

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

Predição Clínica Pré-Natal de Recém-Nascidos Pequenos  
para a Idade Gestacional

Aluna: **Maria Lúcia Rocha Oppermann**

Orientadores: **Professora Dra. Maria Inês Schmidt  
Professor Dr. Bruce B. Duncan**

Porto Alegre, 15 de julho de 2005

## **Banca Examinadora**

### **Professor Dr. Álvaro Vigo**

Professor Adjunto do Instituto de Matemática da UFRGS

### **Professor Dr. José Geraldo Lopes Ramos**

Professor Adjunto da Faculdade Medicina da UFRGS

### **Dra. Suzanne Jacob Serruya**

Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia

Departamento de Ciência e Tecnologia - DECIT

Ministério da Saúde do Brasil

## Sumário

<b>Apresentação</b> .....	05
<b>Revisão da Literatura</b>	
1. Introdução	
1.1. Definições e conceito.....	07
1.2. Relevância do crescimento fetal insuficiente.....	11
2. Fatores associados ao recém-nascido pequeno para a idade gestacional.....	13
3. O recém-nascido de baixo peso e os desfechos fetais e neonatais	
3.1. Impacto perinatal e neonatal.....	18
3.2. A prematuridade e a restrição de crescimento intra-uterino.....	22
4. A síndrome do recém-nascido pequeno e a origem fetal das doenças crônicas do adulto	
4.1. O fenótipo econômico ( <i>thrifty phenotype</i> ) e a programação fetal.....	24
4.2. Morbidade tardia.....	25
5. Validade do rastreamento pré-natal do crescimento intra-uterino restrito.....	27
5.1. Recomendações para a sua detecção.....	28
5.2. Validade dos métodos de detecção pré-natal	
5.2.1. A medida da altura uterina.....	29
5.2.2. A ultra-sonografia obstétrica.....	33
6. Efetividade das intervenções para redução de mortalidade e morbidade perinatal e neonatal.....	35
6.1. Ultra-som com Doppler .....	35
6.2. Perfil biofísico fetal e cardiotocografia anteparto .....	36
6.3. Antecipação do parto.....	38
7. Validação de regras clínicas para a predição de desfechos clínicos: aspectos metodológicos	
7.1. Conceito.....	38
7.2. Derivação.....	39
7.3. Validação.....	41
7.4. Avaliação clínica da aplicação das regras.....	43
Referências bibliográficas.....	44
<b>Objetivos gerais</b> .....	51
<b>Artigos</b>	
Artigo 1: Distribuição das Medidas de Altura Uterina ao Longo da Gestação em Coorte Brasileira: comparação com a curva de referência.....	52

Artigo 2: Regras de Predição Clínica na Determinação Pré-Natal do Risco de Recém-Nascido Pequeno para a Idade Gestacional - estudo de coorte brasileira.....	71
<b>Conclusões finais</b> .....	92
<b>Implicações futuras</b> .....	94

## **Apresentação**

Esta tese visa estudar um procedimento obstétrico clínico rotineiro, recomendado por várias sociedades obstétricas no mundo, inclusive a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia e o Ministério da Saúde do Brasil, a medida de altura uterina.

A recomendação é medir a distância entre o bordo superior da sínfise púbica e o fundo do útero (com fita inextensível, marcada em centímetros) a cada consulta pré-natal, e cotejar o valor obtido a valores de referência, determinados por uma curva padrão definida por percentis de altura uterina obtidos ao longo da gravidez. O objetivo desse procedimento é detectar anormalidades no crescimento fetal, seja crescimento excessivo ou insuficiente.

O crescimento fetal excessivo está associado a aumento na morbidade perinatal, por aumento dos casos de hipóxia e de traumatismo secundários a parto distócico, além de maior risco de obesidade e diabetes tipo 2 na vida adulta. Também eleva a morbidade materna, por aumento no número de cesáreas e partos instrumentados.

A importância da detecção de gestações com crescimento fetal insuficiente reside nos índices aumentados de mortalidade e de morbidade nesses recém-nascidos, no período perinatal, neonatal e pós-natal, até à vida adulta.

Método de baixos custo e complexidade, não invasivo e aplicável durante a consulta pré-natal usual, a medida da altura uterina ao longo da gestação tem algumas das características desejáveis em um teste de rastreamento. Entretanto, seu desempenho na identificação das anormalidades do crescimento fetal intra-uterino tem achados bastante desiguais na literatura.

Assim como grande parte das características fetais, a altura uterina é diretamente dependente do tempo de gestação e, portanto, erros na datação da gestação podem interferir no desempenho do método como indicador de anormalidade de crescimento intra-uterino

Esta tese, baseada em dados do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG), avalia o impacto clínico da medição rotineira da altura uterina em gestantes que fazem acompanhamento pré-natal no Sistema Único de Saúde (SUS).

No primeiro artigo, descrevemos a distribuição das medidas de altura uterina a cada semana de gestação obtidas no EBDG e a confrontamos com a distribuição descrita no estudo do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP). Determinamos também o desempenho diagnóstico das duas distribuições na identificação de recém-nascidos pequenos e grandes para a idade da gestação nas gestantes do estudo brasileiro.

No segundo artigo, derivam-se e testam-se regras clínicas para a detecção pré-natal de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, agregando à medida da altura uterina outras características clínicas associadas a esse desfecho da gravidez. Utiliza-se a divisão randômica da população estudada em duas coortes, uma para derivação das regras clínicas de predição e a outra para a testagem e validação dessas regras.

## Revisão da Literatura

### 1. Introdução

#### 1.2. Definições e conceitos

A Organização Mundial da Saúde define baixo peso ao nascer como aquele inferior a 2500g, independente do tempo de gestação, pois abaixo desse limite de peso a mortalidade neonatal aumenta rapidamente <sup>(11)</sup>.

O *National Institute of Child Health and Human Development* <sup>(12)</sup> recomenda que, para propósitos clínicos e de pesquisa, o nascimento com restrição de crescimento intra-uterino deva ser definido como o que resulta em peso de nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, usando os critérios apropriados à população em estudo. Apesar de contestada, esta é, ainda, a definição mais utilizada em estudos com desfechos clínicos de longo prazo.

O peso de nascimento é determinado por dois fatores principais: a duração da gestação e o crescimento intra-uterino, portanto o baixo peso ao nascer pode ser secundário à prematuridade (idade gestacional no nascimento igual ou inferior a 37 semanas completas) ou ao crescimento intra-uterino insuficiente ou a ambos <sup>(1)</sup>.

Em países desenvolvidos, a incidência de prematuridade mostra um pequeno aumento nos últimos anos, provavelmente relacionado aos nascimentos múltiplos, resultado das técnicas de reprodução assistida, e à maior intervenção obstétrica. Nos países em desenvolvimento, a maior causa de baixo peso ao nascer é, provavelmente, a restrição de crescimento intra-uterino <sup>(13)</sup>.

A determinação do tempo de gestação é um dos critérios fundamentais na definição de feto ou neonato pequeno para a idade gestacional, mas, muitas vezes, esse dado é incerto mesmo em estudos populacionais de países desenvolvidos <sup>(14)</sup>.

Pequenas variações, dias, no cálculo da idade da gestação podem mudar a classificação dos recém-nascidos de pequenos para adequados para a idade gestacional, e vice-versa.

Estudo nas bases de dados interligados dos registros de recém-nascidos vivos e dos registros de mortalidade infantil da *Statistics Canadá* <sup>(15)</sup>, com dados de idade gestacional e peso de nascimento, mostrou que a mortalidade entre os nascidos vivos excluídos da base de dados, por idade gestacional implausível para o peso de nascimento, era 8-13 maior que a geral.

As regras de exclusão avaliadas, como as que utilizam o ponto de corte de  $\pm 4$  desvios-padrão da média de peso para a idade gestacional ou o ponto de corte de  $\pm 5$  desvios-padrão da média de peso para a idade da gestação ou somente a opinião de autoridade no assunto ou a modificação da regra de Tuckey <sup>(16)</sup>, além de não consistentes entre si, em geral, excluem mais neonatos do grupo de peso mais alto. Entretanto, essas regras de exclusão tendem a marcar um grupo de nascidos vivos com risco aumentado de mortalidade perinatal e neonatal.

Alguns autores propuseram eliminar a idade gestacional como critério de definição do neonato com crescimento intra-uterino restrito ou pequeno para a idade gestacional, utilizando razões de uma medida antropométrica sobre outra, como a razão do peso sobre o comprimento, as medidas de pregas cutâneas, a gordura corporal total e outras medidas da composição corporal neonatal <sup>(17,18)</sup>.

O índice ponderal independe da idade gestacional e do sexo do recém-nascido e é considerado por alguns autores como método mais sensível que o percentil de peso ao nascer para os fetos com crescimento intra-uterino restrito assimétrico, entretanto não identifica fetos com retardo de crescimento simétrico, detectados somente pelo percentil de peso de nascimento <sup>(19)</sup>.



