the RIG diagnosis. The sensibility and specificity were determined, positive and negative predictive values, receiver operator characteristic curve (ROC, and area under the curve ROC (AUC) for early and late RIG. From the Gordijn diagnostic criteria the sensibility and specificity were calculated for the RN PIG diagnosis. RESULTS: The total final sample covered 1,932 cases: 315 (16.3%) were identified RIG cases, 114 (5.9 %) early and 181 (9.36%) late cases. At the early RIG tracking were obtained: sensibility of 41.04%; VPP 10.53%; specificity 74.02%; VPN: 94.39% and AUC of 0.687. The late RIG tracking showed sensitivity of 32.59%, VPP:12,74%, specificity 74.82%, VPN:90.77% and AUC of 0.578. For the RN PIG diagnosis, sensibility 54.88% and specificity 86.39%. CONCLUSIONS: Notwithstanding the low sensitivity, the FMF2012 algorithm showed a good performance to deviate the risk of a precocious and late RIG, offering an assurance for the result of a RN non-PIG.

**Keywords:** Fetal growth restriction, mass screening, reproducibility of results, clinical protocols



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma - Recrutamento, exclusões e perdas para objetivos 1 e 2.....	40
Figura 2 - Curva ROC para diagnóstico de CIR precoce .....	42
Figura 3 - Curva ROC para diagnóstico de CIR tardio .....	44
Figura 4 - Fluxograma - Recrutamento, exclusões e perdas para objetivo 3 .....	45
Quadro 1 - Quadro organizacional do Objetivo específico 1 .....	35
Quadro 2 - Quadro organizacional do Objetivo específico 2 .....	36
Quadro 3 - Quadro organizacional do Objetivo específico 3 .....	37
Quadro 4 - Quadro organizacional do Objetivo específico 4 .....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação e classificação das variáveis do estudo .....	34
Tabela 2 - Comparação das características maternas e gestacionais nos grupos estudados.....	39
Tabela 3 - Tabela 2x2: Número de casos de CIR precoce x resultados do rastreio..	41
Tabela 4 - Tabela 2x2: Número de casos de CIR tardio x resultados do rastreio .....	43
Tabela 5 - Tabela 2x2: Número de casos de RN PIG ou não PIG x diagnóstico de CIR ou normal .....	44

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACM	Artéria Cerebral Média
AFP	Alfa-Fetoproteína Sérica
AIG	Adequado Para Idade Gestacional
AtU	Artéria Uterina
AU	Artéria Umbilical
CA	Circunferência Abdominal
CCN	Comprimento Cabeça-Nádega
CF	Comprimento Do Fêmur
CIR	Crescimento Intrauterino Restrito
DBP	Diâmetro Biparietal
DUM	Data Da Última Menstruação
DV	Ducto Venoso
FIV	Fertilização <i>In Vitro</i>
FMF	Fundação de Medicina Fetal
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GRIT	Teste Europeu de Intervenção para a Restrição do Crescimento
IC	Intervalo De Confiança
IG	Idade Gestacional
ME/UFRJ	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
MGRS	Estudo Multicêntrico de Referência de Crescimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAM	Pressão Arterial Média
PAPP-A	Proteína Plasmática A Associada À Gravidez Materna
PE	Pré-Eclâmpsia
PFE	Peso Fetal Estimado
PI	Índice De Pulsatilidade
PIG	Pequeno Para Idade Gestacional
PImAtU	Média Dos Índices De Pulsatilidade Das Artérias Uterinas
RCP	Razão Cerebroplacentária
RI	Índice De Resistência
RN	Recém-Nascido
RNBP	Recém-Nascido De Baixo Peso
TN	Translucência Nucal
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	12
<b>1.2</b>	<b>Objetivos</b>	13
1.1.1	Objetivo Geral	13
1.1.2	Objetivo Específicos	14
<b>1.2</b>	<b>Justificativa</b>	14
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	15
<b>2.1</b>	<b>Definição e critérios diagnósticos CIR</b>	15
<b>2.2</b>	<b>Definição e critérios diagnósticos PIG</b>	18
<b>2.3</b>	<b>Etiopatogenia do CIR</b>	19
<b>2.4</b>	<b>Predição do CIR</b>	21
<b>2.5</b>	<b>Prevenção do CIR</b>	23
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	29
<b>3.1</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	29
<b>3.2</b>	<b>Local do estudo</b>	29
3.2.1	Caracterização do local do estudo	29
<b>3.3</b>	<b>População estudada</b>	29
3.3.1	Cálculo do tamanho amostral	30
3.3.2	Critérios de inclusão	30
3.3.3	Critérios de exclusão	30
<b>3.4</b>	<b>Coleta de dados</b>	30
<b>3.5</b>	<b>Definição de termos e descrição das variáveis</b>	31
<b>3.6</b>	<b>Processamento e análise de dados</b>	35
3.6.1	Cumprimento dos objetivos	35
<b>3.7</b>	<b>Considerações éticas</b>	38
<b>3.8</b>	<b>Riscos e benefícios</b>	38
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	39
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	46

<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE A</b> - Termo De Consentimento Livre E Esclarecido .....	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE B</b> - Modelo do relatório do algoritmo FMF 2012 .....	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE C</b> - Ficha De Coleta.....	<b>66</b>
	<b>APÊNDICE D</b> - Critérios diagnóstico de CIR (GORDIJN et al, 2016).....	<b>71</b>
	<b>ANEXO A</b> - Tabela para referência de PI médio da artéria umbilical, PI da ACM e RCP (BASCHAT, GEMBRUCH, 2003). .....	<b>73</b>
	<b>ANEXO B</b> - Tabela de Referência da distribuição do peso ao nascer segundo a IG de RN vivos de gestações únicas entre 33 e 42 semanas, proposta pelo estudo INTERGROWTH-21st .....	<b>74</b>
	<b>ANEXO C</b> - Tabela de referência da distribuição do peso ao nascer segundo a IG de RN vivos de gestações únicas prematuras extremas, proposta pelo estudo INTERGROWTH-21st .....	<b>78</b>
	<b>ANEXO D</b> - Intervalos de referência para os valores do PImAtU (GOMEZ <i>et al</i> , 2008).....	<b>82</b>
	<b>ANEXO E</b> - Parecer favorável do Comitê de Ética e Pesquisa.....	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A correta distinção entre os fetos que apresentam restrição de crescimento daqueles considerados constitucionalmente pequenos para idade gestacional (PIG) é um dos grandes desafios diagnósticos da obstetrícia. Os fetos com diagnóstico de crescimento intrauterino restrito (CIR) devem ser submetidos a protocolo de seguimento apropriado de alto risco, pois a abordagem inadequada pode concorrer à prematuridade iatrogênica e os não classificados corretamente, ou tardiamente, podem evoluir para desfecho adverso, assim como o mais temido óbito fetal.

O termo PIG é definido como o recém-nascido (RN), ou nascido vivo, que apresenta peso ao nascer abaixo do percentil 10, segundo a idade gestacional (IG), ou seja, o critério diagnóstico utilizado é ao nascer, e não durante a gestação (SA *et al.*, 2009; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2013; CROVETTO, *et al.*, 2016).

O termo CIR refere-se a feto que não conseguiu atingir o seu potencial de crescimento geneticamente determinado (BAMFO; ODIBO, 2011), ou seja, é entendido como disfunção no crescimento que não permite ao feto atingir, em massa corporal, seu alvo genético (SA *et al.*, 2009). Em relação à prevalência de CIR os dados apontam que afeta 7 a 10% de todas as gestações (FIGUERAS *et al.*, 2014).

A maioria das gestações cujos fetos nascem PIG estão associadas com bom prognóstico, quando comparadas as que os fetos apresentam CIR. A classificação e o diagnóstico são importantes porque os fetos com CIR apresentam aumento da morbimortalidade perinatal com risco de danos permanentes, e o risco de óbito intrauterino é 5 a 10 vezes maior (GARDOSI *et al.*, 2013).

O estabelecimento de consenso para definição e abordagem de CIR possibilitará diagnóstico precoce e seguimento obstétrico adequado, o que consequentemente reduzirá morbimortalidade perinatal. Os RN que apresentam CIR desenvolvem, com frequência, insuficiência respiratória, policitemia, hipoglicemia, hemorragia intraventricular e hipotermia, além de, a longo prazo, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento, disfunção comportamental, doença cardiovascular e endócrina (LINDQVIST; MOLLIN, 2005; FIGUERAS. *et al.*, 2009; LEES *et al.*, 2013; JADDOE *et al.*, 2014; MEHER *et al.*, 2015.)

O critério diagnóstico escolhido para ser utilizado no presente estudo foi o proposto pelo consenso de especialistas, publicado em 2016 por Gordijn e

colaboradores (metodologia *Delphi*), que definiram os parâmetros para CIR precoce e tardio.

A suspeita ou diagnóstico precoce de CIR permite a antecipação de problemas potenciais, viabiliza a possibilidade de cuidado adequado às gestantes, e orientações quanto à melhor via de parto e propedêutica fetal.

Ainda não há cura definitiva para CIR e estratégias de manejo para gestações complicadas por CIR baseiam-se em evidências limitadas. A compreensão da etiologia e fisiopatologia de CIR, associada ao uso de testes preditivos (fatores maternos e marcadores biofísicos), permite melhor assistência pré-natal, definição do momento e via de parto, o que como consequência torna o prognóstico melhor (HEDIGER; JOSEPH, 2011; POLJAK *et al.*, 2017).

O programa do rastreio de primeiro trimestre, aplicado entre 11 e 13 semanas e 6 dias, desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation (FMF)* é algoritmo que combina fatores maternos e biofísicos. O resultado é considerado positivo, quando o risco estimado é maior que 1/150. Este valor não define o diagnóstico e sim, maior probabilidade da gestação estudada apresentar CIR. A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) oferece rotineiramente este exame para suas gestantes, mas ainda não diferencia a propedêutica fetal, oferecida e realizada ao longo do pré-natal, de acordo com o risco estimado para CIR, neste rastreio de 1º trimestre.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

Avaliar o bom desempenho do protocolo de rastreio do 1º trimestre, da FMF, na identificação da restrição de crescimento fetal.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

1. Examinar o desempenho do algoritmo da FMF na predição da restrição de crescimento precoce.
2. Examinar o desempenho do algoritmo da FMF na predição na restrição de crescimento tardio.
3. Associar o diagnóstico de CIR com o diagnóstico de recém-nascido FIG.
4. Propor inclusão dos critérios diagnósticos de Gordijn e colaboradores aos exames de ultrassonografia realizados no seguimento pré-natal da ME/UFRJ.

### 1.2 Justificativa

Em 2013, foram publicados os protocolos assistenciais da ME/UFRJ (BORNIA; COSTA JUNIOR; AMIM JUNIOR, 2013), que indicam a rotina ultrassonográfica do pré-natal das gestações de risco habitual. Nesta recomenda-se a realização do rastreio do primeiro trimestre, ultrassonografia obstétrica com Doppler para avaliação morfológica entre 22 e 24 semanas e ultrassonografia obstétrica com Doppler com 32 e 38 semanas, que tem como objetivo a avaliação do crescimento e bem-estar fetal.

A acurácia destes procedimentos, no rastreio e diagnóstico do CIR, ainda não havia sido estudada, o que justificou a realização deste estudo.



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Definição e critérios diagnósticos de CIR

Atualmente, conceituar CIR é um desafio pela dificuldade de estabelecer uma definição única para a condição. Alguns autores baseiam-se apenas no critério do tamanho, considerando somente o peso fetal abaixo do percentil 10 para a IG (RCOG, 2013; REED; DROEGMUELLER, 1983). Definição que foi questionada por Amim Junior em 1989, pois havia concluído que o critério de confirmação de CIR pelo peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a IG era crítico. Outros autores (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2013; BASCHAT *et al.*, 2007) referem-se a fetos cujo tamanho pequeno está relacionado ao processo patológico que compromete o bem-estar fetal, definindo como CIR o feto que não atingiu potencial genético de crescimento. Além disso, esses fetos apresentam perfil biofísico ou doppler da artéria umbilical (AU) e/ou da artéria cerebral média (ACM) anormais.

Marconi *et al.* (2008), avaliaram os casos de bebês com CIR, que apresentaram índice de pulsatilidade (PI) anormal da AU, de acordo com os padrões de peso ao nascer/ IG e tabelas de crescimento intrauterino. Eles concluíram dentre as gestações com CIR, 47% apresentou peso ao nascer acima do percentil 10, e 53% abaixo do percentil 10. Portanto gráficos e padrões de crescimento, ou cortes de percentil simples, podem ser insuficientes para o diagnóstico de CIR. A morbimortalidade neonatal foi semelhante nos fetos com CIR, com a mesma gravidade clínica, independentes de se apresentarem com peso adequado para idade gestacional (AIG) ou PIG de acordo com os padrões de crescimento neonatal.

Em 2016, foi publicada definição do consenso para restrição de crescimento fetal precoce e tardio, realizada através do procedimento *Delphi* por Gordijn e colaboradores. O procedimento *Delphi* visa o refinamento na avaliação da opinião dos especialistas participantes, com objetivo de minimizar fatores de confusão presentes em outros métodos de resposta em grupo. Os participantes (especialistas) responderam questionários sobre a importância de 19 parâmetros baseados na literatura. Após isso, foi realizado procedimento estatístico. O estudo descreveu parâmetros diagnósticos solitários e contributivos, nos quais, solitários são suficientes para diagnóstico de CIR, mesmo que todos os outros parâmetros sejam

normais, e contributivos requerem a combinação com outros parâmetros anormais para diagnóstico de CIR.

Um painel de especialistas foi selecionado, com total de 106 participantes, mas apenas 45 concluíram o procedimento, ou seja, as quatro etapas online do estudo. A última etapa consistiu na definição do algoritmo. A definição acordada para o diagnóstico de CIR precoce foi: fetos com IG antes de 32 semanas, que apresentam um dos três parâmetros solitários, circunferência abdominal (CA) ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 3 para a IG ou doppler de AU com diástole zero, ou ainda, os parâmetros contributivos, combinação de CA ou PFE abaixo do percentil 10 para a IG com PI das artérias uterinas (AtU) ou da AU acima do percentil 95, na ausência de anomalias congênitas.

A definição acordada para o diagnóstico de CIR tardio foi: fetos com IG maior ou igual 32 semanas, que apresentam um dos parâmetros solitários, CA ou PFE abaixo do percentil 3 para IG, ou ainda, a combinação de 2 parâmetros contributivos, CA ou PFE abaixo do percentil 10 e razão cerebroplacentária (RCP) abaixo do percentil 5, na ausência de anomalias congênitas.

Um consenso para definição diagnóstica de CIR ajudará na identificação pré-natal, permitirá intervenção obstétrica oportuna, possibilitará melhor análise dos estudos realizados, o que reduzirá significativamente morbimortalidade perinatal e os custos disponibilizados para essa condição. No CIR pré-termo, a prematuridade iatrogênica é uma questão pertinente. Os RN afetados desenvolvem insuficiência respiratória, policitemia, hipoglicemia, hemorragia intraventricular e hipotermia. Podem ocorrer a longo prazo, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento e disfunção comportamental. Evidências crescentes apontam para ligação entre o CIR e síndrome metabólica do adulto (LINDQVIST; MOLLIN, 2005; FIGUERAS *et al.*, 2009; LEES *et al.*, 2013; JADDOE, *et al.*, 2014; MEHER *et al.*, 2015).

Os fetos acometidos por CIR apresentam alterações no crescimento que vão variar de acordo com a fase em que ocorre o agravo. Isso permite classificação em três grupos distintos (simétrico, assimétrico, misto) (SA *et al.*, 2009). Essa classificação guarda associação com os fatores etiológicos e com a intensidade da lesão fetal ocorrida. Os fetos com CIR simétrico apresentam restrição de crescimento precoce, sua etiologia está relacionada com anomalias cromossômicas e infecções fetais precoces, momento em que predominam os fenômenos de

hiperplasia celular. O efeito é irreversível, severo e se traduz por conceito proporcionalmente pequeno.

O CIR assimétrico decorre de agressão tardia e compromete a fase de hipertrofia celular. A CA é reduzida pelo direcionamento preferencial do sangue para órgãos vitais (cérebro, coração e glândulas adrenais), devido à insuficiência uteroplacentária. Isso resulta em comprometimento do tamanho do fígado por redução das reservas de glicogênio, e as demais partes fetais (cabeça e os ossos longos) exibem crescimento não tão comprometido. A etiologia está associada a distúrbios maternos, como hipertensão arterial, colagenoses, desnutrição, doença renal, abuso de drogas e insuficiência placentária, sendo esta a mais comum causa de restrição do crescimento (CALLEN, 2002).

O CIR misto é raro e caracterizado pela associação dos tipos simétrico e assimétrico. A agressão se inicia na fase de hiperplasia celular e se perpetua na fase de hipertrofia celular. Campbell e Thoms (1977) descrevem apenas dois padrões distintos, o CIR simétrico e assimétrico. A etiologia e manifestação de CIR sobrepõem-se, limitando a utilidade desta classificação na definição de CIR (BLACKWELL *et al.*, 2001).

Os estudos categorizaram CIR em precoce e tardio conforme a IG de interrupção da gestação. A definição precisa da IG correta a ser utilizada na classificação não está estabelecida. De acordo com Crispi *et al.* (2008), a IG que determina a divisão entre CIR precoce e tardio é 34 semanas. Os casos que necessitam de interrupção da gestação antes dessa IG são graves. Frequentemente se associam com placentação alterada e pré-eclâmpsia (PE). Os casos tardios que nascem após 34 semanas de gestação, são mais prevalentes e com grande parte de desfecho desfavorável (GARDOSI *et al.*, 2005). O estudo de Gordijn *et al.* (2016), também classificou precoce e tardio, considerado precoce antes de 32 semanas e tardio igual ou maior as 32 semanas. Um estudo recente prospectivo, evidenciou que 32 semanas do diagnóstico e 37 semanas no parto, melhoraram as diferenças maximizadas em termos de características clínicas e resultados adversos (SAVCHEV *et al.*, 2013).

O diagnóstico de CIR é realizado por meio da combinação do Doppler com PFE. Por 20 anos, o Doppler amplamente usado para definir CIR foi o da AU, que identifica doença placentária grave, mas não identifica os casos de doença

placentária leve, que constitui na realidade a grande maioria dos casos de CIR (OROS *et al.*, 2011).

É importante saber que o Doppler da AU em combinação integrada na RCP, que é calculada dividindo PI da ACM pelo PI da AU, apresenta melhor correlação com o desfecho apresentado pelo feto.

## 2.2 Definição e critérios diagnósticos de PIG

Antes da década de 40 os recém-nascidos de baixo peso ao nascer (RNBP) eram considerados prematuros. Em 1947, McBurney observou que alguns eram pequenos em decorrência do crescimento intrauterino inadequado e não devido ao nascimento precoce. Lubchenco *et al.* (1963), determinaram a correlação entre peso fetal e IG ao nascimento, o que revelou aumento na morbidade e mortalidade perinatais em RN de peso abaixo do percentil 10 para IG. Scott e Usher (1966) demonstraram que quando o peso fetal ao nascimento se encontrava entre os percentis 3 e 10 para IG, a taxa de óbito perinatal era oito vezes maior que na população geral e, quando esse peso estava abaixo do percentil 3, essa taxa era quase 20 vezes maior.

