



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL



Luís Curvello Rezende

**A AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO RASTREIO PRECOCE DO
CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR DE
FATORES MATERNOS E MARCADORES BIOFÍSICOS**

2017

A AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO RASTREIO PRECOCE DO
CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR DE FATORES
MATERNOS E MARCADORES BIOFÍSICOS

Luís Curvello Rezende

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: Rita Guérios Borna

Rio de Janeiro

Fevereiro 2017

R339 Rezende, Luís Curvello
A avaliação do desempenho do rastreio precoce do crescimento intrauterino restrito a partir de fatores maternos e marcadores biofísicos / Luís Curvello Rezende.-- Rio de Janeiro: UFRJ/ Maternidade Escola, 2017
102 f. ; 31 cm.
Orientadora: Rita Guérios Bornia
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Perinatal, 2017.
Referências bibliográficas: f.57-66
1. Retardo do Crescimento Fetal. 2. Programas de Rastreamento. 3. Reprodutibilidade dos Testes. 4. Sensibilidade e Especificidade. I. Bornia, Rita Guérios. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. III. Título.

A AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO RASTREIO PRECOCE DO
CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR DE FATORES
MATERNOS E MARCADORES BIOFÍSICOS

Luís Curvello Rezende

Orientadora: Rita Guérios Borna

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

Aprovada por:

Presidente, Profa. Rita Guérios Borna

Prof. Joffre Amim Júnior

Prof. Renato Augusto Moreira de Sá

Rio de Janeiro

Fevereiro 2017

*Para Karina, Luísa e Caio,
com amor*

AGRADECIMENTOS

À memória de meus pais, Luiz e Tânia, pela vida e pelas lembranças.

À Karina, pelo companheirismo, cumplicidade e carinho nos momentos difíceis.

Aos meus filhos, Luísa e Caio, por estimularem minha caminhada da vida e por resgatarem meu lado infantil.

À minha orientadora Rita Bornia, pela atenção, paciência e iniciativa inovadora.

Aos professores do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, liderados pelo Prof. Joffre Amim Junior, por resgatarem as origens acadêmicas e científicas da instituição.

Aos colegas de trabalho e de estudo que contribuíram direta e/ou indiretamente com o desenvolvimento do projeto.

À Maternidade Escola da UFRJ que sediou meu aprendizado nos últimos 27 anos.

***“As vezes, as palavras mais significativas
são aquelas que não são ditas”***

Ordem Shaolin

RESUMO

O DESEMPENHO DO RASTREIO PRECOCE DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR DE FATORES MATERNOS E MARCADORES BIOFÍSICOS NA MATERNIDADE ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Luís Curvello Rezende

Orientadora: Rita Guérios Bornia

Resumo da 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

Crescimento intrauterino restrito(CIR) é problema comum e complexo da Obstetrícia e o seu diagnóstico constitui-se em desafio. OBJETIVO: Avaliar o desempenho do modelo preditivo do CIR, da Fundação de Medicina Fetal (FMF2012), aplicado entre 11 e 14 semanas, nas gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ. METODOLOGIA: Consideramos CIR, o recém-nascido com peso ao nascer abaixo do 5º percentil para a idade gestacional. Foram determinadas a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo(VPP) e negativo(VPN), razão de verossimilhança positiva(LR+) e área sob a curva ROC(AUC) do algoritmo FMF2012, para a predição do CIR total e prematuro(CIR<37). Foram comparados o desempenho dos marcadores biofísicos - pressão arterial média(PAM) e índice de pulsatilidade da artérias uterinas(PImUt). RESULTADOS: A amostra final constou de 1480 casos. 69(4,6%) desenvolveram CIR total, dos quais 12(0,8%) foram CIR<37. A comparação das AUC mostrou que o desempenho do modelo combinado FMF2012, para a predição do CIR total é comparável ao do PImUt e, para a predição do CIR<37,é comparável à PAM. Considerando o valor de corte >1/150, o rastreamento do CIR total apresentou: sensibilidade:47%; VPP:8,66%; LR+:1,88; especificidade:75% e VPN:96,72%. Para o rastreamento do CIR<37, encontramos: sensibilidade:66,6%; VPP:2%; LR+:2,58; especificidade:74,59% e VPN:99,63%. DISCUSSÃO: O desempenho do algoritmo FMF2012 na predição do CIR foi semelhante ao obtido na população de referência. CONCLUSÕES:O algoritmo FMF2012 foi validado , em nossa população para predição do CIR. O PImUt e a PAM podem, respectivamente, ser usados para a predição do CIR total e do CIR prematuro.

Palavras-chave: Retardo do crescimento fetal; programas de rastreamento; reprodutibilidade dos testes; sensibilidade e especificidade

Rio de Janeiro
Fevereiro 2017

ABSTRACT

PERFORMANCE OF 1ST TRIMESTER FETAL GROWTH RESTRICTION SCREENING BASED ON MATERNAL CHARACTERISTICS AND BIOPHYSICAL MARKERS IN PATIENTS FROM MATERNIDADE ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Luís Curvello Rezende

Orientadora: Rita Guérios Bornia

Abstract da 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.

Fetal growth restriction(FGR) is a common and complex problem in obstetrics and its diagnosis is a challenge. OBJECTIVE: To evaluate the FMF2012 screening program performance for FGR prediction, applied between 11 and 14 gestational weeks, in pregnant women attended at Maternidade Escola da UFRJ. METHODOLOGY: Cross sectional study. FGR was diagnosed when a newborn presented birth weight below the 5th percentile for gestational age. FMF2012 algorithm sensitivity and specificity, positive(PPV) and negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR +) and area under the ROC curve (AUC) were calculated for the prediction of total and preterm FGR (FGR<37). Biophysical markers - mean arterial pressure (MAP) and mean uterine arteries pulsatility index(PImUt) performances were compared. RESULTS: The final sample consisted of 1480 cases. 69 (4.6%) developed total FGR, of which 12 (0.8%) were FGR<37. The AUC showed that the performance of FMF2012 combined model for total FGR prediction and PImUt are comparable. For FGR <37 prediction it is comparable to MAP. Considering cutoff value > 1/150, total FGR screening showed: sensitivity: 47%; PPV: 8.66%; LR +: 1.88; Specificity: 75% and NPV: 96.72%. For the screening for FGR <37, we found: sensitivity: 66.6%; PPV: 2%; LR +: 2.58; Specificity: 74.59% and NPV: 99.63%. DISCUSSION: FMF2012 algorithm performance in predicting FGR in our population was similar to that obtained in the reference population. CONCLUSIONS: The FMF2012 algorithm was validated in our population to predict FGR. PImUt and MAP can respectively be used for the prediction of total FGR and preterm FGR.

Key-words: Fetal growth restriction, mass screening, reproducibility of results, sensitivity and specificity

Rio de Janeiro
Fevereiro 2017

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Fluxograma - recrutamento, exclusões e perdas	39
FIGURA 2 -	<i>BOX – PLOT</i> do valor do escore de CIR nos grupos estudados	40
FIGURA 3 -	<i>BOX-PLOT</i> do PI das artérias uterinas nos grupos estudados	40
FIGURA 4 -	<i>BOX-PLOT</i> da PAM nos grupos estudados	41
FIGURA 5 -	Curvas ROC do escore para CIR, MoM PIm Ut e MoM PAM do rastreio de CIR total	42
FIGURA 6 -	Curvas ROC do escore para CIR, MoM PIm Ut e MoM PAM no rastreio do CIR<37	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Apresentação e classificação das variáveis do estudo	30
TABELA 2 -	Comparação das características maternas e gestacionais nos grupos estudados	38
TABELA 3	AUC e IC95% para rastreio do CIR total a partir dos preditores estudados	41
TABELA 4 -	AUC e IC95% para rastreio do CIR <37 a partir dos preditores estudados	42
TABELA 11 -	Tabela 2 x 2: Número de casos de CIR total x Resultados do rastreio	43
TABELA 12 -	Tabela 2 x 2: Número de casos de CIR <37 x Resultados do rastreio	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS ácido acetilsalicílico

ACOG Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia

ACM artéria cerebral média

AIG adequado para idade gestacional

AU artéria umbilical

AUC área sob a curva

CA circunferência abdominal

CCN comprimento cabeça-nádega

CIR crescimento intrauterino restrito

CPR relação cerebroplacentária

DM diabetes mellitus

DP desvio padrão

DUM data da última menstruação

FMF Fetal Medicine Foundation – Fundação de Medicina Fetal

FN falso negativo

FP falso positivo

IC intervalo de confiança

IG idade gestacional

IMC índice de massa corporal

HAC hipertensão arterial crônica

LES lúpus eritematoso sistêmico

LR+ razão de verossimilhança positiva ou *likelihood ratio* +

ME/UFRJ Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

MoM múltiplos da mediana

OMS Organização Mundial da Saúde

OR *odds ratio*

PAM pressão arterial média

P probabilidade

PE pré-eclâmpsia

PFE peso fetal estimado

PI índice de pulsatilidade

PI_m Ut média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas

PIG pequeno para idade gestacional

RN recém-nascido

ROC *receiver operator characteristic*

SAF síndrome anticorpo antifosfolípido

SISREG sistema de regulação

UTI unidade de terapia intensiva

VN verdadeiro negativo

VP verdadeiro positivo

VPP valor preditivo positivo

VPN valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. Conceitos e critérios de classificação	16
2.2. Etiologia do CIR	18
2.3. A predição do CIR	20
2.4. A prevenção do CIR	23
3 JUSTIFICATIVA	24
4 OBJETIVOS	25
4.1 Geral	25
4.2 Específicos	25
5 METODOLOGIA	26
5.1 Tipo de estudo	26
5.2 Local do estudo	26
5.2.1 Caracterização do local de estudo	26
5.3. População estudada	27
5.3.1 Cálculo do tamanho amostral	27
5.3.2 Seleção da amostra	27
5.3.2.1 Crítérios de inclusão	27
5.3.2.2 Crítérios de exclusão	27
5.4 Definição dos termos e descrição das variáveis	28
5.5 Coleta dos dados	31
5.5.1 Descrição do exame de rastreio e de seu resultado	31
5.6 Processamento e Análise dos dados	33
5.6.1 Cumprimento dos objetivos	34
5.7 Considerações éticas	36
5.8 Garantia e controle de qualidade dos dados	37
6 RESULTADOS	38
7 DISCUSSÃO	45
8 CONCLUSÕES	55
9 RECOMENDAÇÕES	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

APÊNDICE A: Modelo do relatório do algoritmo FMF2012.....	67
APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	69
APÊNDICE C: Ficha de coleta.....	70
ANEXO A: Tabela de referência da distribuição do peso ao nascer segundo a idade gestacional do parto.....	74
ANEXO B Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	75
ANEXO C : Projeto aplicativo.....	77

1 INTRODUÇÃO

O crescimento intrauterino restrito (CIR) é processo patológico do feto que não consegue atingir o potencial de seu crescimento, o que restringe seu desenvolvimento (WILCOX,1983; BARKER, 1995; COPEL & BAHTIYAR, 2014). É considerado o problema mais comum e complexo da obstetrícia moderna, pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG,2013).

Existe relação inversamente proporcional entre peso ao nascer e mortalidade neonatal, além de associação do CIR com cerca de 50% dos natimortos sem malformações (LUBCHENCO et al,1963; BRODSKY; CRISTOU, 2004; SHANKAR et al, 2002). Também, associa-se com paralisia cerebral e “reprogramação fetal”. A última pode levar a consequências na vida adulta, devido às alterações cardiovasculares, metabólicas e do neurodesenvolvimento (BARKER,1993; MANNING, 1995; MCINTIRE, et al 1999; FIGUERAS et al, 2009; e LINDQVIST; MOLLIN,2005). Quando o parto ocorre antes de 37 semanas de gestação, associa-se ainda a síndrome do desconforto respiratório , hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante (HEDIGER; JOSEPH, 2011).

A prevalência do CIR é estimada em 5% - 7% das gestações. Alguns estudos identificam valores de até 15% dependendo dos critérios diagnósticos estipulados (BRODSKY; CRISTOU,2004).

A centralização da assistência às gestações de alto risco para CIR, conforme explicitado no projeto aplicativo do ANEXO C, reduz o risco de morbidade e mortalidade perinatais associados ao CIR, quando comparados aos recém-nascidos (RN) cujo diagnóstico de restrição do crescimento foi realizado após o nascimento. Envolve a identificação pré-natal, adequada monitoração, interrupção tempestiva da gestação e adequado cuidado neonatal

Em gestações de baixo risco, a taxa de detecção de CIR é de somente 15% e nas de alto risco de 25%, e esta baixa detecção aumenta o risco das complicações perinatais e natimortalidade (HEPBURN; ROSENBERG,1986; KEAN; LIU, 1996; LINDQVIST; MOLLIN, 2005; GARDOSI et al, 2013).

A vantagem do rastreio precoce do CIR é a possibilidade de implementação de medidas profiláticas. O ácido acetil-salicílico (AAS) em baixas doses diminui a prevalência e/ou desvia a manifestação para idades gestacionais mais tardias, com menos repercussões perinatais (BUJOLD; ROBERGE; NICOLAIDES, 2014).

A identificação acurada de fetos pequenos com risco de desfecho adverso, a prevenção do óbito fetal e a tempestividade do parto constituem os desafios do manejo das gestações com CIR (SERAVALLI; BASCHAT, 2015). Qualquer estratégia que almeja a prevenção de CIR precoce deve se respaldar em método de rastreio efetivo que possa identificar o grupo de alto risco no primeiro trimestre da gestação (ROBERGE et al , 2016).

O sucesso destas estratégias contribui para o alcance do objetivo global da Organização Mundial da Saúde (OMS) de reduzir o número de recém-nascidos com baixo peso em 30% até o ano de 2025 (WHO,2013).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceitos e critérios de classificação

O CIR é definição pré-natal, mas o padrão de referência da sua ocorrência, para alguns autores, e o adotado neste estudo é o status pós-natal do RN, quando este apresenta peso ao nascer abaixo do percentil 5 para a idade gestacional (IG). Também é chamado de pequeno para idade gestacional (PIG) (POON et al,2012).

O termo CIR era primeiramente definido, pela literatura, como crescimento intrauterino retardado e, ao longo das últimas décadas mudou para crescimento intrauterino restrito (WARKANY,MONROE e SHUTERLAND,1961;HEDIGER & JOSEPH, 2011). Mesmo assim, a definição continua sendo muito discutida, pelo desafio de definir o que constitui crescimento adequado (DETER et al,2014). As diversas razões que influenciam na interpretação são: variações normais no tamanho e proporções fetais, influência de fatores parentais e ambientais no crescimento fetal , limitação na obtenção de medidas fetais acuradas, e escolha dos padrões de referência que definem o padrão anormal (HEDIGER & JOSEPH, 2011). Alguns autores (RCOG, 2013; REED e DROEGMUELLER, 1985, PASTORE et al,2010), baseiam-se apenas na biometria e consideram a circunferência abdominal (CA) e/ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 10 para IG, como critérios conceituais. A CA abaixo do 10^o percentil para IG tem a sensibilidade mais alta e o PFE abaixo do 10^o percentil apresenta a especificidade mais alta para diagnóstico do CIR, sendo este o critério diagnóstico adotado por diversas sociedades. Porém, apresenta a desvantagem de incluir muitos fetos constitucionalmente pequenos (SERAVALLI; BASCHAT, 2015). Outros autores (MONTENEGRO e REZENDE FILHO, 2013; CHARD et al, 1993; BASCHAT et al, 2007) relacionam o tamanho pequeno a processo patológico que compromete o bem estar fetal e impede que seu potencial genético de crescimento, que não é mensurado, seja alcançado. Estes fetos, além do tamanho reduzido, apresentam alteração do perfil biofísico ou do Doppler da artéria umbilical (AU) e/ou da artéria cerebral média (ACM). A combinação do PFE abaixo do 10^o percentil com alteração do Doppler da AU e/ou da ACM e/ou da relação

cerebroplacentária¹ (CPR) aumenta a taxa de identificação de fetos pequenos com risco de desfecho adverso (SERAVALLI; BASCHAT, 2015). Gordijn et al (2016) publicaram consenso que define o CIR de origem placentária, através de procedimento estatístico que consultou 106 especialistas do mundo inteiro. Concluíram que para o diagnóstico do CIR, antes de 32 semanas, é preciso: CA ou PFE abaixo do 3º percentil para a IG ou Doppler de artéria umbilical com diástole zero, ou ainda, a combinação de PFE abaixo do 10º percentil para a IG com índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas ou da artéria umbilical acima do 95º percentil. Já para se diagnosticar o CIR após 32 semanas de gestação, o critério seria: CA ou PFE abaixo do 3º percentil para IG, ou a combinação de CA ou PFE abaixo do 10º percentil com CPR abaixo do 5º percentil ou PI da artéria umbilical acima do 95º percentil.

A partir de dois padrões de restrição de crescimento, os fetos com CIR podem ser didaticamente classificados em simétricos ou assimétricos. O simétrico apresenta restrição de crescimento precoce e severa. A restrição é proporcional decorrente de redução da proliferação celular em todos os órgãos. Sua etiologia está diretamente relacionada a eventos do início da gestação, como anomalias cromossômicas e infecções fetais precoces, que levam a insulto global. Corresponde a aproximadamente 20 a 30% dos casos. O CIR assimétrico caracteriza-se pelo abdome fetal pequeno, por redução das reservas de glicogênio no fígado, e, as demais partes fetais (cabeça e extremidades), com tamanho adequado. (CALLEN, 2002; LIN,SU e RIVER,1991)

O CIR pode ser classificado como precoce ou tardio, conforme a idade gestacional de interrupção da gestação e é a classificação mais atual. Os casos precoces necessitam de interrupção da gestação antes de 34 semanas de gestação, são graves e frequentemente se associam com placentação alterada e pré-eclâmpsia (PE) (CRISPI et al, 2008). Os casos tardios nascem após 34 semanas de gestação, são mais prevalentes, responsáveis por grande proporção de mortes perinatais e raramente se associam com PE (GARDOSI et al,2005). Acreditava-se que RN PIG, que nasciam próximo ao termo sem sinais de comprometimento placentário conforme os índices velocimétricos do Doppler

¹ Razão entre o índice de pulsatilidade(PI) da artéria cerebral média e o PI da artéria umbilical descrita por Morales-Roselló et al (2014) e que é preditiva de desfecho perinatal desfavorável em fetos com CIR.

da artéria umbilical, eram considerados constitucionalmente pequenos com bom prognóstico perinatal (SOOTHILL, BOBROW e HOLMES,1999; BARKER et al,1993). Pesquisas recentes reportaram prognóstico perinatal ruim, neurodesenvolvimento subótimo e alto risco cardiovascular pós-natal, suportando a hipótese de que fetos deste grupo apresentam comprometimento (FIGUERAS; GARDOSI, 2011; CRISPI et al, 2012; SAVCHEV et al, 2013).

Esta idade gestacional que classifica os casos em precoces e tardios é arbitrária, conforme estudo de Crovetto et al (2014) enquanto outros trabalhos apresentaram variação entre 34 e 37 semanas (KARAGIANNIS et al, 2011; CRISPI et al, 2008; CRUZ-MARTINEZ et al, 2009). Porém, é a mesma idade gestacional que discrimina os casos de pré-eclâmpsia precoce e tardia. A associação do CIR tardio com desfecho desfavorável é atualmente bem conhecida, o que torna necessário o seu reconhecimento tempestivo, já que a identificação antenatal dos fetos pequenos para a idade gestacional, otimiza o momento do parto e reduz os riscos perinatais (FIGUERAS et al, 2009; CRUZ-MARTINEZ et al, 2009; LINDQVIST; MOLIN,2005). Poon et al (2013), quando derivaram o algoritmo FMF2012 objeto deste estudo, consideraram como desfecho o CIR prematuro quando o parto ocorre antes de 37 semanas de gestação e o RN apresenta peso abaixo do percentil 5 para a idade gestacional.

2.2 Etiologia do CIR

O crescimento fetal é processo dinâmico dependente de harmoniosa interação entre mãe, feto e placenta. Desvios nesta interação comprometem o processo, usualmente com prejuízo fetal (ABU-AMERO et al,2006).