Os conceitos de crescimento intra-uterino restrito assimétrico e simétrico referem-se às medidas fetais. O feto com restrição assimétrica de crescimento é definido como aquele com tamanho normal da cabeça, estimada por medida da circunferência cefálica e do diâmetro bi-parietal, e com comprimento normal, estimado por medida do comprimento femoral, mas com peso menor que o esperado, estimado por medida da circunferência abdominal. O feto com restrição simétrica de crescimento é aquele com todas as medidas menores que as esperadas para o tempo de gestação. A utilidade dessa classificação não está determinada <sup>(2)</sup>.

Outros pesquisadores tentaram operacionalizar definições mais específicas do crescimento intra-uterino restrito para diferenciar os recém-nascidos com baixo peso constitucional (determinação genética) dos que foram mal nutridos dentro do útero, os pequenos para a idade gestacional propriamente ditos, chegando algumas vezes a equações complexas, mas a maioria delas sem validação com desfechos clínicos em estudos posteriores de seguimento <sup>(20,21)</sup>.

Entretanto, como várias das medidas de gordura corporal e a maioria das razões propostas para definir o recém-nascido pequeno para a idade gestacional são altamente dependentes do tempo de gestação, o seu emprego desconsiderando a idade gestacional torna-se muito problemático. Na atualidade, praticamente todas as definições em uso para pequeno para a idade gestacional ou para crescimento intra-útero restrito requerem a estimativa da idade gestacional <sup>(2)</sup>.

O tamanho do recém-nascido tem indiscutível predisposição genética apesar de várias evidências sugerirem que o ambiente materno, mais que os fatores genéticos, tem influência dominante no tamanho do recém-nascido. Análise do *Danish Twin Registry* <sup>(22)</sup> encontrou que, entre 14 pares de gêmeos monozigóticos, discordantes em relação ao diabetes tipo 2, os que finalmente desenvolveram diabetes pesavam menos ao nascimento que aqueles sem diabetes (2571g e 2841g, respectivamente;  $p < 0,02$ ).

O efeito do ambiente intra-uterino foi também destacado em estudo da tolerância à glicose em filhos adultos de homens e mulheres com diabetes tipo 1, pré-gestacional, e sem história familiar de diabetes tipo 2<sup>(23)</sup>. A idade, as características antropométricas e a resistência à insulina não diferiram entre os grupos, mas a tolerância à glicose diminuída e os defeitos na secreção de insulina foram significativamente maiores nos filhos de mães diabéticas (expostos *in utero*) comparados aos filhos de pais diabéticos (não expostos).

Gardosi e colegas<sup>(24)</sup> desenvolveram, em gestantes inglesas, um método que utiliza seis elementos clínicos - a altura e o peso materno na primeira consulta pré-natal, a paridade, a etnia, o sexo fetal e a idade gestacional - para a estimação do potencial de crescimento fetal individualizado. Esses elementos, incorporados em um programa de computador, indicam o peso estimado para determinado feto num parto a termo, discriminando, segundo os autores, o grupo de recém-nascidos de maior risco (*GROW program- Gestation Related Optimal Weight*)<sup>(25)</sup>.

Alguns autores como Goldenberg e colaboradores sugerem que, similarmente, os fetos de mães tabagistas deveriam ter curvas específicas de crescimento, assim como aqueles nascidos em grandes altitudes, originando padrões de distribuição de peso neonatal por fator de risco que podem ser levados ao absurdo. Argumenta que a possibilidade matemática de determinar o percentil 10 de peso de nascimento para qualquer grupo de recém-nascidos, não significa que essa categorização acarrete alguma informação útil. Os neonatos femininos tem o percentil 10 de peso de nascimento menor que os neonatos masculinos, mas não têm maior risco para nenhum desfecho adverso específico, portanto, é razoável que o padrão de distribuição de peso ao nascer pela idade gestacional separe os recém-nascidos por sexo, ou o grupo de pequenos para a idade gestacional seria predominantemente feminino<sup>(2)</sup>.

Provavelmente o aspecto mais difícil seja a diferença racial ou étnica, frequentemente confundida por fatores como pobreza e doenças. Não está estabelecido que grupos de raças ou etnias diferentes tenham diferente potencial genético de crescimento fetal.

## **1.2. Relevância do crescimento fetal insuficiente**

O mais relevante objetivo do acompanhamento pré-natal é a redução de mortalidade e morbidade materna, fetal e neonatal.

O peso de nascimento é o fator isolado mais importante na mortalidade neonatal, além de determinante significativo na mortalidade pós-natal e na morbidade infantil em países desenvolvidos e em desenvolvimento <sup>(1)</sup>.

Os termos recém-nascido de baixo peso, pequeno para a idade gestacional ou com crescimento intra-uterino restrito não são conceitualmente intercambiáveis mas, freqüentemente, são usados como se fossem. Para a maioria dos autores um recém-nascido com crescimento restrito é definido como aquele bebê que não alcançou seu potencial genético de crescimento no útero, o que pressupõe que se possa determinar acuradamente o potencial de crescimento intra-útero, o que, na realidade, ainda não é possível <sup>(2)</sup>.

Como o crescimento fetal é difícil de medir, o tamanho do feto de acordo com a idade gestacional é usado como *proxy*, o feto ou recém-nascido pequeno para a idade gestacional, tomando como referência um determinado limite de peso para um momento específico da gestação.

Diferentes pontos de corte na distribuição em percentis dos pesos de nascimento, de acordo com a idade gestacional (percentis 15, 10, 5 e 3), têm sido utilizados. A definição mais empregada para recém-nascido pequeno para a idade gestacional é a do peso de nascimento abaixo do percentil 10, preferencialmente com base na distribuição de pesos de nascimento específica para o sexo e a população estudada <sup>(3,4)</sup>.

O grupo de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional é heterogêneo e constituído, na sua maioria, por fetos constitucionalmente pequenos e saudáveis, e por número menor de fetos que não atingiram seu potencial de desenvolvimento por condições intra-uterinas adversas, os fetos com crescimento intra-uterino restrito. Há também os fetos que não alcançaram o crescimento intra-útero que poderiam ter, mas cujo peso de nascimento, por situar-se acima do percentil 10 para a idade da gestação, não permite sua identificação por esse parâmetro <sup>(3)</sup>.

O crescimento fetal insuficiente não é uma doença específica, mas a manifestação de várias possíveis anormalidades presentes na mãe ou no feto, como as doenças crônicas maternas, principalmente as vasculares que afetam a perfusão placentária, o tabagismo e a má nutrição materna, as infecções pré-natais, as malformações e as cromossomopatias fetais <sup>(5)</sup>.

Não há tratamento específico para a síndrome de restrição de crescimento intra-útero idiopático, porém a identificação antenatal dessas gestações permite a aplicação de recursos de vigilância da vitalidade e do crescimento fetal, reduzindo o número de mortes perinatais e de intervenções obstétricas desnecessárias <sup>(6,7)</sup>.

A suspeita clínica pré-natal de gestações com fetos pequenos para a idade gestacional identifica apenas 10-50% dos casos <sup>(8)</sup>. O rastreamento ultra-sonográfico em gestações de baixo risco não tem sido recomendado em países desenvolvidos <sup>(9,10)</sup>, com grande disponibilidade de recursos tecnológicos, muito menos razoável seria esse rastreamento em países não desenvolvidos, cujos recursos são mais limitados.

Dessa maneira, o rastreamento clínico deve ser a primeira opção na identificação das gestações com fetos pequenos para a idade gestacional.

## **2. Fatores associados ao recém-nascido pequeno para a idade gestacional**

Muitos fatores podem ser causa da má nutrição fetal como o aporte energético materno insuficiente, a baixa reserva nutricional materna, o fluxo sanguíneo útero-placentário inadequado ou defeitos na passagem de nutrientes pela placenta.

A insuficiência placentária é um processo que provoca a deterioração progressiva da função placentária e diminuição na transferência de oxigênio e nutrientes para o feto. A hipoxemia fetal resultante desacelera o desenvolvimento fetal na tentativa de reduzir as demandas metabólicas do crescimento <sup>(26)</sup>.

Fatores cromossômicos têm influência no peso de nascimento, o cromossoma Y é um caso especial, bebês masculinos a termo pesam de 150g a 200g a mais que os femininos. As cromossomopatias e as malformações congênitas são responsáveis por, aproximadamente, 19% a 22% dos casos de restrição de crescimento intra-uterino <sup>(27,28)</sup>.

Estudos epidemiológicos observacionais relataram incidência aumentada de baixo peso ao nascer nos extremos da vida reprodutiva feminina, entre 15 e 19 anos e entre 35 e 40 anos de idade. Em revisão sistemática de estudos sobre o baixo peso ao nascer, Kramer<sup>(1)</sup> observa que os estudos epidemiológicos avaliados não evidenciam a existência de efeito independente da adolescência no baixo peso de nascimento quando há ajuste para outros preditores, como renda familiar, condição de saúde, escolaridade, tanto nos países desenvolvidos como não desenvolvidos.

Já em relação à idade materna acima de 35 anos parece existir um efeito de interação da idade com outros fatores de risco: na ausência de fator de risco, a idade materna mais 'avançada' não tem efeito na incidência de baixo peso de nascimento, entretanto, na presença de fator de risco, a idade aumenta o risco basal associado a essa determinada condição.

