

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Desfechos perinatais em recém-nascidos com diagnóstico de restrição de crescimento fetal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Marcela Godoy Dias

Porto Alegre, 2019

Orientador: Prof. Dr. José Antônio de
Azevedo Magalhães

Dissertação apresentada como requisito
para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

Acreditar é essencial, mas ter a atitude é o que faz a diferença.

Autor desconhecido.

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Fábio, aos meus filhos Bruno e Nicolas que não mediram esforços para me ajudar nessa etapa tão importante da minha vida.

À minha mãe Leovegilda pelo exemplo de perseverança.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Magalhães pelas contribuições essenciais durante a elaboração deste trabalho e ao exemplo para persistir na vida acadêmica.

Ao Prof. Edson Capp por ter provocado em mim o encantamento com a pós-graduação.

À Prof. Maria Lúcia Oppermann pelo acolhimento e apoio inestimáveis.

À colega e amiga Dra. Vanessa Krebs Genro, sem a qual esta história não teria iniciado.

Tu te tornas eternamente
responsável por aquilo que
cativas.

Antoine de Saint-Exupéry

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES	18
2. MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO	20
3. DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS	21
4. RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL	25
6. JUSTIFICATIVA.....	40
7. HIPÓTESES	41
7.1 HIPÓTESE NULA	41
8. OBJETIVOS.....	42
8.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	42
8.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	42
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
10. ARTIGO EM INGLÊS.....	54
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74

12. PERSPECTIVAS.....	76
13. ANEXOS	77
13.1 INSTRUMENTO DE PESQUISA.....	77
13.2 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists);

AAS (ácido-acetilsalicílico);

ACM (artéria cerebral média);

AIG (adequado para a idade gestacional);

AUMB (artéria umbilical);

AUT (artéria uterina);

CTG (cardiotocografia);

CTGc (cardiotocografia computadorizada);

CV (cardiovascular);

DHEG (doença hipertensiva específica da gestação);

DV (ducto venoso);

FC (frequência cardíaca);

HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre);

HPIV (hemorragia peri-intraventricular);

IG (idade gestacional);

IP (índice de pulsatilidade);

IPM (índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas);

IU (intraútero);

RCF (restrição de crescimento fetal);

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists);

RCP (relação cérebro-placentária);

p (percentil);

PAPP-A (do inglês *pregnancy-associated plasma protein A*)

PFE (peso fetal estimado);

PIG (pequeno para a idade gestacional);

PE (pré-eclâmpsia);

PIGF (do inglês *placental growth factor*)

sFlt-1 (do inglês *soluble fms-like tyrosine kinase-1*)

STORCH (infecção congênita por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes);

TARV (terapia anti-retroviral para tratamento da SIDA/HIV)

TP (trabalho de parto);

USG (ultrassonografia);

UTI (unidade de tratamento intensivo).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	32
Figura 2.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	19
Tabela 2	33
Tabela 3	34

RESUMO

Introdução: Diminuição da mortalidade neonatal é o principal objetivo do acompanhamento pré-natal. Uma das principais complicações da gestação é a restrição de crescimento fetal (RCF), atingindo cerca de 10% das gestações, associada a insuficiência placentária e desfechos perinatais desfavoráveis. Seu manejo pode ser difícil, devido heterogeneidade clínica e diversas propostas presentes na literatura para seguimento e conduta.

Objetivo: Investigar os desfechos perinatais de recém-nascidos com diagnóstico, prévio ao nascimento, de RCF – considerado como crescimento fetal abaixo do percentil 10, bem como os fatores associados a internação em unidade de tratamento intensivo (UTI). Verificar a associação entre alterações da dopplervelocimetria obstétrica e morbimortalidade neonatal.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, de recém-nascidos PIG com diagnóstico prévio ao parto de RCF, entre 24 e 41 semanas, que tenham realizado pelo menos uma ultrassonografia obstétrica no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de junho de 2016 a maio de 2019. Casos de gestação múltipla, polidrâmnio, infecção congênita, alterações estruturais e cromossômicas foram excluídos.

Resultados: Foram identificados 178 recém-nascidos PIG com avaliação fetal de Doppler entre 22 e 41 semanas. A taxa geral de admissão na UTI neonatal foi de 56,7%. As indicações mais comuns para admissão foram complicações respiratórias e prematuridade (45,5%). Houveram 14 (7,9%) óbitos neonatais. As alterações no Doppler com correlação significativa ($p \leq 0,0001$) à admissão em UTI neonatal foram IP das AU e AUmb acima do percentil 95, alteração do ducto venoso (IP acima do percentil 95, onda “A” ausente ou reversa) e RCP menor que o percentil 5. A admissão

na UTI neonatal está correlacionada à idade gestacional menor que 37 semanas e ao desconforto respiratório, mais frequente em nosso estudo, responsável por mais de 80% das internações.

Conclusão: Os recém-nascidos PIGs com alterações no Doppler ou / e parto pré-termo têm mais chance de admissão na UTI neonatal. Apesar dos avanços substanciais nos cuidados neonatais, muitas questões permanecem ainda não resolvidas em relação às principais decisões para o manejo ideal de gestações complicadas por peso fetal estimado abaixo do percentil 10.

Palavras-chave: restrição de crescimento fetal, pequeno para a idade gestacional, insuficiência placentária, doppler fetal e desfecho perinatal.

ABSTRACT

Introduction: Decreasing neonatal mortality is the major goal of prenatal care. One of the main complications of pregnancy is fetal growth restriction (FGR), affecting about 10% of pregnancies, associated with placental insufficiency and unfavorable perinatal outcomes. Its management may be difficult due to clinical heterogeneity and several proposals in the literature for follow-up.

Objective: To investigate the perinatal outcomes of newborns with preterm birth diagnosis of FGR - considered fetal growth below the 10th percentile, as well factors associated with admission to neonatal intensive care unit (NICU). To verify the association between Doppler and neonatal morbidity and mortality.

Methods: This was a retrospective cohort study of babies born at Clinic Hospital of Porto Alegre – Porto Alegre – Brazil over a 3-year period (June 1, 2016, to May 31, 2019), and had previous birth Doppler assessment, between 25 weeks 0 days and 41 weeks 0 days. Multiple gestations, polyhydramnios, congenital infection, fetal structural or chromosomal abnormalities were excluded.

Results: We identified 178 SGA newborns with fetal Doppler assessment at 22 – 41 weeks. The overall NICU admission rate in the cohort was 56.7%. The most common indications for admission were respiratory complications and prematurity (45.5%). There were 14 (7.9%) neonatal death. Doppler alterations with significant correlation ($p \leq 0.0001$) to NICU admission were UA and UmA PI above 95th percentile, altered ductus venosus (PI above 95th percentile, absent or reversed A wave) and CPR ratio less than 5th percentile. NICU admission correlates to gestational age under 37 weeks as well as respiratory distress, more frequent in our study, responsible for more than 80% admissions.

Conclusion: SGA newborns with Doppler alterations or/and preterm birth have more chances to NICU admission. Despite substantial advances in neonatal care, many unresolved issues remain regarding key decisions for the optimal management of pregnancies complicated by SGA fetuses.

Keywords: fetal growth restriction, small for gestational age, placental insufficiency, fetal Doppler and perinatal outcome.

1. INTRODUÇÃO

O acompanhamento de pré-natal tem como seu principal objetivo a redução da morbimortalidade materno-fetal. A restrição de crescimento fetal (RCF) acomete cerca de 10% das gestações, sendo uma das principais complicações obstétricas, com seu diagnóstico firmado pela ultrassonografia (USG). Para o diagnóstico de RCF precisa-se primeiramente de uma datação correta, para assim poder classificar o crescimento fetal como o peso fetal estimado abaixo do percentil 10 para essa idade gestacional estimada(1). Parece esse ser o critério mais amplamente aceito, porém alguns autores ainda sugerem outros critérios diagnósticos adjuntos(2,3). Utiliza-se a tabela de Hadlock 4(4,5), que parece ser a melhor ferramenta no diagnóstico e classificação do peso fetal(6). A RCF encontra-se muitas vezes associada a insuficiência placentária, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) e desfechos perinatais desfavoráveis(7–11). Além disso, fetos restritos tem risco aumentado de doenças crônicas na idade adulta(12,13).

Por vezes é difícil diferenciar durante a gestação aqueles fetos que serão pequenos para a idade gestacional (PIG – pequenos constitucionais, porém saudáveis e com baixo risco de desfechos gestacionais desfavoráveis) daqueles restritos(14). Apesar de o baixo peso ao nascer estar associado a um maior número de complicações no período neonatal faz-se necessário admitir que nem todas as formas de crescimento fetal abaixo do percentil 10 serão realmente fetos considerados patológicos, ou seja, com RCF secundária a doença vascular, o que aumenta os riscos de morbidade neonatal de maneira significativa(15). Uma grande parte desses serão apenas PIGs ou pequenos constitucionais sem sinais de envolvimento placentário, apresentando desfechos perinatais normais(16).

Apesar dos vários métodos de vigilância e acompanhamento do feto com RCF (Doppler de múltiplos vasos, CTG e PBF), por razões diversas há falha em predizer a deterioração clínica dessa gestação, muitas vezes por conta da idade gestacional e a sensibilidade do método utilizado(17). Neste ambiente cria-se o dilema no seu seguimento obstétrico, sendo a idade gestacional ou a alteração em alguns desses métodos de avaliação fetal o possível indicativo de interrupção da gestação(18).

Isso pode, por vezes, significar um nascimento pré-termo, aumentando a morbidade pelas complicações associadas à prematuridade ou o seguimento da gestação, expondo assim a sérios riscos adicionais advindos da hipóxia crônica intra-útero (IU), a qual esse feto pode estar exposto, piorando sua condição clínica(19).

A literatura não se mostra clara em relação a marcadores de risco de morte fetal e prognóstico neonatal ainda durante a gestação. A maioria dos estudos são com pequenas amostras ou coortes históricas e o risco de desfechos desfavoráveis acabam não podendo ser generalizados, já que fatores locais como suporte neonatal e recursos para seguimento pré-natal influenciam nos resultados(20).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no LILACS/BIREME, SCIELO, PUBMED/MEDLINE e EMBASE, utilizando as seguintes palavras: *fetal growth restriction, small for gestational age, placental insufficiency, fetal Doppler and perinatal outcome.*

A base teórica do projeto está relacionada às complicações neonatais descritas associadas a restrição de crescimento fetal, assim como a utilização da USG (ultrassonografia) com doppler pulsado no diagnóstico e seguimento da restrição de crescimento fetal.

As palavras-chave deveriam estar contidas no corpo do resumo dos artigos e, quando a busca era negativa, essa restrição era abolida e se procedia uma nova busca. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância ao problema apresentado no projeto em questão, bem como ao embasamento teórico. Para tanto todos os resumos foram lidos para o procedimento da seleção. Artigos clássicos sobre o assunto também foram selecionados.