A causa do CIR é multifatorial e os fatores etiológicos classificam-se em maternos, fetais e uteroplacentários. Várias doenças maternas cursam com aumento da resistência na circulação uterina e a PE é a responsável pela etiologia da maioria dos casos de fetos com CIR (PASTORE,2010) Outras doenças maternas como as autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico e síndrome anticorpo antifosfolipídio) diabetes, doença cardíaca e renal, dentre outras, além do tabagismo, podem cursar com restrição de crescimento fetal (HEDIGER; JOSEPH, 2011).

As anomalias cromossômicas (como a síndrome de Down e a trissomia do 18), malformações congênitas (como anencefalia, microcefalia, os defeitos cardíacos como a Tetralogia de Fallot, e defeitos da parede abdominal) se associam com CIR. As infecções perinatais causadas por protozoários (malária), vírus (rubéola, citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana) são também causas de CIR.

A placenta exerce papel central na etiopatogenia do CIR, já que é responsável por intermediar o suporte nutricional e respiratório adequados da mãe para o feto (ABU-AMERO et al,2006). As causas placentárias são as mais prevalentes, o que justifica a descrição da placentação normal, que ocorre por mecanismo de remodelação. Este caracteriza-se pela transformação das artérias espiraladas em vasos de baixa resistência, capazes de conduzir o aumento de 10 vezes do fluxo sanguíneo ao leito placentário, que ocorre na gravidez. Nas gestações normais, as artérias espiraladas se tornam as artérias uteroplacentárias no leito placentário e sofrem série de alterações morfológicas complexas. Os vasos são invadidos pelo trofoblasto, que se incorpora à parede vascular e substitui a camada muscular e o tecido nervoso do endotélio. Isto resulta em alterações fisiológicas que convertem as pequenas artérias espiraladas em vasos de maior diâmetro com baixa resistência e alta complacência, e que não respondem a substâncias vasomotoras. Esta transformação vascular no útero é necessária para garantir o dramático aumento no suprimento sanguíneo ao espaço intervilo. Conforme a gestação evolui, a resistência vascular do leito placentário diminui (EGBOR et al ,2006; MONTENEGRO e REZENDE FILHO, 2013).

A placentação defeituosa caracterizada por inadequada e incompleta invasão trofoblástica das artérias espiraladas entre 8 e 10 semanas de idade gestacional é reportada nas gestações que complicam com CIR , com e sem PE, a partir de estudos histológicos (BROSENS et al,1972). Com a invasão deficiente do trofoblasto intravascular , as artérias espiraladas mantêm a camada muscular média com diâmetro menor e alta resistência. O fluxo uteroplacentário diminui causando diminuição do aporte de oxigênio ao feto, com diferentes graus de comprometimento do leito vascular placentário A invasão anormal do trofoblasto leva à redução do fluxo e isquemia uteroplacentária resultando em desequilíbrio

entre fatores angiogênicos e anti-angiogênicos, representado por marcadores ,que podem ser detectados no soro materno (KARAGIANNIS et al, 2011).

A circulação útero-placentária pode ser acessada pela dopplerfluxometria, que constitui método não invasivo. Nas gestações normais, a impedância² ao fluxo nas artérias uterinas diminui refletindo a invasão trofoblástica das artérias espiraladas e sua conversão em vasos de baixa resistência. Nas gestações que evoluem com PE ou crescimento intrauterino restrito, a impedância ao fluxo nas artérias uterinas está aumentada. (CAMPBELL et al, 1983).

2.3 A predição do CIR

O rastreio do CIR no primeiro trimestre da gestação, pelo algoritmo de cálculo de risco da FMF (FMF2012), apresenta os critérios a seguir, descritos por Wilson e Jungner (1969) que apropria os programas de rastreamento (ENGELGAU; NARAYAN; HERMAN, 2000).

1. A doença deve representar relevante problema de saúde pública para a população em magnitude³, transcendência⁴ e vulnerabilidade⁵.
2. A história natural da doença deve ser bem conhecida.
3. O estágio pré-clínico (assintomático), durante o qual a doença possa ser diagnosticada, deve ser bem definido.
4. Os benefícios da detecção e do tratamento precoces devem ser maiores do que se a condição fosse tratada no momento habitual do diagnóstico.
5. Os exames que detectam a condição clínica no estágio assintomático devem ser disponíveis, aceitáveis e confiáveis.

²Resistência oferecida pelo meio ao ser atravessado por ultrassom.

³ Magnitude: dimensão coletiva e epidemiológica do problema, em relação aos demais problemas, agravos e doenças presentes na população.

⁴ Transcendência: impacto produzido na comunidade pela doença em questão. Pressupõe avaliação valorativa e significativa dos tipos de condições, ou das faixas etárias, ou dos tipos de danos e suas consequências.

⁵ Vulnerabilidade: capacidade e probabilidade de evitabilidade da doença, ou de diagnóstico precoce e de tratamento de acordo com a tecnologia atual.

6. O custo do rastreamento e tratamento de uma condição clínica deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado ao sistema de saúde.
7. O rastreamento deve ser processo contínuo e sistemático.

Apesar do crescimento intrauterino restrito se manifestar na 2ª metade da gestação, há evidências que se associa com eventos do 1º trimestre (KHONG et al, 1986). O rastreio rotineiro das anomalias cromossômicas desviou-se do 2º trimestre para o 1º trimestre, o que o consagrou como de excelência, por agregar a oportunidade de cálculo de risco para PE e CIR, aneuploidias e parto prematuro espontâneo, quando alguma intervenção pode ser efetiva (PILALIS et al, 2007).

Pilalis et al (2007) examinaram o valor da combinação da dopplervelocimetria das artérias uterinas e medidas séricas do PAPP-A a características maternas demográficas, entre 11 e 14 semanas, e verificaram que o doppler das artérias uterinas e os baixos níveis de PAPP-A, foram igualmente importantes como fatores independentes para a predição da PE e do CIR.

Poon et al (2009; 2013) concluíram que a pressão arterial média (PAM) aumenta, já no final do 1º trimestre, em gestações que subsequentemente vão evoluir com PE e CIR prematuro e que os valores da medida da PAM podem ser combinados com dados da história materna e PI das artérias uterinas para melhorar o desempenho do rastreio. A PE e o CIR compartilham mecanismos fisiopatológicos, marcadores biofísicos e bioquímicos. O algoritmo de cálculo de risco de PE, disponibilizado em 2010, classificava casos de alto risco para PE, que se revelaram casos de CIR e falsos positivos para PE. Foi então derivado o algoritmo de cálculo de risco para CIR sem a concomitância de PE a partir das seguintes observações, nas gestações que apresentaram o CIR como desfecho: média da idade materna, peso materno, comprimento cabeça nádega (CCN) do feto, raças diferentes da caucasiana, tabagismo na gestação em estudo, concepção por reprodução assistida, filho anterior com CIR, hipertensão arterial crônica e diabetes mellitus tipo II.

Com as constantes atualizações do algoritmo desenvolvido pela Fetal Medicine Foundation (FMF) em Londres, foi definido que o ponto de corte que

considera a gestação de alto risco para CIR pré-termo foi 1/150, com falso positivo de 10,9% (POON et al,2013).

Estudos de rastreio para o CIR que combinaram variáveis da história materna com marcadores bioquímicos e biofísicos verificaram taxas de detecção entre 12% e 73% (MARTIN et al,2001; PIHL et al,2008; KARANGIANNIS et al, 201; PAPASTEFANOUE et al, 2012; POON et al,2013; CROVETTO et al, 2014), para falso positivo de 10%. Esta variabilidade pode ser reflexo da heterogeneidade da definição dos casos, por definir CIR somente pelo critério de peso ao nascer. Amim Junior(1989) já havia concluído, que o critério de confirmação de CIR pelo peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional era crítico, pois o RN com baixo peso é o produto final de processo de privação intrauterina que começa em períodos distintos da gestação. Os RNs, com peso ao nascer abaixo de determinado percentil, podem estar fora do alvo preditivo, por serem constitucionalmente pequenos ou por outras causas que não a insuficiência placentária. Crovetto et al (2016) optaram por avaliar a efetividade do rastreio do CIR no primeiro trimestre considerando o critério pré-natal de definição do CIR como desfecho e compararam com o critério baseado no peso ao nascer. Concluíram que a consideração do critério pré-natal como desfecho torna o rastreio mais efetivo com taxa de detecção de 67%.

A consulta médica, no final do 1º trimestre, na mesma ocasião do rastreio das aneuploidias, permite o conhecimento e combinação dos fatores maternos demográficos e a avaliação dos marcadores biofísicos, e forma a base da nova abordagem de cuidado pré-natal, proposta por Nicolaidis (2011). É fundamental o aconselhamento detalhado à gestante, antes de tal consulta complexa, para que ela consinta em ter o cálculo de risco para as doenças estudadas no exame de rastreio. O reconhecimento de gestações com risco aumentado de comprometimento do crescimento fetal permite aos clínicos antecipar problemas potenciais, explicar as tendências de crescimento e desenvolver iniciativas para otimizar os indicadores de saúde (HEDIGER & JOSEPH, 2011; LAUSMAN et al,2013). As gestações com este risco aumentado podem ser direcionadas para cuidado diferenciado através de protocolos assistenciais próprios, quanto às medidas profiláticas, periodicidade de consultas médicas e de propedêutica fetal e quanto à via de parto.

2.4 A prevenção do CIR

A prevalência do CIR pode diminuir a partir de intervenções profiláticas como o uso diário de AAS, em baixas doses, de 100 mg. O mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que o AAS promove a invasão trofoblástica das artérias espiraladas revertendo o processo da invasão incompleta (BUJOLD et al, 2010; ROBERGE et al, 2012). Meta-análise que avaliou o efeito do AAS em baixas doses nos desfechos perinatais adversos relacionados à placentação anormal, demonstrou que o uso do AAS iniciado antes de 16 semanas de gestação reduzia o risco de CIR em 50% (Risco Relativo 0,46, IC 95% 0,33-0,64) e se iniciado após 16 semanas não exercia efeito protetor significativo (Risco Relativo 0,98, IC95% 0,88-1,08) (BUJOLD , ROBERGE e NICOLAIDES,2014). Roberge et al (2016) publicaram metanálise, sobre o uso da heparina de baixo peso molecular combinada à aspirina, e sugerem que essa combinação é superior ao uso isolado da aspirina na prevenção da PE precoce e do CIR, em gestantes com história prévia de PE. Esta metanálise possui limitações quanto ao pequeno número de estudos incluídos provavelmente por vieses de publicação e não houve avaliação de impacto do uso da heparina de baixo peso.

3 JUSTIFICATIVA

A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) iniciou o rastreio do primeiro trimestre com o programa de cálculo de risco da *Fetal Medicine Foundation* em outubro de 2010. Em 2013, com a atualização do programa, o relatório foi incrementado com a fração que representa a probabilidade de desenvolvimento do CIR, na gestação em estudo. Tornou-se necessária a avaliação da acurácia deste método em identificar os casos de alto risco para este desfecho. A instituição de medidas de intervenção, como a administração de AAS em baixas doses, em gestantes consideradas de risco, somente se justifica se o método utilizado para esta classificação for validado.

Em paralelo, se o desempenho dos marcadores biofísicos PAM ou Plm Ut se mostrarem satisfatórios na predição do CIR total e/ou prematuro, os mesmos poderão ser utilizados de maneira isolada, caso o cálculo do risco pelo programa da FMF não esteja disponível. Desta forma, o rastreio é realizado e a profilaxia poderá ser instituída.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o desempenho do modelo preditivo de crescimento intrauterino restrito, da Fundação de Medicina Fetal (FMF2012), aplicado entre 11 e 14 semanas, nas gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ, visando sua incorporação na rotina assistencial do pré-natal.

4.2 Objetivos específicos

1. Determinar a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razão de verossimilhança positiva e área sob a curva ROC do algoritmo FMF2012 na predição do CIR total e CIR prematuro.
2. Comparar o desempenho dos marcadores biofísicos - PAM e Plm Ut - na predição do CIR total e prematuro.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico.

5.2 Local do estudo

O estudo foi realizado integralmente na Maternidade Escola da UFRJ. Os exames de rastreio foram realizados no setor de ultrassonografia.

5.2.1 Caracterização do local de estudo

A ME/UFRJ é instituição de ensino certificada, pelos Ministérios da Saúde e da Educação, localizada na cidade do Rio de Janeiro no sudeste do Brasil. Recebe alunos de graduação das faculdades da área da saúde. Possui programas próprios de pós-graduação *lato sensu e strictu sensu*.

É unidade de referência da área programática AP 2.1 do município do Rio de Janeiro, e atende à demanda de forma espontânea e referenciada.

A unidade de internação é composta por leitos em alojamento conjunto, unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e unidade intermediária neonatal.

Realiza atendimento de pré-natal de baixo e alto risco, no ambulatório que acolhe as gestantes referenciadas pelo Sistema de Regulação (SISREG), que seguem acompanhamento multiprofissional e multidisciplinar.

O pré-natal inclui as consultas médicas e da equipe multiprofissional, todos os exames de ultrassonografia e/ou dopplerfluxometria necessários, e os exames laboratoriais.

O setor de ultrassonografia da ME/UFRJ realiza os exames obstétricos de pacientes previamente agendadas do ambulatório, e das pacientes internadas quando estes são solicitados pelos médicos assistentes da instituição.

5.3 População estudada

Gestantes que foram submetidas a exame de rastreio do primeiro trimestre na ME/UFRJ, no período entre outubro de 2010 e dezembro de 2015.

5.3.1 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado para avaliação de desempenho de método diagnóstico com resultado expresso em variável contínua, que segue a estatística de Mann-Whitney. A partir de prevalência de CIR observada no período de 2011/2012 de 3,1% (REZENDE, BORNIA e AMIM Jr, 2014), estimamos a necessidade de se testar, pelo menos, 1556 gestantes, contendo 47 com CIR, para erro α de 5% e poder estatístico de 95%. Foi utilizado o software de cálculo de tamanho amostral *GPower Version 3.1.9.2*.

5.3.2 Seleção da amostra

5.3.2.1 Critérios de inclusão:

Gestantes com fetos únicos que realizaram o exame de rastreio do primeiro trimestre da gestação, na ME/UFRJ, dentro dos critérios da FMF, para o cálculo do risco para CIR, a partir de fatores maternos, medida da PAM e do PI das artérias uterinas,.

5.3.2.2 Critérios de exclusão:

- uso de ácido acetil salicílico (AAS), iniciado antes de 16 semanas de idade gestacional;
- diagnóstico de anormalidades estruturais e/ou cromossômicas antes e/ou após o nascimento;
- gestações interrompidas antes de 24 semanas de gestação;
- óbito fetal após 24 semanas;
- desenvolvimento de pré-eclâmpsia na gestação estudada

5.4. Definição de termos e descrição das variáveis

A amostra final foi classificada quanto à ocorrência dos seguintes desfechos:

- normal – RN com peso ao nascer maior do que o percentil 5 para IG;
- CIR total – RN com peso ao nascer menor do que o percentil 5 para a IG;
- CIR prematuro – RN com peso ao nascer menor do que o percentil 5 para IG cujo parto ocorreu antes de 37 semanas de gestação.

Para classificar o peso ao nascer do RN, segundo percentis em cada IG, foi utilizada a tabela da FMF, desenvolvida por Poon et al (2012), seguindo o trabalho original que descreveu o algoritmo (ANEXO A).

A IG considerada no exame de rastreio foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM) e confirmada pela medida do CCN. Se a diferença encontrada entre estas datas foi maior que sete dias, a IG foi corrigida considerando-se a datação da ultrassonografia, pela medida do CCN. O programa da FMF apresenta e compara as IG estimadas pela DUM e pelo CCN, e permite a sua correção. É apresentada em semanas e dias.

A IG do parto foi calculada pela IG do exame de rastreio acrescida da diferença entre as datas do parto e do exame de rastreio. É apresentada em semanas e dias.

As informações listadas a seguir, estão presentes no questionário, que inclui dados de identificação, da história clínica e obstétrica, e de antecedentes familiares, caracterizando os principais dados epidemiológicos relacionados ao CIR e chamados de fatores maternos:

- Peso em kg e altura em metros.
- idade materna: calculada pela diferença em anos entre a data de realização do exame de rastreio e a data de nascimento informada pela gestante;
- raça: cor auto declarada pela gestante: branca, parda, negra;

- paridade: número de partos anteriores que ocorreram com IG superior a 24 semanas. Se foi igual a 0 a paciente foi classificada como nulípara e se foi ≥ 1 a paciente foi classificada quanto à história prévia de pré-eclâmpsia e/ou CIR em gestação anterior (sim ou não);
- 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).

Os marcadores biofísicos considerados como variáveis do estudo são:

- Comprimento cabeça- nádega: medida do feto em mm, que deve estar entre 45 e 84mm para o cálculo de risco de primeiro trimestre.
- Pressão arterial média: aferida com a paciente em posição sentada, após mínimo de 10 minutos, em ambos os braços, simultaneamente. É descrita no laudo em mmHg e em MoM.
- PI médio das artérias uterinas: média aritmética do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, conforme preconizado pela FMF. Também é descrita em MoM.

Os escores de risco são apresentados como resultado do relatório do rastreio do 1º trimestre, quanto ao risco para desenvolvimento de CIR antes de 37. São calculados pelo algoritmo FMF2012, conforme modelo de regressão logística descrito por Poon et al (2013), a partir das variáveis que se mostraram significativas dentre as características maternas e combinadas com as razões de verossimilhança dos biomarcadores (PAM e PIm Ut).

A tabela 1 apresenta e classifica as variáveis do estudo.

Tabela 1: Apresentação e classificação das variáveis do estudo

Idade materna em anos	Numérica contínua
Raça (branca, negra, parda)	Categórica nominal
Peso em kg	Numérica contínua
Altura em cm	Numérica contínua
Tabagismo na gestação	Categórica dicotômica
Paridade: (0) nulípara; (1)gestação prévia sem PE e/ou CIR; (2)gestação prévia com PE e/ou CIR	Categórica nominal
Hipertensão arterial crônica	Categórica dicotômica
Diabetes Mellitus tipo I	Categórica dicotômica
Diabetes Mellitus tipo II	Categórica dicotômica
História familiar (mãe) de PE	Categórica dicotômica
Lúpus eritematoso sistêmico	Categórica dicotômica
Síndrome anticorpo antifosfolípido	Categórica dicotômica
Comprimento cabeça- nádega do feto	Numérica contínua
PI médio das artérias uterinas	Numérica contínua
MoM do PI médio das artérias uterinas	Numérica contínua
Pressão arterial média	Numérica contínua
MoM da pressão arterial média	Numérica contínua
PI médio das artérias uterinas	Numérica contínua
MoM do PI médio das artérias uterinas	Numérica contínua
Pressão arterial média	Numérica contínua
MoM da pressão arterial média	Numérica contínua
Escore de risco para CIR<37	Numérica contínua
IG do parto	Numérica contínua
Peso ao nascer	Numérica contínua
CIR total	Categórica dicotômica
CIR <37semanas	Categórica dicotômica

CIR: crescimento intrauterino restrito; PE:pré-eclâmpsia; PI: índice de pulsatilidade; MoM: múltiplos da mediana; IG: idade gestacional; kg: quilogramas; cm:centímetros

5.5 Coleta dos dados

A partir de lista nominal disponibilizada pelo programa de cálculo de risco gestacional identificamos, todas as pacientes que realizaram o rastreio de primeiro trimestre consecutivamente no período estudado.

Os dados foram coletados a partir dos resultados descritos no relatório do rastreio do 1º trimestre (APÊNDICE A) e das informações descritas nos prontuários médicos quanto ao desfecho das gestações estudadas.

O relatório do exame de rastreio de 1º trimestre apresenta os fatores maternos, os marcadores biofísicos e os escores de risco para CIR<37, que são variáveis do estudo e preditivas da ocorrência do CIR<37, e que estendemos para a predição do CIR total. São derivadas da realização do exame de rastreio propriamente dito, que consiste na aplicação de questionário, aferição de peso e altura, medida da PAM e realização de ultrassonografia com Doppler colorido para medida do CCN e do PI das artérias uterinas (APÊNDICE B).