Gilbert <sup>(29)</sup> , em estudo utilizando o banco de dados do *California Health Information for Policy Project*, que liga as informações hospitalares da mãe e recém-nascido ao registro de nascimento e morte naquele estado, analisou o desfecho da gestação em 24.032 mulheres acima de 40 anos, comparado ao de 642.525 mulheres entre 20-29 anos de idade, observando muito maior frequência de virtualmente todas as complicações da gestação nas mulheres mais velhas: os índices de hipertensão crônica foram 8 vezes maiores, os de diabetes gestacional, 4 vezes; os de placenta prévia, acima de 8 vezes; os de diabetes prévio, 3 vezes maior nas nulíparas e 6 vezes maior nas multíparas; as taxas de cesárea dobraram nas mulheres acima dos 40 anos.

Também os desfechos neonatais foram diferentes entre os dois grupos de idade: o número de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e com diagnóstico de asfixia intra-parto foram 2 vezes mais frequentes no grupo de mães com mais idade, embora a mortalidade neonatal não tenha sido diferente nas nulíparas acima de 40 anos e entre 20-29 anos. Nas multíparas acima dos 40 anos, comparadas às multíparas entre 20-29 anos, todos os desfechos neonatais adversos, inclusive a mortalidade, foram 50-90% maiores <sup>(29)</sup>.

Estudo brasileiro <sup>(30)</sup> realizado na cidade do Rio de Janeiro, com dados brutos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC/RJ) encontrou maior número de recém-nascidos de baixo peso no grupo de mães com 15-19 anos quando comparado ao grupo de mães com 20-24 anos de idade. Entretanto, entre as gestantes sem acompanhamento pré-natal, não foi observada diferença no peso de nascimento dos bebês entre o grupo de mães adolescentes e o de mães com 20-24 anos de idade, reforçando a hipótese de Cnattingius de que fatores sociais mais que os biológicos seriam os responsáveis pelas diferenças encontradas <sup>(31)</sup>.

Os dados brutos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos em Porto Alegre (SINASC/POA <sup>(32)</sup>) mostram as mesmas tendências daqueles descritos para o Rio de Janeiro, mas não há nenhuma análise com hipótese *a priori*, somente cruzamento de algumas informações de saúde.

Em estudo transversal com 1082 puérperas na cidade de Pelotas foram encontrados como principais fatores de risco associados ao nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional, o baixo nível socioeconômico, o tabagismo materno, a estatura materna ( $\leq 1,50\text{m}$ ) e o atendimento pré-natal de baixa qualidade, mas não o número total de consultas pré-natais <sup>(33)</sup>.

Revisão não sistemática <sup>(34)</sup> de estudos publicados somente na base de dados *Medline* e, portanto, merecendo cuidado na interpretação dos resultados, pois susceptível a maior número de vieses, sugere que o atendimento pré-natal não reduz substancialmente desfechos desfavoráveis perinatais e neonatais. Entretanto, pondera que pequenas diferenças no peso de nascimento podem ter custo-efetividade ainda não passível de estimativa pelas técnicas estatísticas atuais, porque se estendem por toda uma vida.

As doenças vasculares maternas que afetam a perfusão útero-placentária são a causa mais comum de crescimento fetal restrito, como a pré-eclampsia associada ou não à hipertensão crônica pré-existente <sup>(35)</sup>.

As trombofilias e a síndrome antifosfolípido parecem aumentar a incidência de crescimento intra-uterino restrito, apesar de não estar claro se o efeito no desenvolvimento do feto é mediado pela trombose placentária ou pela pré-eclampsia materna, frequentemente associada <sup>(36,37)</sup>.

As infecções pré-natais precoces podem ser causa de crescimento intra-uterino restrito, como a rubéola, a parvovirose e a infecção por citomegalovírus. Também a infecção pelo HIV e, mais frequentemente, a doença periodontal na gestante têm sido associados à diminuição no peso de nascimento, mesmo corrigido pela idade gestacional <sup>(5,38)</sup>.

O tabagismo materno reduz o peso de nascimento em 135–300 g e o uso de drogas como o álcool, cocaína e heroína, os anticonvulsivantes e os derivados da warfarina podem alterar o crescimento fetal <sup>(5)</sup>.

Alguns autores vêm relatando associação entre altos níveis de poluição ambiental, especialmente pequenas partículas suspensas no ar e a concentração do monóxido de carbono, com aumento no risco de defeitos congênitos, prematuridade e baixo peso ao nascer. Revisão sistemática, por Glinianaia e associados <sup>(39)</sup>, a esse respeito, revelou pequeno, se algum, efeito adverso da poluição ambiental no crescimento fetal e duração da gestação. Os níveis de poluição são medidos pela concentração de partículas PM<sub>10</sub> (*particulate matters* menores de 10µm de diâmetro aerodinâmico) ou PM<sub>25</sub> (*particulate matters* menores de 25µm de diâmetro aerodinâmico), e pela concentração do monóxido de carbono.

Parker e colaboradores <sup>(40)</sup>, em estudo utilizando a base de dados demográfica da Califórnia (Califórnia Automated Vital Statistics System 2000) e restringindo a análise aos recém-nascidos com 40 semanas de gestação, encontrou pequena diminuição na média do peso de nascimento (em torno de 36g) em recém-nascidos expostos aos mais altos níveis de PM<sub>25</sub> quando comparados aos da categoria de referência (mais baixos níveis de PM<sub>25</sub>) mas não detectou associação entre peso fetal e os níveis de monóxido de carbono.

Gestações múltiplas estão associadas tanto à prematuridade quanto ao crescimento intra-uterino restrito, principalmente em gêmeos monocoriônicos, secundariamente à síndrome da transfusão feto-fetal. Crescimento fetal discordante é também observado em gêmeos dicoriônicos, dependendo da superfície trofoblástica disponível para cada feto <sup>(38)</sup>.



Dois estudos brasileiros, de base populacional, avaliam a incidência e os fatores associados ao baixo peso de nascimento em coortes da mesma cidade, mas separadas por vários anos.

O estudo de Ribeirão Preto <sup>(41)</sup>, São Paulo, mostra aumento na incidência de peso de nascimento inferior a 2500g entre a primeira coorte (1978-79) e a segunda (1994), respectivamente 7,2% e 10,6%, mas somente nos recém-nascidos entre 36 e 40 semanas de gestação. As gestações múltiplas foram excluídas da análise, portanto o aumento de 47,2% não pode ser devido ao incremento no uso de técnicas de reprodução assistida. A associação entre neonatos de baixo peso e condição sócio-econômica da mãe, encontrada na coorte 1978-79, desaparece na segunda coorte, pelo surpreendente aumento, proporcionalmente maior, de recém-nascidos de baixo peso em mulheres com funções acadêmicas ou executivas. A prematuridade associou-se ao baixo peso nas duas coortes e sua incidência elevou-se de 8,0% (1978-79) para 14,8% (1994). Entretanto a percentagem de baixo peso entre os bebês pré-termo diminuiu da primeira para a segunda coorte. A taxa de cesarianas subiu de 30%(1978-79) para 51% (1994), mas somente nas gestações a termo. Os autores creditam o aumento de neonatos de baixo peso a intervenções obstétricas iatrogênicas, como a cesariana eletiva.

O estudo de Pelotas <sup>(42)</sup>, Rio Grande do Sul, coteja três coortes de nascimento nessa cidade: 1982, 1993 e 2004. Houve somente pequena redução na mortalidade neonatal desde 1990 (de 10,4% em 1993 para 9,9% em 2004) apesar do progresso nos cuidados intensivos neonatais, provavelmente por uma combinação de aumento de recém-nascidos de baixo peso (de 9,8% em 1993 para 10,4% em 2004) e de pré-termo (10,8% para 16,2%). O número de gestações múltiplas nas duas coortes é semelhante (0,7% em 1993 e 1,2 em 2004), não contribuindo para o incremento observado na prematuridade. Os índices de cesariana escalaram de 28% (1982) para 43% (2004). Os autores sugerem que o aumento da

prematuridade resulte de intervenção obstétrica – induções de parto e cesarianas - em mulheres cuja idade gestacional possa ter sido superestimada por ultra-sonografia obstétrica inacurada.

### **3. O recém-nascido de baixo peso e os desfechos fetais e neonatais**

#### **3.1. Impacto perinatal e neonatal**

Em análise de 8 719 nascimentos, Kramer e colaboradores <sup>(43)</sup> concluíram que a morbidade e a mortalidade eram contínua e inversamente proporcionais ao crescimento fetal.

Estimativas globais, em países com baixa e alta mortalidade neonatal, indicam que os recém-nascidos de baixo peso constituem apenas 14% dos nascimentos, mas são responsáveis por 60-80% das mortes neonatais <sup>(44)</sup>.

Lubchenco <sup>(45)</sup> foi o primeiro autor a relatar a importância de associar o peso do recém-nascido à idade gestacional de nascimento, observando que no subgrupo com peso igual ou inferior ao percentil 10, a mortalidade e morbidade neonatais eram maiores.