Os filtros utilizados para a busca dos artigos foram:

- PARA PUBMED/MEDLINE: Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, de 2013 até a atualidade. Foram incluídos na revisão todos os estudos clínicos e comparativos, estudos clínicos controlados e randomizados, estudos observacionais e multicêntricos, que avaliassem seres humanos.
- PARA SCIELO: Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, de 2013 até a atualidade.

- PARA LILACS/BIREME: Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, de 2013 até a atualidade.
- PARA EMBASE: Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, de 2013 até a atualidade. Foram incluídos na revisão todos os artigos sobre humanos, incluindo estudos clínicos, controlados ou não, prospectivos ou retrospectivos e observacionais.

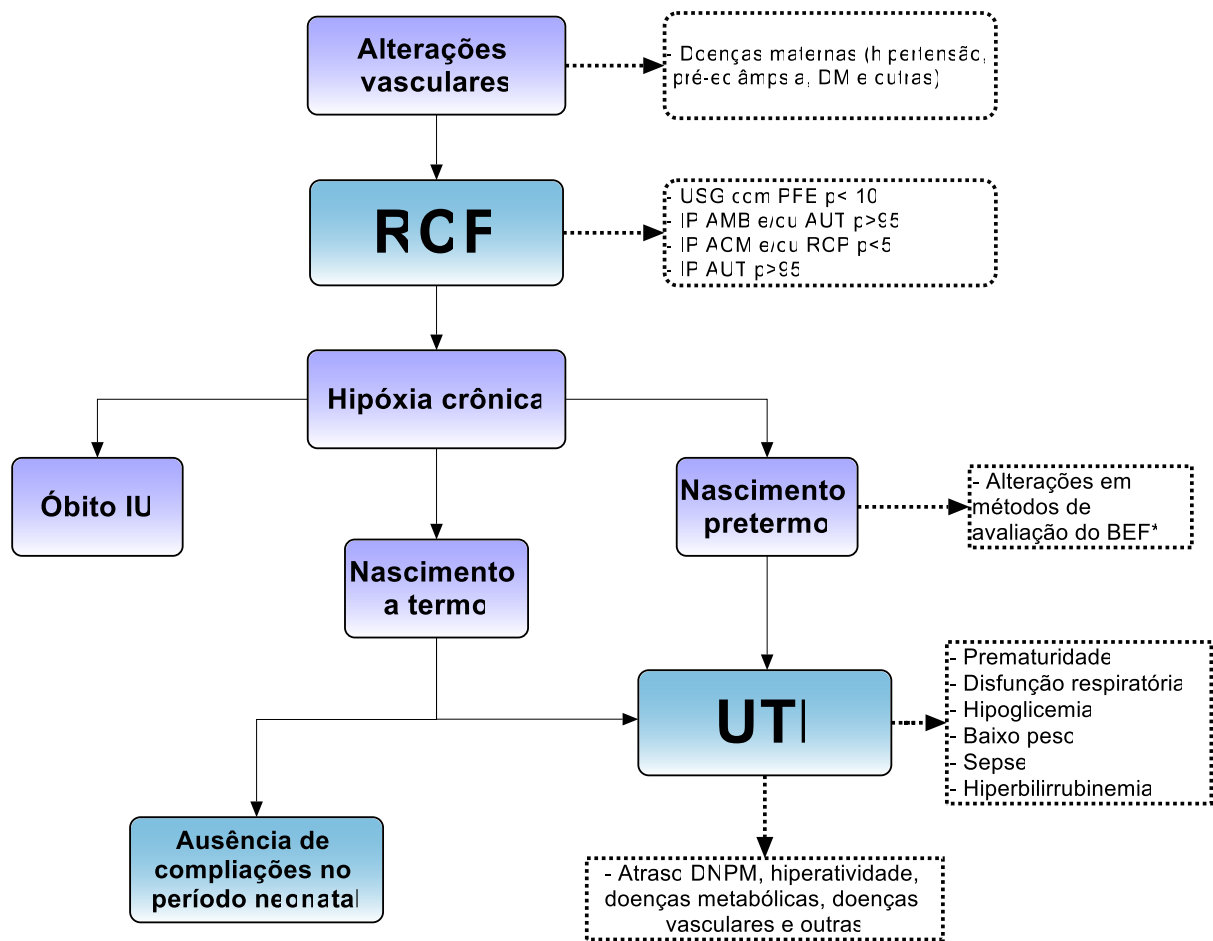
A Tabela 1: sumariza os resultados da Estratégia de busca das referências bibliográficas.

Tabela 1

Bases de dados

Palavras-chave	Artigos achados				Artigos relevantes			
	Pubmed	Embase	Lilacs	Scielo	Pubmed	Embase	Lilacs	Scielo
fetal growth restriction	4789	3460	59	75	38	25	8	6
small for gestational age	4410	2260	32	93	33	11	4	8
placental insufficiency	578	1841	7	10	13	13	2	2
fetal doppler	573	1391	2	7	15	9	0	0
perinatal outcome	6497	2345	72	98	34	28	2	5

2. MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO



*bem estar fetal

3. DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS

A RCF está fortemente associada a perda gestacional e natimortalidade sendo o principal fator de risco para morte intra-útero(21–23). Dados da literatura apontam que cerca de 50% dos natimortos são considerados de baixo peso(24). As principais causas são o descolamento prematuro de placenta, infartos placentários extensos e asfixia perinatal(25). O diagnóstico precoce e vigilância são primordiais para a redução dos óbitos perinatais, no entanto cerca de 40% dos fetos abaixo do percentil 3 não são detectados durante o pré-natal(26). Fetos com crescimento abaixo do percentil 10 tem internação em UTI neonatal mais prolongada em relação a fetos adequados para a idade gestacional, pareados pela idade gestacional, elevando o custo da internação(11,27,28).

Recém-nascidos restritos apresentam intolerância e dificuldade alimentar com maior frequência, além de enterocolite necrosante que, apesar de estar mais relacionada a prematuridade, pode ocorrer na restrição mesmo a termo(29). Isso se deve a hipóxia crônica intraútero e redistribuição de fluxo vascular para territórios vitais, reduzindo ainda mais a circulação intestinal, o que contribui para o desenvolvimento inadequado do trato gastrointestinal(30). A avaliação do fluxo vascular da artéria mesentérica superior tem sido utilizada como um marcador de perfusão abdominal e seu fluxo reduzido tem correlação com a intolerância alimentar(31).

Evidências atuais tem mostrado que prematuros com RCF não toleram adequadamente a nutrição enteral nos primeiros dias de vida(32), porém retardá-la não confere proteção para as complicações intestinais(33). Por vezes essa conduta pode inclusive dificultar o estabelecimento da alimentação e prolongar o tempo de permanência na UTI neonatal(34).

Hipotermia, hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalcemia, policitemia, colestase e sepse também são intercorrências perinatais mais frequentes nesses recém nascidos, algumas das quais serão melhor discutidas a seguir(35).

Prematuros restritos apresentam risco aumentado de retinopatia da prematuridade(36). Alterações na nefrogênese, secundárias a hipóxia intraútero e níveis reduzidos de fatores de crescimento, com redução do volume renal são vistas mais comumente em restritos que em fetos AIG, pareados por idade gestacional(37), que em alguns casos podem evoluir para necrose tubular aguda(38).

A remodelação pulmonar secundária a hipóxia crônica e lesão da túnica média das artérias acinares da árvore brônquica corroboram para a hipertensão pulmonar no recém-nascido, independentemente da idade gestacional ao nascimento(39). Outras patologias associadas podem colaborar para a hipertensão pulmonar como a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, policitemia, síndrome da aspiração de mecônio e sepse(40).

A exposição prolongada a esse ambiente hipóxico-isquêmico intraútero predispõe a uma redução no metabolismo de proteínas pelos hepatócitos, afetando o transporte dos sais biliares com conseqüente colestase, o que pode se prolongar por semanas após o nascimento(41). Em conseqüência a desproporção da superfície corporal em relação a tecido adiposo comumente apresentam hipotermia; outra causa pode ser a dificuldade de termorregulação secundária a depleção de catecolaminas causada por hipóxia e/ou hipoglicemia(42).

Do ponto de vista metabólico, a intercorrência mais comum acaba por ser a hipoglicemia, decorrente da baixa reserva de glicogênio, gliconeogênese inadequada, sensibilidade aumentada a insulina e hiperinsulinemia, podendo ter como fatores desencadeantes a disfunção respiratória, policitemia e hipotermia(43,44). Em

contrapartida, a hiperglicemia também é frequente, secundária a produção insuficiente de insulina por imaturidade pancreática, resistência insulínica, glicose exógena, níveis elevados de catecolaminas e glucagon(45).

Distúrbios do cálcio como a hipocalcemia comumente acontecem em neonatos pré-termo e restritos, associada a asfixia perinatal(46). A fisiopatologia é explicada pela redução intrauterina de cálcio, rápida reabsorção óssea e resistência relativa do intestino e tecido ósseo decorrentes da lesão hipóxico isquêmica das paratireóides(47).

O sistema retículoendotelial também se encontra prejudicado pela insuficiência placentária, com a ocorrência de trombocitopenia, neutropenia ou leucopenia, aumentando o risco de infecções congênitas e sepse, enquanto na série vermelha o efeito é contrário, pois há aumento na eritropoietina e consequente policitemia(48).

A longo prazo existem evidências de outras complicações como as neurológicas, metabólicas e cardiovasculares. O determinismo epigenético de um ambiente hostil no desenvolvimento do concepto pode alterar a expressão e até mesmo a composição genética. Há, por exemplo, teorias da remodelação cardíaca, que se iniciaria no período pré-natal, em consequência ao longo período de exposição a hipóxia intra-útero. A mesma progride ao longo da vida até a idade adulta, provocando alterações na vasculatura capazes de tornar esse indivíduo hipertenso e mais suscetível a eventos cardiovasculares(12).

Simões et al em um estudo de caso controle, comparou crianças aos 2 anos de idade nascidas com peso adequado (30 controles) com aquelas com muito baixo peso ao nascer (40 casos). Foram realizadas ressonâncias magnéticas de crânio com espectroscopia em ambos os grupos e houve diferença significativa. A correlação

existente com escalas cognitivas como a de Bayley e o resultado da ressonância identificou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor no grupo de baixo peso(49).

Em outro estudo de coorte, *Llurba et al* acompanhou 209 crianças com baixo peso ao nascer, com idade gestacional acima das 28 semanas. Houve a tentativa de correlacionar os achados de desenvolvimento cognitivo aos 3 e 6 anos de idade com achados da dopplervelocimetria antenatal. Não houve relação positiva, talvez por ser a RCF de início tardio com menos complicações graves no período neonatal, estas sim capazes de determinar de maneira mais severa desfechos neurológicos desfavoráveis(50).

4. RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL

Dados americanos demonstram ser a RCF responsável por complicar 5 a 8 % das gestações, estando apenas atrás da prematuridade como causa de mortalidade neonatal(1). É uma das complicações mais comuns e complexas em obstetrícia. Está associada a baixo índice de Apgar no quinto minuto, pH menor que 7 na gasometria de cordão, admissão em UTI neonatal e sepse, aumento de morte IU e risco de mortalidade neonatal, associado ou não a prematuridade(16,51). Também está associada a outros desfechos desfavoráveis a longo prazo, como déficit de atenção, anormalidades de desenvolvimento neuropsicomotor, paralisia cerebral, hipertensão, diabetes, doença vascular coronariana e acidente vascular cerebral(12,46,52,53).

O American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e o Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) acordam com o ponto de corte de peso estimado menor que o percentil 10, a partir do qual há incremento na morbimortalidade perinatal(1,54).

Na literatura mundial ainda não há consenso a respeito dos critérios diagnósticos, bem assim como do método de rastreamento mais eficaz para identificar esses fetos. Em metanálise recente houve igual *performance* da medida da circunferência abdominal e do peso fetal estimado abaixo do percentil 10, recomendando-se realizar a USG perto do termo. Vale ressaltar que para uma taxa de detecção de 70% houve um falso positivo de 10%(55).

Com o intuito de formalizar os critérios diagnósticos da RCF foi realizado um consenso utilizando a metodologia *Delphi*. Através de opiniões de especialistas e evidências atuais se propôs critérios diagnósticos além de uma classificação(2). No

entanto, um estudo que comparou o procedimento *Delphi* com o critério mais utilizado na literatura para o diagnóstico de RCF, crescimento fetal abaixo do percentil 10 na tabela de Hadlock 4 ($p < 10$), demonstrou que a metodologia deixa de diagnosticar alguns RNs PIGs, porém parece prever quais terão piores resultados adversos(56).

Portanto é imperativa a identificação pré-natal dos fetos restritos já que a mortalidade, nos Estados Unidos, entre os nascidos com peso abaixo do percentil 10, sem diagnóstico prévio, é de 21/1000 nascimentos comparado com 8/1000 nascimentos quando a detecção é anterior ao parto(57).

Entre os fatores de risco identificados, os associados à insuficiência placentária parecem ser os mais prevalentes. A avaliação da vascularização uteroplacentária mostra-se alterada em alguns casos de idade materna avançada, extremos do índice de massa corporal, uso de medicações, gestações decorrentes de métodos de reprodução assistida, nuliparidade, uso de drogas (álcool, cocaína e tabaco), estados de subnutrição materna e baixo nível socioeconômico(17,58)

O consenso de RCF utilizando o procedimento *Delphi*, além de definir critérios diagnósticos, propõe uma classificação como de início precoce e tardio a RCF, diferenciando aquela que se inicia antes das 32 semanas, mais associada a DHEG, e acima das 32 semanas, com mais forte associação à insuficiência placentária isolada(2,19).

Esse estudo, tornou como critérios diagnósticos da RCF, além do PFE abaixo do p 10, também outros fatores isolados, como circunferência abdominal abaixo do p 3, PFE abaixo do p 3 e ausência de fluxo diastólico em artéria umbilical, queda em 2 quartis no p da circunferência abdominal e PFE, índice de pulsatilidade (IP) em artérias umbilicais (AUMB) ou uterinas (AU) acima do p 95, IP da artéria cerebral e RCP abaixo do p 5(2). Em uma coorte retrospectiva, *Beauchamp et al* encontraram

uma correlação semelhante do PFE abaixo do p 10 e da circunferência fetal abaixo do p 10 na detecção da RCF(59).

Recentemente um estudo de coorte prospectivo (*POP study*), realizado na Universidade de Cambridge no Reino Unido, no qual todas as pacientes em acompanhamento de pré-natal foram submetidas a USG obstétrica aumentou de 20% para 57% a sensibilidade no diagnóstico de fetos com PFE abaixo do p 10. Além disso, os fetos com peso fetal abaixo do p 10 apresentaram maior risco de morbidade neonatal, com um risco relativo de 1.6 (95% IC 1.2–2.1, $p=0.001$) (60).

Naqueles casos em que além da RCF há também doença hipertensiva materna o aumento no risco neonatal é sensível, com maior morbidade associada ao baixo peso ao nascer, maior prematuridade e interrupção de urgência por condição fetal não tranquilizadora. Muitas vezes a deterioração clínica é progressiva e rápida, em idades gestacionais mais precoces(61). No entanto a maioria dos fetos com suspeita de RCF serão pequenos constitucionais e não tem necessidade de intervenção(18). Muitas vezes esse diagnóstico pode tornar-se desafiador, principalmente nos casos de RCF tardia (acima das 32 semanas de gestação).

A fim de diferenciar aqueles que apresentam alteração no crescimento decorrente de doença vascular e dos prováveis pequenos constitucionais sugere-se, portanto, considerar alguns fatores diagnósticos. Entre eles o PFE abaixo do p 3 (muito baixo peso), aumento no IP das AU e AUMB, redução no IP da artéria cerebral média (ACM) do feto e da relação cérebro-placentária (RCP - calculada dividindo-se o IP da ACM pelo IP da AUMB), sendo portanto a dopplervelocimetria obstétrica essencial no diagnóstico(62).

Para seguimento e vigilância da vitalidade fetal torna-se imprescindível então o uso da dopplervelocimetria, entrando nessa avaliação, se indicado, a medida dos

índices de impedância de outros vasos, como ducto venoso(6,63). Protocolos sugerem padrões vasculares que orientam somente a vigilância ou interrupção da gestação, sempre levando em conta a circulação fetal associada à idade gestacional.

Na condução e diagnóstico da RCF, o estudo TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe) surgiu como um guia para orientar a interrupção. Até então, a interrupção da RCF complicada com alterações no fluxo umbilical, como o fluxo reverso ou ausente na diástole desses vasos, era de difícil padronização. Somente havia indicação da interrupção com fluxo diastólico reverso no ducto venoso. Comprovou-se que, com essa conduta, a acidose era mais prejudicial que o nascimento um pouco antes, quando o ducto venoso ainda apresentava fluxo diastólico presente, apenas com aumento no IP(18).

Porém, no estudo de seguimento de 2 anos de coorte do TRUFFLE demonstrou-se melhores *scores* de desenvolvimento neuropsicomotor nos bebês nascidos com idades gestacionais mais avançadas, mesmo que com evidência maior de acidose ao nascer(21,64). Esses achados corroboram para a ideia de a idade gestacional influenciar mais na mortalidade apesar do ambiente hipóxico.

Há ainda o questionamento sobre a manutenção dessa gestação com condições vasculares desfavoráveis, que mantém a hipóxia intrauterina, e os riscos do nascimento pré-termo(17). Nesse sentido o estudo PORTO, multicêntrico, realizado na Irlanda, que incluiu 1116 fetos com RCF (definida como um peso fetal estimado abaixo do percentil 10) foi desenhado para correlacionar cada achado no exame ultrassonográfico (percentil do peso, da circunferência abdominal, fluxos de vasos fetais, volume do líquido amniótico) de maneira independente com desfechos perinatais. Houve forte associação entre o fluxo alterado das artérias umbilicais e o

peso fetal estimado abaixo do percentil 3 com piores desfechos ao nascer. Entre eles a admissão em UTI neonatal e morte perinatal(14).

Francis et al, em um estudo de base populacional na Austrália, retrospectivo, identificou o percentil de pesos de 613.538 recém-nascidos e correlacionou com desfechos perinatais. Houve maior risco de morte e complicações neonatais desfavoráveis entre os fetos do percentil 10 ao 50 do que entre os 50 a 90. Esses desfechos tornavam-se drasticamente maiores quando havia o crescimento menor que o percentil 10(9).

Quanto a idade gestacional ideal para interrupção da gestação complicada pela RCF, parece ser adequado o termo precoce (37 semanas), quando há fluxo adequado nas artérias umbilicais ou apenas um leve aumento na resistência vascular placentária, representada por aumento nos índices de pulsatilidade desses vasos. *Trudell, et al* analisou retrospectivamente cerca de 57000 gestações que foram submetidas a ultrassonografia de rotina no terceiro trimestre entre 1999 e 2009. Este estudo identificou um incremento no risco de natimortalidade no grupo de restritos com nascimento acima das 37 semanas. Comparando o nascimento às 38 semanas com às 37 semanas, o risco relativo para morte intra-útero foi de 2.3 (IC 95% 1.4-3.8)(65).

A importância da manutenção na vigilância dessa gestação complicada pela RCF reside no fato de que mesmo fetos no pré-termo tardio possuem morbidade aumentada em relação aos do termo precoce(66). Em um estudo de coorte de nascimentos espontâneos e eletivos antes de completadas as 36 semanas de gestação, evidenciou que a maioria das interrupções por indicação médica eram secundárias ao diagnóstico pré-natal de RCF(67).

Apesar dos amplos esforços, não há ainda métodos farmacológicos para reverter a RCF. Existem tentativas válidas para comprovar, principalmente na RCF associada a PE, a efetividade do uso de sildenafil, já que na maioria dos casos de associação de DHEG com RCF a deterioração clínica fetal é mais rápida e de início em idades gestacionais mais precoces. Porém, um estudo clínico randomizado multicêntrico com esse objetivo foi interrompido pois houve aumento na morbimortalidade neonatal no grupo intervenção(68).

No âmbito da prevenção de recorrência, em gestação subsequente, parece o ácido acetil-salicílico (AAS) e a heparina de baixo peso molecular terem um efeito pouco significativo nesses casos selecionados. Em um estudo clínico randomizado multicêntrico, *Groom et al* arrolaram cerca de 80 pacientes com fatores de risco associados a RCF em gestações anteriores em cada braço para o uso ou não de heparina de baixo peso molecular. Todas foram incluídas até as 16 semanas de gestação e as com indicação de AAS e carbonato de cálcio também foram incluídas (PE em gestação anterior e outros fatores de risco para PE na gestação atual). Na análise estatística não houve diferença significativa entre os grupos para os desfechos RCF e PE(69).

Um grande estudo clínico randomizado e multicêntrico (ASPREE), mostrou redução significativa, nas pacientes classificadas de alto risco para PE, na ocorrência de sua forma precoce quando iniciado AAS na dose de 150mg a noite. A classificação era feita por fatores biométricos, ultrassonográficos e biomarcadores séricos(70). Entre as variáveis analisadas a ocorrência de RCF também foi avaliada. Comprovou-se a redução de 40% na incidência de RCF antes das 37 semanas(71).