5.5.1 Descrição do exame de rastreio

O exame de rastreio do 1º trimestre faz parte da rotina de assistência pré-natal realizada na Maternidade Escola da UFRJ. As pacientes que iniciam o pré-natal na instituição, no primeiro trimestre, são agendadas para a realização do mesmo. No entanto, segundo os protocolos assistenciais da instituição, os resultados do rastreio de PE e CIR ainda não são considerados na conduta obstétrica pré-natal, por não estarem ainda validados (BORNIA, COSTA JUNIOR e AMIM JUNIOR, 2013).

Na data agendada, as pacientes receberam informações sobre o exame e o termo de consentimento (APÊNDICE C).

Em seguida, foi aplicado questionário que incluiu dados de identificação, da história clínica e obstétrica, e de antecedentes familiares, caracterizando os principais dados epidemiológicos relacionados aos eventos estudados (raça, peso em kg, altura em cm, história de tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão crônica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome anticorpo antifosfolípido, história prévia de PE e/ou de feto com CIR, história materna de PE, uso de indutores de

ovulação ou reprodução assistida). Todas estas informações são anotadas em ficha padronizada (APÊNDICE B) .

A pressão arterial foi aferida com a paciente em posição sentada, após mínimo de 10 minutos, com mensuração em ambos os braços, simultaneamente, com dois aparelhos automáticos da marca Microlife, modelo 3BTO (Genebra, Suíça) ou OMROM (OMRON Corporation, Kyoto, Japan). Os manguitos para a aferição das pressões arteriais foram ajustados segundo os diâmetros dos braços, sendo utilizados dois tamanhos: para 22-32 centímetros e 33-42 centímetros. Foram realizadas mínimo de duas aferições em cada paciente, até que a diferença máxima seja de 9 mmHg para as pressões sistólicas e de 5 mmHg para as pressões diastólicas. Os 4 valores encontrados em cada braço são digitados no *software*, que então calcula a pressão arterial média (PAM) e a converte para múltiplo da mediana (MoM).

Os exames de ultrassom e dopplerfluxometria foram realizados utilizando-se os aparelhos disponíveis no setor, com frequências variando de 1 a 7 MHz e de 2 a 6 MHz, como: Nemio (Toshiba®, Japão), Xario (Toshiba®, Japão); Medison V10 (Medison®,) e Aloka(Aloka Co). Os médicos envolvidos com a realização dos exames têm Certificado de Competência em Rastreo de Primeiro Trimestre e Doppler, emitidos pela Fetal Medicine Foundation (Londres, Inglaterra). Os exames são realizados com as pacientes em decúbito dorsal, pela via abdominal para aferição do comprimento cabeça-nádega (CCN) do feto, cujo valor deve se situar entre 45mm e 84mm, medida da translucência nugal, PI do ducto venoso. Com a utilização do mapeamento colorido, na região cervical do útero, identifica-se ambas as artérias uterinas e, através de corte sagital, cada artéria foi insonada com a técnica de doppler pulsado, com janela de 2 mm e ângulo de insonação em relação ao eixo longitudinal da artéria uterina 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 foi mensurado em cada artéria. A média aritmética dos dois valores obtidos foi calculada e convertida em MoM pelo programa de cálculo de risco.

Os dados coletados (dados epidemiológicos, medida da PAM, e os dados do exame de ultrassonografia mais dopplerfluxometria das artérias uterinas foram transferidos para o programa e o risco foi obtido.

O resultado final, convertido em relatório, descreve o risco para CIR <37 semanas, na forma de uma fração. Esta fração representa a probabilidade da gestação estudada evoluir com parto antes de 37 semanas de gestação, de RN com peso ao nascer abaixo do 5º percentil.

5.6 Processamento e análise do dados

Os exames realizados entre outubro de 2010 e dezembro de 2012, pela versão 2.3.0 do programa de cálculo de risco da *FMF*, não apresentavam cálculo de risco para CIR. Mas, o relatório apresentava todas as informações necessárias para se calcular o risco pela versão 2.5.0, posteriormente atualizada para 2.8.0, o que nos permitiu obter o cálculo de risco para CIR de todos os casos.

Os resultados foram analisados pelo programa STATA versão 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). As curvas ROC foram construídas pelo programa MedCalc for Windows, version 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Somente foram objeto da análise do desempenho do teste de rastreio, os casos com data do parto e peso ao nascer conhecidos. Alguns casos em que o parto ocorreu em outra unidade, foram consideradas se o pesquisador recuperou as informações necessárias para compor as variáveis.

As perdas, que são os casos com desfecho desconhecido, foram excluídas da análise de desempenho do teste de rastreio. No entanto, os valores do teste de rastreio foram avaliados segundo a metodologia descrita a seguir e comparados com a amostra final para afastar vieses de seguimento.

A amostra estudada foi classificada quanto à ocorrência dos desfechos de interesse.

A tabela de referência que classifica o peso ao nascer do RN segundo percentis em cada IG é a de Poon et al (2012), pois foi a utilizada na geração do modelo preditivo. Pode se observar, que ela apresenta o 5º percentil para as idades gestacionais entre 24 e 43 semanas de RN de gestações únicas (ANEXO A).

As medianas das variáveis contínuas e as proporções das variáveis categóricas foram comparadas nos grupos normal e CIR pelos testes *Mann Whitney U* e qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de *Fisher* quando o valor esperado foi inferior a 5. As possíveis diferenças nos grupos foram consideradas com significância estatística se $p < 0,05$.

A caracterização da amostra final atende as recomendações do *Standards for Reporting Studies of Diagnosis Accuracy (STARD)*⁶.

5.6.1 Cumprimento dos objetivos

O objetivo geral do presente estudo foi a estimativa do desempenho do teste de rastreio precoce do CIR, através de validação, o que consistiu em medir o quanto os resultados considerados de alto risco associaram-se à ocorrência de CIR e os considerados de baixo risco à não ocorrência do evento.

Foram construídos gráficos de *Box Plot*, para ilustrar a distribuição dos valores do teste de rastreio nos grupos a seguir:

- Amostra final - casos normais e os que desenvolveram CIR conforme descrito a seguir:
 - Normais – gestações com peso ao nascer do neonato acima do percentil 5 para a idade gestacional.
 - CIR total - gestações com peso ao nascer do neonato abaixo do percentil 5 para a idade gestacional.
 - CIR<37 – subgrupo do CIR total das gestações com peso ao nascer do neonato abaixo do percentil 5 para a idade gestacional quando o parto ocorreu com idade inferior a 37 semanas,
- excluídos - aneuploidias diagnosticadas antes ou após o nascimento; malformações estruturais maiores, gestações interrompidas antes de 24 semanas, gestações que tiveram o AAS prescrito antes de 16 semanas de gestação e gestações que evoluíram com PE;
- perdas de seguimento – casos com desfecho desconhecido quanto à data do parto, desenvolvimento de PE e do peso do RN.

⁶Instrumento voltado para editores e pesquisadores com objetivo de melhorar a qualidade da descrição de estudos de acurácia diagnóstica ,por meio da checagem simples de 25 critérios. Descrição completa e acurada permite ao leitor detectar possíveis vieses no estudo e julgar a generalização e aplicabilidade dos resultados (BOSSUYT et al, 2003).

Para o cumprimento do 1º objetivo de determinar a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razão de verossimilhança positiva e área sob a curva ROC do algoritmo FMF2012 na predição do CIR pré-termo e CIR total, e do 2º objetivo de comparar o desempenho dos marcadores biofísicos - PAM e Plm Ut - na predição do CIR total e prematuro foram construídos 2 gráficos (1 para cada desfecho: CIR total e CIR<37) com as 3 respectivas curvas *receiver operator characteristic* (ROC) cada: para o resultado do algoritmo FMF2012 que é o valor do risco calculado, o Plm Ut e a PAM.

A curva ROC correlaciona a **sensibilidade** no *eixo Y* e a **taxa de falso positivo**, que é o complemento da **especificidade (100% - especificidade)**, no *eixo X*.

Foram calculadas as áreas sob as curvas (AUC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%. Para o teste ser considerado com bom poder discriminatório, o limite inferior do IC 95% da AUC tem que ser maior que 0,5. As AUC foram comparadas segundo estatística de DeLong; DeLong; Clarke-Pearson (1988), e consideradas diferentes quando $p < 0,05$.

Por tratar-se de estudo de avaliação de método diagnóstico foram construídas tabelas 2 X 2 que associam o número de casos definidos como doentes (CIR total ou CIR<37) ou normais com o número de casos com resultados do teste positivo (+) ou negativo (-), conforme apresentado:

		CIR		
		SIM	NÃO	
TESTE	+ (>1/150)	VP	FP	
	- (<1/150)	FN	VN	
				TOTAL AMOSTRA

VP=verdadeiros positivos; FN=falsos negativos; FP=falsos positivos; VN=verdadeiros negativos

As propriedades do teste de rastreio foram calculadas com as seguintes fórmulas:

$$\text{Sensibilidade(S)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP+FN}} * 100$$

Representa a probabilidade de teste positivo em quem apresentou CIR ou CIR<37.

$$\text{Especificidade(E)} = \frac{\text{VN}}{\text{FP+VN}} * 100$$

Representa a probabilidade do teste negativo nos casos normais.

$$\text{Valor preditivo positivo(VPP)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP+FP}} * 100$$

Probabilidade do resultado de rastreio positivo ser um caso verdadeiro positivo.

$$\text{Valor preditivo negativo(VPN)} = \frac{\text{VN}}{\text{FN+VN}} * 100$$

Probabilidade do resultado de rastreio negativo ser um caso verdadeiro negativo.

$$\text{Razão de verossimilhança positiva (LR+)} = \frac{\text{S}}{1 - \text{E}}$$

Representa a chance de resultado positivo ser um caso “doente”.

5.7 Considerações éticas

O projeto Rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do crescimento intrauterino restrito foi aprovado pelo Comitê de Ética em – CAAE 25575913.2.0000.5275 em (ANEXO B). Este foi dividido em dois subprojetos: Avaliação do desempenho do rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do rastreio precoce do CIR. O cálculo de risco de CIR, é realizado desde janeiro de 2013 com o devido aconselhamento e

recebimento de termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização do mesmo (APÊNDICE B). Conforme descrito na metodologia, o exame de rastreio de 1º trimestre, inclui consulta e exame de ultrassonografia com Doppler colorido. Este é realizado em pacientes assistidas no pré-natal desde 1988, e não oferece riscos a gestante.

Não ocorre intervenção do pesquisador na assistência clínica da gestante, o que caracteriza os estudos observacionais.

5.8 Garantia e controle de qualidade dos dados

Garantia da qualidade dos dados são as ações realizadas antes da coleta dos dados. Controle de qualidade dos dados correspondem aos esforços durante o estudo para monitorar a qualidade em determinados pontos durante a coleta e processamento dos dados (SZKLO e JAVIER NIETO, 2004).

Os dados deste estudo foram obtidos das informações descritas no relatório de rastreio do 1º trimestre e dos prontuários das pacientes.

O relatório descreve os fatores maternos, marcadores biofísicos e o valor do escores de risco para CIR<37. Os prontuários reapresentam esses fatores maternos e os dados quanto ao desfecho da gestação: data do parto e ocorrência de PE, além das informações que classificariam os casos dentro de um dos critério de exclusão.

Garantimos a qualidade dos dados obtidos do relatório do exame de rastreio de 1º trimestre pois os médicos que realizam estes exames são certificados pela FMF, através de licença, renovada anualmente, para o cálculo de risco de CIR, o que confere validade aos dados mensurados (como PAM e Plm Ut). No caso de inconsistência nos dados do relatório, com as informações presentes nos prontuários, o relatório foi retificado e o risco recalculado, o que serviu como controle da qualidade desses dados

A classificação dos casos de CIR foi feita pela tabela de Poon et al (2012), após pesagem do RN em balança calibrada.

6 RESULTADOS

A tabela 2 apresenta a caracterização da amostra final, comparando as características entre os grupos normal e o que apresentou CIR total.

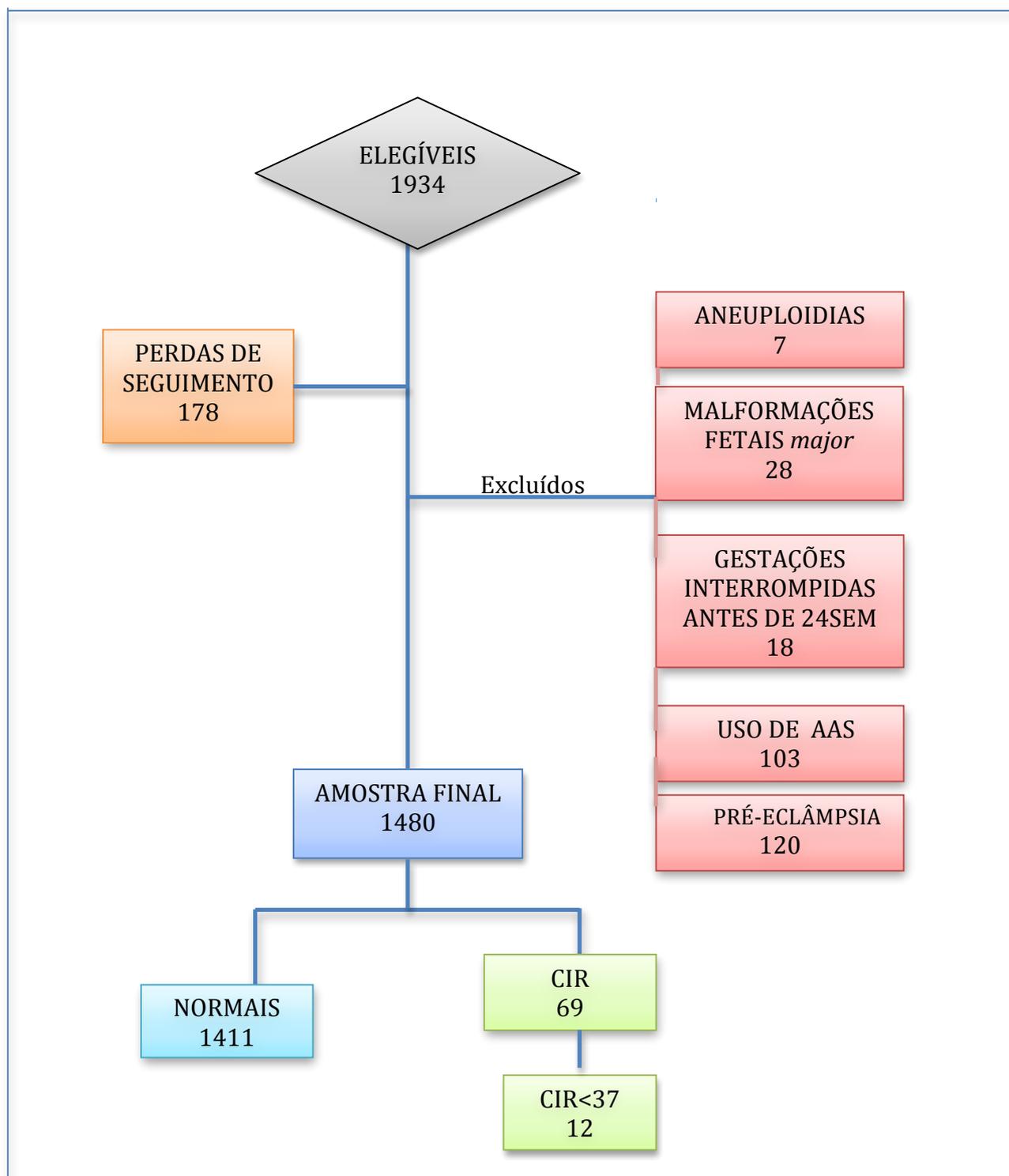
Tabela 2: Comparação das características maternas e gestacionais nos grupos estudados

Características	Normal n=1411	CIR n=69	p
Idade materna – média, mediana (anos)	27,27 [22-32]	27,27[21-33]	0,51
Peso materno – média, mediana (kg)	66,64[57-74]	63,62[54-73]	0,07
Altura materna – média, mediana (cm)	160,160[156-165]	158,158[154-162]	0,0018*
Raça: Branca	548(61,2)	31(44,9)	
Negra	269(19,06)	13(18,8)	0,843
Parda	593(42,02)	25(36,2)	>0,99
Paridade: Nulípara	768(54,4)	50(72,4)	
Gestação prévia sem PE/PIG	684(41,3)	17 (24,6)	0,011*
Gestação prévia com PE /PIG	59 (4,18)	2(2,89)	0,931
Tabagismo	54(3,82)	3(4,34)	0,82
História familiar(mãe) de PE	83(5,88)	8(11,59)	0,05*
Concepção assistida	2(0,14)	1 (1,44)	0,01*
HAC	33 (2,33)	3 (4,34)	0,29
Diabetes mellitus tipo I	11(0,77)	4(5,79)	0,2
Diabetes mellitus tipo II	15(1,0)	0	>0,99
LES ou SAF	0	0	-
IG parto	39,43[38,57-40,29]	38,29[37,43-39,29]	0,002*
Peso ao nascer	3290 [3035-3580]	2460 [2240- 2690]	0,000*
CCN - mediana (mm)	63,7[58-70]	62[57-69]	0,21
Plm Ut – mediana	1,72 [1,36 - 2,04]	2,02 [1,65 - 2,36]	0,000*
PAM - mediana	83,8 [78,2 - 90]	86,6 [79,55 - 91,35]	0,02*

Os valores entre () são percentuais e entre [] referem-se ao intervalo interquartil. CIR: crescimento intrauterino restrito; PE: pré-eclâmpsia; CCN: comprimento cabeça-nádega; HAC: hipertensão crônica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SAF: síndrome anticorpo antifosfolípido; IG: idade gestacional; IC: Intervalo de Confiança; PE: pré-eclâmpsia. O p-valor foi calculado pelo teste qui-quadrado(χ^2) para variáveis categóricas e pelo teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas e é considerado significativo(*) quando < 0,05.