O grande número de gráficos de tamanho para uso ao nascimento, e seus métodos heterogêneos e limitados de análise, complicam a avaliação clínica do estado nutricional dos RN.

Em 2011, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011) classificou como RNBP o que apresenta peso neonatal abaixo de 2500 gramas, uma definição que independe da IG, e permitiu seu uso em países em desenvolvimento.

Em 1994, o principal comitê sobre uso e interpretação da antropometria da Organização Mundial de Saúde (OMS), recomendou o uso de padrões internacionais para avaliar medidas antropométricas (WHO, 1995). Para implementar essas recomendações, a OMS iniciou o Estudo Multicêntrico de Referência de Crescimento (MGRS)(DE ONIS; HABICHT, 1996). Em 2006, OMS publicou padrão internacional de peso para crianças até 5 anos de idade, o que não é aceito no mundo todo (DE ONIS, *et al.*, 2006; 2012).

Com o objetivo de complementar o MGRS, o Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e RN para o século XXI (INTERGROWTH-21st) lançou em 2008, um projeto multinacional, idealizado para desenvolvimento de padrão internacional para fetos, RN e período de crescimento pós-natal de RN prematuro, para utilização na prática clínica. Em 2014, foi publicado o estudo do projeto INTERGROWTH-21st realizado em 8 populações urbanas geograficamente definidas em gestantes saudáveis sem fatores de risco para CIR, que incluiu Brasil (Pelotas). Foram estabelecidas curvas do percentil 3, 5, 10, 50, 90, 95, 97, para peso, comprimento e CA, de acordo com IG e sexo (ANEXOS B1 e B2 – meninas e ANEXOS B3 e B4 – meninos) (VILLAR *et al.*, 2014).

Apesar do grande tamanho da amostra (20.486 mulheres elegíveis), poucos neonatos nascidos antes de 33 semanas de IG preencheram os critérios de inclusão do estudo. Ao implementar esses padrões foram solicitados gráficos de RN prematuros extremos. Não surpreendentemente, nesta IG a maioria das gestações, possui fatores de risco, e padrões prescritivos difíceis de construir. Em 2016 foi publicado o estudo que permitiu complementação da amostra original, com RN de mães que apresentaram alguns fatores de risco para CIR, exceto tabagismo e obesidade severa (ANEXOS C1 e C2 – para meninas e ANEXOS C3 e C4 – para meninos) (VILLAR *et al.*, 2016).

O termo PIG é definido como RN, ou nascido vivo, que apresenta peso ao nascer abaixo do percentil 10 segundo a IG, a utilização do critério para diagnosticar PIG deve ser pós-natal (SA *et al.*, 2009; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2013, CROVETTO, *et al.*, 2016).

### **2.3 Etiopatogenia do CIR**

O CIR é uma condição multifatorial e a identificação dos fatores etiológicos é importante porque direciona conduta médica e indica prognóstico. De acordo com Banfo e Odibo (2011) as causas de CIR podem ser fetal, materna, ambiental e uteroplacentária. As causas fetais são menos comuns e incluem aneuploidia (trissomias 13, 18 e 21), malformações fetais e infecções congênitas (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, vírus da imunodeficiência humana) (OUNSTED; MOAR; SCOTT, 1985). As gestações múltiplas têm uma alta incidência de CIR,

devido ao compartilhamento placentário que leva a estresse sobre a circulação uteroplacentária. As condições maternas, como PE e hipertensão arterial pré-existente ou gestacional, que aumentam a resistência na circulação uterina são as principais causas de morbimortalidade maternas e são complicadas por CIR em 30 a 40% dos casos (SIBAI; ABDELLA; ANDERSON, 1983). Diabetes é complicado por CIR em 10 a 20% dos casos, independente do controle glicêmico (LANGER *et al.*, 1989). A doença vascular materna e a trombofilia podem levar à hipoperfusão uteroplacentária, prejudicando assim o crescimento fetal (ALFIVERIC; ROBERTS; MARTLEW, 2002). A hipóxia secundária à desordens cardíacas, respiratórias e hematológicas pode levar à CIR. Do mesmo modo, tabagismo, colagenoses, drogas toxicológicas e doença renal podem comprometer o desenvolvimento intrauterino (HEDIGER; JOSEPH, 2011). Esses distúrbios destroem a placenta através de infartos crônicos e abruptos, vilosite ou vasculopatia trombótica fetal.

A integridade funcional da placenta e o seu desenvolvimento são essenciais para o crescimento fetal normal. Durante a gestação, as artérias espiraladas uterinas desempenham um papel vital no fornecimento de oxigênio e nutrientes à placenta e ao feto e, para isso, são remodeladas fisiologicamente em vasos altamente dilatados pela ação do trofoblasto invasor (PIJNENBORG; VERCRUYSSSE; HANSSENS, 2006). O trofoblasto é um tecido metabolicamente ativo que no início da gravidez normal invade as artérias espiraladas uterinas, o que acarreta perda de músculo liso e lâmina elástica das paredes do vaso até o terço interno do miométrio; isso causa uma dilatação de 5 a 10 vezes nos vasos e estabelece um aumento de 10 vezes do fluxo sanguíneo na circulação uteroplacentária.

Há evidências que demonstram a associação da invasão trofoblástica alterada e remodelação incompleta das artérias espiraladas do útero, o que gera má perfusão, e conseqüentemente origina gestações complicadas por CIR (BROSENS; RENAER, 1972; PASTORE, 2010). Esse comprometimento vascular ocasiona diminuição do aporte de oxigênio ao feto; essa redução ocorre devido à invasão anormal do trofoblasto resultando em desequilíbrio entre fatores angiogênicos e anti-angiogênicos, representado por marcadores que podem ser detectados no soro materno (KARAGIANNIS *et al.*, 2011). Essas alterações também podem ser detectadas através da realização de Doppler AtU, método não invasivo.

## 2.4 Predição do CIR

O primeiro objetivo no manejo clínico de CIR é distinguir os CIR “verdadeiros” dos fetos constitucionalmente pequenos, pois os primeiros apresentam risco aumentado de desfecho adverso e morte fetal.

O crescimento fetal anormal é detectado com a suspeita clínica de tamanho uterino pequeno, seguido de palpação abdominal e medição direta do fundo uterino. A história materna permite que fatores de risco individuais para CIR sejam determinados. As populações de alto risco incluem mulheres de baixa renda, baixo peso pré-natal ou pouco ganho de peso durante a gravidez, parto prematuro anterior e gravidez anterior afetada por CIR (OUNSTED; MOAR; SCOTT, 1985; WEN *et al.*, 1990; KEYES *et al.*, 2003; ALBERRY; SOOTHILL, 2007).

O exame ultrassonográfico é o ponto de referência para a datação precisa da gravidez e o diagnóstico de CIR. No entanto, CIR não é detectado em cerca de 30% dos casos e incorretamente detectado em 50% dos casos (JAHN; RAZUM; BERLE, 1998). O PFE é calculado usando equações polinomiais que combinam diâmetro biparietal (DBP), comprimento do fêmur (CF), circunferência abdominal (CA). Podem ser utilizadas as fórmulas relatadas por Shepard, Richards e Berkowitz (1982) e Hadlock, Harrist e Martinez-Pover (1991).

Desde a década de 80, o uso do doppler das AtU na prática obstétrica tem tido grandes avanços, particularmente na detecção de anormalidades de perfusão uterina na PE e na restrição do crescimento fetal (ALBAIGES *et al.*, 2000). Esse exame foi introduzido por Campbell *et al.* (1983), e constitui método não invasivo capaz de analisar a circulação uteroplacentária. A técnica mede a resistência ao fluxo sanguíneo na AtU através da avaliação do índice de resistência (RI) ou PI, ao insonar o vaso no cruzamento aparente com a artéria ilíaca externa (BOWER *et al.*, 1992; HARRINGTON *et al.*, 1997).

A remodelação das arteríolas espiraladas durante a invasão trofoblástica pode ser a causa da queda na impedância ao fluxo sanguíneo uterino do primeiro para o segundo trimestre da gravidez devido à conversão em vasos de baixa resistência. Nas gestações que evoluem com PE ou CIR, a impedância ao fluxo nas AtU está aumentada. (CAMPBELL *et al.*, 1983). As gestações que cursam com fetos constitucionalmente pequenos geralmente exibem doppler fetal normal, enquanto o

CIR devido à doença placentária apresenta anormalidades no doppler fetal e materno (OTT, 2000).

Alguns autores acreditam que a invasão trofoblástica atinge o pico no primeiro trimestre e que este é o momento mais apropriado para pesquisar CIR e PE (CANIGGIA *et al.*, 2000), quando alguma intervenção pode ser efetiva, ou seja, o CIR se manifesta na 2ª metade da gestação, mas há evidências que está associado à eventos do 1º trimestre (KHONG *et al.*, 1986).

Martin e colaboradores (2001) relataram que o aumento do PI das AtU entre 11 e 14 semanas tem sensibilidade de 11,7% para detectar peso ao nascimento abaixo do percentil 10 e 27,8% para os fetos com CIR que requerem parto antes de 32 semanas de gestação. Outros relataram sensibilidade de 24% e 16% (GÓMEZ *et al.*, 2005; DUGOFF *et al.*, 2005). Apesar destas baixas sensibilidades, as mulheres com um RI elevado na AtU (maior ou igual ao percentil 75) têm 5,5 vezes mais probabilidade de terem gestação com CIR.

O rastreio no primeiro trimestre foi implementado inicialmente no Reino Unido para identificar gestações com risco aumentado para aneuploidias, e iniciou-se com a realização da medida da translucência nucal (TN), entre 10 e 14 semanas de idade gestacional. O uso adicional de fatores maternos e biofísicos tem sido motivo de estudos com o intuito de aumentar as taxas de detecção de CIR. Os modelos incorporam características maternas, marcadores bioquímicos séricos, além da TN para prever desfechos adversos. Os níveis de alguns marcadores bioquímicos são alterados nas gestações que cursam com fetos PIG e com CIR. A elevação da alfa-fetoproteína sérica materna (AFP) está associada a um aumento do risco de baixo peso ao nascer na ausência de anormalidade estrutural ou aneuploidia (WALLER *et al.*, 1993). Níveis baixos de proteína plasmática A associada à gravidez materna (PAPP-A) inferior ao percentil 5 são associados a risco aumentado de fetos PIG (SMITH *et al.*, 2002; SPENCER *et al.*, 2008). Estudos multicêntricos analisaram os níveis da PAPP-A do primeiro trimestre e da AFP do segundo trimestre com resultados adversos da gravidez. Em 2006, o estudo de Smith e colaboradores evidenciou que, na combinação de baixa PAPP-A entre 10 e 14 semanas de gestação e alta AFP entre 15 e 21 semanas de gestação, 32% das gestantes tiveram RNBP (menos de 2.500g).

A PE e o CIR apresentam mecanismos fisiopatológicos, marcadores biofísicos e bioquímicos em comum. Com o uso do algoritmo de risco de PE, disponibilizado



em 2010, foram classificados casos de alto risco para PE, que se revelaram casos de CIR e falsos positivos (FP) para PE. Pela necessidade de realizar algoritmo de cálculo de risco para CIR com e/ou sem a concomitância de PE, foi derivado o algoritmo de cálculo de risco para CIR sem a concomitância de PE (POON, *et al.*, 2009; 2013).

O algoritmo desenvolvido pela FMF em Londres é constantemente atualizado. O risco para CIR, deriva da combinação de características demográficas maternas, história médica e obstétrica, pressão arterial média (PAM), marcadores biofísicos, a média do PI das AtU e a dosagem de marcadores bioquímicos específicos. No rastreamento, o exame positivo não implica em diagnóstico, seleciona as gestantes com maior probabilidade de apresentar a doença em questão. Outro teste confirmatório (com maior especificidade para a doença em questão) é necessário depois do rastreamento positivo, para que se possa estabelecer o diagnóstico definitivo. A partir deste estudo, o ponto de corte que considera a gestação de alto risco para CIR foi 1/150, com FP de 10,9% (POON *et al.*, 2013).

Na ME/UFRJ, o rastreio para PE, aneuploidias e CIR é realizado rotineiramente no final do primeiro trimestre da gravidez, durante consulta médica, o que permite o conhecimento de fatores maternos, e avaliação de marcadores biofísicos. A paciente é informada e autoriza, através de consentimento informado (APÊNDICE A), a realização do cálculo do rastreio para as doenças estudadas.

Os fatores maternos são descritos no questionário realizado, que inclui dados de identificação, da história clínica e obstétrica, e de antecedentes familiares.

Os marcadores biofísicos avaliados são: comprimento cabeça- nádega (CCN) medida do feto em mm, PAM e média dos PI das artérias uterinas (PI<sub>m</sub>AtU).

## **2.5 Prevenção do CIR**

O manejo ideal do CIR visa equilíbrio entre minimizar lesão fetal, ou qualquer outro desfecho desfavorável, como o óbito, e reduzir os riscos de parto prematuro iatrogênico.

O ambiente intrauterino e a vida neonatal precoce podem induzir uma resposta permanente no feto e RN, o que acarreta maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças posteriores (GALJAARD; DEVLIEGER; VAN ASSCHE

*et al.*, 2013). O manejo inicial de CIR implica em eliminar as causas comprovadas de crescimento prejudicado e encorajar um ambiente intrauterino saudável. São importantes a melhoria da nutrição, cessação do tabagismo e do uso de drogas toxicológicas, além de, tratamento de doenças infecciosas e controle de transtornos maternos, incluindo hipertensão e disfunção renal. O exame ultrassonográfico é importante para identificar malformações fetais. Estudos anteriores, incluindo metanálise avaliando intervenções como expansão do volume plasmático, suplementação de oxigênio, administração de glicose ou aminoácidos e administração de aspirina de baixa dose à mãe, não mostraram impacto significativo nos resultados perinatais (NICOLAIDES; BRADLEY; SOOTHILL, 1987; NICOLINI *et al.*, 1990; GÜLMEZOGLU; DE ONIS; VILLAR, 1997). Por outro lado, uma metanálise que avaliou o efeito do Ácido Acetilsalicílico (AAS - 100mg) para os desfechos perinatais adversos relacionados à placentação anormal evidenciou que, se iniciado antes de 16 semanas de gestação, reduzia o risco de CIR em 50% (Risco Relativo 0,46, IC 95% 0,33-0,64) (BUJOLD; ROBERGE; NICOLAIDES, 2014).

Foi publicado em abril de 2018 por Tan *et al.*, um estudo que avaliou dois estudos multicêntricos, SPREE (*Screening ProgRamme for prE-Eclampsia*) que analisou a predição do rastreo no primeiro trimestre para PE e o ASPRE que administrou AAS 150 mg/ dia de 11 a 14 semanas até 36 semanas de IG nas pacientes com alto risco no rastreo para PE pré-termo em comparação com grupo placebo.

O estudo (TAN *et al.*, 2018) identificou que o rastreo do primeiro trimestre para PE pré-termo e o uso de AAS no grupo de alto risco reduziu potencialmente a incidência de RN PIG pré-termo (abaixo de 37 semanas) em 20% e RIN PIG precoce (abaixo de 32 semanas) em 40%. Esta queda ocorreu principalmente pela redução da incidência de PE, 70% em RN com menos de 37 semanas e 90% menos de 32 semanas.

O uso de AAS não promoveu redução significativa em RN PIG abaixo de 32 semanas nas gestações sem PE (RR, 0,367 (IC 95%, 0,138 – 0,974). O estudo concluiu que não são previsíveis nem evitáveis com uso profilático de AAS, a maioria dos casos de RN PIG a termo, diferente do RN PIG pré-termo.

O CIR está provavelmente entre as entidades obstétricas com a maior variação na prática clínica, em termos de monitoramento e IG recomendada para o parto. Não há nenhum teste único que determine o momento ideal para o parto, nem

um protocolo único que oriente o seguimento adequado de fetos com CIR. Uma vez estabelecido o diagnóstico, os sinais de deterioração fetal nos índices biofísicos e ultrassonográficos direcionam para o parto programado. Quando o CIR é diagnosticado a termo ( $\geq 37$  semanas), a conduta obstétrica seria o parto. Um estudo recente relatou que em fetos PIG de início tardio que apresentam doppler normal no momento do diagnóstico, nas gestações após 37 semanas há uma piora progressiva da RCP, seguida de uma diminuição do PI da ACM (OROS *et al.*, 2011). Há evidências de que neonatos PIG a termo tem um risco de cinco a sete vezes maior de desenvolver paralisia cerebral em comparação com crianças com IG correspondente ao nascimento, mas com peso ao nascer dentro dos limites normais (AIG). Assim, parece não haver vantagem em retardar o parto quando o termo for atingido (JACOBSSON *et al.*, 2008).

O uso de monitorização das gestações com CIR através da AU tem demonstrado uma redução na taxa de mortalidade (OR 0.67, 95% CI, 0.47– 0.97) e menor necessidade de internação anteparto, indução de parto e parto por cesariana (ALFIVERIC; NEILSON, 1995; WESTERGAARD *et al.*, 2001). O feto com crescimento restrito reorganiza seu fluxo sanguíneo, direciona o sangue de órgãos viscerais e menos essenciais para órgãos vitais como o cérebro, o coração e as glândulas adrenais. Este fenômeno é detectado com uso de doppler na avaliação da ACM evidenciado por diminuição taxa sistólica / diastólica ou PI.

O doppler da AU é medida que fornece diagnóstico e prognóstico no manejo do CIR. Há evidências que o uso em gestações de alto risco, reduz em 29% as mortes perinatais (ALFIVERIC *et al.*, 2010). A presença de velocidades diastólicas finais ausentes ou reversas, o fim do espectro das anormalidades do Doppler da AU, foram relatados em média 1 semana antes da deterioração aguda (FERRAZI *et al.*, 2002). O fluxo diastólico final reverso da AU é associado com desfecho perinatal adverso (sensibilidade e especificidade em torno de 60%), o que parece ser independente da prematuridade (COSMI *et al.*, 2005). Após 30 semanas, o risco de óbito fetal com essa alteração do Doppler (fluxo diastólico final reverso da AU) supera o risco da prematuridade, portanto o parto deve ser realizado (THORNTON *et al.*, 2004; GRIT STUDY GROUP, 2003).

O doppler da ACM informa sobre a vasodilatação cerebral, marcador substituto da hipóxia. Esta artéria é importante para a identificação e predição de desfecho adverso em fetos que cursam com CIR tardio, independentemente do

Doppler da AU, que é geralmente normal nesses casos (EIXARCH *et al.*, 2008; HERSHKOVITZ *et al.*, 2000).

A RCP melhora notavelmente a sensibilidade e especificidade das ACM e AtU isoladas, pois essa razão já sofreu queda quando os componentes individuais sofrem alterações leves, mas ainda estão dentro do padrão da normalidade (CRUZ-MARTINEZ *et al.*, 2010).