As ferramentas para seu rastreamento precoce ainda são discutíveis(71). Mesmo com protocolos que sugerem condutas não há ainda orientações claras sobre

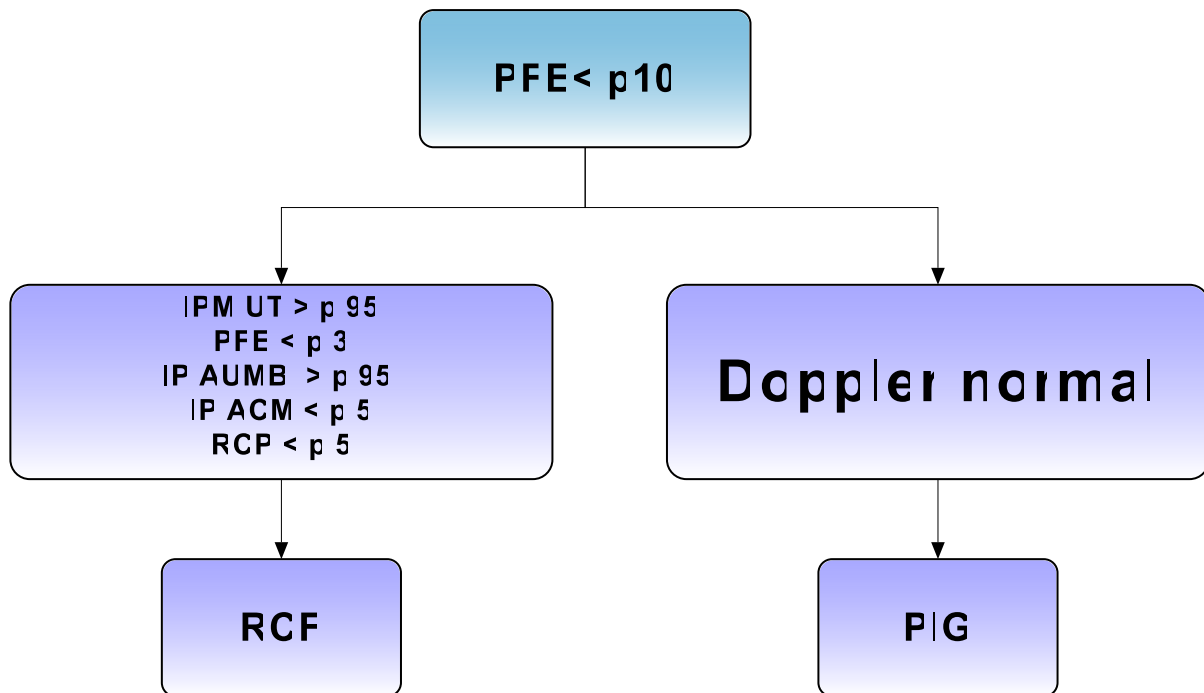
o papel do ultrassom no rastreamento da RCF(72). Já para o seguimento e diagnóstico sua utilização está bem estabelecida por certos protocolos, baseados em alguns estudos de casos, pequenos *trials* e opiniões de especialistas(73).

Para o seguimento da RCF há diversas propostas na literatura não muito estruturadas, não sendo claras quanto, por exemplo, a frequência de exames de dopplervelocimetria e a idade gestacional para interrupção(74). Nesse sentido, *Figueras et al* publicaram em 2017 um guia com recomendações sobre a classificação da RCF e seu manejo, conforme os achados de dopplervelocimetria(75).

Na figura 1 esquematiza-se a proposta de diagnóstico e diferenciação entre RCF e PIG. Na tabela 2 sumariza-se a proposta quanto a diferenciação em RCF precoce e tardia enquanto na tabela 3 é apresentada a proposta de seguimento e interrupção, são baseadas no artigo de *Figueras et al 2017*.

Figura 1

Proposta de diferenciação de fetos restritos e fetos pequenos para a idade gestacional (pequeno constitucional)



Adaptado de Figueras & Gratacós 2017

Tabela 2

Classificação da restrição de crescimento quanto a idade gestacional de início

<p>RCF de início precoce (< 32 semanas)</p> <p style="text-align: center;">DESAFIO: MANEJO</p> <p>Prevalência: aproximadamente 1%</p> <p>Insuficiência placentária severa: Doppler AUMB anormal, alta associação com PE</p> <p>Hipóxia severa: adaptação CV sistêmica (DV)</p> <p>Alta mortalidade e morbidade</p>	<p>RCF de início tardio (> 32 semanas)</p> <p style="text-align: center;">DESAFIO: DIAGNÓSTICO</p> <p>Prevalência: 3 a 5%</p> <p>Insuficiência placentária leve: Doppler AUMB normal, baixa associação com PE</p> <p>Hipóxia moderada: adaptação CV central (ACM)</p> <p>Baixa mortalidade, porém, comum associação com morte intra-útero</p>
---	--

Adaptado de *Figueras & Gratacós 2017*

Tabela 3

Classificação da RCF em estágios, proposta de seguimento e interrupção

Estágio	Fisiopatologia	Critérios	Monitorização	IG / via de parto
I	Insuficiência placentária moderada	PFE < p3 RCP < p5 AUMB IP > p95 ACM IP < p5 IPM > p95 *	Semanal	37 semanas Indução TP
II	Insuficiência placentária severa	AUMB fluxo diastólico ausente "diástole zero" DV IP normal *	2 x / semana CTGc	34 semanas Cesárea
III	Baixa suspeição de acidose	AUMB fluxo diastólico reverso / DV IP > p95 *	1-2 dias CTGc	30 semanas Cesárea
IV	Alta suspeição de acidose	DV fluxo diastólico reverso *	12 h CTGc	26 semanas** Cesárea

*confirmar achados repetindo exame em 12 horas

**conforme viabilidade local (UTI neonatal)

Adaptado de *Figueras & Gratacós 2017*

5. ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA COM DOPPLERVELOCIMETRIA E VITALIDADE FETAL

Apesar de não haver ainda consenso na literatura médica, alguns protocolos propõem, a fim de diferenciar aqueles que apresentam alteração no crescimento decorrente de doença vascular e dos prováveis pequenos constitucionais, considerar alguns fatores como auxiliares no diagnóstico. Entre eles estão o aumento no índice de pulsatilidade das artérias uterinas e umbilicais, sendo portanto a dopplervelocimetria essencial no diagnóstico(62).

Para seguimento e vigilância da vitalidade fetal também torna-se imprescindível o uso da dopplervelocimetria, entrando nesta avaliação a medida dos índices de impedância de outros vasos, como ducto venoso, artéria cerebral média e istmo aórtico(75,76).

No entanto, mesmo com protocolos que sugerem condutas, há ainda o questionamento sobre a manutenção dessa gestação com condições vasculares desfavoráveis - que mantêm a hipóxia intrauterina - e os riscos do nascimento pré-termo(6,62). Para isso se adicionam outros meios de avaliação do bem estar fetal, como a CTG/CTGc e o PBF, apesar de seus usos serem amplamente questionados, para melhor justificar a interrupção precoce(3).

Na última década, a acurácia no PFE parece ter aumentado, com recentes estudos demonstrando erros aleatórios abaixo de 10%. Uma recente revisão sistemática foi responsável por determinar esse achado, concluindo que isso se deve em muito a incorporação no cálculo de pelo menos três parâmetros biométricos fetais, como no utilizado pelo método de *Hadlock*, associado a menor erro sistemático(5).

O RCOG orienta a busca e identificação de fetos com RCF, através da estratificação de fatores de riscos maternos, achados em ultrassom de primeiro

trimestre, marcadores séricos (PAPP-A) e dopplervelocimetria de segundo trimestre. Para seu diagnóstico leva em consideração o peso fetal estimado ou a circunferência abdominal abaixo do percentil 10. Porém, pouco claro é no que se refere ao rastreamento universal e tampouco em relação a idade gestacional ideal para realizar a USG(54).

Desta forma também o ACOG se posiciona(1). Porém, em um estudo de coorte retrospectiva, *Blue et al* comparou esses dois *guidelines* na detecção da RCF. Foram classificados 235 recém-nascidos (RNs) pequenos para a idade gestacional (PIGs) de acordo com os critérios de ambos. Houve um pequeno incremento no diagnóstico de RCF quando os critérios do RCOG foram utilizados. Isso se deve ao fato que o ACOG somente considera a presença de RCF como o peso fetal estimado, sem referir-se a circunferência abdominal(74).

A ultrassonografia no terceiro trimestre pode ser responsável não só pela verificação da vitalidade fetal como, muitas vezes, pelo diagnóstico de malformações fetais que somente são evidentes neste período. Algumas delas podem estar presentes no sistema nervoso central, sistema urinário e trato gastrointestinal(77). Há dados que demonstram que em cerca de 40% dos casos de recém nascidos de baixo peso e 30% dos casos de malformações identificadas ao nascimento houve falha no diagnóstico pré-natal, pois não foi preconizada a ultrassonografia no terceiro trimestre(78).

Entretanto permanece controverso na literatura se a realização do exame rotineiro é factível. Ou seja, se sua utilização altera desfechos neonatais e a longo prazo desfavoráveis. Existem diversas razões, como já citadas, para considerar seu uso rotineiro, pois, além de detectar outras condições que podem colocar a gestante e o feto em risco, as quais não são devidamente identificadas pelo exame clínico,

podem auxiliar no seguimento e manejo adequado, reduzindo assim os desfechos adversos(79).

Em um clássico estudo de base populacional, *Gardosi et al* correlacionaram, de maneira independente, a mortalidade neonatal com o diagnóstico ou não de RCF. Houve aumento significativo da mortalidade no grupo sem diagnóstico durante a gestação, sendo a diferença de idade gestacional entre eles de apenas 10 dias (270 *versus* 280)(10). Corroborando com esses dados, *Richardus et al*, em um estudo de coorte, identificaram em cerca de 10% dos casos de morte neonatal a RCF não diagnosticada como um fator associado, sugerindo que a morte poderia ter sido evitada caso houvesse diagnóstico gestacional(26).

Há outras possíveis maneiras, não muito sensíveis, de rastrear e prever aquelas gestações nas quais o risco de RCF pode ser maior, aumentando assim a vigilância, com consultas frequentes e ultrassonografias para acompanhar o crescimento fetal. Porém, devido ao seu custo elevado, infelizmente não há disponibilidade em nosso meio, já que se utilizam, além da ultrassonografia e características maternas, marcadores séricos(80). Alguns estudos têm mostrado que a associação do fator de crescimento placentário não adiciona sensibilidade à utilização da medida do IP médio das artérias uterinas(81).