A figura 1 ilustra a seleção dos casos, exclusões, perdas e a amostra final. Verificamos que a prevalência dos casos de CIR em nossa amostra foi de 4,6%, sendo de 0,8% para os casos com interrupção da gestação antes de 37 semanas (CIR prematuro)

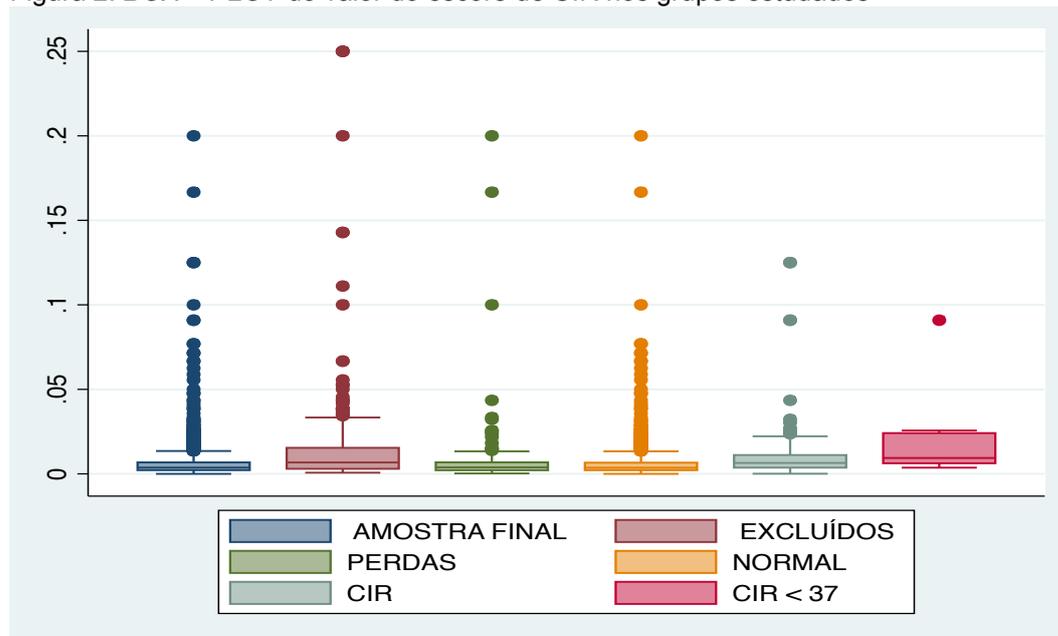
Figura 1: Fluxograma - recrutamento, exclusões e perdas



AAS: ácido acetil-salicílico; PE:pré-eclâmpsia; CIR: crescimento intrauterino restrito

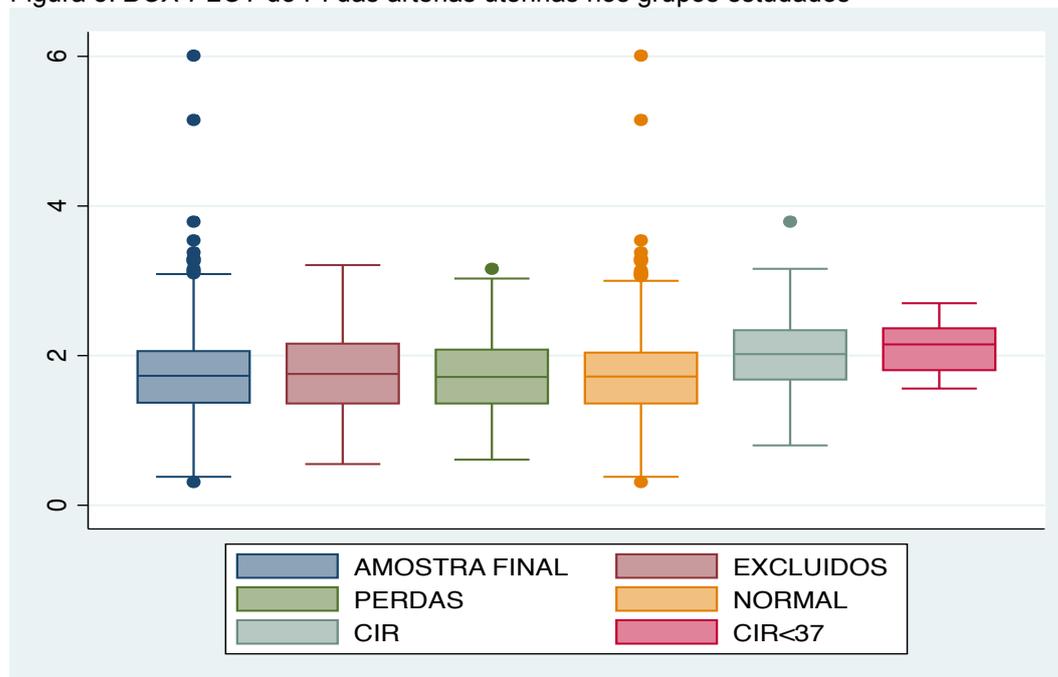
As figuras 2,3 e 4 apresentam respectivamente os gráficos de *Box-Plot* do valor do escore apresentado no relatório de rastreio de 1º trimestre, do PI das artérias uterinas e da PAM nos grupos estudados.

Figura 2: *BOX – PLOT* do valor do escore de CIR nos grupos estudados



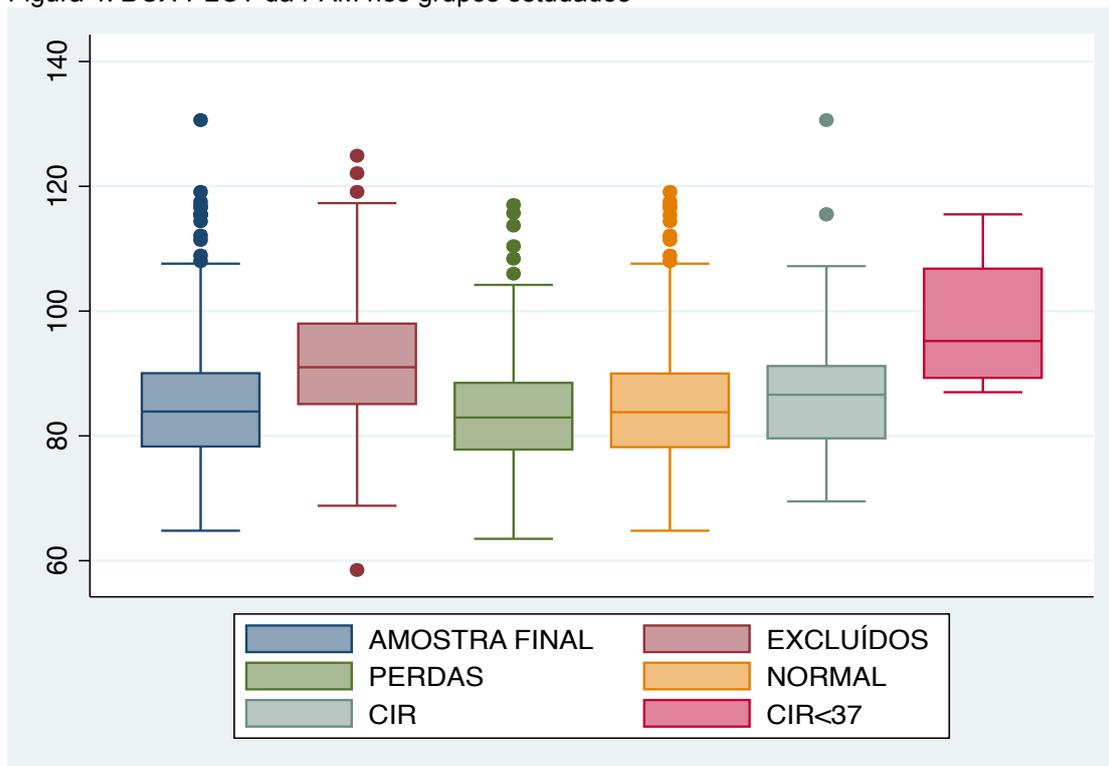
CIR:crescimento intrauterino restrito

Figura 3: *BOX-PLOT* do PI das artérias uterinas nos grupos estudados



CIR:crescimento intrauterino restrito

Figura 4: BOX-PLOT da PAM nos grupos estudados



CIR:crescimento intrauterino restrito

As AUC com seus respectivos IC95%, das diversas possibilidades de métodos preditivos do CIR, no 1º trimestre estão descritas na tabela 3. Ao se comparar estas AUC, o MoM da PAM apresenta significativamente, o pior desempenho para predição do CIR total. O risco estimado pelo modelo preditivo e o MoM Plm Ut não apresentam diferença significativa.

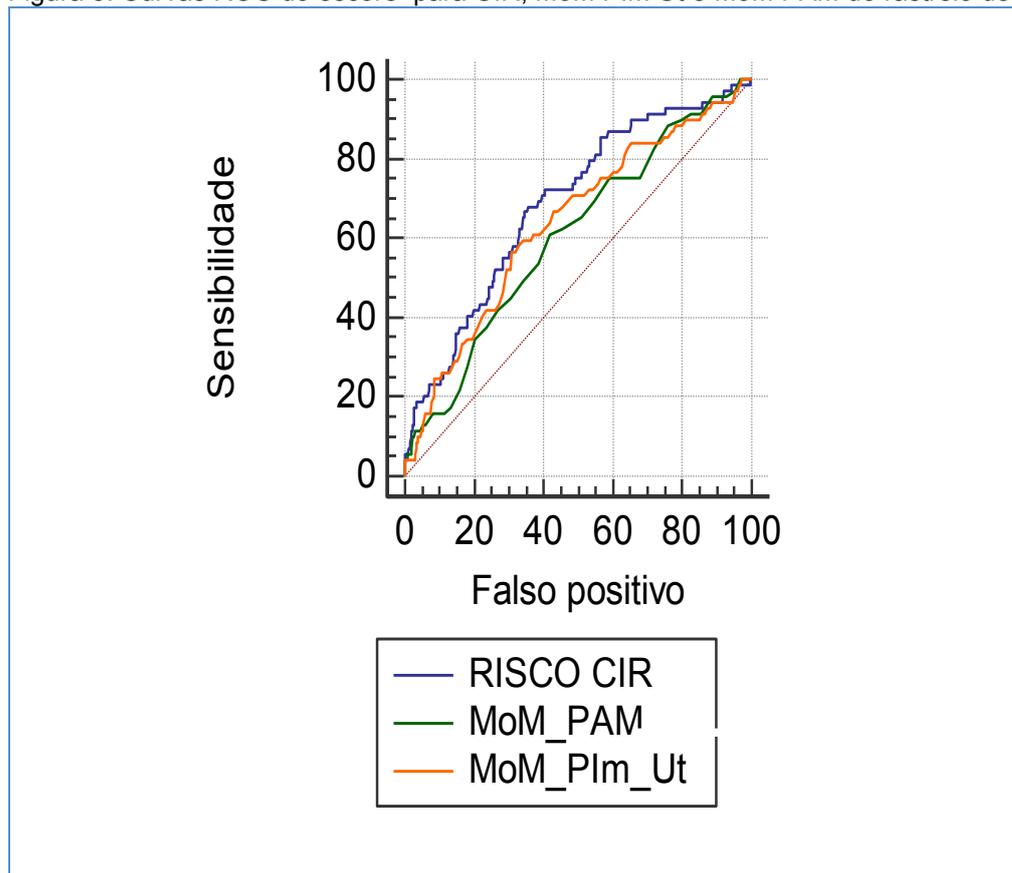
Tabela 3: AUC e IC95% para rastreamento do CIR total a partir dos preditores estudados

Variável	AUC	DP ^a	IC 95% ^b
RISCO_CIR	0,687	0,0326	0,663 - 0,711
MoM_PAM	0,606	0,0348	0,581 - 0,631
MoM_Plm_Ut	0,639	0,0353	0,614 - 0,664

CIR: crescimento intrauterino restrito; MoM: múltiplo da mediana; PAM: pressão arterial média; Plm Ut: PI médio da artérias uterinas; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança ^a DeLong et al., 1988 ^b Binomial exact

A figura 5 apresenta as curvas ROC dos valores de escore de risco, do Plm Ut e da PAM para a ocorrência de CIR total.

Figura 5: Curvas ROC do escore para CIR, MoM Plm Ut e MoM PAM do rastreo de CIR total



CIR: crescimento intrauterino restrito; MoM: múltiplo da mediana; PAM: pressão arterial média; Pim Ut: Média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas

A tabela 4 apresenta os valores das AUC e IC95% dos valores de escore de risco, MoM da PAM e MoM do Pim Ut na predição do CIR<37. Ao compararmos as AUC, observamos que o uso do MoM do PIm Ut apresenta pior desempenho.

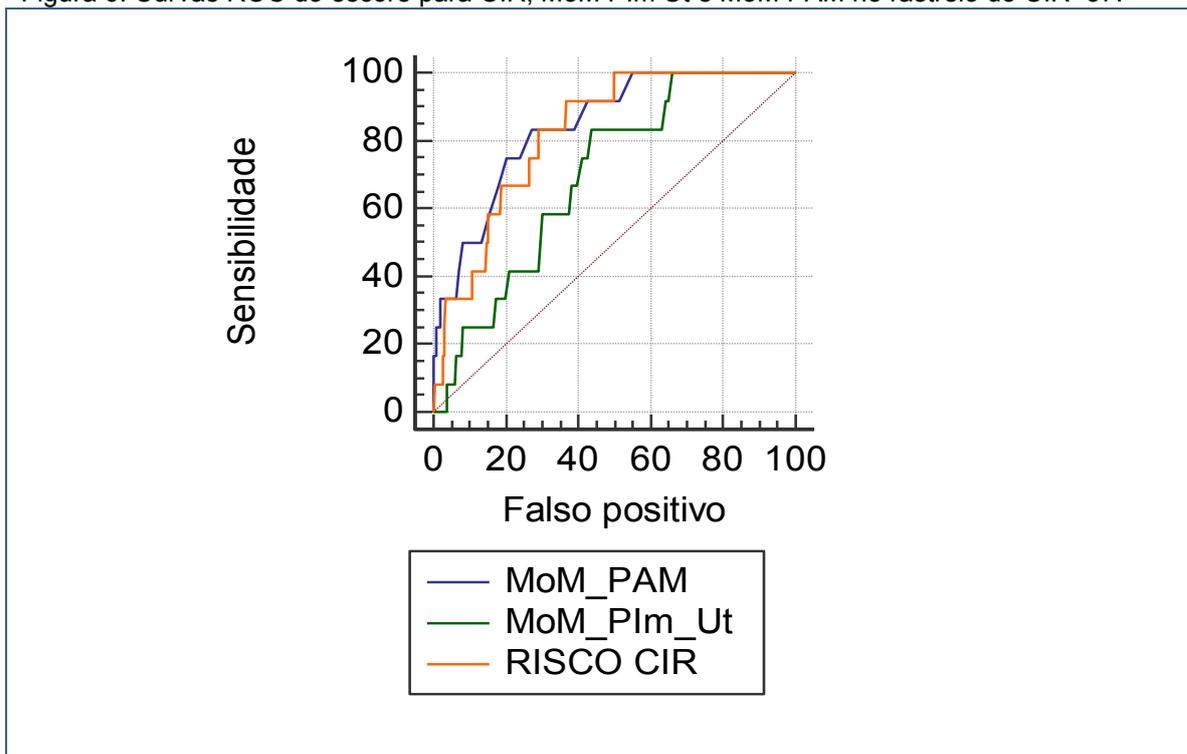
Tabela 4: AUC e IC95% para rastreamento do CIR <37

Variável	AUC	DP ^a	IC 95% ^b
MoM PAM	0,843	0,0494	0,824 - 0,861
MoM PIm Ut	0,695	0,0605	0,671 - 0,719
RISCO CIR	0,824	0,0450	0,803 - 0,843

MoM: múltiplo da mediana; PAM: pressão arterial média; PIm Ut: PI médio da artérias uterinas; CIR: crescimento intrauterino restrito; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança ^a DeLong et al., 1988 ^b Binomial exact

A figura 6 apresenta as curvas ROC dos valores de escore de risco, do PIm Ut e da PAM para a ocorrência de CIR <37.

Figura 6: Curvas ROC do escore para CIR, MoM Plm Ut e MoM PAM no rastreio do CIR<37.



CIR: crescimento intrauterino restrito; MoM: múltiplos da mediana; Plm Ut: Média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas

As tabelas 5 e 6 apresentam a relação número de casos X resultado positivo do rastreio, respectivamente para CIR total e CIR<37, seguidas dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, LR+.

Tabela 5: Tabela 2 x 2: Número de casos de CIR total x Resultados do rastreio

	CIR	Sem CIR	
Teste positivo (>1/150)	33	348	381
Teste negativo (≤1/150)	36	1063	1099
	69	1411	1480

CIR: crescimento intrauterino restrito

SENSIBILIDADE: 47%; VPP: 8,66%; LR+ 1,88

ESPECIFICIDADE: 75% ; VPN:96,72%

Tabela 6: Tabela 2 x 2: Número de casos de CIR <37 x Resultados do rastreio

	CIR < 37	Sem CIR < 37	
Teste positivo (>1/150)	8	373	381
Teste negativo (≤1/150)	4	1095	1099
	12	1468	1480

CIR: crescimento intrauterino restrito

SENSIBILIDADE: 66,6%; VPP: 2%; LR+: 2,58

ESPECIFICIDADE: 74,59; VPN: 99,63

7 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o desempenho do modelo preditivo de CIR<37 incluído no programa de rastreio do 1º trimestre da FMF2012, na predição dos casos de RN PIG. O risco para CIR<37 corresponde à probabilidade estimada, pelo algoritmo FMF2012, para a ocorrência deste desfecho. Apesar do programa nomear como desfecho predito o CIR prematuro (CIR<37), considera este o RN com peso abaixo do 5º percentil para a IG, com menos de 37 semanas (POON et al, 2013). Como a prevalência dos casos de CIR<37 é pequena, estimamos, na ocasião do cálculo do tamanho amostral, que não teríamos número de casos suficientes da apresentação prematura de CIR para desenvolver o projeto, no período estudado. Assim, estendemos nossa avaliação para o que chamamos de CIR total, que corresponde aos neonatos, com peso ao nascer abaixo do 5º percentil, entre 24 semanas e 42 semanas. Os resultados mostraram bom desempenho do método de rastreio, que foi ainda melhor na apresentação prematura, apesar do pequeno número de casos.

O grupo de neonatos pequenos para a idade gestacional, quase sempre contém muitos casos que não decorrem de doenças pois existem diversas possíveis causas (ARCANGELI et al,2012). Como o alvo do rastreio é o RN com peso ao nascer abaixo do percentil 5 para a IG, em gestações com menos de 37 semanas, muitos casos de RN PIG constitucionais são afastados, pois muitos destes estão entre os percentis 5 e 10, além do parto ocorrer com mais de 37 semanas. O que está de acordo com Poljak et al (2016) que sugeriram que a opção do uso do 5º percentil de peso ao nascer segundo a IG feita por Poon et al (2013) e seguida em nosso estudo escalona a gravidade do PIG. A estratificação quanto a IG do parto adotada por Poon et al (2013) que inclui somente os casos com parto antes de 37 semanas também contribui com esse escalonamento. Mas como RN PIG a termo têm maior risco de morbidades a longo prazo, quando comparados aos RN adequados para a IG (AIG) é válida a inclusão destes casos nos modelos preditivos. Acreditamos que os mesmos foram excluídos pela autora (POON et al, 2013), não somente por serem de mais fácil manejo clínico e cursarem com menos complicações. Mas, por dificultarem os ajustes do modelo, já que as características das gestações

destes casos são semelhantes com às dos casos normais, concorrendo com modelos de pior performance.

O uso do modelo preditivo que considera a presença de fatores maternos combinados aos marcadores biofísicos tem potencial de distinguir os casos sob risco daqueles que são constitucionalmente pequenos. Estes modelos consideram diversas características demográficas, antropométricas, clínicas e gestacionais, que quando combinadas tendem a potencializar a predição dos casos comprometidos.

Consideramos os mesmos critérios de exclusão que Poon et al (2013) para gerarmos resultados comparáveis e sem possíveis confundimentos, já que nosso objetivo principal é avaliar o desempenho do algoritmo da FMF2012, que contém o modelo preditivo de CIR < 37 semanas na população assistida na ME/UFRJ.

O modelo preditivo avaliado neste estudo originou-se da observação de que o algoritmo FMF2009, que continha o primeiro modelo preditivo de PE, classificava casos com determinadas características como de alto risco para PE. Alguns destes casos, de fato desenvolveriam PE, e outros não. Dentre os últimos, alguns RN foram PIG. Como a PE e o CIR compartilham diversos fatores de risco, demográficos e biofísicos, ocorrem casos isolados de CIR, que são falso positivos para PE quando este é o desfecho estudado. A versão posterior do algoritmo de rastreio de 1º trimestre, a FMF2012, discrimina estes dois desfechos: PE e CIR. Os casos de PE, que podem ou não estar acompanhados de CIR são preditos por modelo específico, desenvolvido por Wright et al (2012). Os casos de CIR em gestações que não desenvolveram PE são preditos pelo modelo desenvolvido por Poon et al (2013), que é o avaliado no presente estudo. Apesar de não termos avaliado a concordância das medidas entre o risco para CIR e risco para PE, sabemos que a fisiopatologia destas duas apresentações clínicas de insuficiência placentária é compartilhada de modo que os casos de alto risco para PE são em grande maioria também de alto risco para CIR. Se o desfecho estudado fosse “insuficiência placentária” poderíamos considerar como desfecho PE e/ou CIR de maneira isolada e/ou associada. Para isso, as variáveis teriam que ser ajustadas para este desfecho, o que não foi feito por Poon et al (2013) e nem por Wright et al (2012). Sobre este aspecto, Selvaraj; Rose e Ramachandran (2016) analisaram a efetividade de

diversos marcadores usados como rastreio no 1º trimestre na identificação da insuficiência uteroplacentária, de maneira isolada ou combinada. Concluíram que a abordagem multiparamétrica é que alcança desempenho adequado.