O doppler do ducto venoso (DV) é um parâmetro único capaz de prever o risco a curto prazo de óbito fetal em CIR precoce. Estudos longitudinais revelam que as formas de onda do fluxo do DV se tornam anormais apenas em estágios avançados de comprometimento fetal (FERRAZI *et al.*, 2002; COSMI *et al.*, 2005; HECHER *et al.*, 2001; BASCHAT *et al.*, 2001). Velocidades ausentes ou reversas durante a fase de contração atrial são associadas a mortalidade perinatal independente da IG no parto, com risco que varia de 40 a 100% em CIR precoce. Após maturação pulmonar o parto é recomendado.

Estudos iniciais sobre gestações de alto risco demonstraram que embora altamente sensível a Cardiotocografia apresenta 50% de taxa de FP para predição de morte fetal (EVERTSON *et al.*, 1979). Além disso, uma metanálise em gestação de alto risco não demonstrou benefício adicional na redução da mortalidade perinatal (PATTISON; MCCOWAN, 2000). Uma limitação é a interpretação subjetiva, que é desafiadora em muitos fetos prematuros que apresentam variabilidade fisiologicamente reduzida.

Quando o CIR ocorre antes das 34 semanas, a decisão de interromper é mais difícil e deve ser individualizada. O Teste Europeu de Intervenção para a Restrição do Crescimento (GRIT), estudo multicêntrico controlado randomizado, em 2003, comparou o efeito do parto precoce (com 24-36 semanas), baseado na forma de onda do doppler da AtU, com o parto tardio avaliado por outros indicadores clínicos. As mulheres foram distribuídas aleatoriamente para o parto imediato por Doppler anormal ou para um parto tardio com base na conduta dos médicos gestores. As principais variáveis de desfecho foram sobrevivência à alta hospitalar e o quociente de desenvolvimento aos dois anos de idade. Das 548 gestações randomizadas no estudo, não houve nenhuma diferença significativa na mortalidade geral entre o parto imediato e os grupos de parto tardio (VAN BULCK *et al.*, 2003). No estudo de acompanhamento de dois anos, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às taxas de morte ou taxas de incapacidade

(THORNTON *et al.*, 2004). Portanto, a pergunta sobre o melhor indicador para o momento do parto é ainda é uma questão difícil de ser respondida.

Com base na literatura disponível, pela falta de evidências para apoiar recomendações sobre o momento do parto, Figueras e Gratacos, em 2014, sugeriram grupos prognósticos, baseados em índices ou sinais associados a riscos fetais semelhantes, que definam estratégias de manejo para CIR, em 4 estágios. Foi realizada uma revisão com análise das evidências atuais para classificar os estágios de deterioração fetal e sugerir abordagem sistemática de fetos com restrição do crescimento, a fim de, reduzir substancialmente variação da prática clínica. O CIR estágio I (insuficiência placentária leve): Doppler da AtU, AU ou ACM, ou RCP anormais. A evidência disponível sugere um baixo risco de deterioração fetal antes do termo. A indução do parto além de 37 semanas é aceitável, mas o risco de sofrimento fetal intraparto é aumentado (CRUZ-MARTINEZ *et al.*, 2011). O CIR estágio II (insuficiência placentária grave): Doppler AU com velocidade do fluxo diastólico final ausente (e também provavelmente por Doppler istmo aórtico reverso).

O parto deve ser recomendado após 34 semanas. O risco de cesariana de emergência durante a indução do parto é superior a 50%, portanto, a cesariana eletiva é recomendação razoável. Recomenda-se monitorizar duas vezes por semana até o parto. O estágio CIR III (deterioração fetal avançada, sinais de baixa suspeição de acidose fetal): fluxo diastólico reverso na AU ou PI do DV acima do percentil 95. Associação com maior risco de morte fetal e pior desfecho neurológico. No entanto, sinais sugestivos de alto risco para morte fetal em dias ainda não estão presentes, pode-se adiar o parto eletivo para reduzir o possíveis efeitos da prematuridade severa. Recomenda-se o parto via cesariana após 30 semanas e monitoramento a cada 24-48 horas. O estágio CIR IV (alta suspeita de acidose fetal e alto risco de morte fetal): desacelerações espontâneas de frequência cardíaca fetal, variabilidade reduzida na cardiotocografia computadorizada, ou fluxo atrial reverso no Doppler DV. Cesariana após 26 semanas em centro de cuidados terciários sob tratamento com corticóides para maturação pulmonar. Após 26-28 semanas, 50% dos casos apresentam sobrevida sem sequelas. Antes deste limiar, os pais devem ser assessorados por equipes multidisciplinares. É recomendado o monitoramento a cada 12-24 horas até o parto.

O presente estudo tem a proposta de analisar a melhor abordagem diagnóstica dos fetos acometidos por CIR, ou que apresentam risco alto para a

condição, e propor o seguimento pré-natal adequado a depender do risco identificado pelo rastreio de primeiro trimestre. Esse desafio tem sido cada vez mais frequente na prática obstétrica atual devido elevada prevalência da condição e falta de consenso quanto aos critérios diagnósticos e de seguimento.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Tipo de Estudo**

Estudo observacional e transversal.

### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado integralmente na ME/UFRJ.

#### **3.2.1 Caracterização do local do estudo**

A ME/UFRJ é instituição localizada na cidade do Rio de Janeiro – RJ, certificada pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério de Educação. É maternidade com funções assistenciais e de ensino. O atendimento das gestantes é de acordo com demanda espontânea e/ou referenciada, no setor de emergência, ambulatório de pré-natal de baixo e alto risco. Inclui equipe multiprofissional, exames laboratoriais e de imagem, como a ultrassonografia e/ou Doppler. A instituição recebe alunos de graduação e pós-graduação das faculdades da área de saúde.

O setor de ultrassonografia realiza os exames ultrassonografia e/ou Doppler obstétricos de pacientes do setor de emergência, das pacientes agendadas do ambulatório de pré-natal e das pacientes internadas na enfermaria, quando indicados pelos médicos assistentes.

### **3.3 População estudada**

A amostra foi composta por gestantes que realizaram os exames de rastreio do primeiro trimestre na ME/UFRJ, e os outros exames da rotina ultrassonográfica do pré-natal, no período entre outubro de 2010 e dezembro de 2017.

### 3.3.1 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado, para avaliação de método diagnóstico, com o software de cálculo de tamanho amostral *GPowerVersion 3.1.9.2*, a partir de prevalência de CIR observada no período de 2011/2012, de 3,1% (REZENDE; BORNIA; AMIM JUNIOR, 2014). Para atingir o poder estatístico de 95% e erro  $\alpha$  de 5%, tornou-se necessário o estudo de pelo menos 55 casos de CIR.

### 3.3.2 Critérios de inclusão

- gestações únicas submetidas ao exame de rastreio do primeiro trimestre da gestação (entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias), com o cálculo do risco para CIR, incluindo a medida do PI das AtU, na ME/UFRJ, e também as avaliações ultrassonográficas no terceiro trimestre.

### 3.3.3 Critérios de exclusão

- uso de AAS, iniciado antes de 16 semanas de IG;
- diagnóstico de anormalidades estruturais e/ou cromossômicas antes e/ou após o nascimento;
- gestações interrompidas antes de 24 semanas de gestação;
- óbito fetal acima de 24 semanas (apenas para o 3º objetivo).

## 3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora, a partir de lista nominal disponível em planilha no setor de ultrassonografia da ME/UFRJ. Foram identificadas as gestantes que realizaram o exame de rastreio e os outros exames incluídos no estudo.



Foram verificados os prontuários para análise dos laudos de ultrassonografia com Doppler e registro do desfecho gestacional e dados do RN, com anotação e digitação dos dados em planilha EXCEL.

Os dados deste estudo são as variáveis descritas no relatório de rastreio de 1º trimestre (APÊNDICE B), categorizadas em fatores maternos, marcadores biofísicos e o risco estimado como resultado do rastreio de 1º trimestre e as variáveis de desfecho que foram verificadas nos laudos de ultrassonografia com Doppler e nos prontuários das pacientes. Estes dados são derivados da aplicação do questionário, aferição do peso e altura, medida da PAM e realização de Ultrassonografia com Dopplerfluxometria colorida para medida de CCN e do PI das artérias uterinas (APÊNDICE C).

### 3.5 Definição de termos e descrição das variáveis

- RASTREIO DO PRIMEIRO TRIMESTRE:
  - FATORES MATERNOS - peso (kg) e altura (metros), idade materna, raça: cor auto declarada pela gestante (branca, parda, negra), paridade (nulípara, quando o número de partos anteriores que ocorreram com IG superior a 24 semanas foi 0; gestação prévia sem PE e/ou CIR ou gestação prévia com PE e/ou CIR ), história de tabagismo na gestação em estudo (sim ou não), diabetes mellitus (tipo I, tipo II, ou não), hipertensão arterial crônica (sim ou não), lúpus eritematoso sistêmico (sim ou não), síndrome anticorpo antifosfolípido (sim ou não), antecedente familiar (mãe) de PE (sim ou não), concepção (espontânea, uso de indutores de ovulação ou fertilização *in vitro* (FIV)).
  - MARCADORES BIOFÍSICOS: CCN: medida do feto em mm, que deve estar entre 45 e 84mm para o cálculo de risco de primeiro trimestre, PAM: aferida com a paciente em posição

sentada, após mínimo de 10 minutos, em ambos os braços, simultaneamente e PImAtU: média aritmética do PI das AtU.

- ALTO RISCO NO RASTREIO DE 1º TRIMESTRE: valor do risco estimado pelo programa de rastreio da FMF  $>1/150$  (sim ou não).
- CIR PRECOCE: fetos que apresentam CA ou PFE abaixo do percentil 3 para a IG ou Doppler de AU com diástole zero, ou ainda, a combinação de CA ou PFE abaixo do percentil 10 para a IG com PI das AtU ou da AU acima do percentil 95 no exame ultrassonográfico até 32 semanas, na ausência de anomalias congênicas (GORDIJN *et al.*, 2016) (sim ou não).
- CIR TARDIO: fetos que apresentam CA ou PFE abaixo do percentil 3 para IG, ou a combinação de CA ou PFE abaixo do percentil 10 com RCP abaixo do percentil 5 identificados no exame ultrassonográfico a partir de 32 semanas, na ausência de anomalias congênicas (GORDIJN *et al.*, 2016.) (sim ou não).

A CA é a medida do abdome fetal na altura da inserção do cordão umbilical, a partir de corte transversal descrito por HADLOCK *et al.*, 1984.

O percentil do PFE será definido de acordo com o padrão de referência descrito por HADLOCK; HARRIST; MARTINEZ-POVER *et al.*, 1991.

A RCP é calculada pela razão entre os PI da ACM e da AU (BASCHAT; GEMBRUCH, 2003)(ANEXO A).

- IG: será calculada a partir da data da última menstruação (DUM) e confirmada pela medida do CCN na ocasião do exame de rastreio do 1º trimestre. Se a diferença encontrada entre as datas for maior que 7 dias, a IG será corrigida considerando-se a datação da ultrassonografia. O próprio programa da FMF compara as idades gestacionais estimadas

pela DUM e pela medida do CCN e propicia que o examinador corrija a mesma. É apresentada em semanas e dias.

- RN PIG: neonatos que apresentam peso ao nascimento abaixo do percentil 10, segundo IG e sexo, do estudo do INTERGROWTH-21st (VILLAR *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2016) (ANEXOS B e C) (sim ou não).
- PI MÉDIO DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO 1º TRIMESTRE: média aritmética do PI das AtU realizado no exame de rastreio no primeiro trimestre.

Esta medida é obtida da seguinte maneira: com a utilização do mapeamento colorido, na região cervical do útero, identifica-se ambas AtU no corte sagital. Cada artéria é insonada com a técnica de doppler pulsado, com janela de 2 mm e ângulo de insonação em relação ao eixo longitudinal da AtU igual ou inferior a 30°, com o pico de velocidade sistólica máxima maior que 60 cm/seg. Após a obtenção de 3 ondas de velocidade de fluxo com formatos iguais, o PI é mensurado em cada artéria. A média aritmética de ambos PI é calculada.

- PI MÉDIO DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO 2º TRIMESTRE: média aritmética PI das AtU realizado na ocasião do exame morfológico.

A técnica para obtenção desta medida é: identifica-se o principal ramo da AtU na junção cérvico-corporal, onde visualiza-se o cruzamento entre os vasos ilíacos maiores e a artéria uterina (CALLEN, 2002). A insonação das artérias é feita em seu terço proximal, com angulação máxima de 60°. O cálculo do IP das AtU é feito a partir de uma onda similar a no mínimo três outras encontradas.

Os valores do PImAtU serão considerados anormais quando estiverem acima do percentil 95 para IG (GOMEZ *et al.*, 2008) (sim ou não)(ANEXO D).

A tabela 1 apresenta e classifica as variáveis do estudo.

**Tabela 1: Apresentação e classificação das variáveis do estudo**

Peso em kg	Numérica contínua
Altura em cm	Numérica contínua
Idade materna em anos	Numérica contínua
Raça (branca, negra, parda)	Catagórica nominal
Paridade: nulípara; gestação prévia sem PE e/ou CIR; gestação prévia com PE e/ou CIR	Catagórica nominal
Tabagismo na gestação	Catagórica dicotômica
Diabetes Mellitus tipo I ou tipo II	Catagórica nominal
Hipertensão arterial crônica	Catagórica dicotômica
Lúpus eritematoso sistêmico	Catagórica dicotômica
Síndrome anticorpo antifosfolípido	Catagórica dicotômica
História familiar (mãe) de PE	Catagórica dicotômica
Concepção (espontânea, uso de indutores ou FIV)	Catagórica nominal
Comprimento cabeça-nádega do feto	Numérica contínua
Pressão arterial média	Numérica contínua
Risco para CIR > 1/150	Catagórica dicotômica
CIR precoce	Catagórica dicotômica
CIR tardio	Catagórica dicotômica
IG do parto	Numérica contínua
RN PIG	Catagórica dicotômica
Peso ao nascer	Numérica contínua
PIAtU 1º trimestre	Numérica contínua
PIAtU 2º trimestre	Numérica contínua
PIAtU 1º trimestre > percentil 95	Catagórica dicotômica
PIAtU 2º trimestre > percentil 95	Catagórica dicotômica

Fonte: Elaboração da autora, 2020.

Notas: CIR: crescimento intrauterino restrito; PE:pré-eclâmpsia; RN: recém-nascido; PI: índice de pulsatilidade; IG: idade gestacional; kg: quilogramas; cm: centímetros; PIAtU: índice de pulsatilidade médio das artérias urinárias; PIG: pequeno para idade gestacional

### 3.6 Processamento e análise dos dados

Após o término da coleta dos dados os mesmos foram transferidos para o pacote estatístico. Os resultados foram analisados pelo programa STATA versão 13.0 (*StataCorp, CollegeStation, TX,USA*).

Para o objetivo 1 foram classificados como perdas os casos que apresentaram apenas o rastreamento de primeiro trimestre, para o objetivo 2 somados a estes, os que evoluíram para parto antes de 32 semanas ou perda de seguimento após 32 semanas. Para o objetivo 3 foram considerados como perdas os casos com data do parto e/ou peso ao nascer desconhecidos. Gestações cujo parto ocorreu em outra unidade, foram consideradas quando resgatadas pela pesquisadora as informações necessárias para compor as variáveis.

#### 3.6.1 Cumprimento dos objetivos

Os quadros organizacionais expostos a seguir sumarizam as etapas realizadas para cumprimento dos objetivos propostos.

**Quadro 1:** Quadro organizacional do Objetivo específico 1

<b>Objetivo Específico I</b>	<b>Avaliar o desempenho do algoritmo da FMF na predição da restrição de crescimento precoce.</b>
<b>Amostra</b>	Gestantes submetidas ao rastreamento de 1º trimestre, com risco calculado pelo algoritmo FMF2012 na ME/UFRJ e acompanhamento ultrassonográfico no 3º trimestre.
<b>Tipo de dado</b>	Secundário
<b>Técnica da coleta de dados</b>	Verificação dos laudos de ultrassonografia com Doppler, com anotação e digitação dos dados em planilha EXCEL.
<b>Tipo de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estratificar a amostra segundo risco estimado pelo programa: alto risco (<math>&gt; 1/150</math>) e baixo risco (<math>\leq 1/150</math>).</li> <li>2. Aplicar os critérios de Gordijn e colaboradores (2016) aos exames realizados até 32 semanas.</li> <li>3. Identificar os casos de CIR precoce.</li> <li>4. Calcular as taxas de detecção e de falso positivo para CIR precoce.</li> <li>5. Construir curva <i>receiver operator characteristic</i> (ROC), e calcular a área sob a curva ROC (AUC).</li> </ol>

Fonte: Elaboração pela autora, 2020.

As etapas acima descritas foram seguidas para o cumprimento do 1º objetivo.

Por tratar-se de estudo de avaliação de método diagnóstico foram construídas tabelas 2 X 2.

Neste objetivo, o teste é positivo quando o rastreio é de alto risco ( $> 1/150$ ) e negativo quando de baixo risco ( $\leq 1/150$ ), e os desfechos serão os diagnósticos de CIR precoce apresentados em tabela.

A taxa de detecção é a sensibilidade do método definida pela probabilidade do teste (rastreamento) ser positivo em quem apresentou diagnóstico de CIR precoce.

O FP é o complemento da especificidade (100% - especificidade), e consiste nos casos que foram categorizados como positivos e não apresentaram diagnóstico de CIR precoce.

**Quadro 2:** Quadro organizacional do Objetivo específico 2

<b>Objetivo Específico II</b>	<b>Examinar o desempenho do algoritmo da FMF na predição na restrição de crescimento tardio.</b>
<b>Amostra</b>	Gestantes submetidas ao rastreio de 1º trimestre, com risco calculado pelo algoritmo FMF2012 na ME/UFRJ e acompanhamento ultrassonográfico no 3º trimestre.
<b>Tipo de dado</b>	Secundário
<b>Técnica da coleta de dados</b>	Verificação dos laudos de ultrassonografia com Doppler, com anotação e digitação dos dados em planilha EXCEL.
<b>Tipo de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estratificar a amostra segundo risco estimado pelo programa: alto risco (<math>&gt; 1/150</math>) e baixo risco (<math>\leq 1/150</math>).</li> <li>2. Aplicar os critérios de Gordijn e colaboradores (2016) aos exames realizados após 32 semanas.</li> <li>3. Identificar os casos de CIR tardio.</li> <li>4. Calcular taxas de detecção e de falso positivo para CIR tardio.</li> <li>5. Construir curva <i>receiver operator characteristic</i> (ROC), e calcular a área sob a curva ROC (AUC).</li> </ol>

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Para este objetivo, o teste é positivo quando o rastreio é de alto risco ( $> 1/150$ ) e negativo quando de baixo risco ( $\leq 1/150$ ), e os desfechos serão os diagnósticos de CIR tardio apresentados em tabela.

Para compor a avaliação do desempenho do teste de rastreio FMF 2012 para CIR tardio foram excluídos os casos diagnosticados como CIR precoce, por serem condições mutuamente exclusivas.