A medida da altura uterina (da sínfise púbica ao fundo uterino) não deve ser utilizada no intuito de rastrear a RCF, por apresentar baixa sensibilidade (cerca de 17%), conforme metanálise da biblioteca Cochrane(82), ainda mais levando-se em conta o aumento da obesidade em mulheres em idade reprodutiva, sua acurácia é diminuída(79,82). Permanece como a única ferramenta do exame físico para a avaliação do crescimento fetal. Uma metanálise recente demonstrou uma taxa de

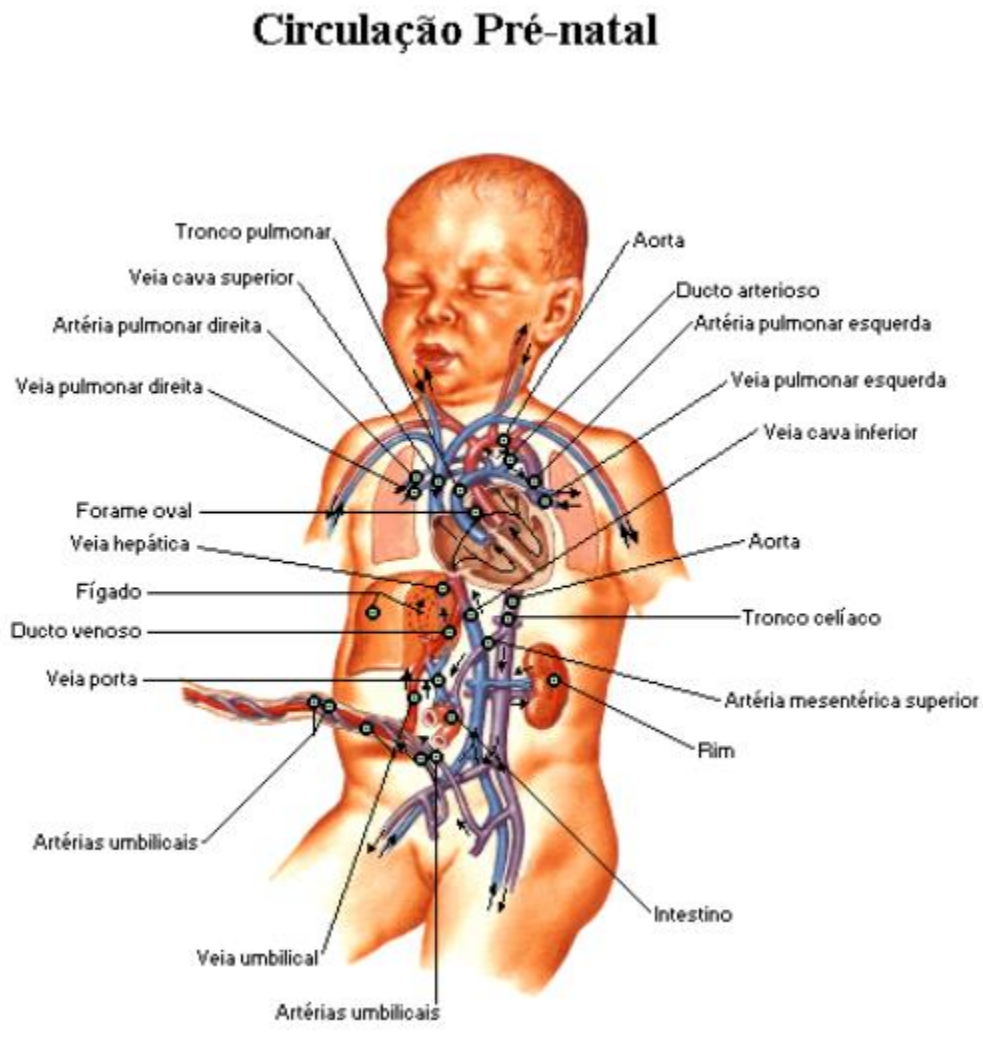
detecção de 60% de RCF para um falso positivo de 15%, mostrando ser esse dado do exame físico impróprio para avaliar o crescimento fetal(83).

Fetos PIG não identificados antes do nascimento tem quatro vezes mais risco de desfechos desfavoráveis, como a morte intra-útero(65). Na maioria dos países a realização do ultrassom para definição do crescimento fetal ocorre após a medida da altura uterina abaixo do percentil 10, associada a algum fator de risco materno para a RCF. No entanto cerca de 50% dos PIG ocorrem nas gestações consideradas de baixo risco(84).

Em um estudo retrospectivo houve a correlação entre a RCP alterada e natimortalidade, sugerindo tal medida como um preditor da morte intraútero. A combinação do peso fetal estimado, RCP e dopplervelocimetria das artérias uterinas no terceiro trimestre parece poder identificar a maioria dos fetos com risco de morte prévia ao nascimento(85).

Figura 2

Esquema da circulação fetal



Adaptado do Atlas de Anatomia Humana - Netter, Frank H. Atlas de anatomia humana. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

6. JUSTIFICATIVA

A restrição de crescimento fetal (RCF) é de longe a condição obstétrica com maior variação na prática clínica, tendo em vista as diferentes condutas de monitoramento e decisão da idade gestacional para interrupção da gestação. Isso é resultado da combinação da falta de evidências de suporte, a complexidade das variáveis e índices para seguimento da deterioração do bem estar fetal e os diversos riscos associados(57). Soma-se a isso a particularidade da experiência do local de atendimento e suas rotinas.

Devido ao aumento sensível na prevalência da RCF e das doenças hipertensivas na população em geral vê-se necessário construir estratégias eficazes para um melhor diagnóstico e seguimento dessas gestações, já que em muitos casos essas patologias estão associadas (57,86). Dados americanos acusam a RCF como segunda causa de mortalidade neonatal, sendo responsável por complicar 5 a 8% das gestações, estando atrás apenas da prematuridade(86).

Necessita-se, portanto, avaliar os desfechos perinatais destes recém-nascidos do HCPA com diagnóstico de RCF a fim de correlacionar com os dados da literatura e assim definir um protocolo baseado em nossas particularidades locais.

7. HIPÓTESES

7.1 HIPÓTESE NULA

A principal hipótese é que fetos com diagnóstico de restrição de crescimento tem maior probabilidade de internação em UTI neonatal, por morbidade aumentada pela patologia de base.

8. OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo geral deste trabalho é identificar os recém-nascidos PIG com diagnóstico prévio ao nascimento de restrição de crescimento fetal no ambulatório e Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com maior risco de admissão em unidade tratamento intensivo neonatal.

8.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Os objetivos específicos são identificar os demais fatores associados com a internação em UTI, como idade gestacional ao nascimento, disfunção respiratória, complicações clínicas neonatais como enterocolite necrosante, hemorragia intracraniana e leucomalácia, a via de parto, alterações na dopplervelocimetria obstétrica, gasometria de cordão, alterações na cardiotocografia anteparto, índice de Apgar no 1'e 5', entre outros fatores maternos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;133(76):168–86.
2. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9.
3. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
4. Hadlock P. In Utero Analysis A Sonographic. *Radiology.* 1991;181:129–33.
5. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. *Ultrasound.* 2018;26(1):32–41.
6. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):279–85.
7. Veerbeek JHW, Nikkels PGJ, Torrance HL, Gravesteyn J, Post Uiterweer ED, Derks JB, et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension. *Placenta.* 2014;35(9):696–701.
8. Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, Diedrich D, Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2014;42(5):617–27.
9. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2014;54(4):354–9.
10. Gardosi J et al. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study professor of maternal and perinatal health. *Br Med J.* 2013;346(108):1–

- 14.
11. Sasi A, Abraham V, Davies-Tuck M, Polglase GR, Jenkin G, Miller SL, et al. Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104(12):e552–6.
 12. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S869–79.
 13. Candel Pau J, Castillo Salinas F, Perapoch López J, Carrascosa Lezcano A, Sánchez García O, Llurba Olivé E. Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment severity. *An Pediatría (English Ed)*. 2016;85(4):170–80.
 14. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(4):290.e1-290.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>
 15. Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, Mu SC. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2015;56(2):101–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.07.007>
 16. O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, et al. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):420.e1-420.e5.
 17. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines

- for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(2):S855–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>
18. Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Ferrazzi E, Fratelli N, Frusca T, et al. The TRUFFLE study; fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;(1.2134567896101112e+25). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27854382>
 19. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99–105.
 20. Poljak B, Agarwal U, Jackson R, Alfirevic Z, Sharp A. Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(4):493–9.
 21. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al. Comparative analysis of the 2-year outcomes in the GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;
 22. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, et al. Fetal Growth and Risk of Stillbirth: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS Med*. 2014;11(4).
 23. Gibbins KJ, Silver RM, Pinar H, Reddy UM, Parker CB, Thorsten V, et al. Stillbirth, hypertensive disorders of pregnancy, and placental pathology. *Placenta*. 2016;43:61–8.
 24. Crotty M, Whitehead CH, Wundke R, Giles LC, Ben-Tovim D, Phillips PA.

- Transitional care facility for elderly people in hospital awaiting a long term care bed: Randomised controlled trial. *Br Med J.* 2005;331(7525):1110–3.
25. Madden J V., Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(5):525.e1-525.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.008>
 26. Richardus JH, Graafmans WC, Bergsjø P, Lloyd DJ, Bakketeig LS, Bannon EM, et al. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: Methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Neonatal Med.* 2003;14(4):267–76.
 27. Marzouk A, Filipovic-Pierucci A, Baud O, Tsatsaris V, Ego A, Charles MA, et al. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: A national study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):1–8.
 28. Moura MDR de, Margotto PR, Rugolo LMS de S. Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações nos resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2013;35(2):71–7.
 29. Gephart SM, Hanson CK. Preventing necrotizing enterocolitis with standardized feeding protocols: Not only possible, but imperative. *Adv Neonatal Care.* 2013;13(1):48–54.
 30. Bozzetti V, Tagliabue PE. Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications. *Pediatr Med Chir.* 2017;39(2):160.
 31. Ahamed MF, Dar P, Vega M, Kim M, Gao Q, Havranek T. Early feeding tolerance in small for gestational age infants with normal versus abnormal antenatal Doppler characteristics. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(1):43–8.

32. Kempley S, Gupta N, Linsell L, Dorling J, McCormick K, Mannix P, et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: Analysis from a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):6–12.
33. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: A randomized trial. *Pediatrics.* 2012;129(5).
34. Zecca E, Costa S, Barone G, Giordano L, Zecca C, Maggio L. Proactive enteral nutrition in moderately preterm small for gestational age infants: A randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2014;165(6):1135-1139.e1.
35. Sharma D, Shastri S, Sharma P. *Cmped-10-2016-067.* 2016;67–83.
36. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90(SUPPL.1):44–6.
37. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, Baglioni M, Di Renzo GC. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30–40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2277–87.
38. Bagby SP. Maternal Nutrition, Low Nephron Number, and Hypertension in Later Life: Pathways of Nutritional Programming. *J Nutr.* 2007;137(4):1066–72.
39. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics.* 2017;139(1).
40. Pariente G, Peles C, Perri ZH, Baumfeld Y, Mastrolia SA, Koifman A, et al. Meconium-stained amniotic fluid-risk factors and immediate perinatal outcomes among SGA infants. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(9):1064–7.
41. Stewart B, Karahalios A, Pszczola R, Said J. Moderate to late preterm

- intrauterine growth restriction: A retrospective, observational study of the indications for delivery and outcomes in an Australian perinatal centre. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2018;58(3):306–14.
42. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):219–24.
 43. Sousa DS, Sousa Júnior AS, Santos ADR, Melo EV, Lima SO, Almeida-Santos MA, et al. Morbidade em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2017;17(1):139–47.
 44. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):368–74.
 45. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;
 46. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(3):222–5.
 47. Hyman SJ, Holzman I. Perinatal Endocrinology : Common Endocrine Disorders in the Sick and Premature Newborn. *Pediatr Clin NA [Internet].* 2011;58(5):1083–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2011.07.003>
 48. Mukhopadhyay D, Weaver L, Tobin R, Henderson S, Beeram M, Newell-Rogers MK, et al. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns. *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):727–32.
 49. Grataco E. Infants Born Small At Term and Association. 2015;(928):1–11.