Cnattingius <sup>(46)</sup>, em estudo de base populacional observou que o risco de morte fetal tardia estava muito aumentado em fetos pequenos para a idade gestacional, mas que esse risco era modificado por algumas características coexistentes, por exemplo, o risco foi menor nos fetos pequenos cujas mães tinham altura  $\leq 1,55\text{m}$  ou gestação múltipla ou hipertensão. Em relação à altura e gemelaridade, credita a diminuição de risco ao componente genético, e deduz que a vigilância de vitalidade fetal em gestantes hipertensas tenha sido responsável pelo melhor desfecho fetal observado.

De maneira geral, em recém-nascidos entre 38-42 semanas de gestação cujos pesos estejam entre 1500-2500g, a morbidade e mortalidade perinatais são 5-30 vezes maior que a de recém-nascidos com pesos entre os percentis 10-90; os riscos perinatais tornam-se

substancialmente maiores com o peso de nascimento inferior a 1500g. Comparativamente, o risco de mortalidade perinatal num recém-nascido de 38-40 semanas com 1250g é maior que o de um recém-nascido de mesmo peso com 32 semanas de gestação <sup>(4, 47)</sup>.

Gardosi e colaboradores <sup>(48)</sup> defendem o uso de padrões individualizados de peso de nascimento ajustados para o sexo fetal, altura, peso, paridade e raça maternas. Os coeficientes de ajuste, determinados por regressão múltipla, são usados no cálculo do peso fetal ótimo no termo de cada gestação. O objetivo é identificar os recém-nascidos que não desenvolveram seu potencial de crescimento por condições intra-uterinas adversas.

Em análise de 326 377 nascimentos na Suécia <sup>(49)</sup>, a comparação dos desfechos medidos (morte intra-uterina e neonatal e índice de Apgar < 4 no 5º minuto de vida) entre o grupo pequeno para idade gestacional (peso < percentil 10 na população) e o grupo pequeno para idade gestacional 'individualizado' (diferença entre o peso calculado ótimo e o peso real de nascimento, expresso em percentis ajustados individualmente) mostrou que a taxa de mortalidade e os baixos índices de Apgar só foram significativamente maiores no grupo 'individualizado', quando comparados com o grupo de referência (fetos com peso de nascimento não enquadrado em nenhum dos grupos de pequenos para idade gestacional).

McIntire e colaboradores <sup>(50)</sup>, em estudo analisando 82 361 recém-nascidos a termo ( $\geq 37$  semanas), relataram aumento significativo de todos os desfechos neonatais adversos nos recém-nascidos com peso de nascimento abaixo do percentil 3; naqueles com peso ao nascer abaixo do percentil 10, houve elevação significativa na incidência de convulsões nas primeiras 24 horas de vida quando comparados à categoria de referência (peso de nascimento entre os percentis 26 e 75). A mortalidade neonatal dos recém-nascidos abaixo do percentil 3 foi de 0,3% enquanto na categoria de referência foi de 0,03% ( $p < 0,001$ ). Neonatos com peso acima do percentil 75 foram excluídos da categoria de referência pelo

possível aumento de morbidade associado ao peso excessivo. O ajuste para o sexo fetal, raça e paridade materna não alterou a significância dos resultados, segundo o autor. Em contraste, no grupo de 12 317 recém-nascidos pré-termo não foi encontrado um percentil específico de peso que delimitasse o aumento de morbidade e mortalidade, mas um incremento contínuo, proporcional ao peso fetal através de todo o espectro de percentis de peso de nascimento.

O primeiro estudo brasileiro sobre a saúde perinatal, de base populacional, foi conduzido por Barros e colaboradores <sup>(51)</sup> durante o ano de 1982 na cidade de Pelotas. Foram determinadas a mortalidade fetal (16,2‰), perinatal em fetos únicos (31,9‰) e neonatal precoce (15,9‰) por 1000 nascimentos.

A variável mais fortemente associada à mortalidade perinatal foi o peso de nascimento: dos 7262 recém-nascidos únicos, 8,1% foram classificados como baixo peso (peso ao nascer < 2500g), sem referência à idade gestacional de nascimento; o risco de morte foi 17 vezes maior nesse grupo que naqueles nascidos com peso acima de 2500g. A posição sócio-econômica foi outra variável associada à mortalidade perinatal: os recém-nascidos das famílias mais pobres tinham risco 3 vezes maior de morrer no período perinatal quando comparados àqueles das famílias mais ricas. Outras variáveis associadas foram o ganho de peso materno na gestação (a mortalidade foi menor no grupo com ganho de peso na gestação acima de 16kg) e o peso materno no final da gestação (gestantes com menos de 55kg tiveram risco 4 vezes maior de perder o recém-nascido na primeira semana de vida que mulheres com peso final de 75kg ou mais); o peso materno pré-gestacional associou-se positivamente a aumento na mortalidade fetal (as mulheres com maior peso pré-gestacional tiveram maior mortalidade fetal).

No seguimento dessa coorte de recém-nascidos, em 1992, os autores<sup>(52)</sup> observaram que entre os recém-nascidos de baixo peso (peso de nascimento < 2500g) com idade gestacional conhecida, 62% eram fetos a termo pequenos para a idade gestacional (peso de nascimento abaixo do percentil 10) e 36% eram fetos pré-termo (< 37 semanas ao nascimento).

Novamente, a renda familiar foi a variável sócio-econômica mais fortemente associada aos preditores independentes tanto quanto ao desfecho, ou seja, como fator de confusão mais importante na medida da mortalidade, hospitalização e crescimento da criança, foi conseqüentemente, fator de ajuste em todas as análises. O crescimento intra-uterino restrito esteve associado, inversamente, à altura da mãe, peso pré-gestacional e intervalo de nascimento enquanto o tabagismo durante a gestação aumentou o risco de crescimento intra-uterino restrito. A mortalidade perinatal e a mortalidade infantil (até os 4 anos) foi, respectivamente, 5 e 4 vezes maior entre os recém-nascidos pequenos para idade gestacional que a dos recém-nascidos de peso adequado.

### **3.2 A prematuridade e a restrição de crescimento intra-uterino**

Segundo o *National Institute of Health*<sup>(50)</sup>, a prematuridade é a principal causa de baixo peso de nascimento nos Estados Unidos. O crescimento intra-uterino restrito em recém-nascidos a termo responde por, aproximadamente, 16% dos nascimentos com baixo peso.

Estudo de caso-controle de Bukowski e colaboradores<sup>(53)</sup> sugere que a restrição de crescimento fetal parece aumentada nos recém-nascidos de mulheres com trabalho de parto prematuro que evoluem para parto pré-termo, quando comparados àqueles nascidos no termo da gestação - 1/3 dos recém-nascidos antes das 34 semanas não atingem o percentil 10 do seu potencial de crescimento em contraste com 4,5% dos nascidos a termo.

Em coorte de 285 recém-nascidos entre 27-35 semanas, Simchen <sup>(54)</sup> observou que os neonatos pré-termo pequenos para a idade gestacional tinham índices maiores de mortalidade e de sepse neonatal que os bebês pré-termo com peso adequado ( $p=0,003$ ), e em nenhum dos desfechos estudados (síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, hemorragia intra-ventricular e enterocolite necrotizante) os bebês pré-termo com restrição de crescimento intra-útero saíram-se melhor que os pré-termos adequados para a idade gestacional.

Smith e colaboradores <sup>(55)</sup>, em 4229 gestações com idade gestacional confiável (ciclos menstruais de 28 dias, sem uso de anticoncepcionais há, pelo menos, 3 meses e datas menstruais exatas), observaram que os fetos com medidas de comprimento cabeça-nádega, no primeiro trimestre, menores que as esperadas (<6 dias) tinham risco maior de prematuridade extrema: 2,1 (IC95% 1,1-4,0) para parto entre 24-32 semanas de gestação e 3,0 (IC95% 2,0-4,4) para nascimento com peso abaixo do percentil 5 e risco relativo de 2,3 (IC95% 1,4-3,8) para nascimento a termo com peso abaixo de 2500g. Os autores sugerem que a prematuridade extrema possa estar associada a um ambiente intra-uterino cronicamente hostil.

No estudo caso-controle multicêntrico europeu EUROPOP (*European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome*), com dados de 4700 nascimentos pré-termo, cujo objetivo era investigar a associação entre parto pré-termo e fatores de risco ocupacional, Zeitlin e colaboradores <sup>(56)</sup> descreveram que o risco para recém-nascido pré-termo pequeno para a idade gestacional e os demais recém-nascidos pré-termo era diferente em três dos fatores estudados: as mães de mais idade, tabagistas e cujos índices de massa corporal eram baixos ou altos tinham maior razão de chance de bebês pré-termo pequenos para a idade gestacional. A história de parto pré-termo anterior, fator de risco reconhecidamente importante para parto pré-termo, não foi diferente entre os prematuros pequenos e os adequados para a idade

gestacional, enquanto a hipertensão na gestação e o sangramento secundário ao descolamento prematuro da placenta foram muito mais associados aos prematuros pequenos que aos de peso adequado para a idade gestacional.