A prevalência de CIR total , em gestações que não desenvolveram PE, na nossa amostra foi de 4,6%, comparável à descrita por Poon et al (2013) de 5,1%. Verificamos prevalência de 0,8% da forma pré-termo de CIR, enquanto Poon et al (2013) relataram prevalência de 0,6%. Crovetto et al (2014) verificaram numa coorte prospectiva de pacientes submetidas ao rastreio de 1º trimestre, prevalência de 10,9% de RNs PIG e de 5,2% de fetos com restrição de crescimento. Referem que a maioria dos estudos de predição de CIR consideram o neonato como sujeito do desfecho, e não o feto. A prevalência de fetos com CIR ou RNs PIG depende dos padrões assumidos para definir a condição e há diversos valores de referência de bases populacionais publicados. Poon et al (2016) verificaram que a prevalência de nativos ou natimortos classificados como PIG, de acordo com padrões locais, é significativamente maior do que quando se usa o padrão do INTERGROWTH-21ST (VILLAR et al, 2014; VILLAR et al, 2016). E alegam que essa abordagem pode comprometer o seguimento destes casos, levando a aumento da morbimortalidade perinatal, pois seriam falsamente classificados como normais quando o risco real seria maior.

A classificação dos RN, neste estudo, foi feita de acordo com a distribuição de peso ao nascer apresentada por Poon (2012), já que o modelo preditivo considerou esta classificação. No entanto, a mesma autora e colaboradores em 2016 afirmaram que o padrão de distribuição da sua população é apropriado para estudos de populações com características demográficas similares e não é representativo de um padrão internacional.

A tabela 2 apresenta os resultados da análise bivariada dos fatores maternos e dos marcadores biofísicos. Não observamos as mesmas diferenças entre o grupo que apresentou ou não o desfecho estudado, quanto aos fatores maternos que foram observadas por Poon et al (2013). Porém o desfecho avaliado por eles foi o RN PIG prematuro enquanto o nosso desfecho principal foi o RN PIG total , já que não teríamos poder estatístico para verificar diferenças entre o grupo normal e o de RN PIG prematuros, devido ao pequeno número de casos. Sabemos que é a apresentação prematura do CIR que tem os melhores desempenhos da predição. E foi a partir das diferenças entre os grupos normal e

CIR<37 quanto à proporção dos fatores maternos e distribuição dos marcadores biofísicos que o modelo preditivo foi desenvolvido.

Nossa amostra apresentou diferenças entre os dois grupos quanto à altura materna, gestação prévia sem relato de PE ou CIR, história familiar materna de PE e concepção assistida. Apesar da significância estatística apresentada nos casos que evoluíram com CIR em gestações de reprodução assistida, somente 1 caso de CIR associou-se com este fator, o que não nos permite fazer aferições estatísticas. Poon et al (2013) encontraram no grupo que apresentou CIR menores médias da idade e peso maternos, maior prevalência de raças diferentes da branca, tabagismo, gestações decorrentes de reprodução assistida, gestações prévias com RN PIG, hipertensão crônica, diabetes mellitus tipo 2 e menor prevalência de diabetes mellitus tipo 1.

A altura paterna, não avaliada neste estudo, a altura materna que apresentou significância estatística e o peso materno que não foi significativo, em nossa amostra, quanto à ocorrência do CIR agregam informações quanto ao potencial genético do nascituro, o ambiente compartilhado dos pais e a condição nutricional da gestante (LEARY et al, 2006; WILCOX; NEWTON; JONHSON, 1995). Estes autores também relataram as evidências, de que a antropometria de ambos os pais se associa fortemente com as medidas do RN. O índice de massa corporal e altura maternos explicam grande proporção da variação geográfica do peso ao nascer, comprimento e circunferência cefálica e a altura paterna se associa com o peso e comprimento ao nascer, independente da altura materna. No entanto não avaliamos e nem registramos os dados antropométricos dos pais.

Kozuki et al (2015) investigaram, em metanálise, a associação entre baixa estatura materna e RN PIG e/ou parto prematuro e encontraram associações estatisticamente significativas entre baixa estatura materna e RN PIG a termo e pré-termo e com prematuros AIG. Como a estatura da nossa população é em média inferior à da população de referência, isso deve ser considerado, pois fetos que atingiriam seu alvo genético poderão estar sendo erroneamente classificados como de alto risco para CIR, principalmente ao serem estratificados por modelo derivado de população com média mais alta da altura materna.

As diferenças étnicas ou no perfil das populações permanecem controversas (KATO, 2012; COOPER; KAUFMAN;WARD, 2003) e de fato, na nossa amostra, não encontramos diferença na ocorrência do CIR segundo a raça materna. Porém, o critério que utilizamos para classificar a raça foi a cor da pele auto-referida pela gestante, que poderia ser classificada em branca, parda ou negra. A cor é um dos critérios que constituem a raça e não necessariamente está relacionada à ancestralidade, principalmente numa população miscigenada como a brasileira (SANTOS et al, 2010). Stirnemann et al (2016) assim como Bhandari et al (2002) e Stevens et al (2012) relataram que os aspectos socioeconômicos mostraram-se importantes na determinação do crescimento fetal, apesar de também não terem mensurado este aspecto na sua população.

A distribuição dos valores de risco para CIR, do Plm Ut e da PAM na amostra final e no grupo de perdas, que são os casos com desfecho desconhecido, foi semelhante, o que valida esta amostra final como representativa da população elegível, que realizou o exame na instituição (FIGURA 2,3 e 4).

O grupo de casos excluídos foi composto por 276 gestantes, sendo 120 que desenvolveram PE e 103 que fizeram uso de AAS. O uso de AAS pode diminuir a o risco de CIR em 50% (ROBERGE et al, 2013), e os critérios clínicos adotados pela ME/UFRJ para prescrevê-lo são compartilhados pelo modelo preditivo do CIR. Os valores de escore deste grupo de excluídos são significativamente mais altos do que da amostra final (FIGURA 2). Isto reforça o critério de exclusão destes casos, pois representa pacientes com alto risco para CIR, que foram de fato identificadas pelo programa de rastreio e que seriam potencialmente falsos positivos. A distribuição da PAM também apresentou valores mais altos no grupo dos excluídos (FIGURA 4) já que as pacientes com hipertensão crônica, têm maior risco de desenvolverem PE e/ou de comporem o grupo que fez uso de AAS, estão neste grupo. Já a distribuição do Plm Ut tem valores semelhantes no grupo do excluídos e na amostra final (FIGURA 3). Acreditamos ser porque, os 120 casos de PE, são na maioria da forma tardia e sabe-se que o Plm Ut no 1º trimestre não é bom preditor desta apresentação e os 103 casos de uso do AAS, que inclui as hipertensas crônicas que também não costumam ter alterações que repercutam com PI mais elevado no 1º trimestre.

Entendemos que estas são as razões que explicam a semelhança da distribuição do PI apresentada deste grupo com a amostra final.

Poon et al(2013) observaram que nas gestações que evoluem com RN PIG há correlação inversamente proporcional entre os valores do \log_{10} MoM do PI das artérias uterinas e da PAM e a idade gestacional do parto. Observamos que no grupo de RN PIG pré-termo comparado ao grupo normal a média do \log_{10} MoM do PI Ut e da PAM são significativamente mais altos.

As gestações que evoluem com CIR tem valores de escore de risco e de Pim Ut significativamente maiores do que o grupo normal, o que comprova a boa capacidade destes métodos de discriminar estes casos, principalmente para a apresentação prematura (FIGURA 2 e 3).

Na predição do CIR total, a comparação entre as curvas ROC do risco para CIR e do PI das uterinas sugere que, na nossa população, o desempenho da predição do CIR total é semelhante pelo algoritmo multivariado e pelo PI das uterinas. Apesar da AUC ser maior para o escore de risco do que para o PIm Ut, a análise estatística não demonstrou diferença significativa entre as AUC e os limites do IC95% se “tocam” (FIGURA 5 e TABELA 2). O grupo de CIR total apresentou distribuição da PAM, semelhante ao grupo normal (FIGURA 4).

Na predição do CIR<37, a comparação entre a curvas ROC, do risco para CIR e da PAM, mostrou que ambos os métodos são estatisticamente semelhantes no desempenho do rastreio do CIR prematuro, enquanto o PIm Ut foi significativamente inferior aos outros métodos, o que sugere que níveis elevados da PAM, no 1º trimestre associam-se de maneira positiva ao desenvolvimento de CIR prematuro (FIGURA 6 e TABELA 4), o que está de acordo com as observações de Poon et al (2009 e 2013).

Segundo Poon et al (2013), a partir do modelo preditivo que descrevem, a AUC para rastreio do CIR prematuro a partir de fatores maternos, PIm Ut e PAM é de 0,759 (IC95%: 0,756 – 0,763). O valor de 0,824 que observamos é semelhante ao de 0,822 observado por estes autores quando utilizaram os fatores maternos e todos os marcadores biofísicos e bioquímicos. Já a taxa de detecção para falso positivo de 10%, que eles observaram foi de 44,8%, enquanto na nossa população foi de 41%.

Ao estendermos o uso o risco descrito no relatório que é do CIR<37 para predição do CIR total, alguns casos com valor do risco alto, que seriam falsos

positivos para CIR <37, podem ser verdadeiros positivos para CIR total, refletindo no maior VPP quando consideramos o desfecho CIR total, apesar de menor sensibilidade.

O modelo preditivo de referência (POON et al, 2013) definiu como ponto de corte para se considerar a gestação de risco para RN PIG o valor de 1/153, que foi arredondado para 1/150, pois foi este o valor que apresentou taxa de falso positivo de 5%. A partir deste valor de 1/150, a taxa de detecção foi de 30% (IC95%: 25,9 – 34,7). Na nossa amostra, conforme demonstrado na tabela 6, encontramos sensibilidade de 66% para FP de 25% para a predição dos casos de RN PIG com IG inferior a 37 semanas. Para RN PIG, em qualquer IG a sensibilidade foi de 47% com FP de 25% (tabela 5).

O impacto positivo dos programas de rastreio de restrição de crescimento não termina com o nascimento. Enquanto o peso do RN é fácil e rotineiramente mensurado, a relevância clínica imposta por percentis de peso ao nascer é determinada pelos pediatras que utilizam uma variedade de tabelas neonatais e pós-natais de peso que podem ser internacionais, nacionais, locais ou customizadas (POLIAK et al, 2016; PAPAGEORGHIU et al, 2014; MIKOLAJCZYK et al, 2011; GARDOSI et al, 1995).

O desfecho considerado neste estudo é o RN PIG estratificado segundo a IG do parto, que é motivo de debate entre outros autores (ALBU et al, 2014). Defendemos este critério porque o peso ao nascer aferido em balança calibrada, constitui-se padrão ouro inquestionável. Existem controvérsias quanto à escolha da tabela de referência para classificar este peso segundo a IG do parto. Optamos pela de Poon et al (2012) por ser esta a tabela de referência no artigo original, apesar de não ser a tabela utilizada em nossa instituição. Atualmente, a instituição utiliza a tabela de Fenton et al (2013), construída por metanálise para RN prematuros, para classificar os RN quanto a adequação do peso ao nascer, que substituiu a tabela de Alexander et al (1996), desenvolvida para população americana. Está em discussão a adoção da tabela do INTERGROWTH-21ST (VILLAR et al, 2014; VILLAR et al, 2016), baseada em estudo multicêntrico, internacional.

Harding em 2001, argumentou que a limitação do uso do peso ao nascer como *proxy* para o crescimento fetal é que a “sobreposição” de dois neonatos com tamanho ao nascer similares podem ter apresentado ou virem a apresentar

trajetórias de crescimento radicalmente diferentes, o que ao mesmo tempo mostra a necessidade de desenvolvimento de modelo preditivo e compromete o seu desempenho.

O desempenho do teste de rastreio aplicado à nossa amostra é equiparável ao de Poon et al (2013), o que valida a capacidade deste método de identificar de maneira acurada os casos de risco para CIR<37 na população assistida na ME/UFRJ. Os resultados do exame de rastreio do CIR<37 do algoritmo FMF2012 podem ser interpretados da mesma maneira que o são na população de referência e incorporados na prática clínica da instituição. Isto implica na prescrição do AAS 100 mg/dia para os casos que apresentarem risco para CIR<37 maior que 1/150.

Os riscos de comprometimento do neurodesenvolvimento fetal precedem a deterioração clínica e exigem que as estratégias se desviem para as medidas preventivas (BASCHAT,2010). Estas podem ser alcançadas caso se inicie a profilaxia com o AAS – 100 mg/dia, após o exame de rastreio identificar os casos de risco.

O projeto aplicativo apresentado no ANEXO C intitulado “Estruturação de uma linha de cuidado para diagnóstico do crescimento intrauterino restrito” desenvolveu-se a partir do problema da ausência de protocolo de rastreio do CIR no 1º trimestre da gestação e da descentralização da assistência às gestações com risco aumentado para CIR que não permitiam taxas de identificação satisfatórias do CIR. Sem a identificação dos casos, a adequada monitoração e interrupção tempestiva da gestação ficam impossibilitadas, concorrendo com óbitos perinatais, alto custo financeiro e social. Apesar do exame de rastreio de 1º trimestre, realizado na ME-UFRJ, incluir o cálculo de risco para CIR desde 2013, o mesmo não foi de fato ainda incorporado aos protocolos assistenciais, pois carecia da validação, agora realizada. Desconhecíamos o desempenho do teste de rastreio de CIR pelo algoritmo da FMF, na nossa população, não interpretávamos o resultado apresentado no relatório e nenhuma conduta era adotada baseada nestes resultados. Mas, independente do resultado, os protocolos assistenciais preconizam a realização universal da ultrassonografia obstétrica morfológica com dopplerfluxometria obstétrica entre 22 e 24 semanas, e ultrassonografia obstétrica com dopplerfluxometria obstétrica com 32 e com 38 semanas de gestação, o que

permite o diagnóstico e direciona o cuidado. Perde-se entretanto a oportunidade da profilaxia.

Este estudo atendeu às quatro ações específicas propostas pelo projeto aplicativo de: (1) identificar gestações de risco para CIR; (2) implementar protocolo clínico de profilaxia precoce para pacientes com risco para o desenvolvimento do CIR (3) centralizar o cuidado à gestante classificada, no 1º trimestre, como alto risco para CIR e (4) implementar protocolo de rastreio no 3º trimestre para os casos de baixo risco ou risco desconhecido. Esta última consiste na manutenção da rotina de exames ultrassonográficos e de dopplerfluxometria já realizada no pré-natal.

As limitações deste estudo são o pequeno número de casos de CIR<37, que constituem o desfecho principal do modelo preditivo da FMF. Apesar disto, mesmo com largo intervalo de confiança de 95%, obtivemos resultados significativos quanto ao desempenho deste modelo na predição do CIR<37. Além disso, classificamos os RN quanto ao peso nascer segundo tabela da população de referência. E houve mudanças nos protocolos assistenciais da instituição, que incorporou a prescrição do AAS para pacientes de alto risco para PE, segundo as recomendações do Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido (NICE) e da OMS, que nos obrigou a excluir parcela significativa de casos de alto risco para CIR, que seriam potencialmente verdadeiros positivos.

O programa da FMF2012 oferece o ponto de corte para CIR<37. Arbitramos o mesmo valor de corte para testar o desempenho do modelo no rastreio do CIR total.

Apesar do rastreio de 1º trimestre validado em nossa população, não detectar todos os casos que evoluirão com restrição de crescimento, constitui um marco na linha de cuidado do diagnóstico do feto com restrição do crescimento, permitindo que seja incorporado aos protocolos assistenciais. Gestações classificadas como de alto risco para CIR <37, poderão ter a recomendação do uso do AAS, com o propósito de redução da prevalência do CIR total e/ou prematuro por desviar a manifestação para idade gestacionais mais avançadas, que cursam com menor impacto perinatal. Os casos classificados como de baixo risco, que inclui os falsos negativos, seguirão pré-natal de rotina, com a avaliação morfológica e das circulações útero e fetoplacentárias entre 22 e 24 semanas e estratificação quanto à adequação do peso com 32 semanas ou

mais precocemente, caso apontem algum sinal clínico. Diante dos critérios diagnósticos de CIR a gestação seguirá protocolo propedêutico e terapêutico próprios. Serão necessários novos estudos para avaliação do impacto da incorporação do algoritmo FMF2012 nos protocolos assistenciais e da adoção das medidas profiláticas a partir dos resultados apresentados pelo algoritmo.

8 CONCLUSÕES

1. A partir do resultado apresentado pelo algoritmo da FMF de risco maior que 1/150 para CIR <37, encontramos sensibilidade de 47%; VPP de 8,66%; LR+ de 1,88; especificidade de 75% ; VPN:96,72% e AUC de 0,687 para a predição do CIR total e sensibilidade de 66,6%; VPP de 2%; LR+ de 2,58; especificidade de 74,59% ; VPN:99,63% e AUC de 0,824 para a predição do CIR<37. Estes resultados validam a capacidade do teste de afastar o risco para desenvolvimento de CIR total e prematuro em nossa população e de identificar os casos que irão desenvolver a apresentação prematura do CIR.
2. A comparação do desempenho do rastreamento de CIR total e CIR<37, entre o modelo preditivo que combina os fatores maternos, a PAM e o Plm Ut, e estes marcadores biofísicos isolados evidenciou que: (i) o Plm Ut elevado associa-se de maneira significativa com a ocorrência de CIR total, que inclui os casos de CIR prematuro e; (ii) a PAM elevada associa-se de maneira significativa com o CIR prematuro. O modelo combinado é melhor para o rastreamento do CIR (total e prematuro), mas na impossibilidade de utilizá-lo, pode-se considerar os marcadores biofísicos de maneira isolada.

9 RECOMENDAÇÕES

A partir dos resultados apresentados em nosso estudo recomendamos que o algoritmo da FMF seja incorporado aos protocolos assistenciais da instituição , quanto à estratificação de risco para desenvolvimento de CIR<37.

Instituições ou serviços que não tenham como calcular o risco para CIR pelo algoritmo da FMF, podem utilizar, de maneira isolada, os marcadores biofísicos PIm Ut e PAM para a predição do CIR.

Sugerimos que se desenvolvam novos estudos avaliando o impacto do rastreio na prevalência do CIR total e de sua apresentação prematura, nos resultados perinatais adversos e no fluxo assistencial da instituição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-AMERO,S et al. Imprinted genes and their role in human fetal growth. **Cytogenet Genome Res.**,v.113,p.262-270,2006

ALBU, A.R. et al. Predictive factors for intrauterine growth restriction. **J. Med. Life.** v.7, n.2, p. 165-171, 2014.

ALEXANDER, G.R. et al. A United States national reference for fetal growth. **Obstet Gynecol.**, v.87, n.2, p. 163–168, 1996

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin, n.134.Fetal Growth Restriction. **Obstet. Gynecol.**, v.121, n.5, p. 1122-33, 2013.

AMIM JUNIOR, J. et al. Crescimento intra-uterino retardado: diagnóstico e importância clínica. **J. Bras. Ginecol.**, v. 97, n. 1-2, p. 7-14, 1987.

AMIM JUNIOR, J. **Dopplerfluxometria da artéria umbilical. Valores normais e importância no diagnóstico do crescimento intra-uterino retardado na gestação de alto risco**, 1989. 118 f. Tese (Doutor em Clínica Obstétrica)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1989.

ARCANGELI,T. et al. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.40, n.3, p.267–75, 2012.

BARKER, D. J. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **Lancet**, v.341, n.8850, p.938-941, 1993.

BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. **BMJ.**,v.311, n.6998, p. 171-174,1995

BASCHAT, A. A. et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.33, n.1, p.44–50, 2009.

BASCHAT, A. A. et al. Predictors of neonatal outcome in early onset placental dysfunction. **Obstet. Gynecol.**, v.109, n.2 pt.1, p.253-261, 2007.

BHANDARI, N. et al. Growth performance of affluent Indian children is similar to that in developed countries. **Bull World Health Organ.** v. 80, n.3.p.189-195, 2002.

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.

BOSSUYT, P. M. et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration.**Clin Chemistry**, v.49,n.1,p.7-18,2003.

BRODSKY,D.;CRISTOU,H. Current concepts in intrauterine growth restriction. **J.Intensive Care Med.** v.19,p.307-319,2004

BROSENS, I.; RENAER, M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. **J. Obstet. Gynaecol. 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. **Prenatal Diagn.**, v.34, n.7, p. 642-648, 2014.