50. Llurba E, Baschat AA, Turan OM, Harding J, McCowan LM. Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):383–9.
51. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400–8.
52. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):460–4.
53. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016;594(4):807–23.
54. Gynaecologists RC of O and. the Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. *R Coll Obstet Gynaecol - Guidel No 31* [Internet]. 2013;(31):1–16. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
55. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;220(5):449-459.e19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.043>
56. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Običan SG, Rodriguez A, Stout M, et al. Validation of the Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;

57. Chauhan SP, Rouse DJ, Ananth C V., Magann EF, Chang E, Dahlke JD, et al. Screening for intrauterine growth restriction in uncomplicated pregnancies: Time for action. *Am J Perinatol*. 2013;30(1):33–40.
58. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;23(2):119–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.004>
59. Rad S, Beauchamp S, Morales C, Mirocha J, Esakoff TF. Defining fetal growth restriction: abdominal circumference as an alternative criterion. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(23):3089–94. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1364723>
60. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: A prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10008):2089–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00131-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00131-2)
61. Kovo M, Schreiber L, Elyashiv O, Ben-Haroush A, Abraham G, Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *Reprod Sci*. 2015;22(3):316–21.
62. Deter RL, Lee W, Kingdom JCP, Romero R. Fetal growth pathology score: a novel ultrasound parameter for individualized assessment of third trimester growth abnormalities. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(7):866–76.
63. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):160–7.
64. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin

- B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):769–77.
65. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):376.e1-376.e7.
66. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):35–41.
67. Carreno CA, Costantine MM, Holland MG, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Approximately one-third of medically indicated late preterm births are complicated by fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):263.e1-263.e4.
68. Pels A, Kenny LC, Alfirevic Z, Baker PN, von Dadelszen P, Gluud C, et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): An international consortium of randomised placebo-controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):1–8.
69. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S829–40.
70. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22.
71. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers:

- results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–50.
72. Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):81–8.
 73. Romero R, Kingdom J, Deter R, Lee W, Vintzileos A. Fetal Growth: Evaluation and Management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S608.
 74. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Mozurkewich EL, Chao CR. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2018;0(0):1.
 75. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;38:48–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006>
 76. Sanapo L, Turan OM, Turan S, Ton J, Atlas M, Baschat AA. Correlation analysis of ductus venosus velocity indices and fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):515–9.
 77. Manegold G, Tercanli S, Struben H, Huang D, Kang A. Is a routine ultrasound in the third trimester justified? Additional fetal anomalies diagnosed after two previous unremarkable ultrasound examinations. *Ultraschall der Medizin.* 2011;32(4):381–6.
 78. Ernst SA, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: A case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):1–8.
 79. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009;23(6):809–

18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.09.004>
80. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: Are they ready for clinical use? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(3):282–3.
81. Gomez-Roig MD, Mazarico E, Sabria J, Parra J, Oton L, Vela A. Use of Placental Growth Factor and Uterine Artery Doppler Pulsatility Index in Pregnancies Involving Intrauterine Fetal Growth Restriction or Preeclampsia to Predict Perinatal Outcomes. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;80(2):99–105.
82. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9).
83. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: A meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(12):999–1005.
84. Skråstad RB, Eik-Nes SH, Sviggum O, Johansen OJ, Salvesen KÅ, Romundstad PR, et al. A randomized controlled trial of third-trimester routine ultrasound in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(12):1353–60.
85. Elsaddig M, Khan N, Khalil AA. The association between fetal Doppler and. 2015;(July):1–7.
86. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183–91.

10. ARTIGO EM INGLÊS

Factors associated to neonatal intensive care unit (NICU) admission in fetal growth restricted (FGR) newborns in a tertiary hospital in the south of Brazil –a prospective cohort study

Introduction

Fetal growth restriction (FGR) is a common condition affecting up to 10% of all pregnancies and could be defined as an estimated fetal weight less than 10th centile for gestational age(1). However, this definition fails to differentiate babies with higher growth potential who are in some form of intrauterine distress and may be at risk of adverse outcomes and babies whose growth potential was small from the beginning. The real challenge is to identify those babies that may be at increased risk of perinatal adverse outcome.

Placental insufficiency is responsible for majority of complications, leading to inadequate oxygenation and its consequences. FGR fetuses are on increased risk of stillbirth and to spend a significantly longer time in NICU compared to gestation age-matched infants(2). Perinatal asphyxia is one of the major complications, and decreased intestinal perfusion in utero as a result of “brain sparing” (preferential perfusion to vital organs as heart, brain and adrenals) is responsible for other complications as necrotizing enterocolitis, feed intolerance and jaundice(3). Neonates affected by FGR are at increased risk of hypoglycemia, sepsis, thrombocytopenia and ventricular hemorrhage(4,5). Chronic hypoxia also interrupts normal pulmonary

development and raises the incidence of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension of the newborn(2,6). Suboptimal brain development and long-term neurological dysfunctions (cerebral palsy, motor ability, cognition, learning and behavior) can be linked to FGR and the severity and age of onset of FGR, together with gestational age at birth(7–9).

Most instances of true growth restriction correspond with cases of placental insufficiency and Doppler ultrasound assessment may help to evaluate the severity of placental insufficiency and to monitor fetal wellbeing and identify fetuses in risk of major complications(10–12). The utility of Doppler velocimetry evaluation, especially of the umbilical artery is well established. Uterine artery and middle cerebral artery could be used to classified FGR in stages. In early and severe cases (before 32 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow) ductus venosus plays a role in monitor fetal acidosis(13–15). Because growth-restricted fetuses have a high incidence of structural and genetic abnormalities, an ultrasonographic examination of fetal anatomy also is recommended if it has not been already done(1). Sometimes maternal hypertension, preeclampsia, antiphospholipid syndrome, cardiac disease, *diabetes mellitus* and tabaco can also contribute to abnormal placentation(16–20).

Management of pregnancies complicated by FGR is a balance between antenatal compromise, with worsening chronic hypoxia that contributes to suboptimal organ development, and the risks associated with preterm delivery and postnatal intensive care, which may also contribute to morbidities(21–23). Nowadays no specific treatment is available, only prenatal close monitoring with fetal wellbeing tests. The aim of this study is to identify which FGR fetuses are on increased risk of adverse perinatal outcomes, as admission to NICU, lower Apgar´s score, respiratory distress

and others. We performed a prospective cohort study of SGA newborns in a tertiary hospital center with previous birth Doppler assessment.

Material and methods

This was a prospective cohort study of newborns at a single tertiary hospital over a 3-year period (June 1, 2016, to May 31, 2019), approved by both university (Federal University of Rio Grande do Sul) and hospital institutional (Clinic Hospital of Porto Alegre) review boards. For sample size calculations, WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) version 11.63 program was used based on the prevalence of SGA infants described by *Tenório et al.* Considering the 95% confidence interval, the significance level of 5%, the assumed proportion of approximately 5% and 10% of possible losses, 82 participants will be required.

A computerized perinatal database was used to identify newborns who were classified as SGA (under the 10 percentile) and had previous birth Doppler assessment, between 25 weeks 0 days and 41 weeks 0 days at Clinic Hospital of Porto Alegre – Porto Alegre – Brazil. Multiple gestations, polyhydramnios, chorioamnionitis, congenital infection, fetal structural or chromosomal abnormalities were excluded as explained in Figure 1.

Study personnel reviewed all maternal and neonatal hospital charts of all eligible newborns and their mothers to obtain pertinent clinical and outcome data. Prespecified definitions were used to categorize indications for delivery and admission to neonatal intensive care unit (NICU).

Delivery indications were classified as more than 37 weeks of gestation, non-reassuring fetal testing (such as biophysical profile – BPP or conventional cardiotocography – CTG), fetal Doppler with umbilical artery, cerebral middle artery or

ductus venosus severe alterations, placenta abruption, medically indicated, or others (as cholestasis, preterm labor or premature rupture of membranes). Medically indicated delivery included mother's clinical indications (preeclampsia, eclampsia, maternal hypertension, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count - HELLP syndrome, cardiac disease and others).

Non-reassuring fetal test performance was suboptimal when biophysical parameters were abnormal - absence of one or more of dynamic fetal variables (tone, movement, fetal breathing or amniotic fluid volume) – determined according to the *Manning* criteria or pathological cardiotocography (bradycardia less than 100bpm, reduced variability, repetitive late or prolonged decelerations).

Admission to NICU was assorted as respiratory distress, hypoglycemia, prematurity, very low birth weight at birth and non-specific (hyperbilirubinemia or others). Gestational age at delivery, use of corticosteroids previous birth, use of magnesium sulfate, Apgar's score, umbilical cord blood gas analysis, and others mother's medical conditions were also quantified. Other medical complications as mechanical ventilation (MV) or continuous positive airway pressure (CPAP), surfactant use, diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy, intraventricular hemorrhage, leukomalacia, enterocolitis and sepsis also been described. Neonatal death was considered as death after birth.

Data from pulsed-wave Doppler measurements of the uterine artery (UA) umbilical artery (UmA), middle cerebral artery (MCA), and ductus venosus (DV) were described using the pulsatility index (PI) to quantify Doppler waveforms. Cerebral placental ratio (CPR) was calculated dividing MCA PI by UmA PI. Absolute PI and CPR values were classified into normal (all of them); above 95th percentile (UA, UmA,

DV); less 5th percentile (CPR and MCA), absent end-diastolic and reversed end-diastolic flow (UmA), absent and reversed A wave flow (DV).

SPSS statistical software (PASW Stats version 18.0; SPSS Inc, Chicago, IL) was used for data analysis. Normally-distributed data according to the Shapiro-Wilk test were expressed as mean \pm standard error of mean (\pm SEM) or by median and interquartile range (centile 25th–75th). Categorical variables were described as absolute (n) and relative (%) frequencies. Spearman's correlations were carried out among variables of interest. A probability value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

We identified 178 newborns classified as small-for-gestational-age with fetal Doppler assessment at 22 – 41 weeks that were eligible for inclusion in the study criteria (Figure 1). Maternal and newborn characteristics are shown in Table 1. Hypertensive disorders were present in more than a half of the cases (62.4%). Cesarean section was performed in 121 pregnancies (68%). The overall NICU admission rate in the cohort was 56.7%. The most common indications for admission to the neonatal unit were respiratory complications and prematurity (45.5%). There were 14 (7.9%) neonatal death.

In Table 2 are shown others mother's medical conditions associated or not with FGR. Table 3 describe indication for termination of pregnancy and neonatal complications. Medical intervention was necessary in more than 80% of cases for interruption of pregnancy. More than a half of newborns had some type of respiratory support.