Também no estudo de 1.4 milhões de recém-nascidos na Califórnia <sup>(57)</sup>, entre 1994 e 1996 (98% dos nascimentos no estado nesse período), que sobreviveram ao primeiro ano de vida, foi revelada maior frequência de pequenos para a idade gestacional nos recém-nascidos pré-termo quando comparados aos de termo: taxas de 7,7 a 12,3% nos nascidos entre 28 e 32 semanas comparadas às taxas de 3,7 a 1,1% nos nascidos entre 37 e 40 semanas. No grupo dos recém-nascidos pré-termo, os pequenos para a idade gestacional tiveram aumento significativo dos desfechos neonatais adversos (síndrome da angústia respiratória, hemorragia intra-ventricular e enterocolite necrotizante) e de custos hospitalares, a partir da 30ª semana de gestação, quando comparados aos nascidos pré-termo com peso adequado.

#### **4. A síndrome do recém-nascido pequeno e a origem fetal das doenças crônicas do adulto.**

##### **4.1. O fenótipo econômico (*thrifty phenotype*) e a programação fetal**

Em 1962 Neel <sup>(58)</sup> explicou o aumento na prevalência do diabetes através da hipótese do genótipo econômico (*thrifty genotype*), resultado da seleção de genes com vantagens adaptativas que permitiriam a sobrevivência em períodos de escassez de alimento através da estocagem de energia durante os períodos de abundância. Esse genótipo tornar-se-ia adverso em condições estáveis de abundância, quando provocaria aumento da obesidade e do diabetes tipo 2 em certas populações, como os índios Pima.

Hales e Baker <sup>(59)</sup>, no Reino Unido, associaram o baixo peso de nascimento, reflexo da má nutrição intra-uterina, ao desenvolvimento do diabetes na vida adulta. Sugeriram que o diabetes tipo 2 seria principalmente resultado de fatores ambientais, com pequeno ou

nenhum papel de fatores genéticos, e chamaram esta hipótese de fenótipo econômico (*thrifty phenotype*) em contraponto ao genótipo econômico (*thrifty genotype*).

A essência da hipótese do fenótipo econômico é que a má nutrição intra-uterina faz com que o feto promova adaptações metabólicas, alterando os mecanismos reguladores da tolerância a carboidratos e aumentando a disponibilidade de nutrientes com benefício a curto prazo (intra-útero). Entretanto, essas adaptações metabólicas poupadoras de glicose ficariam programadas permanentemente e persistiriam por toda a vida, levando ao aumento de resistência à insulina. A resistência à insulina seria o preço da adaptação bem sucedida à desnutrição intra-uterina <sup>(60)</sup>.

A programação fetal descreve um processo no qual um insulto ou estímulo em período crítico no desenvolvimento fetal intra-uterino provoca mudanças duradouras ou permanentes que podem ser a origem de doenças na vida adulta, como a doença coronariana, a hipertensão e o diabetes <sup>(61)</sup>.

#### **4.2 Morbidade tardia**

Barker e colaboradores <sup>(62,63)</sup> descreveram a associação de baixo peso ao nascer com outras doenças crônicas como a hipertensão e a síndrome metabólica, além de aumento na mortalidade por doença cardiovascular.

Diferentes investigadores confirmaram esses achados em vários outros países como no Brasil <sup>(64)</sup>, África do Sul <sup>(65)</sup>, Suécia <sup>(65)</sup>, Finlândia <sup>(67)</sup>, Zimbábue <sup>(68)</sup>, Índia <sup>(69)</sup> e Estados Unidos <sup>(70)</sup>. Apesar da força da associação encontrada ser variável, nenhum estudo publicado deixou de identificá-la.

Estudo de McCance e Pettitt <sup>(71)</sup> nos índios americanos Pima, grupo étnico de alta incidência de diabetes tipo 2, encontrou uma relação quadrática, em forma de U, entre o peso



de nascimento e o diabetes tipo 2: os recém-nascidos de peso mais baixo e os de peso mais alto mostravam maior prevalência de diabetes tipo 2. Nos recém-nascidos de maior peso, o risco de diabetes estava associado à presença de diabetes materno durante a gestação. Os autores propõem o argumento de que o excesso de diabetes tipo 2 em adultos com baixo peso de nascimento seja resultado da sobrevivência seletiva de indivíduos com susceptibilidade genética à aumento na resistência à insulina e subseqüentemente ao desenvolvimento de diabetes tipo 2.

No estudo de Preston <sup>(72)</sup> que avaliou a associação entre o tamanho ao nascer e a resistência à insulina, os resultados sugerem que os indivíduos nascidos com baixo índice ponderal (peso/comprimento<sup>3</sup> x 100) têm aumento de resistência à insulina quando adultos, independentemente do índice de massa corporal atual. Para cada nível de índice ponderal, a resistência á insulina aumentou com o aumento do índice de massa corporal; para cada nível de índice de massa corporal, a resistência à insulina diminuiu com o aumento do índice ponderal.

No estudo de Hertfordshire <sup>(73)</sup>, 56 dos 407 homens de baixo peso ao nascer tinham síndrome metabólica, pela definição da Organização Mundial da Saúde <sup>(74)</sup>, cujo risco, ajustado pelo índice de massa corporal, foi 18 vezes maior nesse grupo quando comparado ao de homens com peso adequado de nascimento.

Na coorte de 22.846 homens do *Health Professionals Follow-up Study* <sup>(75)</sup> a associação entre baixo peso de nascimento e o desenvolvimento de hipertensão arterial foi significativa, e não sofreu alteração após ajuste pelo índice de massa corporal e história familiar positiva para hipertensão.

Em 1076 adolescentes brasileiros, parte de uma coorte de mais de 6000 nascimentos acompanhados em Pelotas, Barros <sup>(64)</sup> observou associação entre hipertensão e peso de nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, os nascidos pequenos para a

idade gestacional. Quando analisados separadamente o peso de nascimento e a idade gestacional não se associaram à hipertensão. O autor concluiu que o retardo de crescimento intra-uterino, e não o baixo peso ao nascer, aumentava o risco de hipertensão entre esses adolescentes.

Revisão sistemática <sup>(76)</sup> sobre a associação de peso de nascimento e hipertensão na vida adulta conclui que o peso e a circunferência cefálica de nascimento têm relação inversa com os níveis de pressão sistólica, sendo que os níveis mais altos de pressão ocorrem em indivíduos com baixo peso ao nascer e crescimento acelerado pós-natal.

Também em mulheres, a coorte americana do *Nurse's Health Study* <sup>(77)</sup> com 121 700 enfermeiras, considerando somente as nascidas no termo da gestação ( $\geq 38$  semanas), mostrou associação inversa entre o peso de nascimento e o risco de acidente vascular cerebral, aparente em todas as categorias de índice de massa corporal em adultas. Em relação ao risco de doença coronariana, há interação entre o peso ao nascer e o índice de massa corporal adulto, sendo especialmente maior o risco das nascidas com baixo percentil de peso que atingiram, na vida adulta, alto percentil de índice de massa corporal.

## **5. Validade do rastreamento pré-natal do crescimento intra-uterino restrito**

Três dimensões são importantes na decisão de rastrear determinada doença ou condição:

- (1) qual a relevância da doença ou condição (mortalidade e morbidade associadas) ?
- (2) existe mudança no desfecho dos indivíduos detectados precocemente ?
- (3) existe método de rastreamento validado ?

O desenvolvimento intra-uterino insuficiente, cujo *proxy* é o recém-nascido pequeno para a idade gestacional, tem definido impacto na mortalidade perinatal e neonatal, e na morbidade neonatal e pós-natal, que pode estender-se à vida adulta.

Até o momento, não há medida terapêutica que altere as condições intra-uterinas e promova a normalização do desenvolvimento fetal, na maioria. Entretanto, a identificação pré-natal permite o encaminhamento a centros de referência para gestação de alto risco, onde intervenções obstétricas podem reduzir a mortalidade e morbidade fetais e neonatais.

O teste de rastreamento ideal deveria ser de rápida aplicação, exigir mínima preparação do indivíduo a ser rastreado, não depender de consulta especial, ter baixo custo, segurança e alta sensibilidade, para identificar a maioria dos casos, e alta especificidade, para evitar os falso-positivos. Infelizmente tal teste não existe no contexto atual da obstetrícia.

Dois métodos têm sido empregados para o rastreamento de gestações com crescimento fetal insuficiente, a medida da altura uterina e a ultra-sonografia obstétrica, que serão mais detidamente discutidos adiante.

### **5.1. Recomendações para a detecção pré-natal**

Em países desenvolvidos, aproximadamente 50% dos neonatos pequenos para a idade gestacional não são identificados até seu nascimento ou morte intra-uterina <sup>(8,78)</sup>. Em países em desenvolvimento, onde o acesso à saúde pública e aos recursos tecnológicos são mais limitados, a identificação dessas gestações, provavelmente, deva ser ainda menor.