**Quadro 3:** Quadro organizacional do Objetivo específico 3

<b>Objetivo Específico III</b>	<b>Associar o diagnóstico de CIR com o diagnóstico de RN PIG</b>
<b>Amostra</b>	Gestantes submetidas ao acompanhamento ultrassonográfico na ME/UFRJ e seus RN.
<b>Tipo de dado</b>	Secundário
<b>Técnica da coleta de dados</b>	Verificação dos laudos de ultrassonografia com Doppler e registro do desfecho gestacional e dos dados dos RN, com anotação e digitação em planilha EXCEL.
<b>Tipo de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Classificar os RN de acordo com peso, em PIG ou não PIG.</li> <li>2. Associar os resultados normais e com diagnóstico de CIR precoce ou tardio, com os RN não PIG ou PIG.</li> </ol>

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Para este objetivo, o teste é o diagnóstico de CIR, e o desfecho o diagnóstico de RN não PIG ou PIG.

**Quadro 4:** Quadro organizacional do Objetivo específico 4

<b>Objetivo Específico IV</b>	<b>Propor inclusão dos critérios diagnósticos de Gordijn e colaboradores aos exames de ultrassonografia realizados no seguimento pré-natal da ME/UFRJ</b>
<b>Amostra</b>	Gestantes submetidas ao acompanhamento ultrassonográfico na ME/UFRJ
<b>Etapas</b>	Incluir os critérios diagnóstico de Gordijn e colaboradores (2016) na rotina ultrassonográfica pré-natal da ME/UFRJ

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

O produto deste objetivo será apresentado como apêndice da dissertação (APÊNDICE D).

### **3.7 Considerações éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da ME-UFRJ em 22 de fevereiro de 2017 – CAAE: 64331317.9.0000.5275 (ANEXO E).

Trata-se de estudo retrospectivo, e não ocorre intervenção do pesquisador na assistência clínica da gestante vinculada ao teste de rastreio estudado, o que caracteriza os estudos observacionais.

O pesquisador declara não possuir conflito de interesses.

### **3.8 Riscos e benefícios**

Apesar do conhecimento de que toda pesquisa envolve riscos, segundo a resolução 466/2012 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012), este estudo é caracterizado como retrospectivo, observacional, logo, sem intervenção, e não envolve riscos às gestantes e RN que constituirão a amostra.

Não há estudos que tenham avaliado o papel do rastreio do CIR no 1º trimestre pelo algoritmo da FMF na rotina de assistência pré-natal e na definição de protocolos de seguimento da gestação. Os altos custos financeiros e sociais, decorrentes da morbimortalidade relacionada ao CIR, tornam relevantes os estudos que visam otimização da assistência perinatal, objetivando melhores desfechos gestacionais. Tema de grande importância na obstetrícia e com muitos pontos a serem esclarecidos quanto ao diagnóstico e conduta.



## 4 RESULTADOS

A tabela 2 apresenta a caracterização da amostra final, comparando as características entre os grupos normal, CIR precoce e tardio.

4

**Tabela 2:** Comparação das características maternas e gestacionais nos grupos estudados

Características	Normal n = 1617	CIR precoce n = 134	p valor	CIR tardio n = 181	p valor
<b>Idade materna – média, mediana (anos)</b>	27,75/ 27	27,27		27,27/ 27	
<b>Raça:</b>					
<b>Branca</b>	637 (39,43%)	40 (29,85%)		72 (39,77%)	
<b>Negra</b>	323 (19,97%)	37(27,61%)		35(19,33%)	0,929
<b>Parda</b>	657 (40,63%)	57(42,53%)	0,028*	74(40,88%)	
<b>Gestação prévia com RN PIG</b>	24(1,48%)	5(3,73%)	0,042*	2(1,10%)	0,678
<b>Tabagismo na gestação</b>	68 (4,20%)	6(4,47%)	0,584	9 (4,97%)	0,912
<b>Diabetes Mellitus tipo I</b>	27 (1,66%)	3(2,23%)	0,013*	0 0,22	
<b>Diabetes mellitus tipo II</b>	11 (0,68%)	4 (2,98%)		1 (0,55%)	
<b>Hipertensão arterial crônica</b>	68 (0,04%)	4 (2,98%)	0,504	7(3,86%)	0.844
<b>Risco para CIR &gt; 1/150</b>	404(24,98%)	55 (41,04%)		59 (32,59%)	
<b>IG do parto</b>	39,26 [38,43 – 40,29]	38,22 [37,5– 40,03]		39,17[38,29 – 40,57]	
<b>RN PIG</b>	60 (3,71%)	39(29,1%)		34(18,78%)	
<b>Peso ao nascer</b>	3312 [3045 – 3610]	2503[2282,5-2925]		3031[2731,2-3325]	

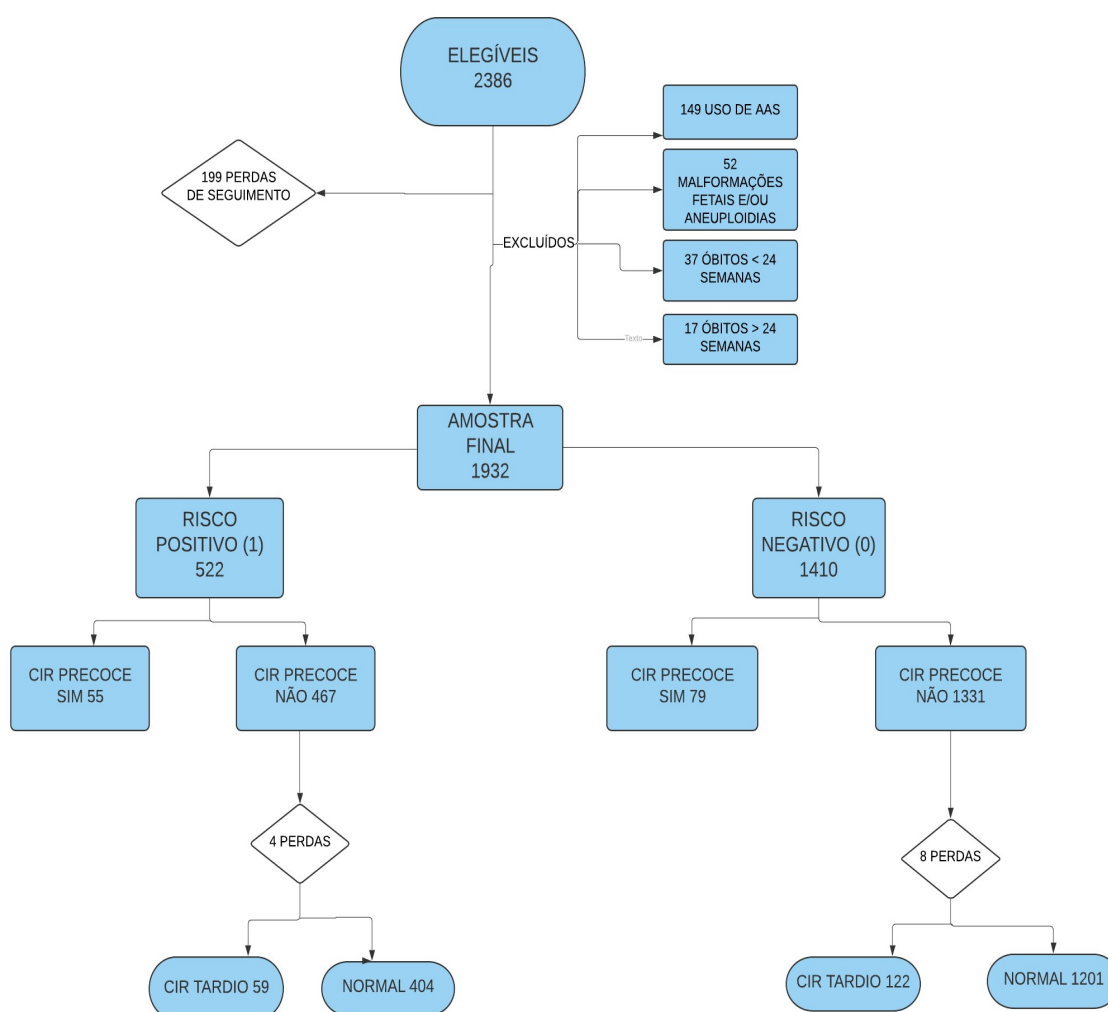
Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Notas: Os valores entre ( ) são percentuais e entre [ ] referem-se ao intervalo interquartil. CIR: crescimento intrauterino restrito; RN: recém-nascido; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional. O p-valor foi calculado pelo teste qui-quadrado( $\chi^2$ ) e é considerado significativo (\*) quando  $< 0,05$ .

Conforme demonstrado a seguir na figura 1, um total de 2386 gestantes realizaram o exame de rastreio do primeiro trimestre e, portanto, consideradas elegíveis para o estudo. Foram excluídos 255 pacientes: 149 por uso de AAS iniciado antes de 16 semanas, 52 malformações fetais e/ ou aneuploidias, 37 gestações interrompidas antes de 24 semanas e 17 gestações que cursaram com óbitos fetais acima de 24 semanas. Para análise dos casos de CIR tardio, foram excluídas pacientes antes diagnosticadas como CIR precoce, com parto ocorrido antes de 32 semanas ou perda de seguimento após 32 semanas (12 casos).

Ocorreram 199 perdas de seguimento, a amostra final resultou em 1932 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão dos objetivos 1 e 2.

**Figura 1:** Fluxograma - recrutamento, exclusões e perdas para objetivos 1 e 2



Um total de 522 (26,78%) pacientes foram classificadas como alto risco e 1410 (73,21%) baixo risco para CIR.

Ao serem aplicados os critérios de Gordijn *et al.* (2016), identificamos 315 casos de CIR, que correspondem a prevalência nesta amostra de 16,3. Para risco positivo encontramos 55 casos de CIR precoce e 79 casos de CIR tardio, para risco negativo 59 casos de CIR precoce e 122 casos de CIR tardio.

Para o cumprimento dos objetivos propostos por nosso estudo, foram realizados cálculos da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN demonstrados a seguir.

Com a finalidade de avaliar o desempenho do algoritmo da FMF2012 na predição da restrição do crescimento precoce foi construída a tabela 3:

**Tabela 3** : Tabela 2x2: Número de casos de CIR precoce x resultados do rastreio

	CIR precoce	Sem CIR precoce	
<b>Teste positivo</b> ( $>1/150$ )	<b>55</b>	<b>467</b>	<b>522</b>
<b>Teste negativo</b> ( $\leq 1/150$ )	<b>79</b>	<b>1331</b>	<b>1410</b>
	<b>134</b>	<b>1798</b>	<b>1932</b>

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

**Sensibilidade** :  $55 / 134 * 100 = 41,04\%$  ( IC 95%: 32,04 – 49,66)

**VPP**:  $55 / 522 * 100 = 10,53\%$  (IC 95%: 8,17 – 13,4)

A capacidade do exame de rastreio FMF2012 de detectar gestações com CIR precoce foi 41,04%.

**Especificidade**:  $1331 / 1798 * 100 = 74,02\%$  (IC 95%: 71,94 – 76,00)

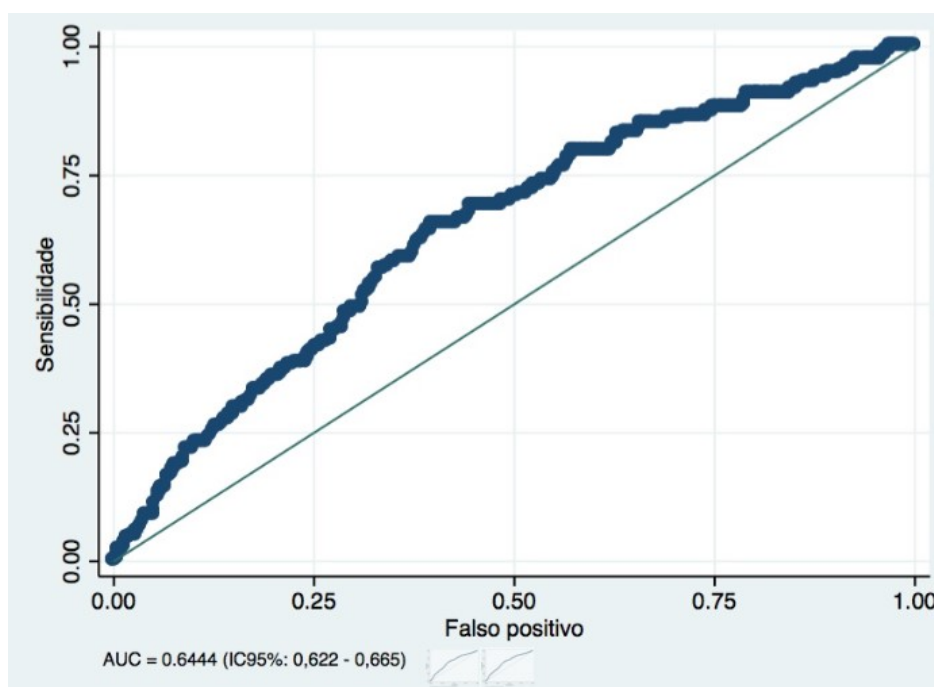
**VPN** :  $1331 / 1410 * 100 = 94,39\%$  ( IC 95%: 93,06 – 95,48)

A especificidade do exame de rastreio FMF 2012 para CIR precoce foi 74,02%. A taxa de FP é 25,98%, ou seja, casos categorizados como alto risco para CIR precoce e não apresentam o desfecho.

A IG média em que ocorreu o diagnóstico de CIR precoce calculada no nosso estudo foi 28 semanas.

A figura 2 apresenta a curva ROC (*receiver operator characteristic*) da aplicação do teste da rastreio da FMF 2012 para diagnóstico de CIR precoce de acordo com os critérios de Gordijn *et al.* (2016).

**Figura 2** : Curva ROC para diagnóstico de CIR precoce



Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Notas: AUC = área sob a curva

Para avaliar o desempenho do algoritmo da FMF2012 na predição da restrição do crescimento tardio foi construída a tabela 4:

**Tabela 4:** Tabela 2x2: Número de casos de CIR tardio x resultados do rastreio

	CIR tardio	Sem CIR tardio	
Teste positivo (>1/150)	59	404	463
Teste negativo (≤1/150)	122	1201	1323
	181	1605	1786*

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Notas: \*Para avaliação dos casos de CIR tardio foram excluídas 146 pacientes, dentre estes, pacientes antes diagnosticadas como CIR precoce, com parto ocorrido antes de 32 semanas ou perda de seguimento após 32 semanas (12 casos – 4 rastreio FMF2012 positivo e 8 rastreio negativo).

**Sensibilidade:**  $59 / 181 * 100 = 32,59\%$  (IC 95%: 26,11- 39,82)

**VPP:**  $59 / 463 * 100 = 12,74\%$  (IC 95%: 9,99 – 16,11)

A capacidade do rastreio da FMF2012 em detectar pacientes com CIR tardio foi 32,59%.

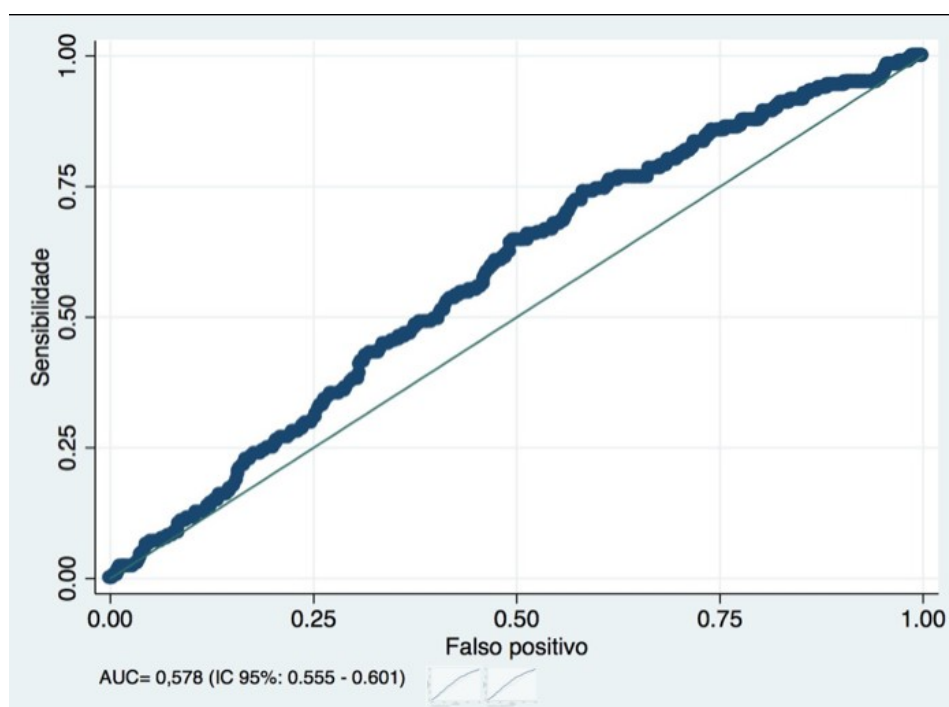
**Especificidade:**  $1201/1605*100 = 74,82\%$  (IC 95%: 72,64 – 76,89)

**VPN :**  $1201/1323*100 = 90,77\%$  (89,09 – 92,22)

A especificidade do rastreio da FMF2012 para CIR tardio foi de 74,82%. A taxa de FP é 25,18%, ou seja, casos categorizados como alto risco para CIR tardio e não apresentam o desfecho.

A IG média em que ocorreu o diagnóstico de CIR tardio calculada no nosso estudo foi 36 semanas.

A figura 3 apresenta a curva ROC da aplicação do teste de rastreio da FMF 2012 para diagnóstico de CIR tardio de acordo com os critérios de Gordijn *et al* (2016).

**Figura 3:** Curva ROC para diagnóstico de CIR Tardio

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Notas: AUC = área sob a curva

Com o objetivo de associar o diagnóstico de CIR, segundo os critérios de Gordijn, com RN PIG, os recém-nascidos foram classificados em RN PIG e não PIG.

A amostra final de todos RN com desfecho conhecido foi de 1823 pacientes, para concluir este objetivo foi construída a **tabela 5**:

**Tabela 5:** Tabela 2x2: Número de casos de RN PIG ou não PIG x diagnóstico de CIR ou normal

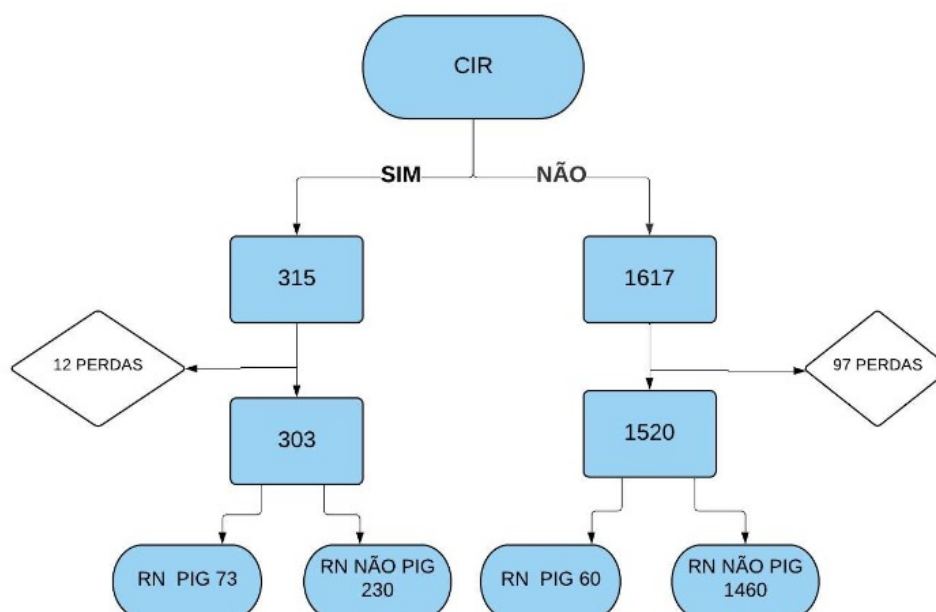
	RN PIG	RN não PIG	
CIR	73	230	303
NORMAL	60	1460	1520
	133	1690	1823

Fonte: Elaboração pela autora, 2020

Foram excluídas 109 pacientes por falta de informação referente a data do parto e/ ou peso do RN. Dentre estas 12 casos foram diagnosticados como CIR (7 precoce e 5 tardio) e 97 casos considerados normais (sem diagnóstico de CIR). A figura 4 ilustra o fluxograma dos casos avaliados.