We also investigated the association between neonatal diagnosis, Doppler parameters and the admission to the neonatal unit. Respiratory distress and prematurity had a significant correlation with NICU admission. Doppler alterations with significant correlation ($p \leq 0.0001$) to NICU admission were uterine and umbilical artery PI above 95th percentile, altered ductus venosus (PI above 95th percentile, absent or reversed A wave) and CPR ratio less than 5th percentile.

Discussion

We performed this study based on the principle that some of the FGR fetuses had for any reason increased risk of NICU admission. Some of our findings were similar to those of earlier publications and demonstrates the potential correlation of some variables to NICU admission(24).

As demonstrated in the study of *Kovo et al* approximately 62% of mothers had hypertensive disorders, seeing due to the inadequate trophoblastic invasion of spiral arteries in some of the preeclamptic women, that may have abnormal uterine artery Doppler reflecting placental insufficiency leading to FGR. The majority were overweight or obese, with BMI above 25 kg/m²(25), a crescent public health problem in our country responsible also for the increasing of diabetes, as well as chronic hypertension.

Cord blood gas analysis audit fetal management during labor regardless of the risk for the baby. Umbilical cord artery pH would be altered in cases of severe hypoxia, common in cases of severe FGR or labor compromise. In our cohort, variation in pH UmA reflects not only pathology but clinical management, correlated with low incidence of neonatal hypoxic events similar to other observational study(26). This

finding is of considerable importance as it probably reflects local characteristics of perinatal care.

It is important to note that NICU admission correlates to gestational age under 37 weeks as well as respiratory distress, more frequent in our study, responsible for more than 80% admissions (81 newborns). This could be explained by the fact that the majority of our cases were in preeclamptic or hypertensive woman, who requires closer monitoring and frequent preterm birth(27).

We demonstrate a positive CPR correlation with NICU admission ($r_s -0.317$, $p \leq 0.0001$). The predictive role of CPR has been investigated by Khalil et al., who demonstrated that the combination of uterine artery Doppler, estimated fetal weight and CPR was highly predictive of stillbirth and perinatal loss(28). Other authors have shown a poor performance of low CPR in screening for adverse perinatal outcomes such as stillbirth, cesarean section for fetal distress, arterial cord pH < 7.0, Apgar score at 5 min < 7 and admission to neonatal intensive care unit(29). Indeed, Bakalis et al. showed that CPR for the prediction of adverse perinatal outcome was particularly poor between 30 and 34 weeks of gestation(30).

PI UA above the 95th percentile was associated with NICU admission (Table 4) as it was described by *Martinez-Portilla et al* in a recent metanalysis about UA and the prediction of adverses outcomes in third trimester of pregnancy. The study shows that late SGA babies with abnormal uterine Doppler have a 2 to 3-fold increased risk of adverse outcome, including admission to the neonatal unit(31).

The present study has several limitations; it is a retrospective study, defining FGR according to neonatal birth weight (below the 10th percentile) without the use of additional tools, such as Doppler flow velocity, that was use to access fetal wellbeing and not for classify in FGR types. We are aware that the definition of FGR is

problematic when based on <10th percentile, and FGR group probably included normal and healthy SGA fetuses. A birthweight below the 10th percentile was associated with adverse short-term outcomes.

Despite substantial advances in neonatal care, many unresolved issues remain regarding key decisions for the optimal management of pregnancies complicated by SGA fetuses, especially when preterm delivery is contemplated. The widespread application of fetal Doppler studies in the assessment of preterm SGA fetuses has resulted in improved clinical outcomes, largely from improved prenatal diagnosis and in utero transfer of such pregnancies to tertiary care facilities.

Acknowledgments

We are thankful to all staff from the fetal medicine division of Clinic Hospital of Porto Alegre, for their cooperation to this study.

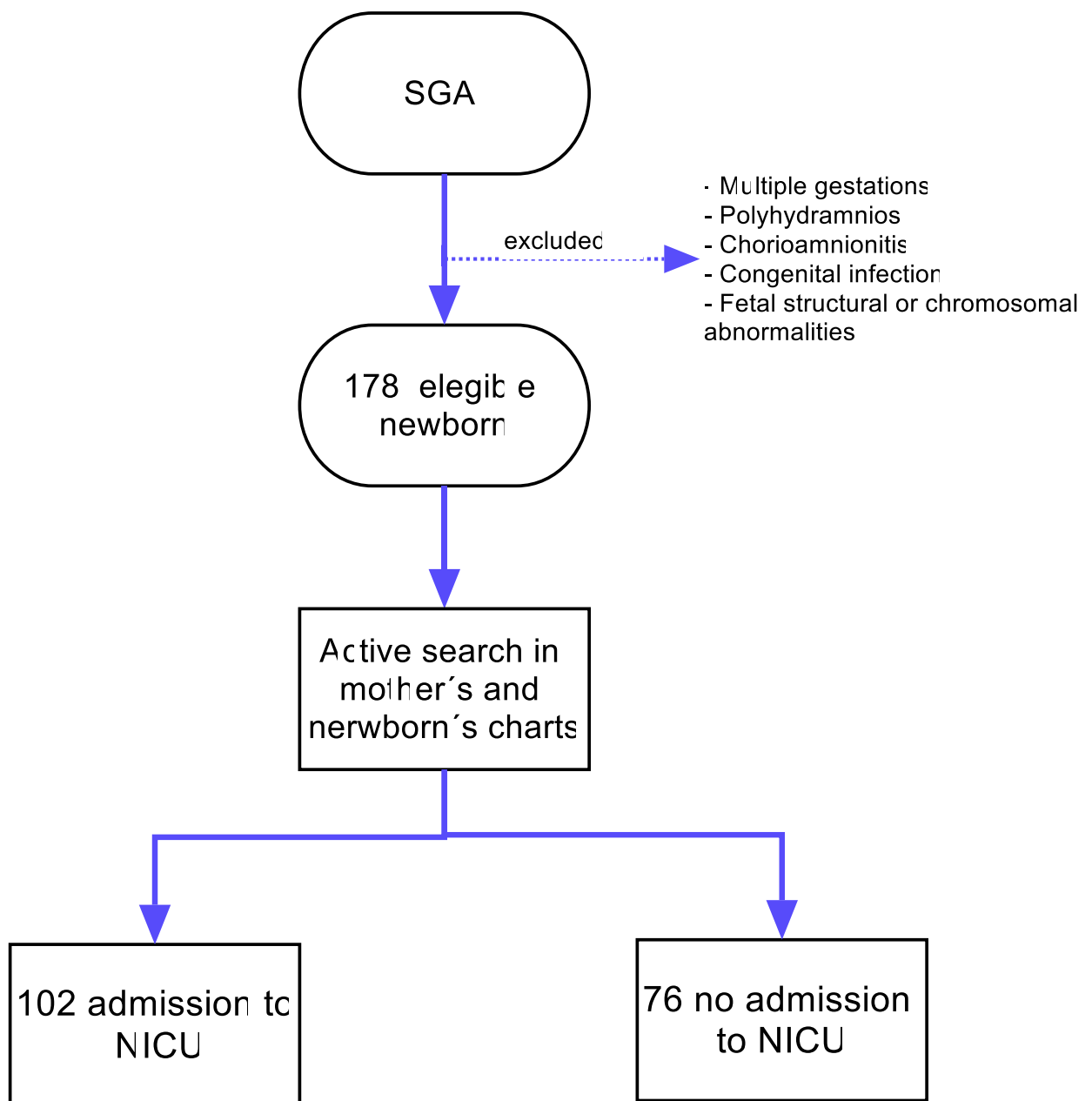


Figure 1. Study recruitment and flow

Table 1. Sample characteristics.

Variable	Total (N=178)
Age (in years) – md[P25 – P75]	28.00[22.00 – 34.00]
(minimum – maximum)	(15.00 – 48.00)
Gestational age in FGR diagnosis (in weeks) – md[P25 – P75]	32.86[29.71 – 35.14]
(minimum – maximum)	(22.29 – 40.86)
Parity – md[P25 – P75]	2.00[1.00 – 3.00]
(minimum – maximum)	(1.00 – 7.00)
Body mass index (in kg/m ²) – md[P25 – P75]	29.50[26.00 – 34.00]
(minimum – maximum)	(18.00 – 54.00)
Preeclampsia – n(n%)	
No	97(54.5)
Yes	81(45.5)
Superimposed preeclampsia – n(n%)	
No	27(15.2)
Yes	30(16.9)
NA	121(68.0)
Gestational diabetes – n(n%)	
No	160(89.9)
Yes	18(10.1)
Smoking habit – n(n%)	
No	140(78.7)

	Yes	38(21.3)
Birth delivery – n(n%)		
	Vaginal	57(32.0)
	Cesarean section	121(68.0)
Newborn weight (in grams) – md[P25 – P75]		1985.00[1330.00 – 2345.00]
	(minimum – maximum)	(380.00 – 2835.00)
1 st minute APGAR score – md[P25 – P75]		8.00[7.00 – 8.00]
	(minimum – maximum)	(1.00 – 9.00)
5 th minute APGAR score – md[P25 – P75]		9.00[8.00 – 9.00]
	(minimum – maximum)	(1.00 – 10.00)
Umbilical cord arterial pH – md[P25 – P75]		7.27[7.22 – 7.31]
	(minimum – maximum)	(6.86 – 7.60)
	NOI – n(n%)	9(5.1)
Umbilical cord arterial base – md[P25 – P75]		-4.70[-6.90 – -2.30]
	(minimum – maximum)	(-21.00 – 1.80)
	NOI – n(n%)	9(5.1)
Newborn sex – n(n%)		
	Male	80(44.9)
	Female	98(55.1)
		36.00[32.57 – 37.29]
Gestational age at delivery (in weeks) – md[P25 – P75]		(25.29 – 41.00)

(minimum – maximum)

NICU admission – n(n%)

No	77(43.3)
Yes	101(56.7)

NICU admission indication – n(n%)

Prematurity	61 (34.3)
Respiratory distress	20 (11.2)
Very low birth	5 (2.8)
Hypoglycemia	3 (1.7)
Others	12 (6.7)
NA	77(43.3)

Neonatal death

14 (7.9)

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. md – median. P25–P75 – interquartile range (percentiles 25th–75th). NOI – not obtained information. NA – not applicable. NICU – neonatal intensive care unit.

Table 2. Associated maternal morbidities.

Variable – n(n%)	Total (N=178)
Urinary infection	18(10.1)
Hypothyroidism	18(10.1)
Asthma	10(5.6)
HIV/AIDS	8(4.5)
Depression	7(3.9)
Alcohol use	6(3.4)
Marijuana use	5(2.8)
Anemia	5(2.8)
Prior bariatric surgery	4(2.2)
Cocaine use	4(2.2)
Pneumonia	3(1.7)
Kidney transplant	2(1.1)
Bipolar mood disorder	2(1.1)
Sickle cell anemia	2(1.1)
Alcohol	2(1.1)
Gastric cancer	1(0.6)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	1(0.6)
Hepatitis C virus	1(0.6)
Cardiac insufficiency	1(0.6)
Chondrodysplasia	1(0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	3(1.7)
Lupus nephritis	1(0.6)
Myelodysplasia	1(0.6)

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. HIV – human immunodeficiency virus. AIDS – acquired immune deficiency syndrome.