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, p.675, 1983.

CHARD, T.; YOONG, A.; MACINTOSH, M. The myth of fetal growth retardation at term. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.100, n.12, p.1076-1081, 1993.

COOPER, R. S.; KAUFMAN, J. S.; WARD, R. Race and Genomics. **N Engl J Med.** , v.348, p. 1166-1170, 2003.

COPEL, J. A.; BAHTIYAR, M. O. A practical approach to fetal growth restriction. **Obstet. Gynecol.**, v.123, n.5, p.1057-1069, 2014.

CRISPI, F. et al. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 207, n.2, p.121.e1-9, 2012.

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. First-trimester screening for early and late small-for gestational age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.43, n.1, p.34–40, 2014.

CROVETTO, F. et al. Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, mar., 2016. Doi: 10.1002/uog.15919. Epub ahead of print.

CRUZ-MARTINEZ, R. et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.201, n.5, p.474.e1–e7, 2009.

DE LONG, E.R., DE LONG, D.M., CLARKE-PEARSON, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, n.44, p.837-845, 1988.

DETER, R.L. et al. Individualized fetal growth assessment: critical evaluation of key concepts in the specification of third trimester size trajectories. **J Matern Fetal Neonatal Med.** v.27, p.543-551, 2014

EGBOR, M. et al. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. **BJOG**, v.113, n.5, p.580-589, 2006.

ENGELGAU, M.; NARAYAN, K.; HERMAN, W. Screening for type 2 diabetes. **Diabetes Care**, United States, v. 23, n. 10, p. 1563-1580, Oct. 2000.

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.; GARDOSI, J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.204, n.4, p.288-300, 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**. jan. 2013. DOI: 10.1136/bmj.f108

GORDIJN, S.J. et al. *Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi Procedure*. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** Sep 2016;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884.

HARDING, J. E. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. **Int. J. Epidemiol.** v. 30, n. 1, p. 15-23, 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.

HEPBURN, M. ; ROSENBERG, K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. **Br. J. Obstet. Gynaecol.** v. 93, n. 3, p. 212-216, 1986.

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.

KATO N. Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. **Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens**. V.35, n.6, p.574-581, 2012.

KEAN, L. ; LIU, D. Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. **J. Obstet. Gynaecol.**, v. 16, n. 2, p. 77-82, 1996.

KNIGHT, B. et al. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. **Early Hum. Dev.** v. 81, n. 10, p. 823-831, 2005

KOZUKI, N et al. Short Maternal Stature Increases Risk of Small for-Gestational-Age and Preterm Births in Low and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable. **JN The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology**, v. 145, n. 11, 2015. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/145/11/2542.full>. Acesso em: 17 jan. 2017.

LAUSMAN, A. et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. **J. Obstet. Gynaecol. Can.**, v.35, n.8, p.741–757, 2013.

LEARY, S. et al. Geographical variation in relationships between parental body size and offspring phenotype at birth. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 85, n.9, p. 1066-1079, 2006.

LIN, C.C.; SU,S.J.;RIVER,L.P. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. **Am J Obstet Gynecol**. v. 164,p.1535-1541,1991

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.

MANNING, F.A. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: Fleischer,A.C. et al.**Sonography in obstetric and gynecology**. 5th ed. Prentice-Hall Intern,1995. P517-36.

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.

McINTIRE, D. D. et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborns infants. **N. Eng. J. Med.**, v.340, n.16, p.1234-1238, 1999.

MIKOLAJCZYK, R.T. et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. **Lancet**, v. 377, n.9780, p. 1855-61, 2011.

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

MORALES-ROSELLÓ, J. et al. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach potential growth at term. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.43, n.6, p.303-314, 2014.

NICOLAIDES, K. H. Turning the pyramid of prenatal care. **Fetal Diagn. Ther.**, v.29, n.3, p.183-196, 2011.

PAPAGEORGHIOU, A.T. et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946 p. 869-79, 2014.

PAPASTEFANOU, I. et al. First trimester prediction of small and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v.91, n.1, p.104-111, 2012.

PASTORE, A. R. **Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.

PIHL, K. et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre- term delivery in a cohort of non-selected women. **Prenat. Diagn.**, v.28, n.3, p.247–253, 2008.

POLJAK, B. et al. Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for the detection of the small for gestational age newborn. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** doi: 10.1002/uog.17211 No Prelo.

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.

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. Hipertensive Disorders in Pregnancy: Screening by Systolic Diastolic and Mean Arterial Pressure at 11-13 weeks. **Hypertension in Pregnancy**, v.30, p.93-107, 2011.

POON, L. C. et al. Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. **Fetal Diagn. Ther.**, v.32, p.156-165, 2012.

POON, L. C. Y. et al. Birth weight in live births and stillbirths. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.48, n.5, p. 602-606, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17287/epdf>. Acesso em: 02 jan. 2017.

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 Jr, J. Prevalence of preeclampsia and perinatal complications. In: WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE, 13., 2014. Nice. **Poster...** França: Fetal Medicine Foundation, 2014.

REZENDE, K. B. de C. et al. Preeclampsia: prevalence and perinatal repercussions in a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 6, n. 4, p. 253-255, out. 2016

ROBERGE, S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v.41,p.491-9,2013.

ROBERGE, S.; ODIBO, A.O.; BUJOLD, E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. **Clin Lab Med.**, v. 36 p.319–329, 2016

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>. Acesso em: 22 out. 2015.

SANTOS, D. J. da S. et al. Raça versus etnia: diferenciar para melhor aplicar. **Dental Press J Orthod**, v, 15, n.3, p. 121-124, 2010. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=550670&indexSearch=ID>. Acesso em: 26 out. 2016.

SAVCHEV, S. et al. Neurodevelopmental outcome of full-term-small-for-gestational age infants with normal placental function. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.42, n.2, p.201–206, 2013.

SELVARAJ, L. R.; ROSE, N.; RAMACHANDRAN, M. First Trimester Screening for Pre-eclampsia and Fetal Growth Restriction. **J Matern Fetal Med**, v.3, n. 2, p. 77-84, jul. 2016. Disponível em: <http://link.springer.com.ez29.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s40556-016-0088-9>>. Acesso em: 27 dez. 2016.

SERAVALLI, V.; BASCHAT, A. A. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. **Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.**, v.42, n.2, p.275-288, 2015.

SHANKAR, M et al. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. **J.Obstet. Gynecol.**v.22, p.34-38,2002.

SOOTHILL, P. W.; BOBROW, C. S.; HOLMES, R. Small for gestational age is not a diagnosis. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.13, n.4, p.225–228, 1999.

STEVENS, G.A. et al. Nutrition Impact Model Study Group (Child Growth). Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data. **Lancet Lond Engl.**;v.380, n.9844, p.824-834, 2012.

STIRNEMANN, J.J. et al. IMPLEMENTING THE INTERGROWTH-21st FETAL GROWTH STANDARDS IN FRANCE: A « FLASH » STUDY OF THE COLLEGE FRANÇAIS D'ECHOGRAPHIE FOETALE (CFEF). **Ultrasound Obstet. Gynecol.** doi: 10.1002/uog.17223 No Prelo.

SZKLO, Moyses; JAVIER NIETO, F. **Epidemiology: beyond the basics.** 3.ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014.

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.

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

WARKANY, J., MONROE B.B. and SHUTERLAND, B.S. Intrauterine Growth Retardation. **AMAJ Dis. Child.**, v.102, p.249-279, 1961

WILCOX, A.J. Intrauterine growth retardation: beyond birth weight criteria. **Early Hum Dev.**, v.8, p.189-193, 1983

WILCOX, M. A. ; NELTON, C. S. ; JOHNSON, I. R. Paternal influences on birthweight. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 74, n. 1, p. 15-18, 1995

WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G. **Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades / Principles and practice of screening for disease.** Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1969. 177 p. (Cuadernos de Salud Pública, OMS, 34).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **Nutrition**: global targets 2025: to improve maternal, infant and young child nutrition. Geneva: World Health Organization. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/en/. Acesso em: 17 jan. 2017.

WRIGHT, D. et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* v.32,p. 171-8, 2012.

APÊNDICE A

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 sistémico: Não; Síndrome antifosfolípídico: 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).

Relatório do rastreio do primeiro trimestre

Os riscos para pré-eclâmpsia e para restrições de crescimento fetal são baseados nas características demográficas da mãe, na sua história médica e obstétrica, no Doppler da artéria uterina e na pressão arterial média (MAP). O risco corrigido para PE < 34 semanas ou o risco corrigido para RCIU < 37 semanas está nos 10% do topo da população. A paciente pode beneficiar do uso profilático da aspirina.

O risco calculado foi efectuado usando o algoritmo da FMF-2012 (Versão 2.8), e é baseado em estudos extensivos coordenados pela Fetal Medicine Foundation (Fundação sem fins lucrativos, registada no Reino Unido com o nº 1037116). O risco só é válido se a ecografia for efetuada por um médico acreditado por esta instituição, e se este se submeter regularmente ao programa de controlo de qualidade desta (ver www.fetalmedicine.com).



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO**

MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ

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-eclampsia (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-eclampsia.

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

Em caso de recusa da paciente a participar do programa:

APÊNDICE C**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. Indios 5. Asiatica 6. Outras

Auto_Cor: 0. Branca 1. Afro-Brasil 2. Parda 4. Indios 5.Asiatica 6. Outras

Pai ou Mãe Negros: 0. Sim 1. Não

G ____ P ____ Ap ____ Ae ____ ($\geq 24s$)**Gestação anterior ou filho com anomalia cromossômica**

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

ParidadeNulipara 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 Ilicitas** nesta gestação 0. Não 1. Sim**História Progressa**

Nada 0. Sim 1. Não
 DHVC 0. Não 1. Sim
 Diabetes Melitus 0. Não 1. Tipo 1 2. Tipo 2
 Diabetes 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

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

Pl 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: Dr _____

Medico US _____

Revisor _____

Digitador _____

Observações:

ANEXO A: Tabela de referência da distribuição do peso ao nascer segundo a idade gestacional do parto

Table 2. Normal range of birthweight with GA at delivery

Gestation week	Mean	Fitted SD	Percentile									
			1st	3rd	5th	10th	20th	80th	90th	95th	97th	99th
24	708.2	95.2	486.7	529.1	551.6	586.2	628.1	788.3	830.1	864.7	887.2	929.6
25	743.2	100.9	508.5	553.4	577.2	613.9	658.3	828.2	872.6	909.2	933.0	978.0
26	815.5	112.6	553.5	603.7	630.2	671.1	720.7	910.2	959.8	1,000.7	1,027.2	1,077.4
27	920.8	129.3	619.9	677.5	708.0	755.0	811.9	1,029.6	1,086.5	1,133.5	1,164.0	1,221.6
28	1,055.1	150.1	705.9	772.8	808.2	862.8	928.8	1,181.4	1,247.5	1,302.0	1,337.4	1,404.3
29	1,214.4	173.9	809.9	887.4	928.4	991.6	1,068.1	1,360.8	1,437.3	1,500.5	1,541.5	1,619.0
30	1,394.7	199.8	930.0	1,019.0	1,066.1	1,138.7	1,226.6	1,562.9	1,650.8	1,723.3	1,770.5	1,859.5
31	1,591.9	226.8	1,064.4	1,165.4	1,218.9	1,301.3	1,401.1	1,782.8	1,882.6	1,964.9	2,018.4	2,119.5
32	1,802.0	254.0	1,211.0	1,324.2	1,384.1	1,476.4	1,588.2	2,015.8	2,127.5	2,219.8	2,279.8	2,393.0
33	2,020.8	280.8	1,367.5	1,492.6	1,558.9	1,660.9	1,784.5	2,257.2	2,380.7	2,482.7	2,549.0	2,674.1
34	2,244.4	306.4	1,531.5	1,668.1	1,740.4	1,851.7	1,986.5	2,502.3	2,637.1	2,748.5	2,820.8	2,957.3
35	2,468.7	330.4	1,700.1	1,847.3	1,925.3	2,045.3	2,190.7	2,746.8	2,892.2	3,012.2	3,090.1	3,237.4
36	2,689.7	352.3	1,870.2	2,027.2	2,110.3	2,238.3	2,393.2	2,986.2	3,141.2	3,269.2	3,352.3	3,509.2
37	2,903.3	371.8	2,038.4	2,204.0	2,291.8	2,426.8	2,590.4	3,216.2	3,379.8	3,514.9	3,602.6	3,768.3
38	3,105.5	388.8	2,201.0	2,374.2	2,465.9	2,607.2	2,778.3	3,432.7	3,603.8	3,745.1	3,836.8	4,010.0
39	3,292.2	403.3	2,354.1	2,533.7	2,628.9	2,775.4	2,952.8	3,631.6	3,809.0	3,955.5	4,050.7	4,230.3
40	3,459.4	415.2	2,493.5	2,678.5	2,776.5	2,927.3	3,110.0	3,808.8	3,991.4	4,142.3	4,240.2	4,425.2
41	3,603.0	424.6	2,615.2	2,804.4	2,904.6	3,058.8	3,245.6	3,960.4	4,147.2	4,301.4	4,401.6	4,590.8
42	3,719.0	431.7	2,714.6	2,907.0	3,008.9	3,165.7	3,355.6	4,082.3	4,272.3	4,429.1	4,531.0	4,723.3
43	3,803.3	436.6	2,787.7	2,982.2	3,085.2	3,243.8	3,435.9	4,170.8	4,362.8	4,521.4	4,624.5	4,819.0

Fonte: Poon et al, 2012

ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 668.366

O objetivo geral do estudo é: estimar o desempenho do teste de rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do crescimento intra-uterino restrito (CIUR) baseado em parâmetros demográficos e biofísicos, aplicado no primeiro trimestre da gestação, em gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ.

Objetivo da Pesquisa:

Estimar o desempenho do teste de rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do crescimento intra-uterino restrito (CIUR) baseado em parâmetros demográficos e biofísicos, aplicado no primeiro trimestre da gestação, em gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: segundo o pesquisador não há risco para os participantes, pois, trata-se de um estudo retrospectivo envolvendo a participação da paciente numa entrevista, consulta médica e exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria com doppler que são rotineiramente realizados no pré-natal. As gestantes que realizaram o exame de rastreio de primeiro trimestre na ME receberam informações sobre o exame e assinaram um Termo de consentimento, anexado ao projeto (ANEXO 1).

Benefícios: Segundo a pesquisadora, o benefício do estudo será a validação de programa de rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do crescimento intrauterino restrito, que possa ser utilizado em todo o país, contribuindo para a redução da mortalidade perinatal e principalmente materna, em atendimento ao 4º e 5º Objetivos de Desenvolvimento do Milênio da Organização das Nações Unidas - ONU).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante, pois, aborda temática de interesse em obstetria, Síndromes Hipertensivas da Gravidez (SHG), em especial a Pré-eclâmpsia (PE). Apresenta as seções – revisão da literatura na forma de introdução, tópicos nos quais são apresentados temas relacionados à temática, tais como epidemiologia das SHGs, a fisiopatologia da PE e o papel do rastreio no pré-natal. Apresenta ainda os objetivos, geral e específicos; metodologia; considerações éticas, viabilidade, cronograma e bibliografia.

O texto do projeto foi todo revisado quanto aos aspectos: ortografia, formatação, tabulação,

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1556-9747

Fax: (21)1205-9064

E-mail: cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br

MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 668.366

digitação e parágrafos (desproporção no tamanho dos parágrafos), além da inclusão de referências bibliográficas ao longo do texto. Os objetivos também foram revistos e, a metodologia foi ampliada e referenciada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora descreve que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas a privacidade da gestante, e anexa um termo de responsabilidade, no qual solicita a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O texto está adequado.

Recomendações:

Não há recomendações, pois, após a revisão do projeto pela pesquisadora, o mesmo atende aos princípios éticos previstos na resolução 466/2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado pelo relator

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aceito pelo colegiado

RIO DE JANEIRO, 30 de Maio de 2014

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)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br

ANEXO C:PROJETO APLICATIVO



**Programa de Mestrado Profissional
em Saúde Perinatal da Maternidade Escola
da Universidade Federal do Rio de Janeiro**



LUÍS CURVELLO REZENDE

ESTRUTURAÇÃO DE UMA LINHA DE CUIDADO PARA DIAGNÓSTICO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Professor Orientador: Joffre Amim Junior

Rio de Janeiro - RJ

Julho - 2016

Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ

LUÍS CURVELLO REZENDE

**ESTRUTURAÇÃO DE UMA LINHA DE CUIDADO PARA DIAGNÓSTICO
DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.
Professor Orientador: Joffre Amim Junior

Rio de Janeiro - RJ

Julho - 2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	80
1.1 OBJETIVOS	81
1.1.1 Objetivo da ação	81
1.1.2 Ações específicas	81
2 REFERENCIAL TEÓRICO	82
2.1 Conceito do problema.....	82
2.1.1 Crescimento Intrauterino restrito.....	82
2.2 Conceito da estratégia: a Linha de cuidado.....	84
2.3 Detecção precoce do problema.....	86
3 ANÁLISE DE PROBLEMAS	89
3.1 Conceito fundamental da árvore de problemas.....	89
3.1.1 Árvore de problemas.....	90
4 ATORES SOCIAIS	91
4.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais.....	91
4.1.1 Análise de atores sociais.....	91
5 PLANO DE AÇÃO	94
6 RESULTADOS ESPERADOS	98
7 FLUXOGRAMAS	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

1 INTRODUÇÃO

O crescimento intrauterino restrito (CIR) é processo patológico do feto que não consegue atingir o potencial de seu crescimento, o que restringe seu desenvolvimento (WILCOX,1983; BARKER, 1995; COPEL & BAHTIYAR, 2014). Contribui com elevados índices de morbimortalidade perinatais, se associa com paralisia cerebral e “reprogramação fetal” com repercussões na vida adulta devido às alterações cardiovasculares, metabólicas e do neurodesenvolvimento (BARKER,1993; MANNING, 1995; MCINTIRE, et al 1999; FIGUERAS et al,2009; e LINDQVIST e MOLLIN,2005).

A identificação pré-natal, seguida de adequada monitoração, interrupção tempestiva da gestação e adequado cuidado neonatal, reduz o risco de morbidade e mortalidade perinatais associados ao CIR, quando comparados aos recém-nascidos(RN) diagnosticados com restrição do crescimento após o nascimento. Em gestações de baixo risco, a taxa de detecção de CIR é de somente 15% e nas de alto risco de 25%, e esta baixa detecção aumenta o risco das complicações perinatais e natimortalidade (HEPBURN & ROSENBERG,1986; KEAN & LIU, 1996; LINDQVIST E MOLLIN, 2005; GARDOSI et al, 2013).

A combinação de marcadores biofísicos - medida da pressão arterial média (PAM) e do índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas - clínicos e epidemiológicos no primeiro trimestre da gestação, a partir do algoritmo de rastreio desenvolvido e disponibilizado pela *Fetal Medicine Foundation*(FMF) possibilita identificar os casos de risco para CIR (POON et al,2013).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo da ação

Desenvolver protocolo de identificação de fetos com crescimento intrauterino restrito(CIR) nas gestações atendidas no pré-natal da Maternidade Escola da UFRJ.

1.1.2 Ações específicas

- 1) Identificar gestantes de risco para o desenvolvimento de CIR.
- 2) Implementar protocolo clínico de profilaxia precoce para pacientes com risco para o desenvolvimento do CIR.
- 3) Centralizar o cuidado à gestante classificada, no 1º trimestre, como alto risco para CIR.
- 4) Implementar protocolo de rastreio no 3º trimestre para os casos de baixo risco ou risco desconhecido.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito do problema

Segundo Matus, problema é situação insatisfatória acumulada, é a discrepância entre a situação real e a situação ideal ou desejada, que no contexto em questão é a discrepância entre o peso esperado ao nascer do recém nascido e o peso de fato alcançado ao nascer.