Estima-se que, a cada ano, nasçam 18 milhões de crianças com baixo peso, dos quais, aproximadamente 90% em países não industrializados, sendo que metade delas nasce no sul da Ásia <sup>(44)</sup>.

O uso de técnicas diagnósticas de baixo custo e fácil implantação para o rastreamento de gestações com risco aumentado de retardo de crescimento intra-uterino é especialmente importante nesse contexto.

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde <sup>(79)</sup> e da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia <sup>(80)</sup> é o rastreamento clínico, com identificação de fatores de risco e medida de altura uterina (curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia) e confirmação diagnóstica por ultra-sonografia obstétrica seriada.

A curva de altura uterina recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil <sup>(79)</sup>, empregada como padrão de referência para a América Latina e Caribe foi publicada em 1984 pelo Centro Latino-Americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano (CLAP), deriva das medidas tomadas ao longo da gestação em 47 mulheres uruguaias rigorosamente selecionadas <sup>(81)</sup> e não foi atualizada desde então.

## **5.2. Validade dos métodos de detecção pré-natal**

### **5.2.1. A medida da altura uterina**

É altamente desejável um instrumento clínico sensível que permita, dentro da maioria de gestações de baixo risco, identificar aquelas com suspeita de restrição de crescimento intra-uterino para posterior confirmação diagnóstica ultra-sonográfica.

A medida da altura uterina, realizada com fita inextensível marcada em centímetros, a partir do bordo superior do púbis até o fundo uterino, é utilizada como parte do atendimento obstétrico há várias décadas em vários países do mundo.

A curva de distribuição das medidas de altura uterina, ao longo da gestação, referendada pelo Ministério da Saúde brasileiro, derivada de dados do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP), determina os percentis 10 e 90 como os limites da normalidade, inferior e superior, respectivamente <sup>(81,82)</sup>.

A medida de altura uterina já foi utilizada, antes do emprego generalizado da ultrasonografia, como único instrumento auxiliar de determinação de idade gestacional em mulheres com datas menstruais desconhecidas <sup>(83,84)</sup>. O objetivo da medida da altura uterina é assegurar a adequação do crescimento fetal intra-uterino e detectar anormalidades, crescimento excessivo ou insuficiente, durante a avaliação clínica pré-natal de rotina <sup>(85, 86, 87)</sup>.

A herança étnica tem sido apontada por alguns autores como um dos elementos mais importantes na variação do ângulo de inclinação na curva das medidas de altura uterina pela idade gestacional, que sugerem que essas curvas devam ser adaptadas à população ou etnia a que se destinam, ou ainda, adaptadas para o peso e a altura maternos <sup>(88, 89, 90, 91)</sup>.

Challis <sup>(92)</sup> desenvolveu uma curva moçambicana de altura uterina e ao compará-la às existentes, encontrou a de seu estudo, em média, 3 cm menor que a americana <sup>(93)</sup>, 1-2cm maior que a argentina <sup>(85)</sup> e 2cm maior que a indiana <sup>(94)</sup>, e muito semelhante às dos vizinhos Zimbábue <sup>(95)</sup> e Tanzânia <sup>(96)</sup>.

Entretanto, um estudo sul-africano <sup>(97)</sup> de distribuição de medidas de altura uterina e de crescimento fetal à ultra-sonografia obstétrica em 800 gestantes da etnia Xhosa não evidenciou diferenças em relação às mesmas distribuições publicadas em gestantes caucasianas. Não foi avaliado, nesses estudos, o desempenho da medida de altura uterina na predição de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

O desempenho diagnóstico das medidas de altura uterina no rastreamento do crescimento intra-uterino anormal tem mostrado resultados conflitantes, provavelmente refletindo mais a heterogeneidade dos estudos e das populações avaliadas do que o método propriamente dito. A sensibilidade da medida de altura uterina no diagnóstico de anormalidades do desenvolvimento fetal intra-uterino tem variação muito ampla. Na detecção

de fetos pequenos para a idade gestacional (peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional) a sensibilidade descrita pode variar de 86% <sup>(85)</sup> a 27% <sup>(98)</sup> ou 28% <sup>(86)</sup>.

Em um dos estudos iniciais sobre o desempenho da medida de altura uterina na detecção antenatal de fetos com crescimento intra-uterino restrito, Belizán e colaboradores <sup>(85)</sup> mostraram índices de sensibilidade de 86% e especificidade de 90%, com 10% de falso-positivo, encorajando a utilização desse instrumento na rotina pré-natal.

Rosenberg e colegas <sup>(87)</sup> em estudo de coorte, utilizando a medida de altura uterina como teste de rastreamento para o diagnóstico de crescimento intra-uterino restrito, encontrou muito menor sensibilidade (56%) e altos índices de resultados falso-positivos (26%).

No maior estudo publicado para avaliação da medida de altura uterina no diagnóstico de crescimento fetal diminuído ou excessivo, Persson <sup>(98)</sup> encontrou índices de sensibilidade de 26,6% e 37,5% , respectivamente, para peso ao nascer abaixo do percentil 10 e acima do percentil 90. Concluiu por considerar o método de valor limitado no rastreamento do crescimento fetal anormal.

Em ensaio clínico randomizado para avaliação da medida de altura uterina *versus* palpação abdominal (sem nenhum tipo de medida) no diagnóstico antenatal de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, Lindhard e colaboradores <sup>(86)</sup> encontraram sensibilidade menor no grupo com medida da altura uterina (n=804) do que no grupo com palpação abdominal (n=835), respectivamente 27,9% e 47,9%. Os índices de especificidade (respectivamente, 96.6% e 96.7%), os de mortalidade neonatal (0,7% e 0,6%) e os de internação em centro de cuidado intensivo neonatal (5,4% e 5,0%) foram os mesmos nos dois grupos.

Estudo observacional recente <sup>(99)</sup> em 6318 gestantes de baixo risco com acompanhamento pré-natal usual, realizado por *midwives* (profissionais com formação provavelmente semelhante às atuais obstetrias brasileiras) mostrou que a palpação abdominal alcançou sensibilidade de 21% no rastreamento de neonatos pequenos e muito pequenos para a idade gestacional (respectivamente, peso ao nascer < percentil 10 e < percentil 2,3). A ultra-sonografia obstétrica, passo seguinte para confirmação diagnóstica, teve 45% de resultados falso-negativos, e reduziu a sensibilidade na identificação de fetos pequenos para idade gestacional para 15%.

A técnica da medida de altura uterina pode sofrer considerável influência do examinador, uma das explicações para seu desempenho tão desigual. Estudo comparativo da variação inter-observador na medida da altura uterina <sup>(100)</sup>, empregando três métodos para a verificação de concordância, concluiu que o método de limites de concordância inter-observador é o mais adequado, mas quando aplicado à curva de percentis de altura uterina, evidencia que a medida de altura uterina não pode ser tomada por diferentes observadores com concordância suficiente para discriminar uma medida de altura uterina pequena das demais, o que limita severamente a sua aplicação.

Gardosi e colaboradores <sup>(88)</sup> testaram curvas de altura uterina personalizadas, ajustadas por altura e peso maternos, paridade e grupo étnico em ensaio clínico controlado não randomizado em duas áreas da comunidade, independentes, mas que referenciavam a um mesmo hospital terciário de ensino. A área de estudo teve seus médicos e obstetrias (*midwives*) treinados para a medida de altura uterina enquanto a outra área da comunidade manteve sua rotina antenatal, que não incluía o método. As análises mostraram que a área de estudo, comparada à área controle, teve um índice maior de detecção de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (48% e 29%, respectivamente, na área de estudo e no controle) e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (46% e 24%, área de estudo

e controle, respectivamente), sem aumento significativo no número de ultra-sonografias realizadas, e também sem diferença nos desfechos neonatais nos dois grupos.

Estudo brasileiro de Martinelli e colaboradores <sup>(101)</sup> avaliou o desempenho dos percentis de altura uterina de uma curva desenvolvida pelos próprios autores (derivada de medidas tomadas por um único examinador em 100 gestantes selecionadas) na identificação de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em 238 gestantes de alto risco, cuja taxa de recém-nascidos pequenos para idade gestacional foi de 21%. A sensibilidade de uma única medida de altura uterina abaixo do percentil 10 dessa distribuição de medidas repetidas (cada gestante foi medida, em média, 6,8 vezes) foi de 78%, bem maior que a sensibilidade de 54% obtida quando aplicado o percentil 10 da distribuição do CLAP nessas gestantes de risco. A sensibilidade da medida de altura uterina por períodos da gestação (semanas 20-23, 24-27, 28-31 e 32-36) foi maior no período de 28-31 semanas com valor de 42,3%.

### **5.2.2. A ultra-sonografia obstétrica**

A ultra-sonografia obstétrica é, atualmente, o instrumento mais acurado no diagnóstico de fetos pequenos para a idade gestacional. Entretanto, revisão sistemática do grupo da *Cochrane Reviews* <sup>(102)</sup> mostrou que a ultra-sonografia obstétrica como rotina, após as 24 semanas, em gestantes de baixo risco, não melhorou os desfechos perinatais. Cabe lembrar o peso proporcionalmente grande do controverso estudo RADIUS <sup>(103)</sup> nessa revisão. Esse estudo sofreu numerosas críticas pela maneira como foi conduzido e devido ao grande número de participantes, desequilibra as análises quantitativas.