A prevalência de RN PIG na amostra estudada de 1823 pacientes, foi 133 casos (7,29%).

**Figura 4:** Fluxograma - recrutamento, exclusões e perdas para objetivo 3



Fonte: Elaboração pela autora, 2020

A sensibilidade e especificidade da aplicação dos critérios de Gordijn *et al* (2016) para o diagnóstico de RN PIG foram respectivamente, 54,88 % e 86,39 %, conforme os cálculos realizados a seguir:

**Sensibilidade:**  $73/133 \times 100 = 54,88 \%$  (IC 95%: 46,25 – 63,23)

**VPP:**  $73 / 303 \times 100 = 24,09\%$  (IC 95%: 19,58 – 29,25)

**Especificidade:**  $1460/1690 \times 100 = 86,39 \%$  (IC 95%: 84,66 – 87,94)

**VPN:**  $1460 / 1520 \times 100 = 96,05\%$  (IC 95%: 94,94 – 96,92)

## 5 DISCUSSAO

O presente estudo avaliou o desempenho do protocolo de rastreio de CIR pelo algoritmo da FMF 2012. O trabalho publicado por Poon *et al.* (2013), originou o algoritmo e considerou como desfecho RN (< 37 semanas) com peso abaixo do 5º percentil para IG. Nosso trabalho utilizou o algoritmo de rastreio da FMF2012 e propôs avaliação do uso deste risco estratificado para seguimento pré-natal diferenciado. A faixa da IG considerada em nosso estudo foi de 24 semanas a 42 semanas, não apenas os prematuros. Além da associação do rastreio de CIR com seu diagnóstico, foi também avaliada associação entre o diagnóstico de CIR e RN FIG.

A amostra do nosso estudo foi composta por pacientes com gestações únicas que realizaram os exames de rastreio do primeiro trimestre na ME/UFRJ (entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias) com cálculo de risco para CIR, desde que foi implementado o rastreio, além dos exames da rotina ultrassonográfica do pré-natal, no período entre outubro de 2010 e dezembro de 2017. Todos exames foram integralmente realizados na ME/UFRJ.

Um total de 2386 pacientes foram elegíveis para o estudo, dentre estas, 199 (8,34%) foram consideradas perdas de seguimento, ou seja, pacientes que realizaram apenas o cálculo do risco do rastreio do primeiro trimestre.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram quatro. Excluímos pacientes que haviam iniciado uso de AAS antes de 16 semanas (149 casos), gestações que fetos cursaram com malformações e/ou aneuploidias (52 casos), gestações interrompidas antes de 24 semanas (37 casos) e óbitos fetais acima de 24 semanas (17 casos).

A PE não foi utilizada como critério de exclusão do trabalho, embora saibamos que esta condição cursa com insuficiência placentária como nos casos de CIR. Ambos compartilham as alterações dos marcadores biofísicos e bioquímicos, de modo que muitas pacientes consideradas alto risco para PE acabam por ser alto risco para CIR. No desenvolvimento do algoritmo utilizado no nosso estudo, Poon *et al.* (2013), excluíram os casos de PE para a validação da predição de CIR, a fim de não aumentar o número de casos falso positivos.

O uso do AAS foi incorporado nos protocolos assistenciais da ME/UFRJ em 2013, segundo as recomendações do Instituto Nacional de Excelência Clínica do



Reino Unido (NICE) e da OMS, para pacientes alto risco para PE, o que levaria à redução dos casos de CIR na amostra, pois casos potencialmente verdadeiros positivos podem ter sido evitados com o uso do AAS.

Uma metanálise concluiu que o uso do AAS para os desfechos perinatais adversos relacionados à placentação anormal, se iniciado antes de 16 semanas de gestação, reduziu o risco de CIR em 50% (Risco Relativo 0,46, IC 95% 0,33-0,64) (BUJOLD; ROBERGE; NICOLAIDES, 2014). Este dado foi ratificado pela publicação de Roberge *et al* (2017) na qual o uso de AAS iniciado antes de 16 semanas também apresentou redução significativa no risco de CIR (Risco Relativo 0,56, IC 95% 0,44-0,70). Além disto, este estudo também analisou o uso do AAS iniciado após 16 semanas e não encontrou redução significativa do risco de CIR (Risco Relativo 0,86, IC 95% 0,44-1,05), o que demonstra a importância da identificação das pacientes alto risco no primeiro trimestre da gestação. O estudo ASPRE (ROLNIK *et al.*, 2017) avaliou o efeito da aspirina na redução da PE precoce como desfecho primário e de CIR e RN PIG como um dos desfechos secundários, apesar da redução significativa da PE precoce (62%), não houve redução significativa dos desfechos secundários pelo fato de que a amostra não teve poder para avaliar o estudo deste desfecho.

O melhor desempenho do algoritmo utilizado no nosso estudo (POON *et al.*, 2013) deriva da combinação de características demográficas maternas, história médica e obstétrica, pressão arterial média, média do PI das artérias uterinas e dosagem de marcadores bioquímicos específicos. No entanto o algoritmo permite o cálculo do risco com as características maternas e marcadores biofísicos e/ou bioquímicos. Na nossa instituição para avaliação do risco são utilizadas características maternas e marcadores biofísicos de acordo com as recomendações da FMF, devido ao alto custo dos marcadores bioquímicos em nosso meio.

Na amostra final de 1932 pacientes, o risco foi estratificado em alto e baixo. Por termos utilizado o modelo proposto em 2013 por Poon e colaboradores, consideramos teste positivo, ou seja, alto risco para CIR o valor do algoritmo maior que 1/150. Encontramos 522 (27,01%) pacientes com risco alto e 1410 (72,98%) risco baixo.

Após estratificação do risco, aplicamos em cada avaliação ultrassonográfica os critérios diagnósticos para CIR propostos pelo consenso de especialistas publicado por Gordijn *et al.* (2016). Os parâmetros para CIR precoce e tardio foram

aplicados de acordo com a IG, conforme recomendado pelo consenso; que utilizou a IG de 32 semanas para diferenciação.

Após aplicação dos critérios, a prevalência de CIR foi 16,3%. O uso dos critérios dos especialistas em nossa base populacional parece superestimar a prevalência de CIR, quando comparada a 5,2% (CROVETTO *et al.*, 2016), 7 a 10% (FIGUERAS; GRATACOS, 2014) e em torno de 10% (LEFTWICH *et al.*, 2018).

Identificamos 315 casos de CIR, ao estratificarmos de acordo com a IG encontramos 114 (5,9 %) casos de CIR precoce e 181 (9,36%) casos do CIR tardio.

Para avaliação dos casos de CIR tardio foram excluídas 146 pacientes, dentre estas, pacientes previamente diagnosticadas como CIR precoce, com parto ocorrido antes de 32 semanas ou perda de seguimento após 32 semanas (12 casos), o que corresponde a uma amostra de 1786 pacientes (FIGURA 4).

A IG média em que ocorreu o diagnóstico de CIR precoce no nosso estudo foi de 28 semanas e CIR tardio foi de 36 semanas. Importante ressaltar que as rotinas assistenciais da ME/UFRJ (BORNIA; COSTA JUNIOR; AMIM JUNIOR, 2013) recomendam como rotina ultrassonográfica do pré-natal das gestações de risco habitual, avaliação morfológica entre 22 e 24 semanas, ultrassonografia obstétrica com doppler com 32 e 38 semanas, a fim de avaliar crescimento e bem-estar fetal. No entanto, este protocolo não contempla as pacientes com comorbidades que possuem seguimento diferenciado, o que permitiu diagnóstico nos períodos citados.

Para avaliar o desempenho do algoritmo na predição de CIR calculamos as taxas de detecção e de falso positivo. Identificamos para CIR precoce ( $\leq 32$  semanas) taxa de detecção de 41,04% (IC 95%: 32,04 – 49,66) para FP de 25,98 % e CIR tardio ( $> 32$  semanas) taxa de detecção de 32,59% (IC 95%: 26,11 – 39,82) para FP de 25,18%. Até o momento, não há estudos disponíveis para análise comparativa destes resultados.

O estudo que definiu o ponto de corte (Poon *et al.*, 2013) obteve sensibilidade de 55,5% para diagnóstico de PIG menor que 37 semanas, e não fetos com CIR.

Um estudo também realizado na ME/URFJ avaliou o desempenho do mesmo rastreio FMF2012 na predição dos casos de RN PIG (REZENDE *et al.*, 2019). Este estudo avaliou 1480 pacientes no período compreendido entre outubro de 2010 e dezembro de 2015. Ao utilizar o algoritmo da FMF2012 encontrou taxa de detecção de 66,6% para FP de 25% nos casos de CIR abaixo de 37 semanas (peso ao nascer

abaixo de 37 semanas) e sensibilidade de 47% para FP de 25% no CIR total (peso ao nascer em qualquer IG).

Nosso estudo apresenta como um dos desfechos o critério intrauterino, ou seja, CIR de acordo com critérios publicados por Gordijn *et al.* (2016), diferente dos dois estudos (POON *et al.*, 2013; REZENDE *et al.*, 2019) que avaliaram como desfecho o RN com peso ao nascer abaixo do 5º percentil de acordo com a tabela desenvolvida por Poon *et al.* (2012).

Este estudo recomendou que o algoritmo de rastreio da FMF2012 fosse incorporado aos protocolos assistenciais da Maternidade Escola da UFRJ, quanto à estratificação do risco para CIR < 37 semanas. Esta recomendação visou o uso de AAS em pacientes com rastreio positivo para CIR, com intuito de reduzir a prevalência de CIR total e/ou prematuro.

As taxas de FP foram elevadas em relação as obtidas na população de referência e semelhantes as encontradas por Rezende *et al.* (2019); esta semelhança pode ser explicada por ambos estudos utilizarem a mesma base populacional. É importante destacar que carecemos de trabalhos publicados com a análise da predição de CIR através do rastreio do primeiro trimestre, o que justificou o presente estudo.

A associação entre o diagnóstico de CIR e RN PIG foi realizada. Os dados do nascimento foram obtidos em 1823 pacientes, 109 pacientes foram excluídas por falta de informação referente a data do parto e/ ou peso do RN (FIGURA 4).

Na amostra final, RN de partos ocorridos entre 24 e 42 semanas foram avaliados em relação ao peso ao nascer e classificados pela tabela internacional e multicêntrica do estudo INTERGROWTH-21st (VILLAR *et al.*, 2014; 2016. Nosso estudo, diferente do publicado por Poon *et al.* (2013), considerou o 10º percentil e não o 5º percentil para classificar RN PIG, o que parece concorrer para um maior número de casos diagnosticados como RN PIG que observamos.

A prevalência de RN PIG na amostra estudada foi 7,29% (133 casos), inferior à encontrada por Crovetto *et al.* (2016) de 10,9% e superior as encontradas nos estudos Poon *et al.* (2013) e Rezende *et al.* (2019), respectivamente, 5,1% e 4,6% em qualquer idade do parto, e 0,6% e 0,8% nos partos ocorridos abaixo de 37 semanas. Os valores de prevalência encontrados dependeram dos padrões utilizados em cada estudo. Poon *et al.* (2016) verificaram que quando ocorre uso de padrões locais a prevalência de RN PIG é maior, o que confere uma classificação

com menos casos de RN PIG falsos negativos, o que reduz o número de fetos que não foram diagnosticados previamente e não obtiveram seguimento adequado.

A análise da associação dos fetos CIR e RN PIG foi realizada em nosso estudo, e encontrada taxa de sensibilidade de 54,88% (IC 95%: 46,25 – 63,23) com FP de 13,1%. Um estudo multicêntrico retrospectivo realizado por Chauhan *et al* (2014), identificou que apenas 25% dos RN PIG foram detectados com CIR durante o pré-natal, o que sugere ocorrência de fetos não identificados pela tradicional detecção de CIR, seja por não realização do exame ou não classificação. Este estudo de 2014 utilizou como critério para diagnosticar CIR a avaliação ultrassonográfica de PFE ou CA abaixo do 10º percentil e RN PIG o peso ao nascer abaixo do 10º percentil de acordo com tabela de Alexander *et al.* (1996).

A caracterização da amostra final foi apresentada pela tabela 2, os resultados da análise bivariada das características maternas e gestacionais foram comparados entre os grupos normal, CIR precoce e tardio. Não observamos grandes diferenças entre os três grupos quanto a idade materna (27 anos - média e mediana). Esta variou de 14 a 45 anos. A ocorrência de tabagismo, na amostra, foi em torno de 4-5%. A idade materna e tabagismo encontrados no nosso estudo foram inferiores as encontradas por Poon *et al.* (2013), respectivamente, 31,1 anos e prevalência de 17% nos casos de CIR sem PE.

O peso ao nascer foi menor no grupo que apresentou CIR precoce 2503g [2282 – 2925], o que é esperado vide que corresponde a RN com peso abaixo do percentil 10 para a IG. Nos casos com CIR tardio e sem CIR, observamos respectivamente, 3031g [2731 - 3325] e 3312g [30,45 - 3610]. A IG também foi inferior no CIR precoce 38,2 [37,5- 40,03] semanas, em relação ao CIR tardio e normal, respectivamente, 39,17 [38,29- 40,57] semanas e 39,26[38,43- 40,29] semanas. Estes dados podem ser explicados pela interrupção precoce da gestação assim que diagnosticado CIR.

Além destes dados, analisamos a raça autodeclarada pela gestante (branca, parda ou negra); a maioria (1183) das pacientes do nosso estudo era de não caucasianas. Gestação prévia com nascimento de RN PIG e DM tipo II foram mais encontradas nas pacientes com CIR precoce; hipertensão arterial crônica foi proporcionalmente maior no CIR tardio; DM tipo I nenhum caso foi CIR tardio e apesar de apenas 3 casos no precoce este valor foi proporcionalmente maior que nos normais. Quanto ao risco para CIR e ocorrência de RN PIG ambos foram

proporcionalmente maiores em gestações com CIR precoce ou tardio, o que fala a favor da relação entre os desfechos.

Associação do peso ao nascer com características maternas, como idade, peso, altura, raça, tabagismo e reprodução assistida é importante e tem sido amplamente relatada ao longo dos anos. De acordo com encontrado por Clausson, Cnattinguis e Axelsson (1998), a idade materna avançada ( $\geq 30$  anos) e baixa altura materna aumentaram os riscos de RN PIG em todas as idades gestacionais. Tabagismo e hipertensão arterial crônica aumentaram os riscos de RN PIG principalmente após 32 semanas.

Em 2011, D'Angelo *et al.*, identificou que gestações únicas submetidas aos procedimentos de reprodução assistida ou que utilizaram indutores da ovulação tiveram maior probabilidade de restrição de crescimento fetal e RN PIG do que bebês concebidos sem tratamento. Uma coorte prospectiva publicada por Murphy *et al.* (2011), evidenciou que das 682 gestantes, as diagnosticadas com DM tipo II obtiveram dobro de CIR comparadas às DM tipo I (respectivamente, 11,4% e 4,9%). Nosso estudo encontrou taxas equivalentes de CIR precoce nas pacientes que apresentaram DM tipo I e II (respectivamente, 2,23% e 2,98%), quanto ao CIR tardio não houve registro de paciente DM tipo I e foi encontrado apenas 1 caso de DM tipo II.

O desempenho do rastreio foi avaliado por análise de curva ROC (*receiver operating characteristic*) tanto para CIR precoce quanto tardio. Não foram encontrados trabalhos que tenham feito essa análise estratificada em CIR precoce e tardio. O limite inferior do IC da área sobre a curva foi 0,62 para CIR precoce e 0,55 para CIR tardio, o que confere significância aos valores encontrados. A probabilidade de um caso diagnosticado como CIR precoce ou tardio ter o risco do primeiro trimestre FMF2012 maior que um caso sem CIR é de, respectivamente, 64% e 57%.

A necessidade de fazer diagnóstico de CIR é latente, pois apesar de sabermos de melhorias na morbidade e mortalidade perinatais através da detecção precoce, vigilância e intervenção, a grande maioria dos RN PIG não são detectados intraútero. A mortalidade de acordo com o ACOG (2010) é cerca de três vezes maior entre os nascimentos de RN PIG não detectados como CIR (21,3/ 1000 nascidos vivos). Esse desafio tem sido cada vez mais frequente na prática obstétrica atual devido elevada prevalência da condição e falta de consenso quanto aos critérios

diagnósticos e de seguimento. O seguimento obstétrico pré-natal rotineiro já é integralmente utilizado em nossa instituição, conforme estabelecido pelo protocolo de seguimento pré-natal da ME/UFRJ, o que vai de encontro ao preconizado pelo Ministério da Saúde (2016) que orienta a realização de 1 (uma) ultrassonografia obstétrica por gestante; esta prática pode falhar em detectar um feto com restrição de crescimento, ou seja, este diagnóstico pode ser realizado tardiamente, ou até mesmo antes do feto desenvolver a restrição.

Como limitação do estudo destacamos que os resultados apresentados mediante os critérios utilizados para classificar os fetos em CIR precoce ou tardio e os RN em PIG, derivaram de percentis criados para outras populações. Além disso, não avaliamos os desfechos perinatais e seguimento neonatal dos fetos diagnosticados como CIR e os RN PIG (internação em UTI neonatal, necessidade de suporte ventilatório, Apgar, entre outros). De modo que não podemos avaliar se os fetos/ RN não classificados corretamente, como CIR ou PIG, apresentaram desfechos perinatais negativos, e se os classificados como normais, de fato obtiveram desfechos favoráveis. O que abre possibilidade para prolongamento desta análise.

Por fim, o rastreio consiste no algoritmo originado da combinação de fatores maternos, marcadores bioquímicos específicos e biofísicos, e a ME/UFRJ não dispõe da análise bioquímica devido alto custo financeiro. Sabidamente a inclusão dos marcadores bioquímicos aumenta a sensibilidade do teste de rastreio (POON, et al, 2013).

Um ponto positivo do estudo é que o programa da FMF2012 considera ponto de corte para PIG prematuro (< 37 semanas) e nosso estudo utilizou o mesmo valor de corte para comparar o resultado do teste de rastreio positivo com o diagnóstico de restrição de crescimento durante o pré-natal. Destacamos que tanto a avaliação dos critérios de Gordijn e colaboradores (2016) quanto o algoritmo da FMF2012 ainda não haviam sido avaliados em amostra da população brasileira para diagnóstico e rastreio de CIR.