2.1.2 Crescimento Intrauterino restrito

O CIR era definido, pela literatura, como crescimento intrauterino retardado e, ao longo das últimas décadas mudou para crescimento intrauterino restrito. (WARKANY, MONROE e SHUTERLAND, 1961; HEDIGER & JOSEPH, 2011). Mesmo assim, a definição continua sendo muito discutida, pelo desafio de definir o que constitui crescimento adequado (DETER et al, 2014). As diversas razões que influenciam a interpretação são: variações normais no tamanho e proporções fetais, influência de fatores parentais e ambientais no crescimento fetal, limitação em se obter medidas fetais acuradas, e escolha dos padrões de referência que definem o padrão anormal (HEDIGER & JOSEPH, 2011). Alguns autores (RCOG, 2002; REED e DROEGMUELLER, 1985, PASTORE et al, 2010), baseiam-se apenas na biometria e, consideram a circunferência abdominal (CA) e/ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 10 para idade gestacional (IG), os critérios conceituais. A CA abaixo do 10º percentil para IG tem a sensibilidade mais alta e o PFE abaixo do 10º percentil apresenta a especificidade mais alta para diagnóstico do CIR, sendo este o critério diagnóstico adotado por diversas sociedades. Porém, apresenta a desvantagem de incluir muitos fetos constitucionalmente pequenos (BASCHAT et al, 2000; SERAVALLI e BASCHAT, 2015). Outros autores (MONTENEGRO e REZENDE FILHO, 2013; CHARD et al, 1993; BASCHAT et al, 2007) relacionam o tamanho pequeno do feto, a processo patológico que compromete o bem estar fetal e impede que seu potencial genético de crescimento, que não é mensurado, seja alcançado. Estes fetos, além do tamanho reduzido, apresentam alteração do perfil biofísico ou do Doppler da artéria umbilical (AU) e/ou da artéria cerebral

média (ACM). A combinação do PFE abaixo do 10^o percentil com alteração do Doppler da AU e/ou da ACM e/ou da relação cerebroplacentária⁷ (CPR) aumenta a taxa de identificação de fetos pequenos com risco de desfecho adverso (SERAVALLI e BASCHAT, 2015). Gordijn et al (2016) publicaram consenso que define o CIR de origem placentária, através de procedimento estatístico que consultou 106 especialistas do mundo inteiro . Concluíram que para o diagnóstico do CIR, antes de 32 semanas , é preciso : CA ou PFE abaixo do 3^o percentil para a IG ou Doppler de artéria umbilical com diástole zero, ou ainda, a combinação de PFE abaixo do 10^o percentil para a IG com índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas ou da artéria umbilical acima do 95^o percentil. Já para se diagnosticar o CIR após 32 semanas de gestação, o critério seria: CA ou PFE abaixo do 3^o percentil para IG, ou a combinação de CA ou PFE abaixo do 10^o percentil com CPR abaixo do 5^o percentil ou PI da artéria umbilical acima do 95^o percentil.

O CIR é definição pré-natal, mas o padrão ouro de referência da sua ocorrência, para alguns autores, e o adotado neste estudo é o status pós-natal do RN, quando este apresenta peso ao nascer abaixo do percentil 5 para IG. Também é chamado de pequeno para idade gestacional (PIG) (POON et al,2012).

A prevalência do CIR é estimada em 5% - 7% das gestações. Alguns estudos identificam valores de até 15% dependendo dos critérios diagnósticos estipulados (BRODSKY & CRISTOU,2004).

A identificação acurada de fetos pequenos com risco de desfecho adverso, a prevenção do óbito fetal e a tempestividade do parto constituem os desafios do manejo das gestações com CIR (SERAVALLI e BASCHAT, 2015). Qualquer estratégia que almeja a prevenção do CIR deve se respaldar em método de rastreio efetivo que possa identificar o grupo de alto risco já no primeiro trimestre da gestação (ROBERGE et al , 2016). Constitui oportunidade de ação da equipe de saúde em gestações com risco aumentado de CIR.

⁷ Razão entre o índice de pulsatilidade(PI) da artéria cerebral média e o PI da artéria umbilical descrita por Morales-Roselló et al (2014) e que é preditiva de desfecho perinatal desfavorável em fetos com CIR.

2.2 Conceito de estratégia: a Linha de cuidado

Estratégia é a ciência que ensina a conceber e organizar o plano das operações de guerra . A parte da arte militar que trata das operações e movimentos de um exército até chegar a presença do inimigo, que foi renovada por Napoleão Bonaparte. (BUENO, 1976; GRAVE; COELHO NETTO, [193?]). Para Paim (2006), agir estrategicamente é construir as alianças e mobilizações necessárias para a superação dos obstáculos ao plano, é cotejar as oportunidades, fragilidades, fortalezas e ameaças. Representa o principal caminho e a trajetória percorrida para atingir os objetivos (alvos) (BRASIL, 2014), que deve ter viabilidade política, técnica e econômica (HUERTAS, 1996)

Linha de cuidado é uma estratégia para a ação, um caminho para se alcançar a atenção integral, princípio do Sistema Único de Saúde (SUS), que proporciona a

produção do cuidado desde a atenção primária até o mais complexo nível de atenção. Exige a interação com os demais sistemas de garantia de direitos, proteção e defesa dos cidadãos. O cuidado é expressão “plural” que não significa o cuidar de si mesmo, mas o cuidado do outro sem intenção ou pretensão. O cuidado, no contexto da saúde, deve estar relacionado a prática humanizada e integral, articulada com conjunto de princípios e estratégias que norteiam a relação entre o paciente e o profissional de saúde (AYRES, 2004). A Política Nacional de Humanização (PNH) coloca em evidência a dimensão do cuidado a partir da compreensão do acolhimento como ato de aceitação, credibilidade e aproximação, de forma com que o outro se sinta pertencido. Mais que atitude de solidariedade, é atitude de inclusão. A organização da atenção integral à saúde em linha de cuidado coloca-se como estratégia para a orientação de gestores e profissionais de saúde dos três níveis da atenção, visando à garantia da continuidade do atendimento e à articulação das várias ações desenvolvidas pela rede de cuidado em saúde com a de proteção social no território. O sucesso da estratégia depende da integração de todos os recursos disponíveis por meio de fluxos e protocolos, capazes de garantir o acesso seguro às tecnologias necessárias à atenção, a partir de uma linha de produção de cuidado orientada pela atenção primária à saúde e gestão do serviço que possibilite a continuidade

do cuidado e que considere: os componentes educacionais e de comunicação, a elaboração da programação da atenção, o desenho dos pontos/estações de atendimento, o contrato de gestão e a regulação, monitorados e acompanhados pelo sistema de governança; e o uso de instrumentos tecnológicos de gestão da clínica, validados por experiências e pesquisas, como meios potentes para reduzir a fragmentação dos serviços e superar a lógica de organização da assistência centrada no saber médico (BRASIL, 2010).

A linha de cuidado para diagnóstico do CIR envolve ações da assistência pré-natal de indicar, realizar e interpretar os exames de rastreio e diagnóstico do feto com CIR. Estes exames devem ser realizados nos 3 trimestres da gestação, de maneira universal.

O exame no final do primeiro trimestre tem como um dos objetivos, o rastreamento de fetos com risco aumentado para CIR. Caso este rastreio seja efetivo na população atendida na instituição, a mesma incluirá em seus protocolos assistenciais a administração de ácido acetil-salicílico para as gestantes classificadas como alto risco, já que foi publicada metanálise (BUJOLD , ROBERGE e NICOLAIDES,2014) que demonstrou que a administração do AAS antes de 16 semanas reduz o risco de CIR em 50% - Risco Relativo 0,46 (IC 95% 0,33-0,64).

O exame do segundo trimestre inclui a avaliação morfológica do feto. Identifica e rastreia casos precoces e graves de restrição de crescimento, principalmente quando associados a malformações congênitas e síndromes genéticas. Também inclui o exame de dopplerfluxometria das artérias uterinas e umbilical, que auxilia no rastreamento de fetos com restrição do crescimento.

O exame do terceiro trimestre inclui a ultrassonografia obstétrica com objetivo maior de avaliação biométrica do feto e da sua adequada correlação com a idade gestacional, para detecção dos casos de CIR. Também inclui o perfil hemodinâmico fetal, que consiste na dopplerfluxometria das artérias umbilical e cerebral média e relação dos seus índices que refletem a vitalidade fetal. É exame independente da realização do anteriores e deve ser realizado em todas as gestações.

A consulta médica, no final do 1º trimestre, na mesma ocasião do rastreio das aneuploidias, permite o conhecimento e combinação dos fatores maternos

demográficos e a avaliação dos marcadores biofísicos, e forma a base da nova abordagem de cuidado pré-natal, proposta por Nicolaidis (2011). É fundamental o aconselhamento detalhado à gestante, antes de tal consulta complexa, para que ela consinta em ter o cálculo de risco para as patologias estudadas no exame de rastreio. O reconhecimento de gestações com risco aumentado de comprometimento do crescimento fetal permite aos clínicos antecipar problemas potenciais, explicar as tendências de crescimento e desenvolver iniciativas para otimizar os indicadores de saúde (HEDIGER & JOSEPH, 2011; LAUSMAN et al,2013). As gestações com este risco aumentado podem ser direcionadas para cuidado diferenciado através de protocolos assistenciais próprios, quanto às medidas profiláticas, periodicidade de consultas médicas e de propedêutica fetal e quanto à via de parto.

Logo, o exame de rastreio de primeiro trimestre constitui o ponto inicial da linha de cuidado, constituindo uma ação própria, a 1ª ação estratégica, já que é este exame que identifica as gestantes de risco para o desenvolvimento de CIR. A 2ª ação estratégica, que é implementar protocolo clínico de profilaxia precoce para pacientes com risco para o desenvolvimento do CIR, é realizada a partir do resultado da 1ª ação. A 3ª ação estratégica que é centralizar o cuidado à gestante classificada, no 1º trimestre, como alto risco para CIR também é possível a partir do resultado da 1ª ação. Os casos não incluídos no grupo de alto risco, alvo destas três ações, serão incorporados na 4ª ação estratégica que é implementar protocolo de rastreio no 3º trimestre para os casos de baixo risco ou risco desconhecido.

2.3 Detecção precoce do problema: a assistência pré-natal

O acompanhamento pré-natal é direito de toda gestante garantido pela portaria GM nº 569, que instituiu o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento. Esta considera que:

“...o acesso das gestantes e recém-nascidos a atendimento digno e de qualidade no decorrer da gestação, parto, puerpério e período neonatal são direitos inalienáveis de cidadania...”

A assistência pré-natal é a mais valiosa arma para encaminhar a gestação ao melhor desfecho. Permite avaliação precoce e precisa da idade gestacional, estratificação do risco gestacional e avaliação contínua do bem-estar materno e fetal (BORNIA et al,2013). A identificação precoce de mulheres de alto risco direciona o acompanhamento materno e fetal intensivo e visa diagnósticos tempestivos com potencial de atenuar resultados perinatais adversos.

O exame de rastreio de primeiro trimestre fornece relatório com expressão quantitativa do risco individual da gestação evoluir com CIR e outras possíveis complicações, a partir da análise combinada de dados epidemiológicos, características maternas, medidas biofísicas, que definem risco paciente-específico, e identifica precocemente as gestantes de alto risco. A estimativa precoce, específica e individualizada melhora o prognóstico da gestação pois desvia o cuidado pré-natal de série de visitas de rotina para abordagem individualizada para a paciente e específica para a doença tanto em termos de agendamento quanto no conteúdo das consultas.

A concentração dos recursos e atenção especializada no grupo de maior risco otimiza o cuidado pré-natal, já que as gestações com curso normal não demandam acompanhamento de equipe especializada nem recursos vultosos.

A correta análise do teste de rastreio, que divide as pacientes em alto e baixo risco para CIR, é crucial para o seguimento das pacientes, constituindo um dos pontos da linha de cuidado. A partir desta estratificação, atenção é centralizada para as gestantes de alto risco.

A linha de cuidado aqui proposta não se limita ao exame de 1º trimestre, pois a taxa de detecção do mesmo é em torno de 50%. Porém ao se incorporar como rotina avaliação no 3º trimestre da biometria fetal e dos índices dopplerfluxométricos que refletem o bem estar fetal, espera-se detectar quase todos os casos assistidos no pré-natal.

Em saúde pública, com o objetivo de diminuir prevalência de doenças e obter impacto efetivo quanto a ocorrência de desfechos adversos, deve-se considerar que risco e doença são um contínuo na população; todos os fatores fisiopatológicos examinados são virtualmente distribuídos de maneira contínua na população. E indivíduos doentes e de alto risco simplesmente representam o extremo final da distribuição. Esforços para evitar a doença direcionados ao rastreio e tratamento de indivíduos sob alto risco terão impacto populacional

limitado, já que a maioria dos casos não ocorrem no grupo de muito alto risco, configurando-se o que se chama de paradoxo de risco. Por isso, a necessidade da implementação da linha de cuidado que engloba o rastreamento universal a todas as gestantes, no 1º trimestre, a incorporação de protocolo de profilaxia com AAS aos casos de alto risco, devido a efetividade mostrada até então, neste caso, a centralização do cuidado aos casos de alto risco e implementação de novo protocolo de rastreamento no 3º trimestre para os casos de baixo risco e os de risco desconhecido. Cerca de 50% dos casos de CIR não são ainda detectados pelo rastreamento de 1º trimestre disponível até o momento, e nem todas as gestantes assistidas no pré-natal da Maternidade Escola da UFRJ iniciam o mesmo a tempo de realizar o rastreamento de 1º trimestre.

3 ANÁLISE DE PROBLEMAS

3.1 Conceito fundamental da árvore de problemas

A árvore de problemas é composta por diagramas com as causas e consequências dos problemas e tem como objetivo desenvolver projetos que as considerem e eliminem (CORAL et al, 2009)

A árvore de problemas tem grande importância aplicada pois auxilia na distinção das causas e das consequências do problema em questão. O problema em estudo é: **“a implantação de protocolo de rastreio do crescimento intrauterino restrito aumentará as taxas de identificação pré-natal?”**. A identificação de suas causas e consequências, e o foco nas causas principais, garantem que o problema seja resolvido ou pelo menos minimizado, pois o foco nas consequências do problema mascaram a sua resolução (MAXIMINIANO,2002; SOUZA,2010).

A árvore de problemas abaixo apresentada na figura 1, foi construída a partir da referência de que baixas taxas de detecção pré-natal do CIR, a partir de métodos clínicos e epidemiológicos, identificam somente 15% dos casos. Com este problema pontuado, buscou-se rastrear suas causas e consequências.

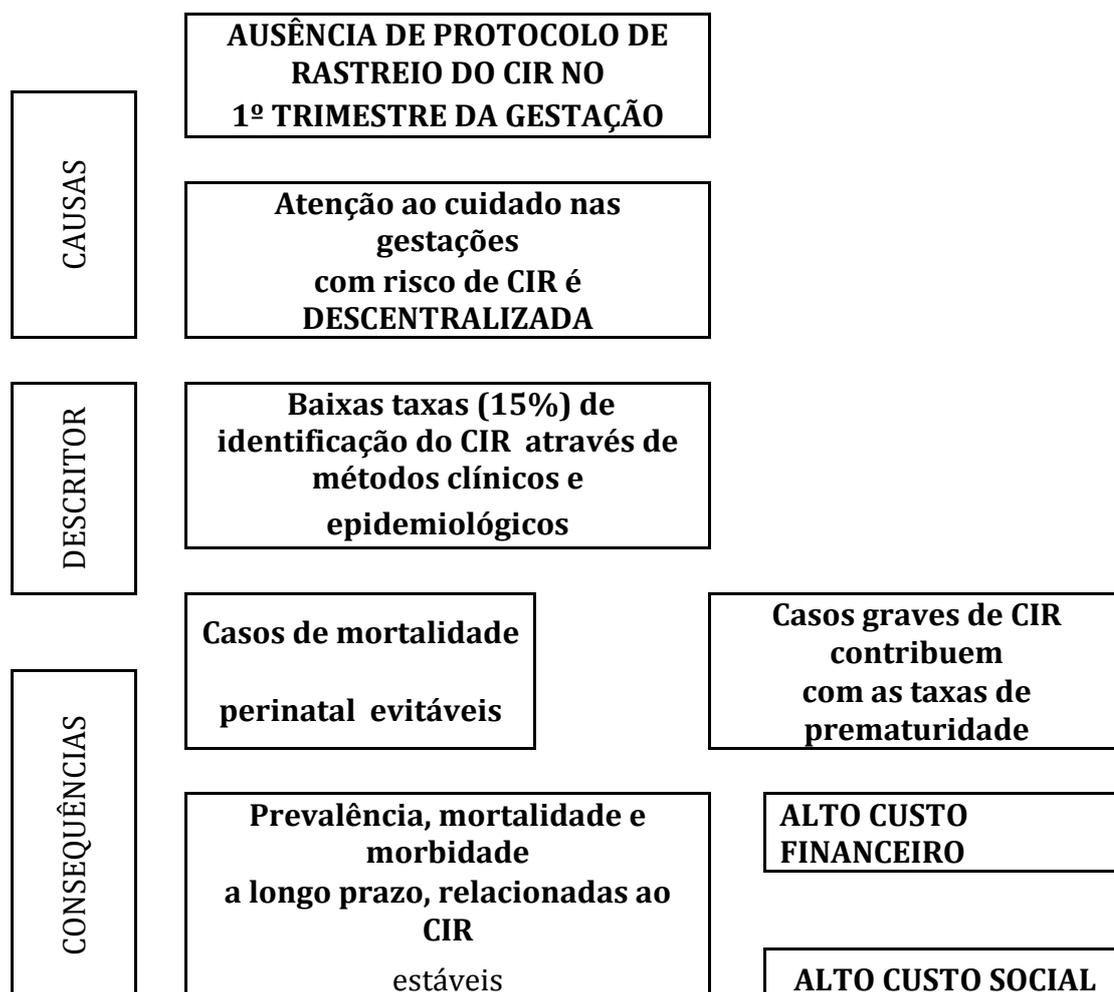


Figura 1: Árvore de problemas

Esta árvore demonstra que a ausência de protocolo de rastreamento do CIR no primeiro trimestre da gestação e a descentralização da assistência às gestações com risco aumentado de CIR não permitem taxas de identificação satisfatórias do CIR. A não identificação dos casos impossibilita adequada monitoração e interrupção tempestiva da gestação e concorre com óbitos perinatais, alto custo financeiro e social.

A ausência de protocolo de rastreamento do CIR, no primeiro trimestre da gestação, não permite a administração profilática do AAS em baixas doses diárias (100 mg) para os casos categorizados como de alto risco. Estima-se que 50% dos casos de CIR prematuros são evitados com tal medida. Como não há essa redução sem a intervenção profilática, a prevalência do CIR não se altera, e nem suas consequências já relatadas.

4 ATORES SOCIAIS

Matus (1993) considera ator social pessoa ou conjunto de pessoas capazes de transformar uma situação quando atuam nela, desde que tenha um projeto de intervenção, capacidade de mobilizar os recursos necessários e organização para a execução do plano.

4.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais

Ator Social	Valor	Interesse
Equipe do setor de ultrassonografia	alto	++
Obstetras do ambulatório	alto	++
Pesquisador	alto	++
Residentes do setor de Ultrassonografia e Medicina Fetal	alto	+ / ++
Direção da ME-UFRJ	alto	++
Recepção da ME-UFRJ	Médio	0
Pacientes	alto	+

4.1.1 Análise de atores sociais

A equipe do setor de ultrassonografia é composta por um médico chefe do setor, 5 médicos *staffs* (que inclui o pesquisador), 4 médicos residentes dos 2 serviços que utilizam o setor - o próprio serviço de ultrassonografia e o serviço de Medicina Fetal, além de uma secretária e uma técnica em enfermagem. É equipe unida e comprometida com o ensino, a pesquisa e as boas práticas e com alto interesse. A equipe do setor é responsável pela execução dos exames de ultrassonografia, dopplefluxometria e aplicação do questionário, e do termo de consentimento livre e esclarecido às pacientes além da digitação dos laudos dos mesmos. Os 4 residentes passam período de um ano e em geral são bem entusiasmados em aprender e executar técnicas corretas dos exames de ultrassonografia e da necessidade de aplicação do questionário de rastreio de 1º trimestre.

Possuem alto valor como ator social porque os exames devem ser confiáveis, acurados e reprodutíveis.