O emprego rotineiro da ultra-sonografia no terceiro trimestre de gestações de baixo risco não tem sido recomendado em países de primeiro mundo, como Canadá, Estados Unidos e Reino Unido, por falta de evidências de benefício fetal ou materno <sup>(3, 9,10)</sup>.



Ensaio clínico randomizado do rastreamento ultra-sonográfico em duas ocasiões no terceiro trimestre (30-32semanas e 36-37semanas) versus avaliação clínica padrão em 1998 gestações de baixo risco mostrou redução na incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e aumento nas intervenções obstétricas no grupo rastreado com ultra-som em relação ao controle, mas não revelou diferença nas taxas de admissão nos centros de cuidado intensivo neonatal entre os dois grupos<sup>(104)</sup>.

Na Alemanha, a medida de altura uterina durante a gestação é considerada obsoleta e não tem sido empregada, enquanto o rastreamento ultra-sonográfico na gestação é parte da rotina pré-natal e realizada pelos próprios obstetras em suas clínicas. Em estudo observacional <sup>(105)</sup> para determinar a sensibilidade desse rastreamento, tal como aplicado em condições usuais de atendimento obstétrico, foram seguidas 2378 gestações com feto único.

Os níveis de sensibilidade encontrados foram de 32% para a detecção antenatal de gestações com restrição de crescimento intra-uterino enquanto, em condições de pesquisa, a sensibilidade do método, descrita na literatura, é de 80-90%. Em relação aos desfechos da gestação nos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, o grupo com diagnóstico ultra-sonográfico antenatal, quando comparado ao grupo sem diagnóstico antenatal, teve índices 5 vezes maiores de parto pré-termo, a maioria resultado de intervenção médica para prevenção de comprometimento fetal, e 3 vezes maior número de admissões em centro de cuidado intensivo neonatal, mesmo após a exclusão dos nascidos pré-termo. A proporção de índices de Apgar < 8 no 5º minuto e de pH umbilical < 7,2 ao nascimento foram semelhantes nos dois grupos.

Os parâmetros fetais medidos pela ultra-sonografia para determinação do crescimento incluem as circunferências cefálica, abdominal, torácica e do braço, o comprimento femoral e várias razões entre essas medidas. A maioria dos autores e, oficialmente, o *Royal College of*

*Obstetricians and Gynaecologists* <sup>(3)</sup> recomendam para a medida do crescimento fetal, especificamente para detecção de recém-nascidos com peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional e sexo, a circunferência abdominal e o peso fetal estimado. Em gestações de alto risco, a sensibilidade da circunferência abdominal, abaixo do percentil 10 para a idade da gestação, foi descrita entre 73-95% e a especificidade entre 51-84%; os parâmetros respectivos para o peso fetal estimado são de 33-89% na sensibilidade e 54-91% na especificidade. Várias fórmulas para a estimação do peso fetal foram publicadas, as mais utilizadas são as de Hadlock <sup>(106)</sup>, Shepard <sup>(107)</sup> e de Aoki <sup>(108)</sup>. As duas últimas foram validadas para pesos de nascimento entre 2080-4430g, para fetos muito pequenos a fórmula de Hadlock pode ser mais apropriada <sup>(3)</sup>.

## **6. Intervenções para redução de mortalidade e morbidade perinatal e neonatal.**

Apesar da sua importância, o crescimento intra-uterino insuficiente, em grande parte das vezes, não tem tratamento específico.

Não se sabe o verdadeiro impacto da nutrição materna no desenvolvimento fetal. As intervenções nutricionais durante a gestação <sup>(109)</sup>, exceto em situações de desnutrição severa, tiveram pouco efeito no crescimento do feto humano, como também o repouso no leito, hospitalar ou domiciliar<sup>(110)</sup>. Revisões sistemáticas publicadas pela *Cochrane Review* avaliando diversas intervenções terapêuticas para a restrição de crescimento intra-útero como o uso de beta-miméticos<sup>(111)</sup>, bloqueadores dos canais de cálcio<sup>(112)</sup>, hiperoxigenação materna<sup>(113)</sup>, eletro-estimulação transcutânea<sup>(114)</sup>, suplementação hormonal <sup>(115)</sup>, expansão de volume plasmático materno<sup>(116)</sup> e suporte social e emocional <sup>(117)</sup> também não tiveram conclusões de benefício.

Metanálise com 13 pequenos estudos clínicos sobre o uso de aspirina na prevenção da restrição de crescimento intra-uterino mostrou resultados conflitantes <sup>(118)</sup>.

## 6.1. Ultra-som com Doppler

A identificação de gestação com feto pequeno para a idade gestacional alerta para a necessidade de vigilância fetal.

Vários métodos de avaliação fetal foram incorporados na prática clínica obstétrica antes de apropriadamente testados com ensaios clínicos randomizados, como a contagem de movimentos fetais, a cardiotocografia e o perfil biofísico fetal <sup>(7)</sup>.

O método de vigilância fetal mais rigorosamente testado, antes da aplicação clínica disseminada, é o estudo Doppler da gestação. Estudos observacionais iniciais com o ultra-som com Doppler para verificar o padrão de ondas na artéria umbilical mostraram que o formato de onda usual tinha um padrão compatível com a circulação feto-placentária, sistema de baixa resistência com fluxo anterógrado durante todo o ciclo cardíaco. Em gestações com comprometimento fetal, especialmente com restrição de crescimento intra-uterino, podia ser observada ausência de fluxo na diástole e, ocasionalmente, reversão do fluxo. Os fetos que apresentavam formatos de ondas anormais ao Doppler tinham maus desfechos perinatais <sup>(119)</sup>.

Em condições de suprimento limitado de oxigênio e nutrientes para o feto, a redistribuição do fluxo vascular favorecendo os órgãos vitais pode ser detectada pela redução na velocidade do fluxo sanguíneo diastólico final nas artérias umbilicais e elevação do fluxo vascular diastólico final cerebral. Alterações na resistência da circulação cerebral são progressivas, depois de estabelecido o efeito de redistribuição de fluxo para proteção do cérebro, e atingem o seu nível mínimo logo antes do início de anormalidade nos batimentos cardíacos fetais <sup>(120)</sup>.

Porém, revisão sistemática sobre o uso do ultra-som com Doppler no rastreamento de gestações de baixo risco não mostrou benefício e, apesar de improvável, a exposição freqüente ao ultra-som poderia influenciar o crescimento fetal <sup>(102)</sup>.

Em gestações de alto risco, o uso do ultra-som com Doppler, especialmente na doença hipertensiva da gestação e na suspeita de restrição de crescimento fetal, reduziu a mortalidade perinatal e o número de intervenções obstétricas desnecessárias<sup>(6,7)</sup>.

## **6.2. Perfil biofísico fetal e cardiocografia anteparto**

Manning criou um escore para classificação do estado fetal ao exame ultra-sonográfico que consiste na pontuação dos movimentos, tônus e respiração fetal, e estimação do volume de líquido amniótico, acrescido da monitorização eletrônica dos batimentos cardíaco-fetais (cardiocografia). Esse escore chamado perfil biofísico fetal<sup>(121)</sup> tem o objetivo de identificar a presença de comprometimento fetal crônico por meio das alterações de redução do tônus muscular, dos movimentos corporais e respiratórios, e do volume amniótico (oligúria fetal por diminuição no fluxo sanguíneo renal e redistribuição do aporte sanguíneo, secundários à hipoxemia fetal).

A revisão sistemática sobre o impacto do perfil biofísico fetal, publicada na *Cochrane Review*, não pode ser concluída pelo número insuficiente de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica. Portanto, o perfil biofísico fetal não foi recomendado na monitorização rotineira de gestações de baixo risco, entretanto, os autores ponderam que mais de 10.000 gestantes teriam de ser randomizadas para avaliar desfechos como mortalidade perinatal e baixos índices de Apgar ao nascimento<sup>(122)</sup>.

Estudos observacionais não controlados, em gestações de risco, mostraram que o perfil biofísico fetal tem bom valor preditivo negativo, ou seja, a morte fetal foi rara em gestantes com perfil biofísico normal e pode ser útil na monitorização fetal em gestantes com alteração no exame Doppler da artéria umbilical<sup>(3)</sup>.

A cardiocografia ou monitorização eletrônica anteparto (MAP) é o registro gráfico da frequência cardíaca fetal obtida por meio de um transdutor de ultra-som posicionado no

abdomen materno. A frequência, variabilidade e a presença de acelerações e desacelerações são os parâmetros para a interpretação do exame. A revisão sistemática apresentada na *Cochrane Review* <sup>(123)</sup> conclui que o uso da cardiocografia anteparto não teve nenhum efeito significativo nos desfechos perinatais ou nas intervenções obstétricas, e não desaprova nem recomenda o seu uso, já corriqueiro, na monitorização de gestações de risco.