Levando em consideração estes números, nosso estudo vem com a tentativa de estabelecer um protocolo de rastreio e diagnóstico de CIR iniciado no primeiro trimestre, a fim de reduzir ainda mais morbimortalidade perinatal e os custos disponibilizados para esta condição. Para que seja disponibilizado um protocolo de assistencial de seguimento pré-natal diferenciado, com medidas profiláticas

adequadas, periodicidade das consultas médicas diferenciada e momento e via de parto adequados, medidas que visam o bem-estar materno-fetal de acordo com o acometimento fetal.

Os resultados encontrados no presente estudo serão utilizados na revisão/atualização do protocolo de CIR da ME/UFRJ. Nossa instituição disponibiliza o protocolo das rotinas para uso generalizado, impresso e *online*, a fim de difundir e uniformizar a prática obstétrica adequada. Nosso estudo propõe que sejam incluídos os critérios diagnósticos de Gordijn e colaboradores (2016) no protocolo de CIR da ME/UFRJ, durante o seguimento ultrassonográfico pré-natal, a fim de que possam ser diagnosticados os casos de CIR verdadeiros positivos.

## 6 CONCLUSÕES

1. O teste para o rastreio de CIR precoce resultou em sensibilidade de 41,04%; VPP de 10,53%; especificidade de 74,02% ; VPN:94,39% e AUC de 0,687, o que valida a capacidade do exame em afastar o risco para CIR precoce; entretanto, a baixa sensibilidade não se mostra eficaz para identificação dos casos positivos.
2. O teste para o rastreio de CIR tardio resultou em sensibilidade de 32,59%; VPP de 12,74%; especificidade de 74,82%; VPN: 90,77% e AUC de 0,578, o que mostra bom desempenho em afastar o risco para CIR tardio, mas falha em identificar satisfatoriamente os casos que vão desenvolvê-lo.
3. Para avaliação da associação do diagnóstico de CIR com diagnóstico de RN FIG, encontramos sensibilidade de 54,88%, VPP 24,09 %, especificidade de 86,39%, VPN 96,05%. O diagnóstico pré-natal negativo para CIR permite segurança para o resultado de RN não FIG.



## REFERÊNCIAS

- ALBAIGES, G. *et al.* One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. **Obstet. Gynecol.**, v. 96, n. 4, p. 559-564, 2000.
- ALBERRY, M; SOOTHILL, P. Management of fetal growth restriction. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, v. 92, n. 1, p. 62-67, 2007.
- ALEXANDER, G. R. *et al.* A United States national reference for fetal growth. **Obstet. Gynecol.**, v. 87, n. 2, p. 163-168, 1996.
- ALFIVERIC, Z; NEILSON, J. P. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 172, n. 5, p. 1379-1387, 1995.
- ALFIVERIC, Z.; ROBERTS, D.; MARTLEW, V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 101, n. 1, p. 6-14, 2002.
- ALFIVERIC, Z.; STAMPLIJA, T.; GYTE, G. M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n.11, p. CD007529, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD007529.pub3.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - ACOG. Fetal growth restriction. ACOG Practice Bulletin n. 134. **Obstet. Gynecol.**, v. 121, n. 5, p. 1122-1133, 2013.
- AMIM JUNIOR, J. **Dopplerfluxometria da artéria umbilical**: valores normais e importância no diagnóstico do crescimento intrauterino retardado na gestação de alto risco, 1989. 118 f. Tese (Doutorado em Clínica Obstétrica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1989.
- BAMFO, J. E. A. K.; ODIBO, A. O. Diagnosis and management of fetal growth restriction. **J. Pregnancy**, n. 2011, p. 640715, 2011. DOI: 10.1155/2011/640715.
- BASCHAT, A. A. *et al.* Predictors of neonatal outcome in early onset placental dysfunction. **Obstet. Gynecol.**, v. 109, n. 2, p. 253-261, 2007.
- BASCHAT, A. A.; GEMBRUCH, U; HARMAN, C. R. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 18, n. 6, p. 571-577, 2001.
- BASCHAT, A. A.; GEMBRUCH, U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 21, n. 2, p. 124-127, 2003.
- BLACKWELL, S. C. *et al.* Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 264, n. 4, p.191-193, 2001.

BORNIA, R. G.; COSTA JUNIOR, I. B.; AMIM JUNIOR, J. **Protocolos assistenciais: Maternidade Escola: Universidade Federal do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: POD, 2013.

BOWER, S. *et al.* Color doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 2, n. 4, p. 261–265, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016:230p. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo\\_saude\\_mulher.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolo_saude_mulher.pdf) [último acesso dia 10 de fev de 2020]

BROSENS, I.; RENAER, M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. **J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.**, v. 79, n. 9, p. 794–799, 1972.

BUJOLD, E.; ROBERGE, S.; NICOLAIDES, K. H. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. **Prenat Diagn.**, v. 34, n. 7, p.642-648, 2014. DOI: 10.1002/pd.4403.

BUJOLD, E. *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. **Obstet Gynecol.**, v. 116, n. 2pt.1, p. 404-414, 2010.

CALLEN, P. W. **Ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Tradução de: Ultrasonography in obstetrics and gynecology.

CAMPBELL, S. *et al.* New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. **Lancet**, v. 1, n. 8326 pt.1, p. 675-677, 1983.

CAMPBELL, S.; THOMS, A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 84, n. 3, p. 165–174, 1977.

CANIGGIA, I. *et al.* Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. **Placenta**. v. 21, n. suppl. A, p. S25–S30, 2000.

CHAUHAN, S. P. *et al.* Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. **Am. J. Perinatol.**, v. 31, n. 3, p. 187-194, 2014.

CLAUSSON, B.; CNATTINGIUS, S.; AXELSSON, O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 105, n. 9, p. 1011–1017, 1998.

CONSELHO NACIONAL DA SAÚDE. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. A presente resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.. **DOU**, Brasília, seção 1, p. 59. 13 jun. 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 19 set. 2017.

COSMI, E. *et al.* Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. **Obstet. Gynecol.**, v. 106, n. 6, p. 1240-1245, 2005.

CRISPI, F. *et al.* Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 31, n. 3, p. 303–309, 2008.

CROVETTO, F. *et al.* Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 49, n. 3, p. 349-356, 2016. DOI: 10.1002/uog.15919.

CRUZ-MARTINEZ, R. *et al.* Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral doppler indices or by fractional moving blood volume. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 203, n. 1, p. 42 e1-e6, 2010.

CRUZ-MARTINEZ, R., *et al.* Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. **Obstet. Gynecol.**, v. 117, n. 3, p. 618-626, 2011.

D'ANGELO, D. V. *et al.* Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. **Fertil Steril.**, v. 96, n. 2, p. 314–320, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.073.

DE ONIS, M.; HABICHT, J. P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 4, p. 650–658, 1996.

DE ONIS, M. (Ed.). WHO Child Growth Standards. **Acta Paediatr.**, v. 95, n. 450 supl., p. 1–101, 2006. Disponível em: [https://www.who.int/childgrowth/standards/Acta\\_95\\_S450.pdf](https://www.who.int/childgrowth/standards/Acta_95_S450.pdf). Acesso em: 19 set. 2017.

DE ONIS, M. *et al.* Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. **Public Health Nutr.**, v. 15, n. 9, p. 1603–1610, 2012.

DUGOFF, L. *et al.* First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 193, n. 3, p. 1208–1212, 2005.

EIXARCH, E. *et al.* Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 32, n. 7, p. 894-899, 2008.

EVERTSON, L. R. *et al.* Antepartum fetal heart rate testing. I. Evaluation of the nonstress test. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 133, n. 1, p. 29-33, 1979.

FERRAZZI, E. *et al.* Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 19, n. 2, p. 140-146, 2002.

FIGUERAS, F. *et al.* Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. **Pediatrics**, v. 124, n. 5, p. e934-e941, 2009.

FIGUERAS, F.; GRATACÓS, E. Update in the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 36, n. 2, p. 86-98, 2014a.

FIGUERAS, F.; GRATACÓS, E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. **Prenat. Diagn.**, v. 34, n. 7, p. 655-659, 2014b.

GALJAARD, S.; DEVLIEGER, R.; VAN ASSCHE, F. A. Fetal growth and developmental programming. **J. Perinat. Med.**, v. 41, n. 1, p. 101-105, 2013.

GARDOSI, J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. **Clin Perinatol.** v.38, n. 1, p. 21-31, 2011.

GARDOSI, J. *et al.* Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. **BMJ**, v. 331, n. 12, p. 1113-1117, 2005.

GARDOSI, J. *et al.* Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. **BMJ**, v. 346, p.f108, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f108.

GÓMEZ, O. *et al.* Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 26, n. 5, p.490-494, 2005.

GÓMEZ, O. *et al.* Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 104, n. 6, p. 674-681, 1997.

GÓMEZ, O. *et al.* Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 32, n. 2, p. 128-132, agosto/2008.

GORDIYN, S. J. *et al.* Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi Procedure. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 48, n. 3, p. 333-339, 2016. DOI: 10.1002/uog.15884.

GRIT STUDY GROUP. A randomised trial of timed delivery for the compromised pretermo fetus: a short term outcomes and Bayesian interpretation. **BJOG**, v. 110, n. 1, p. 27-32, 2003.

GULMEZOGLU, M.; DE ONIS, M.; VILLAR, J. Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired fetal growth. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 52, n. 2, p.139–149, 1997.

HADLOCK, F. R. *et al.* Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. **Radiology**. v. 152, n. 2, p. 497-501, 1984.

HADLOCK, F. P.; HARRIST, R. B.; MARTINEZ-POVER, J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. **Radiology** , v. 181, n. 1, p.129-33, 1991.

HARRINGTON, K. *et al.* Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 104, n. 6, p. 674 – 681, 1997.

HECHER, K. *et al.* Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 18, n. 6, p. 564-570, 2001.

HEDIGER, M. L.; JOSEPH, K. S. Fetal growth: measurement and evaluation. *In*: LOUIS, G. M. B.; PLATT, R. W. (Ed.). **Reproductive and perinatal epidemiology**. New York: Oxford University Press, 2011. Cap. 9.

HERSHKOVITZ, R. *et al.* Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 15, n. 3, p. 209-212, 2000.

JACOBSSON, B. *et al.* Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. **Int. J. Obstet. Gynaecol.**. v. 115, n. 10, p. 1250–1255, 2008.

JADDOE, V. W. *et al.* First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. **BMJ**, v. 348, p. g14, 2014.

JAHN, A.; RAZUM, O.; BERLE, P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 77, n. 6, p. 643–648, 1998.

KARAGIANNIS, G. *et al.* Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 29, n. .2, p. 148–154, 2011.

KEYES, L. E. *et al.* Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. **Pediatr. Res.**, v. 54, n. 1, p.20–25, 2003.

KHONG, T. Y. *et al.* Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 93, n. 10, p. 1049-1059, 1986.

LANGER, O. *et al.* Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 161, n. 3, p. 646–653, 1989.

LEES, C. *et al.* Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 42, n. 4, p. 400-408, 2013.

LEFTWICH, H. K. *et al.* Growth restriction: identifying fetuses at risk. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 31, n. 15, p. 1962-1966, 2018. DOI: 10.1080/14767058.2017.1332040, 2017.

LINDQVIST, P. G.; MOLIN, J. Does antenatal identification of small-for gestational age fetuses significantly improve their outcome. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 25, n. 3, p. 258–264, 2005.

LUBCHENCO, L. O. *et al.* Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks gestation. **Pediatrics**, v. 32, p. 793- 800, 1963.

MARCONI, A. M. *et al.* Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. **Obstet. Gynecol.**, v. 112, n. 6, p. 1227–1234, 2008.

MARTIN, A. M. *et al.* Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 18, n. 6, p. 583–586, 2001.

MCBURNEY, R. D. The undernourished full term infant: cases reports. **Western J. Surg.**, v. 55, p. 363-369, 1947.

MEHER, S. *et al.* Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 46, n. 4, p.398-404, 2015.

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende**: obstetrícia. 12. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

MURPHY, H. R. *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. **Diabet. Med.**, v. 28, n. 9, p. 1060–1067, 2011.

NICOLAIDES, K. H.; BRASLEY, R. J; SOOTHILL, P. W. Maternal oxygen therapy for intrauterine growth retardation. **Lancet**. v. 1, n. 8539, p.942–945, 1987.

NICOLINI, U. *et al.* Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. **Horm. Metab. Res.**, v. 22, n. 8, p.426–430, 1990.

OROS, D. et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 37, n. 2, p.191–195, 2011.

OTT, W.J. Intrauterine growth restriction and doppler ultrasonography. **J. Ultrasound Med.**, v. 19, n. 10, p.661–665, 2000.

OUNSTED, M.; MOAR, V. A.; SCOTT, A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 92, n. 3, p.:226–232, 1985.  
PASTORE, A. R. **Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.

PATTISON, N.; MCCOWAN, L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 2, p. CD001068, 2000.

PIJINENBORG, R.; VERCRUYSSSE, L.; HANSSSENS, M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. **Placenta**. v. 27, n. 9-10, p. 939–958, 2006.

POLJAK, B. *et al.* Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 49, n.4, p. 493–499, 2017.

POON, L. C. *et al.* Birth weight in live births and stillbirths. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.48, n.5, p. 602-606, 2016.

POON, L. C. *et al.* First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. **Hypertension**, v. 53, n. 5, p. 812-818, 2009.

POON, L. C. *et al.* Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. **Fetal diagnosis and therapy**, v. 32, n. 3, p. 156 – 165, 2012.

POON, L. C. *et al.* Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 33, n. 1, p.16–27, 2013.

REED, K.; DROEGMUELLER, W. Intrauterine growth retardation. *In*: CETRULO, C. L.; SBARRA, A. J. (Ed.). **The problem-oriented medical record for high-risk obstetrics**. New York: Plenum Medical, 1983. p.175.

REZENDE K. B. C.; BORNIA, R. B. G.; AMIM JUNIOR, J. Prevalence of preeclampsia and perinatal complications. *In*: **WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE**, 13., 2014. Nice. **Poster**. França: Fetal Medicine Foundation, 2014.

REZENDE, L. *et al.* Evaluation of fetal medicine foundation algorithm in predicting small-for-gestational-age neonates, **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, n. jun., p. 1-7, 2019. DOI: 10.1080/14767058.2019.1622664, 2019.

ROBERGE, S. *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 3, n. 16, p. 141–146, 2012.

ROBERGE, S. *et al.* The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 216, n. 2, p. 110-120, 2016.

ROBERGE, S; BUJOLD, E; NICOLAIDES KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 218, n.3, p. 287-293, nov/2017.

ROLNIK, D. L. *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. **N. Engl. J. Med.**, v. 73, n. 7, p. 613–22, 2017.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - RCOG. **The investigation and management of the small-for-gestational age fetus**, 2nd. ed. London: RCOG, 2013. (Green-top Guideline n.31). Disponível em: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_31.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf). Acesso em: 23 dez. 2016.

SA, R. A. M *et al.* Predição e prevenção do crescimento intrauterino restrito. **Femina**, v. 37, n. 9, p. 511-514, 2009.

SAVCHEV, S. *et al.* Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early and late-onset fetal growth restriction. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 36, n. 2, p. 99-105, 2013.

SCOTT, K. E.; USHER, R. Fetal malnutrition: Its incidence, causes, and effects. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 94, n. 7, p. 951 – 963, 1966.

SHEPARD, M. J.; RICHARDS, V. A.; BERKOWITZ, R. L. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 142, n. 1, p. 47–54, 1982.

SIBAI, B. M.; ABDELLA, T. N.; ANDERSON, G. D. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. **Obstet. Gynecol.**, v. 61, n. 5, p. 571–576, 1983.

SMITH, G. C. S. *et al.* Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. **Obstet. Gynecol.**, v. 107, n. 1, p.161–166, 2006.

SMITH, G. C. S. *et al.* Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, n. 4, p. 1762–1767, 2002.



SPENCER, K. *et al.* First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 31, n. 1, p.15–19, 2008.

TAN, M.Y, *et al.* Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. **Obstet. Gynaecol.**, v. 52, n. 1, p. 52-59, 2018.

THORNTON, J. G. *et al.* Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. **Lancet.** v. 364, n. 9433, p. 513–520, 2004.

VAN BULCK, B. *et al.* A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and bayesian interpretation. **Int. J. Obstet. Gynecol.**, v. 110, n. 1, p.27–32, 2003.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length and head circumference by gestational age sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet.** v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

Disponível em:

[https://intergrowth21.tghn.org/site\\_media/media/medialibrary/2017/03/GROW\\_Newborn-ct-girls\\_bw\\_Table.pdf](https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2017/03/GROW_Newborn-ct-girls_bw_Table.pdf) . Acesso em: 20 set. 2007.

VILLAR, J. *et al.* INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. **Lancet.** v. 387, n. 10021, p. 844-845, 2016. Disponível em:

[https://intergrowth21.tghn.org/site\\_media/media/medialibrary/2017/04/GROW\\_VeryPreterm-ct-girls\\_bw\\_Table.pdf](https://intergrowth21.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2017/04/GROW_VeryPreterm-ct-girls_bw_Table.pdf) . Acesso em: 20 set. 2007.

WALLER, D. K. *et al.* Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. **Epidemiology.** v. 4, n. 5, p. 471–476, 1993.

WEN, S. W. *et al.* Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 162, n. 1, p. 213–218, 1990.

WESTERGAARD, H. B. *et al.* A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 17, n. 6, p. 466–476, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organ. Tech. Rep. Ser.**, v. 854, p.1–452, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.** Geneva: WHO, 2011.

Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/pdf/Bookshelf\\_NBK140561.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/pdf/Bookshelf_NBK140561.pdf).

Acesso em: 5 jan. 2017.

## APÊNDICE A - Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS-INFORMAÇÃO

O Programa de rastreio de primeiro trimestre da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro inclui a participação de várias categorias profissionais e especialidades médicas.

Sua participação não é obrigatória e você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

Inicialmente você receberá todos os esclarecimentos que desejar sobre o programa.

Será feita entrevista com perguntas sobre a sua saúde e suas gestações anteriores, seguida da verificação do seu peso e altura, da medida da pressão arterial e do exame de ultrassonografia com Doppler, por via abdominal e vaginal.

Estes exames já fazem parte da rotina do pré-natal, e não trazem riscos para a gravidez.

Após estas etapas, será liberado laudo padrão de ultrassonografia e os resultados serão digitados em programa de computador que calcula o risco para cada paciente e emite relatório que vai para seu prontuário. Este risco somente poderá ser calculado se o feto medir entre 45mm e 84 mm de comprimento

O benefício da sua participação neste estudo é definir se existe risco maior ou menor da gestante estar gerando feto com problemas genéticos, como a síndrome de Down, ou com problemas no coração. E também, de avaliar o risco aumentado para a pré-eclâmpsia (aumento da pressão arterial que aparece na segunda metade da gravidez), parto prematuro e recém nascido com baixo peso, nesta gestação. Em caso de risco aumentado, novos exames serão indicados para o diagnóstico das síndromes genéticas e da pré-eclâmpsia.