Os obstetras do ambulatório compreendem um médico chefe do setor, médicos *staffs*, professores de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ e residentes da Obstetrícia. São responsáveis pela assistência pré-natal das pacientes assistidas na instituição e conseqüentemente pela solicitação dos exames complementares da mesma. Têm grande apreço em solicitar exames ultrassonográficos e a inclusão de mais exames ao protocolo assistencial da instituição é bem aceita por estes obstetras. Possuem alto valor pela necessidade de solicitação tempestiva dos exames para que os mesmos sejam efetivos.

O pesquisador aqui atua em dois papéis: como membro(médico *staff*) da equipe do setor de ultrassonografia e como pesquisador do tema aqui exposto. Em sua dissertação vai estimar o desempenho do teste de rastreio do CIR, baseado em parâmetros demográficos, clínicos e biofísicos, aplicado no primeiro trimestre da gestação, em gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ e neste projeto propõe estratégias para o desenvolvimento de protocolo de identificação de fetos com CIR nas gestações atendidas no pré-natal da Maternidade Escola da UFRJ. Possui alto interesse no tema e alto valor pela importância dos seus resultados na proposta de assistência, que deve ser publicado de modo a ter visibilidade, alcançar outras instituições e ampliar os benefícios esperados.

Os residentes do setor de Ultrassonografia e Medicina Fetal também têm duplo papel, pois estão incluídos na equipe do setor conforme descrito acima. Merecem destaque como atores “independentes” pois têm participação ativa na aplicação do questionário do rastreio do 1º trimestre, entrega do termo de consentimento às pacientes e preenchimento da ficha que serve como base para a digitação do relatório. Logo tem alto valor. O interesse deles é maior quando se considera a atuação como membros da equipe para a execução do exame ultrassonográfico propriamente, onde se dedicam a obtenção de boas imagens e mensurações precisas e acuradas. No papel como atores independentes, o interesse é menor pois envolve atividade mais burocrática, mas são doutrinados pela equipe e pelo pesquisador que esse papel faz parte do pacote de

treinamento deles e que corresponde a pequena fração de suas atividades, o que os motiva a exercê-lo adequadamente.

A direção da ME-UFRJ, composta pelo diretor geral, vice diretor e diretores adjuntos, tem papel central em incentivar atividades acadêmicas, permitir a capacitação e titulação da equipe, viabilizar pesquisas, e poder (governabilidade) em permitir a avaliação de novas propostas. Sabe-se que ambiente acadêmico, de ensino e a pesquisa, não tem a mesma capacidade instalada em termos quantitativos de realizar exames como outros ambientes que preconizam somente a assistência e o entendimento deste fato pela direção é crucial. As metas físicas determinadas pela direção, que é quem as pactua com o gestor, devem ser adequadas à realidade da instituição. Desta forma, a direção da instituição tem alto valor e interesse que se alcance bons resultados.

A recepção da ME-UFRJ é composta por equipe de recepcionistas, que tem papel como atores desta proposta porque realizam a marcação dos exames solicitados pelos obstetras do pré-natal. Tem valor médio, pois dependem do correto preenchimento do pedido de exames pelo médico solicitante (referente ao tipo de exame, intervalo para marcação). Mas, precisam alocar corretamente as pacientes nas agendas específicas e anotar de maneira adequada, o dia e turno no pedido, de modo que as pacientes se apresentem neste dia para a realização do exame. O interesse delas, em seguir protocolos, nos parece que é nenhum, já que apesar de nenhuma rotatividade de funcionárias na recepção, erros de marcação são históricos e recorrentes, com discrepâncias entre a agenda de marcação e o pedido que a paciente apresenta no dia que comparece para realização do exame.

As pacientes são atores essenciais, sem as quais nenhuma das ações propostas se justifica, daí seu alto valor. Neste plano de ação são as gestantes atendidas no pré-natal da instituição, e constituem o binômio materno-fetal, alvo dos benefícios esperados. O interesse das gestantes é alto em comparecer a todos os exames solicitados, e se resume em saber se o feto está bem, se é perfeito e caso haja alguma suspeita de comprometimento, no que seria necessário para que ele fique melhor. As pacientes da instituição apresentam baixo absenteísmo no comparecimento aos exames ultrassonográficos solicitados, mas não se interessam se os mesmos se incluem ou não em protocolos assistenciais.

5 PLANO DE AÇÃO

O plano de ação representa a estratégia para se alcançar os objetivos propostos, sintetiza o planejamento em relação à execução de cada ação. Contribui para o acompanhamento da execução das ações, permitindo ajustes no planejamento das mesmas. É apresentado na forma de quatro tabelas, uma para cada ação estratégica proposta. Descreve cada ação planejada, segundo dificuldades, facilidades, recursos necessários, cronograma, responsável(is) pela ação, avaliação e monitoramento por indicadores viáveis para o seu acompanhamento (UNIFESP,2015).

Tabela 1: 1ª Ação Estratégica: Definir população de risco para o desenvolvimento de CIR no 1º trimestre da gestação

Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos	Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramento
<p>Aplicar, no 1º trimestre da gestação, algoritmo de cálculo de risco para o desenvolvimento de CIR, a partir de parâmetros clínicos, demográficos e biofísicos em gestantes atendidas na instituição.</p>	<p>1. Acesso tempestivo ao pré-natal depende do encaminhamento pelo sistema de regulação</p> <p>2. Manter licença do <i>software</i> de cálculo de risco do 1º trimestre da Fundação de Medicina Fetal atualizada</p>	<p>1. Oferta de vagas para realização de exames de rastreio de 1º trimestre ajustáveis à demanda de exames</p> <p>2. Equipe capacitada, motivada e certificada para a realização do exame de rastreio de 1º trimestre</p>	<p>Financeiro: Financiamento Público</p> <p>Organizativo: Apoio da Direção da Unidade e da chefia dos setores e serviços</p> <p>Poder: Chefia do setor, Divisão de Assistência à saúde, Direção da unidade</p> <p>Materiais: Computador com <i>software</i> instalado, espaço e equipamentos adequados à realização dos exames</p>	1 trimestre	Mestrando e Equipe do setor de ultrassonografia	<p>Checar se as informações clínicas, demográficas e biofísicas estão sendo corretamente digitadas no computador</p>	<p>Relação entrada e saída de gestante no 1º trimestre e número de exames de rastreio realizados</p>

Tabela 2: 2ª Ação Estratégica: Implementar protocolo clínico de profilaxia precoce para pacientes com risco para o desenvolvimento do CIR.

Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos	Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramen
<p>Estabelecer protocolo de administração de AAS após resultado do teste de rastreio no 1o trimestre demonstrando o risco aumentado de desenvolvimento de CIR</p>	<p>Adesão das pacientes ao uso do AAS como profilaxia</p>	<p>Equipe de saúde motivada e comprometida em interpretar os resultados do exame de rastreio de 1o trimestre e em incentivar as pacientes sobre a importância do uso.</p>	<p>Financeiro: Financiamento Público Organizativo: Apoio da Direção da Unidade e da chefia dos setores e serviços Poder: Chefia do ambulatório, Divisão de Assistência à saúde, Direção da unidade Materiais: Fornecimento do AAS às pacientes com indicação do uso profilático</p>	<p>3 trimestres</p>	<p>Obstetras do Pré-natal</p>	<p>Monitorar adesão ao uso do AAS</p>	<p>Relação número de pacientes com risco aumentado X Número de comprimidos administrados</p>

Tabela 3: 3ª Ação Estratégica: Centralizar o cuidado à gestante classificada, no 1º trimestre, como alto risco para CIR

Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos	Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramen
<p>Implementar protocolo de propedêutica fetal diferenciado às gestantes com risco aumentado de desenvolvimento de CIR .</p>	<p>Garantir oferta de vagas de exames às pacientes de alto risco</p>	<p>1. Equipe de saúde motivada e comprometida em aderir a protocolos de solicitação de exames de imagem</p> <p>2. Possibilidade de planejar o número de exames que serão necessários a partir do conhecimento do número de pacientes admitidas e identificadas como alto risco</p>	<p>Financeiro: Financiamento Público</p> <p>Organizativo: Apoio da Direção da Unidade e da chefia dos setores e serviços</p> <p>Poder: Chefia do SADT, da Divisão de assistência à Saúde e da Direção da ME</p> <p>Materiais: Espaço e equipamentos adequados à realização dos exames</p>	<p>3 trimestres</p>	<p>Mestrando e Equipe do setor de ultrassonografia</p>	<p>Monitorar número de exames ofertados</p>	<p>Relação casos de alto risco para CX Exames realizados</p>

Tabela 4: 4ª Ação Estratégica: Implementar protocolo de rastreio no 3º trimestre para os casos de baixo risco ou risco desconhecido

Operações	Dificuldades	Facilidades	Recursos	Cronograma	Responsável	Avaliação	Monitoramen
<p>Implementar protocolo de rastreio do CIR no 3o trimestre da gestação no grupo de baixo risco ou risco desconhecido</p>	<p>Garantir oferta de vagas de exames a todas as pacientes de baixo risco ou que não foram rastreadas</p>	<p>1. Equipe de saúde motivada e comprometida em aderir a protocolos de solicitação de exames de imagem</p> <p>2. Possibilidade de planejar o número de exames que serão necessários a partir do conhecimento do número de pacientes admitidas</p>	<p>Financeiro: Financiamento Público</p> <p>Organizativo: Apoio da Direção da Unidade e da chefia dos setores e serviços</p> <p>Poder: Apoio das Chefias do Ambulatório e SADT, da Divisão de assistência à Saúde e da Direção da ME</p> <p>Materiais: Espaço e equipamentos adequados à realização dos exames</p>	<p>3 trimestres</p>	<p>Mestrando, Obstetras do Pré-natal e equipe do setor de ultrassonografia</p>	<p>Monitorar número de exames ofertados</p>	<p>Relação casos de baixo risc para CIF X Exames realizado</p>

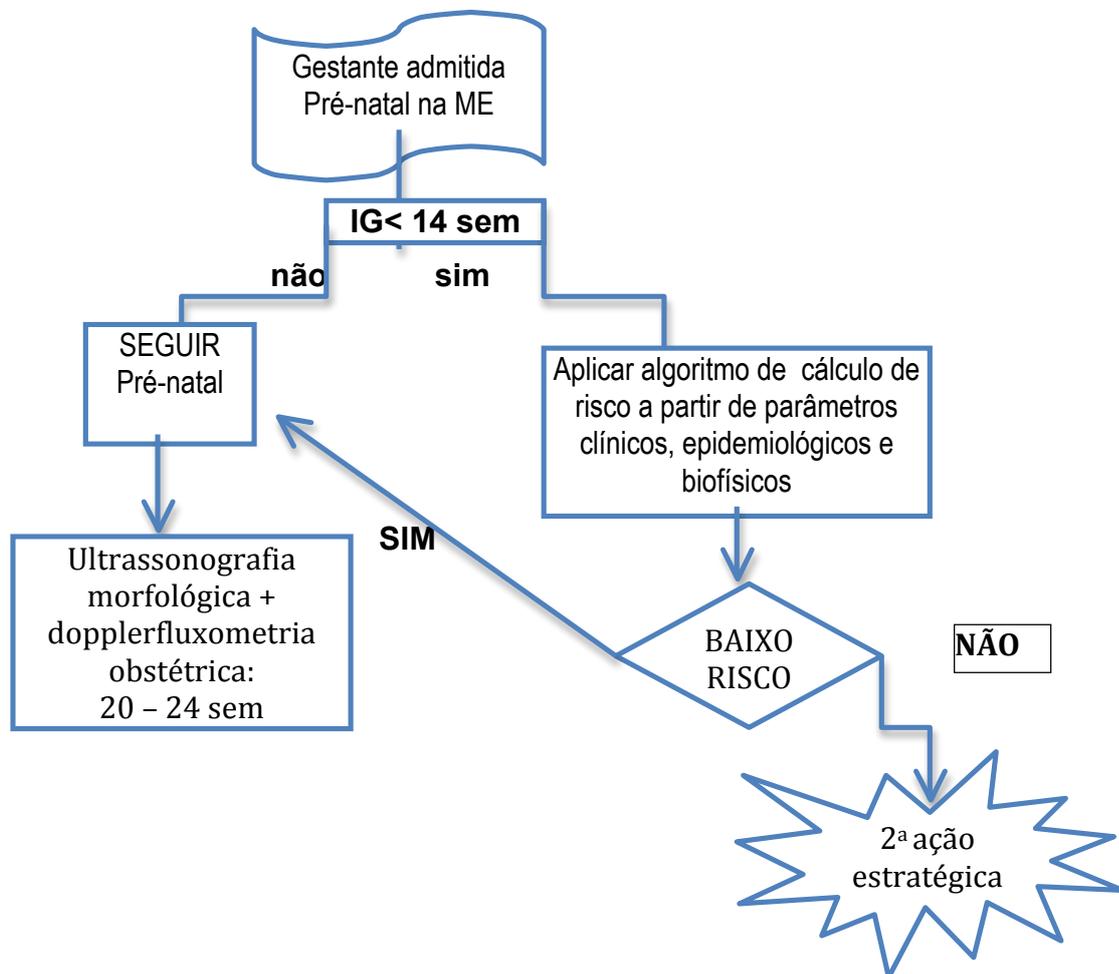
6 RESULTADOS ESPERADOS

A implantação do protocolo de rastreio de CIR iniciado no 1º trimestre e ampliado para o 3º trimestre pretende identificar os casos de CIR , das gestações atendidas no pré-natal da Maternidade Escola, reduzir sua prevalência e repercussões a partir da instiuição de profilaxia precoce, adequada monitorização e interrupção tempestiva da gestação.

7 FLUXOGRAMAS

1ª Ação Estratégica: Definir população de risco para o desenvolvimento de CIR no 1º trimestre da gestação

Figura 2: 1ª e 2ª ações estratégicas



2ª Ação Estratégica: Implementar protocolo clínico de profilaxia precoce para pacientes com risco para o desenvolvimento do CIR.

3ª Ação Estratégica: Centralizar o cuidado à gestante classificada, no 1º trimestre, como alto risco para CIR.

4ª Ação Estratégica: Implementar protocolo de rastreio no 3º trimestre para os casos classificados de baixo risco ou risco desconhecido.

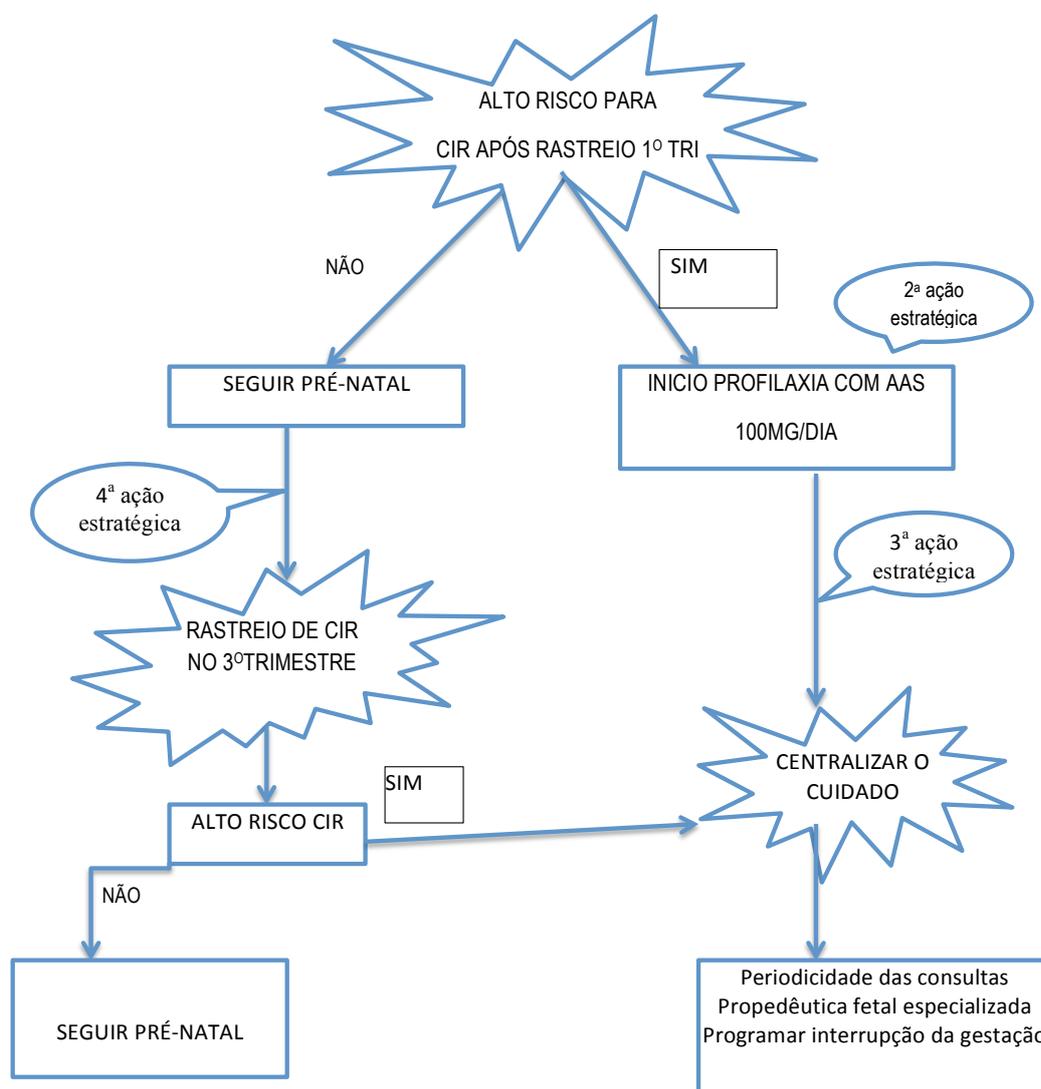


Figura 3: Fluxograma da 2ª, 3ª e 4ª ações estratégicas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARKER, D. J. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **Lancet**, v.341, n.8850, p.938-941, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Linha de cuidado para a atenção integral à saúde de crianças, adolescentes e suas famílias em situação de violências**: orientação para gestores e profissionais de saúde: comunicação e educação em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento e avaliação do SUS. **Planejamento estratégico do Ministério da Saúde: 2011-2015**: resultado e perspectiva. 4. ed, Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BUENO, F. S. Dicionário escolar da Língua Portuguesa. 11ª edição. Ministério da Educação e Cultura

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

COPEL, J. A.; BAHTIYAR, M. O. A practical approach to fetal growth restriction. **Obstet. Gynecol.**, v.123, n.5, p.1057-1069, 2014.

CORAL, E.; OGLIARI, A.; ABREU, A. F. (orgs.). **Gestão integrada da inovação**: estratégia, organização e desenvolvimento de produtos. 1.ed. São Paulo: Atlas, 2009.

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.

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

GRAVE, João; COELHO NETTO, H (Dir.). **Lello universal** : dicionário enciclopédico luso-brasileiro em 2 volumes; sob a direção de João Grave e Coelho Netto. v. 1. Porto: Livraria Lello & Irmão, [193?]

HEPBURN, M. ; ROSENBERG, K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. **Br. J. Obstet. Gynaecol.** v. 93, n. 3, p. 212-216, 1986.

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.

KEAN, L. ; LIU, D. Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. **J. Obstet. Gynaecol.**, v. 16, n. 2, p. 77-82, 1996.

MANNING, F.A. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: Fleischer, A.C. et al. **Sonography in obstetric and gynecology**. 5th ed. Prentice-Hall Intern, 1995. P517-36.

MAXIMINIANO A. C. A. **Administração de projetos**. 2. Ed. São Paulo: Atlas, 2002

McINTIRE, D. D. et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborns infants. **N. Eng. J. Med.**, v.340, n.16, p.1234-1238, 1999.

PAIM, J. S. & TEIXEIRA, C. F. Política, planejamento e gestão em saúde: balanço do estado da arte. *Revista de Saúde Pública*, 2006.

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.

SOUZA, B. C. C. Gestão da mudança e da inovação: árvore de problemas como ferramenta para avaliação do impacto da mudança. **Revista de Ciências Gerenciais**. São Paulo, v. 14, n.19, p.1-18, 2010.

WILCOX, A.J. Intrauterine growth retardation: beyond birth weight criteria. **Early Hum Dev.**, v.8, p.189-193, 1983