Table 3. Obstetric and neonatal outcomes.

Variable – n(n%)	Total (N=178)
Interruption indication	
Gestational age ≥37 weeks	56(31.5)
Alteration in umbilical artery (PI > p95/ AEDF/ REDF)	8(4.5)
Alteration in ductus venosus (PI > p95/ absent or reversed “A” wave)	11(6.2)
Alteration in middle cerebral artery (PI < p5)	10(5.6)
Alteration in fetal wellbeing (CTG or BPP)	28(15.7)
Placenta abruption	7(3.9)
Maternal indication**	36(20.2)
Others	9(5.1)
NA or NOI***	13(7.3)
Neonatal complications	
Mechanical ventilation	28(15.7)
CPAP	53(29.8)
Surfactant	25(14.0)
NA or NOI	76(42.7)
Neonatal diagnosis	
Hypoxic-ischemic encephalopathy	7(3.9)
Intracranial hemorrhage	13(7.3)
Leukomalacia	2(1.1)
Necrotizing enterocolitis	8(4.5)
Sepsis	35(19.7)
Jaundice	3(1.7)
Anemia requiring transfusion	1(0.6)
NA or NOI	76(42.7)

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. NOI – not obtained information. NA – not applicable. CTG – cardiotocography. BPP – biophysical profile. CPAP - continuous positive airway pressure. *Maternal indication: maternal pathology related or not to pregnancy, which will resolve or improve if pregnancy terminates. **Cases of spontaneous labor and others for which perinatal information could not be obtained.

Table 4. Spearman correlation

Variable	Newborn NICU admission (N=178)	
	rs	p-value
Altered ductus venosus	0.316	≤0.0001
Respiratory distress	0.307	≤0.0001
Hypoglycemia	0.113	0.133
Prematurity (GA < 37 ws)	0.480	≤0.0001
Very low birth weight	0.147	0.051
PI UA > p 95	0.439	≤0.0001
PI UmA > p 95	0.378	≤0.0001
PI MCA < p 5	0-0.040	0.595
CPR < p 5	-0.317	≤0.0001

*Spearman correlation. Significance at the 5% level for all analysis. N – absolute frequency. p value – significance level. rS – Spearman correlation coefficient. GA – gestacional age. PI – pulsatility index. p – percentile. UA – uterine artery. UmA – umbilical artery. MCA – middle cerebral artery. CPR – cerebral placental ratio.

References

1. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;133(76):168–86.
2. Sasi A, Abraham V, Davies-Tuck M, Polglase GR, Jenkin G, Miller SL, et al. Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2015;104(12):e552–6.
3. Bozzetti V, Tagliabue PE. Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications. *Pediatr Med Chir.* 2017;39(2):160.
4. Sharma D, Shastri S, Sharma P. *Cmped-10-2016-067.* 2016;67–83.
5. Longo S, Borghesi A, Tziella C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90(SUPPL.1):44–6.
6. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2013;33(7):553–7.
7. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016;594(4):807–23.
8. Grataco E. Infants Born Small At Term and Association. 2015;(928):1–11.
9. Llurba E, Baschat AA, Turan OM, Harding J, McCowan LM. Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):383–9.
10. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.

11. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S790-S802.e1.
12. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9.
13. Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Ferrazzi E, Fratelli N, Frusca T, et al. The TRUFFLE study; fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;(1.2134567896101112e+25). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27854382>
14. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233–9.
15. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al. Comparative analysis of the 2-year outcomes in the GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;
16. Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, Diedrich D, Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2014;42(5):617–27.
17. Nzelu D, Dumitrascu-biris D, Nicolaides KH, Nikos A. SC. 2018;
18. Kafkasli A, Türkçüoğlu I, Turhan U. Maternal, fetal and perinatal characteristics of preeclampsia cases with and without abnormalities in uterine artery Doppler indexes. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(9):936–40.
19. Phoa KYN, Chedraui P, Pérez-López FR, Wendte JF, Ghiabi S, Vrijkotte T, et

- al. Perinatal outcome in singleton pregnancies complicated with preeclampsia and eclampsia in Ecuador. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2016;36(5):581–4.
20. Jian-Ying Y, Xia X. Perinatal outcome of pre-eclampsia in parous women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2013;33(6):578–80.
 21. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, Van Der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: Randomised equivalence trial (DIGITAT). *Bmj*. 2011;342(7787):35.
 22. Rabinovich A, Tsemach T, Novack L, Mazor M, Rafaeli-Yehudai T, Staretz-Chacham O, et al. Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(7):926–32.
 23. Caradeux J, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Systematic Review with umbilical and / or ductus venosus review and meta-analysis. 2017;
 24. Pipitone Rodrigues F, Martinelli S, Eduardo Bittar R, Vieira Francisco RP, Zugaib M. Comparação entre duas curvas de crescimento para o diagnóstico de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2015;37(2):59–63.
 25. Kovo M, Schreiber L, Elyashiv O, Ben-Haroush A, Abraham G, Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *Reprod Sci*. 2015;22(3):316–21.
 26. Georgieva A, Moulden M, Redman CWG. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: The EveREst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168(2):155–60.
 27. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy*

Hypertens [Internet]. 2014;4(2):105–45. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.003>

28. Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):74–80.
29. Akolekar R, Syngelaki A, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):82–92.
30. Nicolaides KH, Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):409–20.
31. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa D L, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine-artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis Raigam. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology.* 2019 Nov 30;54(6):722-731.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A necessidade de desenvolver estratégias para qualificar a assistência pré-natal é imprescindível para reduzir a morbimortalidade materna e neonatal.
- Como ainda não há método eficaz de tratamento da RCF e sim apenas meios observacionais para melhor definir o momento de interrupção da gestação, parece ser o rastreio precoce por outros meios que não só a medida da altura uterina e o seguimento com Doppler as melhores estratégias disponíveis.
- Dentre as mais variadas propostas, o rastreio da RCF com o uso rotineiro do USG é discutido como essencial, mesmo em gestações consideradas de baixo risco.
- A fim de realizar o diagnóstico da RCF é mandatória a datação correta da IG, além da exclusão de malformações fetais e cromossomopatias, exigindo-se portanto a USG de primeiro trimestre (para quantificação de fetos, definição da viabilidade, rastreamento de cromossomopatias com medição da translucência nugal e confirmação da IG) e segundo trimestre (USG morfológica).
- Em um contexto ideal seria ainda incluído no primeiro trimestre a utilização de algoritmos para predizer a RCF e risco de PE, não só utilizando-se a USG como dados demográficos e biofísicos maternos, dopplervelocimetria de AUT e marcadores séricos.
- Nas gestações de alto risco, principalmente nas associadas a DHEG, a USG de rotina no terceiro trimestre associada a dopplervelocimetria já está bem estabelecida, com a maioria dos protocolos internacionais levando-a em consideração.

- Sabendo-se do impacto na morbimortalidade neonatal do diagnóstico prévio de RCF e que os métodos de rastreamento como a medida da altura uterina são pouco sensíveis, discute-se qual método pode se tornar ideal.

12. PERSPECTIVAS

- Qualificar a assistência pré-natal, possibilitando e tornando obrigatória a realização de pelo menos três exames de USG, um por trimestre, mesmo em gestações de baixo risco.
- Identificar de maneira adequada aquelas pacientes de mais alto risco para iniciar precocemente o uso de AAS e reduzir a incidência de PE e RCF.
- Desenvolver estratégias para tornar mais acessível a população a realização da USG na gestação, mesmo nas consideradas de baixo risco.
- A realização da USG de forma mais tardia, acima das 34 semanas de gestação parece detectar de maneira mais efetiva os desvios de crescimento, em especial a RCF.
- O PFE parece ser o melhor preditor associado a desfechos perinatais desfavoráveis.
- Apesar de haver aumento na detecção da RCF com a USG no terceiro trimestre, a sensibilidade é insuficiente, deixando de detectar um grupo que pode ter alterado os seus desfechos perinatais.
- Outros métodos devem ser pensados para rastrear de forma mais efetiva a patologia em questão.
- Métodos de screening mais precoces (no primeiro trimestre), como dosagem de PIGF, sFlt-1, PAPP-A, dopplervelocimetria de artérias uterinas, dados biofísicos maternos já comprovaram sua sensibilidade e especificidade, porém devido ao seu alto custo estão longe de serem factíveis a nossa realidade.

13. ANEXOS

13.1 INSTRUMENTO DE PESQUISA

Ficha de coleta

Caso n_____

Iniciais:_____

Prontuário:_____

Paridade G () P () C () A ()

Idade:_____ IMC: _____

IG diagn: _____

Percentil peso: () p < 3 () p 3-10

IG nasc : _____

Percentil peso: () p < 3 () p 3-10

Tabagismo: () não () sim

Alteração no Doppler no diagnóstico

() Aa Ut > p95

() Aumb > p95

() Aumb diástole zero

() Aumb diástole reversa

() DV > p95

() DV onda A negativa

() DV onda A reversa

() ACM < p5

() RCP < p5

Alteração no Doppler último

() Aa Ut > p95

() Aumb > p95

() Aumb diástole zero

() Aumb diástole reversa

() DV > p95

() DV onda A negativa

() DV onda A reversa

() ACM < p5

() RCP < p5

Sexo: ()F ()M

Capurro / Ballard: _____

Gasometria de cordão--->

pH _____

Excesso de base _____

Internação UTI () sim () não

Número de dias: _____

Se internação, indicação:

() disfunção respiratória

() hipoglicemia

() prematuridade

() baixo peso

() outros _____

Necessidade de suporte ventilatório invasivo

() sim

() não

Necessidade de suporte ventilatório não invasivo

() sim

() não

Uso de surfactante

() sim

() não

Encefalopatia hipóxico-isquêmica

() sim

() não

Hemorragia intracraniana

() sim

() não

Leucomalácia

() sim

() não

Diagnóstico de enterocolite necrosante

() sim

() não

Outras complicações: _____

Morte

() sim

() não

Se morte sim:

() intra-útero

() neonatal

Necrópsia

() sim

() não

13.1 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

25/07/2017

termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_prontuarios_doc - Documentos Google



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Titulo do Projeto

Titulo do Projeto	Cadastro no GPPG
Desfechos perinatais em recém nascidos com diagnóstico de restrição de crescimento fetal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre	

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 25 de julho de 2017.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
José Antônio de Azevedo Magalhães	
Edimárlei Gonsales Valério	
Janete Vettorazzi	
Daniela Vanessa Vettori	
Vanessa Krebs Genro	
Marcela Godoy Dias	