As informações obtidas através desse programa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você pode tirar suas dúvidas sobre o programa e sua participação, agora ou a qualquer momento, com o médico do pré-natal ou do setor da ultrassonografia.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação no programa e:

( ) Concordo em participar      ( ) Não concordo em participar

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

Nome da Paciente: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do médico

## APÊNDICE B – Modelo do relatório do algoritmo FMF 2012.

### Relatório do rastreio do primeiro trimestre

#### MODELO TESTE

Data de nascimento : 4 de Dezembro de 1989, Data do exame: 25 de Setembro de 2012

Nº processo RN: 101298

#### Características maternas / da gestação:

Grupo étnico: Africano (Áfricano, Caribenho, Afro-americano).

Paridade: 0; Partos espontâneos entre as 16 e as 30 semanas: 0.

Peso materno: 47,4 kg; Altura: 159,0 cm.

Fumadora nesta gravidez: Não fumadora; Diabetes mellitus: Não; Hipertensão crónica: Não; Lupus eritematoso sistêmico: Não; Síndrome antifosfolipídico: Não; Mãe da paciente teve pré-eclâmpsia: Não.

Método de concepção: Espontânea;

Última menstruação: 2 de Julho de 2012

DPP pela data: 8 de Abril de 2013

#### Ecografia do primeiro trimestre:

Ecógrafo: xario. visualização: Boa.

Idade gestacional: 12 semanas + 1 dias pela Data

DPP pela ecografia: 8 de Abril de 2013

Achados	Feto vivo
Actividade cardíaca fetal	Presente
Frequência cardíaca	156 bpm
Comprimento crânio caudal (CCC)	55,0 mm
Translucência da nuca (TN)	1,6 mm
Diâmetro biparietal (DBP)	17,0 mm



#### Marcadores cromossómicos:

Ossos do nariz: Presentes; Doppler da tricúspide: Não examinado.

Uterine artery PI:	1,98	equivalente a 1,080 MoM
Pressão arterial média:	72,2 mmHg	equivalente a 0,900 MoM

#### Determinação de riscos / aconselhamento:

A paciente foi aconselhada e deu o seu consentimento para ser efetuado o cálculo do risco.

Operador: Karina Rezende, FMF Id: 78282

Condição	Risco basal	Risco corrigido
Trissomia 21	1: 1020	<1: 20000
Trissomia 18	1: 2384	<1: 20000
Trissomia 13	1: 7506	<1: 20000
Pré-eclâmpsia antes das 34 semanas		1: 1612
Pré-eclâmpsia antes das 37 semanas		1: 340
Pré-eclâmpsia antes das 42 semanas		1: 45
Restrição de crescimento intrauterino antes das 37 semanas		1: 101
Parto espontâneo antes das 34 semanas		1: 72

O risco basal é baseado na idade materna (22 anos). O risco corrigido é o risco no momento do rastreio, calculado a partir do risco basal e de marcadores ecográficos (espessura da translucência da nuca fetal, osso nasal, frequência cardíaca fetal).

## APÊNDICE C - Ficha De Coleta

### FICHA COLETA: AMBULATÓRIO DE RASTREIO 1º TRIMESTRE

Nome \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/20\_\_ DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Idade pai(bebê) \_\_\_\_\_

Natural \_\_\_\_\_ Nacional: 0. Br 1.Outros

Est Civil: 0. Casada 1.União estável 2. Solteira 3.Separada 4. Viúva 5.Outras

Celular \_\_\_\_\_ Res \_\_\_\_\_ EMAIL \_\_\_\_\_

COR: 0. Branca 1. Afro-Brasil 2. Parda 4. Índios 5. Asiática 6. Outras

Auto\_Cor: 0. Branca 1. Afro-Brasil 2. Parda 4. Índios 5. Asiática 6. Outras

Pai ou Mãe Negros: 0. Sim 1. Não

G \_\_\_ P \_\_\_ Ap \_\_\_ Ae \_\_\_ (> 24s)

#### Gestação anterior ou filho com anomalia cromossômica

0. Não 1. Trissomia 21 2. Trissomia 18 3. Trissomia 13 4.outra \_\_\_\_\_

Paridade: Nulipara 0. Não 1. Sim

Em caso de Não ( 0 ): Mesmo PAI 0. Sim 1.Nao

Parto espontâneo entre 16-30 semanas	0	1	2	3	4	5
Parto espontâneo entre 31-36 semanas	0	1	2	3	4	5
Parto espontâneo entre 37-41 semanas	0	1	2	3	4	5
Parto espontâneo >41 semanas	0	1	2	3	4	5

Natimorto prévio (>24 semanas): 0. Não 1. Sim

Peso ao nascer outros filhos: 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_ 5. \_\_\_\_\_

IG dos partos anteriores 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_ 5. \_\_\_\_\_

Pré -eclampsia prévia 0. Não 1. Sim

( se sim confirmar se realizou proteinúria) 0. Não 1. Sim

Cigarro nesta gestação 0. Não 1. Sim

Alcool nesta gestação 0. Não 1. Sim

D Ilícitas nesta gestação 0. Não 1. Sim

**História Progressa**

Nada                    0. Sim   1. Não  
 DHVC                   0. Não   1. Sim  
 Diabete Melitus      0. Não   1. Tipo 1   2. Tipo 2  
 Diabete Gest         0. Não   1. Sim  
 Doença renal crônica 0. Não   1. Sim  
 SAF                    0. Não   1. Sim  
 Lúpus                  0. Não   1. Sim  
 Trombofilia          0. Não   1. Sim  
 Ane Falcifor         0. Não   1. Sim  
 HIV                    0. Nao   1. Sim

**Historia Familiar de PE**

Mãe    0. Não   1. Sim   2. IGN  
 Irmã    0. Não   1. Sim   2. IGN

**Concepção**

Espontânea            0. Sim   1. Não  
 Indução ovulação    0. Não   1. Sim  
 FIV                      0. Não   1. Sim

**Uso de algum Medicamento:**

0. Não   1. Sim   Qual? \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ KG      Altura : \_\_\_\_\_ cm      IMC: \_\_\_\_\_

PAM	Braço Esquerdo	Braço Direito	PAM
_____	_____ x _____	_____ x _____	_____
_____	_____ x _____	_____ x _____	_____
_____	_____ x _____	_____ x _____	_____

DUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_                    Certeza: 0. Sim   1. Não

IG pela DUM \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias

**História Progressiva**

Nada                    0. Sim   1. Não  
 DHVC                   0. Não   1. Sim  
 Diabete Melitus      0. Não   1. Tipo 1   2. Tipo 2  
 Diabete Gest         0. Não   1. Sim  
 Doença renal crónica 0. Não   1. Sim  
 SAF                    0. Não   1. Sim  
 Lúpus                  0. Não   1. Sim  
 Trombofilia           0. Não   1. Sim  
 Ane Falcifor         0. Não   1. Sim  
 HIV                    0. Nao   1. Sim

**Historia Familiar de PE**

Mãe    0. Não   1. Sim   2. IGN  
 Irmã    0. Não   1. Sim   2. IGN

**Concepção**

Espontânea            0. Sim   1. Não  
 Indução ovulação    0. Não   1. Sim  
 FIV                    0. Não   1. Sim

**Uso de algum Medicamento:**

0. Não    1. Sim    Qual? \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ KG      Altura : \_\_\_\_\_ cm      IMC: \_\_\_\_\_

PAM	Braço Esquerdo	Braço Direito	PAM
_____	_____x_____	_____x_____	_____
_____	_____x_____	_____x_____	_____
_____	_____x_____	_____x_____	_____

DUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_      Certeza: 0. Sim   1. Não

IG pela DUM \_\_\_\_sem \_\_\_\_dias

Registro \_\_\_\_\_

Aparelho USG: 1. Xario 2. Medison V10 3. Nemio

Biometria (USG) compatível com \_\_\_\_sem \_\_\_\_dias

CCN \_\_\_\_\_mm BP \_\_\_\_\_ BCF \_\_\_\_\_ TN \_\_\_\_\_,

Circular cervical 0. Não 1. Sim TN(abaixo) \_\_\_\_\_,

Osso nasal 0. Presente 1. Ausente 2. Dificuldade técnica

Comprimento do colo: \_\_\_\_\_ mm

Ducto venoso ( onda A + ou nula) 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Placenta 1. Ant 2. Post 3. Fúndica 4. Baixa 5. LatDir 6. LatEsq

Líquido Amniótico 0. Normal 1. Oligoidramnia 2. Polidramnia

**Sonoembriologia:**

Linha média : 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

PI Coroides: 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Insercao : 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Estomago: 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Bexiga: 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

MMSS: 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

MMII 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Perfil 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Parede ant 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

4 camaras 0. Normal 1. Anormal 2. Dificuldade Técnica

Sexo 0. Masculino 2. Feminino 3. Não identificado

Anomalias outras : 0. Não 1. Sim

Qual \_\_\_\_\_

PI Ducto Venoso \_\_\_\_\_

*Uterina Esquerda* AB \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_ PI \_\_\_\_\_

Incisura 0. Não 1. Sim

A \_\_\_\_\_ cm/s

*Uterina Direita* AB \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_ PI \_\_\_\_\_

Incisura 0. Não 1. Sim

A \_\_\_\_\_ cm/s

**Incisuras**

Ausente 0. Sim 1. Não

Unilateral 0. Não 1. Sim

Bilateral 0. Não 1. Sim

Médico que coletou a história: \_\_\_\_\_

Medico US \_\_\_\_\_

Revisor \_\_\_\_\_

Digitador \_\_\_\_\_

**Observações:**



## APÊNDICE D – Critérios diagnóstico de CIR (GORDIJN *et al*, 2016)

### DIAGNÓSTICO

- Ultrassonografia
  - Aplicar os critérios de Gordijn e colaboradores (2016);
  - Critérios para exames realizados até 32 semanas (CIR precoce):
    - identificação de três parâmetros solitários: circunferência abdominal (CA) ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 3 para a IG ou doppler de artéria umbilical com diástole zero;
    - ou ainda, os parâmetros contributivos: combinação de CA ou PFE abaixo do percentil 10 para a IG com PI das artérias uterinas ou da artéria umbilical acima do percentil 95, na ausência de anomalias congênitas.

➤ CIR PRECOCE (até 32 semanas)\*:

CA ou PFE < p 3 para a IG, ou  
Doppler de AU - diástole zero  
ou CA ou PFE < p 10 para a IG +  
PI<sub>matU</sub> ou da AU > p 95.

\* na ausência de anomalia congênita

- Critérios para exames realizados após 32 semanas (CIR tardio):
  - identificação de um dos parâmetros solitários: CA ou PFE abaixo do percentil 3 para IG; ou ainda, a combinação de 2 parâmetros contributivos: CA ou PFE abaixo do percentil 10 e razão cerebroplacentária (RCP) abaixo do percentil 5, na ausência de anomalias congênitas.

➤ CIR TARDIO (após 32 semanas)\*:

CA ou PFE < p 3 para IG,  
ou CA ou PFE < p10 +  
RCP < p 5.

\* na ausência de anomalia congênita

**ANEXO A** – Tabela para referência de PI médio da artéria umbilical, PI da ACM e RCP (BASCHAT, GEMBRUCH, 2003).

**Table 1** Pulsatility index in the umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental Doppler ratio in 306 normal fetuses

<i>Gestational week</i>	N	<i>Umbilical artery</i>		<i>Middle cerebral artery</i>		<i>CPR</i>	
		<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
20	25	1.31	0.26	1.76	0.24	1.37	0.40
21	15	1.27	0.18	1.79	0.20	1.44	0.25
22	9	1.28	0.17	1.87	0.33	1.48	0.29
23	11	1.12	0.12	1.65	0.16	1.49	0.23
24	21	1.21	0.14	1.85	0.21	1.53	0.22
25	13	1.13	0.16	2.03	0.41	1.83	0.48
26	14	1.11	0.13	2.09	0.43	1.92	0.55
27	17	1.07	0.17	2.18	0.68	2.12	0.61
28	17	1.05	0.13	2.21	0.41	2.13	0.52
29	17	1.11	0.19	2.02	0.31	1.86	0.43
30	12	1.04	0.23	2.34	0.33	2.34	0.55
31	19	0.99	0.13	2.21	0.31	2.29	0.34
32	10	0.93	0.19	1.81	0.19	2.03	0.48
33	17	0.92	0.17	1.90	0.38	2.10	0.40
34	21	0.89	0.13	1.79	0.27	2.10	0.45
35	13	0.91	0.11	1.81	0.31	2.01	0.34
36	19	0.93	0.18	1.80	0.27	2.01	0.46
37	6	0.95	0.24	2.06	0.68	2.25	0.66
38	11	0.89	0.16	1.66	0.30	1.90	0.41
39	8	1.01	0.17	1.64	0.26	1.64	0.29
40	11	0.75	0.16	1.29	0.21	1.80	0.44

CPR, cerebroplacental Doppler ratio; SD, standard deviation.

**ANEXO B** - Tabela de Referência da distribuição do peso ao nascer segundo a IG de RN vivos de gestações únicas entre 33 e 42 semanas, proposta pelo estudo INTERGROWTH-21st

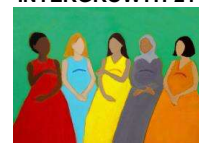
Peso ao nascer em meninas (33 semanas até 37 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size Standards



Birthweight (kg)  
Girls

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
33+0	1.20	1.29	1.41	1.86	2.35	2.51	2.61
33+1	1.24	1.33	1.45	1.90	2.40	2.55	2.66
33+2	1.28	1.37	1.49	1.94	2.44	2.59	2.70
33+3	1.32	1.40	1.53	1.98	2.48	2.63	2.74
33+4	1.36	1.44	1.57	2.02	2.52	2.67	2.78
33+5	1.39	1.48	1.61	2.06	2.56	2.72	2.82
33+6	1.43	1.52	1.65	2.09	2.60	2.75	2.86
34+0	1.47	1.55	1.68	2.13	2.64	2.79	2.90
34+1	1.50	1.59	1.72	2.17	2.67	2.83	2.94
34+2	1.54	1.62	1.75	2.20	2.71	2.87	2.98
34+3	1.57	1.66	1.79	2.24	2.75	2.91	3.01
34+4	1.61	1.69	1.82	2.28	2.79	2.94	3.05
34+5	1.64	1.73	1.86	2.31	2.82	2.98	3.09
34+6	1.67	1.76	1.89	2.35	2.86	3.02	3.12
35+0	1.71	1.79	1.92	2.38	2.89	3.05	3.16
35+1	1.74	1.83	1.96	2.41	2.93	3.09	3.19
35+2	1.77	1.86	1.99	2.45	2.96	3.12	3.23
35+3	1.80	1.89	2.02	2.48	2.99	3.15	3.26
35+4	1.83	1.92	2.05	2.51	3.03	3.19	3.30
35+5	1.86	1.95	2.08	2.54	3.06	3.22	3.33
35+6	1.89	1.98	2.11	2.57	3.09	3.25	3.36
36+0	1.92	2.01	2.14	2.60	3.12	3.28	3.39
36+1	1.95	2.04	2.17	2.63	3.15	3.31	3.42
36+2	1.98	2.07	2.20	2.66	3.18	3.34	3.45
36+3	2.00	2.09	2.23	2.69	3.21	3.37	3.48
36+4	2.03	2.12	2.25	2.72	3.24	3.40	3.51
36+5	2.06	2.15	2.28	2.75	3.27	3.43	3.54
36+6	2.08	2.17	2.31	2.77	3.30	3.46	3.57
37+0	2.11	2.20	2.33	2.80	3.32	3.49	3.60
37+1	2.14	2.23	2.36	2.83	3.35	3.52	3.63
37+2	2.16	2.25	2.38	2.85	3.38	3.54	3.65
37+3	2.18	2.27	2.41	2.88	3.40	3.57	3.68
37+4	2.21	2.30	2.43	2.90	3.43	3.60	3.71
37+5	2.23	2.32	2.46	2.93	3.46	3.62	3.73
37+6	2.25	2.35	2.48	2.95	3.48	3.65	3.76

Peso ao nascer em meninas (38 semanas até 42 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size Standards



### Birthweight (kg) Girls

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
38+0	2.28	2.37	2.50	2.97	3.51	3.67	3.78
38+1	2.30	2.39	2.53	3.00	3.53	3.69	3.81
38+2	2.32	2.41	2.55	3.02	3.55	3.72	3.83
38+3	2.34	2.43	2.57	3.04	3.58	3.74	3.85
38+4	2.36	2.45	2.59	3.06	3.60	3.76	3.88
38+5	2.38	2.47	2.61	3.09	3.62	3.79	3.90
38+6	2.40	2.50	2.63	3.11	3.64	3.81	3.92
39+0	2.42	2.51	2.65	3.13	3.66	3.83	3.94
39+1	2.44	2.53	2.67	3.15	3.68	3.85	3.96
39+2	2.46	2.55	2.69	3.17	3.70	3.87	3.99
39+3	2.48	2.57	2.71	3.19	3.72	3.89	4.01
39+4	2.50	2.59	2.73	3.21	3.74	3.91	4.03
39+5	2.51	2.61	2.74	3.22	3.76	3.93	4.04
39+6	2.53	2.62	2.76	3.24	3.78	3.95	4.06
40+0	2.55	2.64	2.78	3.26	3.80	3.97	4.08
40+1	2.56	2.66	2.80	3.28	3.82	3.99	4.10
40+2	2.58	2.67	2.81	3.29	3.84	4.00	4.12
40+3	2.60	2.69	2.83	3.31	3.85	4.02	4.14
40+4	2.61	2.70	2.84	3.33	3.87	4.04	4.15
40+5	2.63	2.72	2.86	3.34	3.89	4.05	4.17
40+6	2.64	2.73	2.87	3.36	3.90	4.07	4.19
41+0	2.65	2.75	2.89	3.37	3.92	4.09	4.20
41+1	2.67	2.76	2.90	3.39	3.93	4.10	4.22
41+2	2.68	2.77	2.91	3.40	3.95	4.12	4.23
41+3	2.69	2.79	2.93	3.41	3.96	4.13	4.25
41+4	2.71	2.80	2.94	3.43	3.97	4.15	4.26
41+5	2.72	2.81	2.95	3.44	3.99	4.16	4.27
41+6	2.73	2.82	2.96	3.45	4.00	4.17	4.29
42+0	2.74	2.84	2.98	3.46	4.01	4.19	4.30
42+1	2.75	2.85	2.99	3.48	4.03	4.20	4.31
42+2	2.76	2.86	3.00	3.49	4.04	4.21	4.33
42+3	2.77	2.87	3.01	3.50	4.05	4.22	4.34
42+4	2.78	2.88	3.02	3.51	4.06	4.23	4.35
42+5	2.79	2.89	3.03	3.52	4.07	4.24	4.36
42+6	2.80	2.90	3.04	3.53	4.08	4.26	4.37

Peso ao nascer em meninos (33 semanas até 37 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size Standards



### Birthweight (kg) Boys

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
33+0	1.18	1.28	1.43	1.95	2.52	2.70	2.82
33+1	1.22	1.32	1.47	1.99	2.56	2.74	2.86
33+2	1.26	1.36	1.51	2.03	2.60	2.77	2.90
33+3	1.30	1.40	1.55	2.07	2.64	2.81	2.93
33+4	1.34	1.44	1.59	2.11	2.67	2.85	2.97
33+5	1.38	1.48	1.63	2.15	2.71	2.89	3.01
33+6	1.42	1.52	1.67	2.18	2.75	2.93	3.05
34+0	1.45	1.55	1.71	2.22	2.79	2.96	3.08
34+1	1.49	1.59	1.74	2.26	2.82	3.00	3.12
34+2	1.53	1.63	1.78	2.29	2.86	3.03	3.15
34+3	1.56	1.66	1.82	2.33	2.89	3.07	3.19
34+4	1.60	1.70	1.85	2.36	2.93	3.10	3.22
34+5	1.63	1.73	1.89	2.40	2.96	3.14	3.26
34+6	1.67	1.77	1.92	2.43	3.00	3.17	3.29
35+0	1.70	1.80	1.95	2.47	3.03	3.20	3.32
35+1	1.74	1.84	1.99	2.50	3.06	3.24	3.36
35+2	1.77	1.87	2.02	2.53	3.09	3.27	3.39
35+3	1.80	1.90	2.05	2.56	3.13	3.30	3.42
35+4	1.83	1.94	2.09	2.60	3.16	3.33	3.45
35+5	1.87	1.97	2.12	2.63	3.19	3.36	3.48
35+6	1.90	2.00	2.15	2.66	3.22	3.39	3.51
36+0	1.93	2.03	2.18	2.69	3.25	3.42	3.54
36+1	1.96	2.06	2.21	2.72	3.28	3.45	3.57
36+2	1.99	2.09	2.24	2.75	3.31	3.48	3.60
36+3	2.02	2.12	2.27	2.78	3.34	3.51	3.63
36+4	2.05	2.15	2.30	2.81	3.37	3.54	3.66
36+5	2.08	2.18	2.33	2.84	3.39	3.57	3.69
36+6	2.11	2.21	2.36	2.86	3.42	3.60	3.72
37+0	2.13	2.24	2.38	2.89	3.45	3.62	3.74
37+1	2.16	2.26	2.41	2.92	3.48	3.65	3.77
37+2	2.19	2.29	2.44	2.95	3.50	3.68	3.80
37+3	2.22	2.32	2.47	2.97	3.53	3.70	3.82
37+4	2.24	2.34	2.49	3.00	3.55	3.73	3.85
37+5	2.27	2.37	2.52	3.02	3.58	3.75	3.87
37+6	2.29	2.39	2.54	3.05	3.61	3.78	3.90

Peso ao nascer em meninos (38 semanas até 42 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size Standards



### Birthweight (kg) Boys

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
38+0	2.32	2.42	2.57	3.07	3.63	3.80	3.92
38+1	2.34	2.44	2.59	3.10	3.65	3.83	3.95
38+2	2.37	2.47	2.62	3.12	3.68	3.85	3.97
38+3	2.39	2.49	2.64	3.15	3.70	3.87	3.99
38+4	2.42	2.52	2.67	3.17	3.72	3.90	4.02
38+5	2.44	2.54	2.69	3.19	3.75	3.92	4.04
38+6	2.46	2.56	2.71	3.22	3.77	3.94	4.06
39+0	2.49	2.59	2.73	3.24	3.79	3.96	4.08
39+1	2.51	2.61	2.76	3.26	3.81	3.99	4.10
39+2	2.53	2.63	2.78	3.28	3.83	4.01	4.12
39+3	2.55	2.65	2.80	3.30	3.86	4.03	4.15
39+4	2.57	2.67	2.82	3.32	3.88	4.05	4.17
39+5	2.59	2.69	2.84	3.34	3.90	4.07	4.19
39+6	2.61	2.71	2.86	3.36	3.92	4.09	4.21
40+0	2.63	2.73	2.88	3.38	3.94	4.11	4.22
40+1	2.65	2.75	2.90	3.40	3.95	4.13	4.24
40+2	2.67	2.77	2.92	3.42	3.97	4.15	4.26
40+3	2.69	2.79	2.94	3.44	3.99	4.16	4.28
40+4	2.71	2.81	2.96	3.46	4.01	4.18	4.30
40+5	2.73	2.83	2.98	3.48	4.03	4.20	4.32
40+6	2.75	2.85	2.99	3.49	4.04	4.22	4.33
41+0	2.76	2.86	3.01	3.51	4.06	4.23	4.35
41+1	2.78	2.88	3.03	3.53	4.08	4.25	4.37
41+2	2.80	2.90	3.05	3.55	4.09	4.27	4.38
41+3	2.82	2.91	3.06	3.56	4.11	4.28	4.40
41+4	2.83	2.93	3.08	3.58	4.13	4.30	4.42
41+5	2.85	2.95	3.09	3.59	4.14	4.31	4.43
41+6	2.86	2.96	3.11	3.61	4.16	4.33	4.45
42+0	2.88	2.98	3.12	3.62	4.17	4.34	4.46
42+1	2.89	2.99	3.14	3.64	4.19	4.36	4.47
42+2	2.91	3.01	3.15	3.65	4.20	4.37	4.49
42+3	2.92	3.02	3.17	3.67	4.21	4.39	4.50
42+4	2.94	3.04	3.18	3.68	4.23	4.40	4.52
42+5	2.95	3.05	3.20	3.69	4.24	4.41	4.53
42+6	2.96	3.06	3.21	3.71	4.25	4.43	4.54

**ANEXO C** - Tabela de referência da distribuição do peso ao nascer segundo a IG de RN vivos de gestações únicas prematuras extremas, proposta pelo estudo INTERGROWTH-21st

Peso ao nascer em meninas (24 semanas até 28 semanas e 4 dias)

## International Newborn Size References for Very Preterm Infants



Birthweight (kg)  
Girls

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
24+0	0.42	0.44	0.47	0.60	0.77	0.83	0.87
24+1	0.43	0.45	0.48	0.61	0.79	0.84	0.88
24+2	0.44	0.46	0.49	0.63	0.80	0.86	0.90
24+3	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+4	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.94
24+5	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+6	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
25+0	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
25+1	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
25+2	0.50	0.52	0.56	0.71	0.92	0.98	1.03
25+3	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+4	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+5	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+6	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
26+0	0.55	0.57	0.61	0.78	1.01	1.08	1.13
26+1	0.56	0.58	0.62	0.80	1.02	1.10	1.15
26+2	0.57	0.59	0.64	0.81	1.04	1.12	1.17
26+3	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.19
26+4	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+5	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.18	1.24
26+6	0.61	0.64	0.68	0.88	1.12	1.20	1.26
27+0	0.62	0.65	0.70	0.89	1.14	1.23	1.28
27+1	0.63	0.66	0.71	0.91	1.16	1.25	1.31
27+2	0.64	0.67	0.72	0.93	1.19	1.27	1.33
27+3	0.66	0.69	0.74	0.94	1.21	1.30	1.36
27+4	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+5	0.68	0.71	0.76	0.98	1.25	1.34	1.41
27+6	0.69	0.72	0.78	1.00	1.27	1.37	1.43
28+0	0.70	0.74	0.79	1.01	1.30	1.39	1.46
28+1	0.72	0.75	0.81	1.03	1.32	1.42	1.48
28+2	0.73	0.76	0.82	1.05	1.34	1.44	1.51
28+3	0.74	0.78	0.83	1.07	1.37	1.47	1.54
28+4	0.76	0.79	0.85	1.09	1.39	1.49	1.56



Peso ao nascer em meninas (28 semanas e 5 dias até 32 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size References for Very Preterm Infants



Birthweight (kg)  
Girls

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
28+5	0.77	0.81	0.86	1.11	1.42	1.52	1.59
28+6	0.78	0.82	0.88	1.13	1.44	1.55	1.62
29+0	0.80	0.83	0.90	1.15	1.47	1.58	1.65
29+1	0.81	0.85	0.91	1.17	1.50	1.60	1.68
29+2	0.83	0.86	0.93	1.19	1.52	1.63	1.71
29+3	0.84	0.88	0.94	1.21	1.55	1.66	1.74
29+4	0.86	0.90	0.96	1.23	1.58	1.69	1.77
29+5	0.87	0.91	0.98	1.25	1.60	1.72	1.80
29+6	0.89	0.93	0.99	1.27	1.63	1.75	1.83
30+0	0.90	0.94	1.01	1.30	1.66	1.78	1.86
30+1	0.92	0.96	1.03	1.32	1.69	1.81	1.90
30+2	0.93	0.98	1.05	1.34	1.72	1.84	1.93
30+3	0.95	0.99	1.07	1.36	1.75	1.88	1.96
30+4	0.97	1.01	1.08	1.39	1.78	1.91	2.00
30+5	0.98	1.03	1.10	1.41	1.81	1.94	2.03
30+6	1.00	1.05	1.12	1.44	1.84	1.97	2.07
31+0	1.02	1.06	1.14	1.46	1.87	2.01	2.10
31+1	1.03	1.08	1.16	1.49	1.90	2.04	2.14
31+2	1.05	1.10	1.18	1.51	1.94	2.08	2.17
31+3	1.07	1.12	1.20	1.54	1.97	2.11	2.21
31+4	1.09	1.14	1.22	1.56	2.00	2.15	2.25
31+5	1.11	1.16	1.24	1.59	2.04	2.19	2.29
31+6	1.12	1.18	1.26	1.62	2.07	2.22	2.33
32+0	1.14	1.20	1.28	1.64	2.11	2.26	2.37
32+1	1.16	1.22	1.31	1.67	2.14	2.30	2.40
32+2	1.18	1.24	1.33	1.70	2.18	2.34	2.45
32+3	1.20	1.26	1.35	1.73	2.21	2.38	2.49
32+4	1.22	1.28	1.37	1.76	2.25	2.42	2.53
32+5	1.24	1.30	1.40	1.79	2.29	2.46	2.57
32+6	1.26	1.32	1.42	1.82	2.33	2.50	2.61

Peso ao nascer em meninos (24 semanas até 28 semanas e 4 dias)

## International Newborn Size References for Very Preterm Infants



### Birthweight (kg) Boys

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>

Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
24+0	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+1	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.93
24+2	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+3	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
24+4	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
24+5	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
24+6	0.50	0.52	0.56	0.72	0.92	0.98	1.03
25+0	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+1	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+2	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+3	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
25+4	0.55	0.57	0.61	0.79	1.01	1.08	1.13
25+5	0.56	0.58	0.63	0.80	1.03	1.10	1.15
25+6	0.57	0.59	0.64	0.82	1.04	1.12	1.17
26+0	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.20
26+1	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+2	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.19	1.24
26+3	0.61	0.64	0.69	0.88	1.13	1.21	1.26
26+4	0.62	0.65	0.70	0.89	1.15	1.23	1.29
26+5	0.63	0.66	0.71	0.91	1.17	1.25	1.31
26+6	0.65	0.68	0.72	0.93	1.19	1.28	1.33
27+0	0.66	0.69	0.74	0.95	1.21	1.30	1.36
27+1	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+2	0.68	0.71	0.77	0.98	1.26	1.35	1.41
27+3	0.69	0.73	0.78	1.00	1.28	1.37	1.44
27+4	0.71	0.74	0.79	1.02	1.30	1.40	1.46
27+5	0.72	0.75	0.81	1.03	1.33	1.42	1.49
27+6	0.73	0.77	0.82	1.05	1.35	1.45	1.52
28+0	0.75	0.78	0.84	1.07	1.37	1.47	1.54
28+1	0.76	0.79	0.85	1.09	1.40	1.50	1.57
28+2	0.77	0.81	0.87	1.11	1.42	1.53	1.60
28+3	0.79	0.82	0.88	1.13	1.45	1.56	1.63
28+4	0.80	0.84	0.90	1.15	1.48	1.58	1.66

Peso ao nascer em meninos (28 semanas e 5 dias até 32 semanas e 6 dias)

## International Newborn Size References for Very Preterm Infants



### Birthweight (kg) Boys

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 <sup>rd</sup>	5 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>
28+5	0.82	0.85	0.92	1.17	1.50	1.61	1.69
28+6	0.83	0.87	0.93	1.19	1.53	1.64	1.72
29+0	0.84	0.88	0.95	1.21	1.56	1.67	1.75
29+1	0.86	0.90	0.97	1.24	1.58	1.70	1.78
29+2	0.87	0.92	0.98	1.26	1.61	1.73	1.81
29+3	0.89	0.93	1.00	1.28	1.64	1.76	1.84
29+4	0.91	0.95	1.02	1.30	1.67	1.79	1.87
29+5	0.92	0.96	1.03	1.33	1.70	1.82	1.91
29+6	0.94	0.98	1.05	1.35	1.73	1.85	1.94
30+0	0.95	1.00	1.07	1.37	1.76	1.89	1.97
30+1	0.97	1.02	1.09	1.40	1.79	1.92	2.01
30+2	0.99	1.03	1.11	1.42	1.82	1.95	2.04
30+3	1.00	1.05	1.13	1.45	1.85	1.99	2.08
30+4	1.02	1.07	1.15	1.47	1.88	2.02	2.11
30+5	1.04	1.09	1.17	1.50	1.92	2.05	2.15
30+6	1.06	1.11	1.19	1.52	1.95	2.09	2.19
31+0	1.08	1.13	1.21	1.55	1.98	2.13	2.23
31+1	1.09	1.15	1.23	1.57	2.02	2.16	2.26
31+2	1.11	1.16	1.25	1.60	2.05	2.20	2.30
31+3	1.13	1.18	1.27	1.63	2.09	2.24	2.34
31+4	1.15	1.21	1.29	1.66	2.12	2.28	2.38
31+5	1.17	1.23	1.31	1.68	2.16	2.31	2.42
31+6	1.19	1.25	1.34	1.71	2.19	2.35	2.46
32+0	1.21	1.27	1.36	1.74	2.23	2.39	2.50
32+1	1.23	1.29	1.38	1.77	2.27	2.43	2.55
32+2	1.25	1.31	1.41	1.80	2.31	2.47	2.59
32+3	1.27	1.33	1.43	1.83	2.35	2.52	2.63
32+4	1.29	1.35	1.45	1.86	2.38	2.56	2.68
32+5	1.32	1.38	1.48	1.89	2.42	2.60	2.72
32+6	1.34	1.40	1.50	1.92	2.46	2.64	2.77

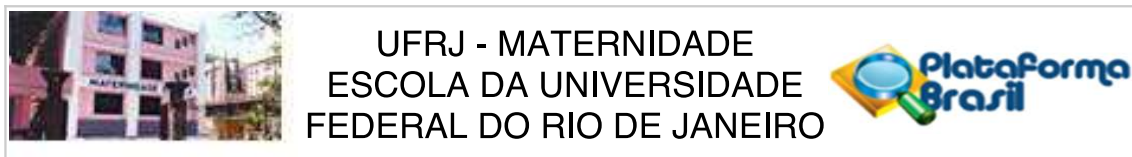
**ANEXO D – Intervalos de referência para os valores do PImAtU (GOMEZ *et al*, 2008)**

**Table 2** Reference intervals for mean uterine artery pulsatility index

<i>GA (weeks)</i>	<i>5<sup>th</sup> centile</i>	<i>50<sup>th</sup> centile</i>	<i>95<sup>th</sup> centile</i>
11	1.18	1.79	2.70
12	1.11	1.68	2.53
13	1.05	1.58	2.38
14	0.99	1.49	2.24
15	0.94	1.41	2.11
16	0.89	1.33	1.99
17	0.85	1.27	1.88
18	0.81	1.20	1.79
19	0.78	1.15	1.70
20	0.74	1.10	1.61
21	0.71	1.05	1.54
22	0.69	1.00	1.47
23	0.66	0.96	1.41
24	0.64	0.93	1.35
25	0.62	0.89	1.30
26	0.60	0.86	1.25
27	0.58	0.84	1.21
28	0.56	0.81	1.17
29	0.55	0.79	1.13
30	0.54	0.77	1.10
31	0.52	0.75	1.06
32	0.51	0.73	1.04
33	0.50	0.71	1.01
34	0.50	0.70	0.99
35	0.49	0.69	0.97
36	0.48	0.68	0.95
37	0.48	0.67	0.94
38	0.47	0.66	0.92
39	0.47	0.65	0.91
40	0.47	0.65	0.90
41	0.47	0.65	0.89

Transvaginal and transabdominal ultrasound examinations were performed on pregnancies at 11–14 weeks and 15–41 weeks, respectively. GA, gestational age.

## ANEXO E – Parecer favorável do Comitê de Ética e Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** PREDIÇÃO E DIAGNÓSTICO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO**Pesquisador:** ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 64331317.9.0000.5275**Instituição Proponente:** Maternidade-Escola da UFRJ**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.938.156**Apresentação do Projeto:**

O crescimento intrauterino restrito (CIR) apresenta etiopatogenia multifatorial e afeta 7 a 10% das gestações. Seu diagnóstico constitui desafio pela dificuldade de diferenciar fetos comprometidos com restrição do crescimento, que apresentam aumento da morbidade e da mortalidade perinatal, dos fetos constitucionalmente pequenos classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG). O objetivo geral é avaliar a associação do rastreamento no 1º trimestre do CIR, a partir de fatores maternos e marcadores biofísicos, com a ocorrência de fetos com CIR, para o estabelecimento de uma linha de cuidado pré-natal. Para isso determinaremos a taxa de detecção e de falso positivo de CIR precoce e tardio a partir do (1) risco calculado pelo programa da FMF2012; (2) PI das artérias uterinas no 2º trimestre; e (3) a associação do diagnóstico de CIR precoce e tardio com o diagnóstico de RN pequeno para idade gestacional. Já existe banco de dados dos casos que realizaram o rastreamento de 1º trimestre com seus respectivos desfechos. As informações dos laudos do Doppler de 2º trimestre e de ultrassonografia com Doppler realizados com 32 e 38 semanas, na instituição (ME/UFRJ) serão agregadas a este banco.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a associação do rastreamento no 1º trimestre do CIR, a partir de fatores maternos e marcadores biofísicos, com a ocorrência de fetos com crescimento intrauterino restrito, para o estabelecimento

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180**Bairro:** Laranjeiras**CEP:** 22.240-003**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2556-9747**Fax:** (21)2205-9064**E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.938.156

de uma linha de cuidado pré-natal

Objetivos Secundários:

1. Determinar a taxa de detecção e de falso positivo de CIR precoce e tardio, a partir do risco calculado pelo programa da FMF2012.
2. Determinar a taxa de detecção e de falso positivo de CIR precoce e tardio a partir do PI das artérias uterinas no 1º trimestre e no 2º trimestre.
3. Associar o diagnóstico de CIR precoce e tardio com o diagnóstico de RN pequeno para a idade gestacional.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Estudo retrospectivo, sem intervenção, não envolvendo riscos às pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Tema de grande importância na obstetrícia e com muitos pontos a serem esclarecidos quanto ao diagnóstico e conduta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há necessidade de termo de consentimento, apenas de compromisso do pesquisador.

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências, sendo recomendada a aprovação do trabalho.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, no inciso XI.2., cabe ao pesquisador:

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.938.156

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_855006.pdf	26/01/2017 01:55:20		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_855006.pdf	26/01/2017 01:53:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_doc.docx	26/01/2017 01:47:58	ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE	Aceito
Outros	endereco_lattes.pdf	26/01/2017 01:24:05	ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_anaalice2501.doc	26/01/2017 01:01:16	ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	26/01/2017 00:57:20	ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 22 de Fevereiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Ivo Basílio da Costa Júnior**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br