### **6.3. Antecipação do parto**

A única intervenção terapêutica que se pode oferecer à mãe frente ao diagnóstico de comprometimento fetal é a interrupção da gravidez. Quando, ao exame Doppler da artéria umbilical, o fluxo diastólico é ausente ou reverso, a mortalidade perinatal aumenta, respectivamente, 4 e 11 vezes se comparada ao fluxo normal. É necessário manter vigilância fetal freqüente e a administração de corticosteróides em gestações com menos de 34 semanas. Se outros exames de vigilância fetal (perfil biofísico fetal e exame de Doppler venoso) tornam-se anormais, o parto está indicado. Em gestações acima de 34 semanas, mesmo com outros exames normais, o parto deve ser considerado <sup>(3)</sup>.

O estudo GRIT (*Growth Restriction Intervention Trial* <sup>(124)</sup>) foi concebido para testar a hipótese de que a antecipação do parto para prevenir hipóxia intra-uterina, alteraria o desenvolvimento cerebral quando comparado à prolongação da gravidez, tanto quanto possível, para ganhar maturidade fetal. O tempo avaliado na intervenção foram 4 dias. A mortalidade intra-hospitalar foi similar nos dois grupos, a mortalidade perinatal aumentou cinco vezes e as mortes antes da alta hospitalar caíram em mais de um terço no grupo sem antecipação do parto. Os resultados encontrados nessas crianças, aos dois anos de idade e além, desencorajam o parto antes da hipoxemia terminal para preservar o desenvolvimento cerebral, particularmente em gestações com menos de 30 semanas.

## **7. Regras clínicas de predição de desfechos clínicos: aspectos metodológicos**

### **7.1. Conceito**

Pode-se definir a regra clínica de predição (*clinical prediction rule*) como um instrumento clínico para a tomada de decisões que consiste de variáveis obtidas da história, exame físico e testes diagnósticos simples, derivados das informações coletadas diretamente dos pacientes. Essa definição é igualmente aplicável ao termo regra clínica de decisão.

As regras clínicas de predição geralmente são criadas por métodos de análise multivariada e sua aplicação pode revelar probabilidade de uma doença ou evento futuro, ou sugerir um diagnóstico ou ação terapêutica <sup>(125)</sup>.

O processo de desenvolvimento e testagem de uma regra clínica de predição deve seguir três etapas: (1) criação ou derivação da regra, (2) testagem ou validação da regra e (3) determinação do impacto da regra no comportamento médico (análise de impacto) <sup>(126)</sup>.

### **7.2. Derivação**

O desfecho (evento ou doença) predito pela aplicação da regra deve ser clinicamente importante e estar claramente definido. A presença ou ausência do desfecho deve ser determinada sem conhecimento da condição das variáveis preditoras (cegamento) <sup>(127)</sup>.

As variáveis potencialmente associadas ao desfecho são identificadas, geralmente, a partir de dados de literatura e, idealmente, devem ser coletadas prospectivamente em formulários desenvolvidos especificamente para o estudo, por entrevistadores treinados para a coleta padronizada das informações. Dados colhidos de estudos com outros propósitos são geralmente superiores a dados colhidos retrospectivamente de prontuários médicos, mas, geralmente, não tão bons quanto as informações derivadas de estudo cujo propósito primário é a criação da regra de predição <sup>(127)</sup>.

Várias técnicas matemáticas podem ser usadas para a derivação, sendo a mais simples a tabela de contingência 2x2 de cada variável preditora contra o desfecho, a análise univariada.

Para explorar a relação das variáveis entre si e com o desfecho é necessária a aplicação de métodos estatísticos multivariáveis, como a regressão logística e a regressão de Cox, a análise de função discriminante e a análise de partição recursiva (*recursive partitioning*)<sup>(125)</sup>.

Na regressão logística, a variável de desfecho é um evento binário (sim/não). O risco de ter o desfecho é dado como o logito (*logit*) que permite o cálculo da razão de chance (*odds ratio*). Na análise de função discriminante, a variável de desfecho é categórica, indicando que o indivíduo é classificado como pertencente a uma categoria ou grupo. Para o funcionamento pleno dessa técnica, muitos dos preditores devem ser expressos de forma contínua. A análise de partição recursiva sucessivamente divide os indivíduos em subpopulações, resultando em um ou mais estratos que incluem somente indivíduos com um desfecho específico. Esta técnica é particularmente útil quando o objetivo é separar completamente um desfecho de outro, como quando se desenvolve uma regra com sensibilidade extremamente alta. As outras duas técnicas tendem a derivar regras de predição com melhor acurácia geral, o que pode significar uma sensibilidade menor que a desejada<sup>(125)</sup>.

As análises multivariáveis podem ser usadas para confirmar se as variáveis predictoras retêm sua associação com o desfecho no contexto da presença simultânea de outras variáveis, para rastreamento inicial de variáveis importantes em bancos de dados muito extensos, para criar escores de risco usando os coeficientes de regressão como base para a pontuação da variável no escore ou para quantificar o efeito individual de uma variável independente no desfecho dentre os efeitos de outras variáveis independentes<sup>(127)</sup>.

A estimativa de risco pode ser pouco confiável se na análise dos dados houver poucos desfechos em relação ao número de variáveis preditoras. Como regra geral, os modelos com menos de 10 desfechos para cada variável independente têm acurácia questionável e os testes de significância estatística usuais podem ser inválidos. Os amplos intervalos de confiança encontrados nas estimativas de risco individual podem indicar a super-parametrização do modelo nessas situações. O problema oposto, a sub-parametrização, também pode ocorrer quando há pequeno número de desfechos, pois variáveis importantes podem ser incorretamente omitidas do modelo<sup>(127)</sup>.

Todas as variáveis testadas devem ser explicitamente indicadas, mesmo as que foram omitidas na regra clínica por falta de poder preditivo, para que os leitores possam entender porque variáveis importantes, as biológicas, por exemplo, foram excluídas da regra. Os resultados de uma regra clínica podem ser descritos em termos de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança, valores preditivos positivo e negativo, proporção de indivíduos com o desfecho num determinado tempo e curvas de sobrevida. A curva característica operatória do receptor (*ROC curve*) é útil para visualizar e acessar, estatisticamente, as características de uma ou mais regras de predição, mas tem a limitação de não estimar a probabilidade pós-teste do desfecho ou doença<sup>(127)</sup>.

É importante relatar a medida de incerteza ou variabilidade de qualquer dos métodos empregados, mais comumente expressa como o intervalo de confiança de 95%. Quanto mais amplo o intervalo de confiança, menor a precisão dos resultados. A amplitude do intervalo de confiança está negativamente correlacionada ao número de indivíduos estudados

(126)



### 7.3. Validação

Há três motivos para que mesmo as regras clínicas de predição mais rigorosamente derivadas não devam ser aplicadas na prática antes de validadas.

O primeiro motivo é o acaso, as regras de predição derivadas de um grupo de indivíduos podem refletir associações que ocorreram primariamente pelo acaso. Se essa for a verdade, novas variáveis preditoras emergirão em um grupo diferente de indivíduos<sup>(126)</sup>.

A validação externa é a aplicação da regra desenvolvida em novos indivíduos, vindos da mesma ou, ainda melhor, de outras populações. É o tipo de validação mais rigorosa, mas, na prática pouco aplicada, porque freqüentemente é necessário desenvolver e validar modelos na mesma amostra populacional, chamada validação interna<sup>(128)</sup>.

Métodos estatísticos de validação interna reduzem a chance do acaso, em lugar da verdadeira associação, ser a responsável pelos resultados encontrados. A divisão da população em dois grupos, usando um grupo para desenvolver a regra de predição e o outro para testá-la é um exemplo de validação estatística (*data-splitting*).

Métodos mais rigorosos de validação interna são *bootstrap* e *cross-validation*. A idéia central dessas técnicas é dividir a amostra inicial em derivação e teste, repetidamente, em um grande número de vezes. A diferença fundamental entre *cross-validation* e *bootstrap* é que na última, a re-amostragem é realizada ao acaso e com reposição, enquanto que no método de *cross-validation* não há reposição<sup>(128)</sup>.

Métodos híbridos, combinando as duas técnicas acima, já foram desenvolvidos e começam a ser usados<sup>(128)</sup>.

O segundo motivo é que os preditores podem ser idiossincráticos àquela população específica, aos clínicos que os utilizaram ou a determinados projetos de estudo.

Por fim, problemas na aplicação prática da regra de predição podem determinar seu fracasso como instrumento no atendimento clínico rotineiro. Para as duas últimas ameaças somente a aplicação clínica prática da regra de predição em outra população pode servir de resposta.

Se na fase de derivação, os indivíduos estudados forem originados de populações heterogêneas e de várias instituições diferentes, testar a regra de predição na mesma população é uma validação adequada <sup>(126)</sup>.

#### **7.4. Avaliação clínica da aplicação da regra**

A aplicação na prática clínica de uma regra de predição implica lembrar os elementos preditores e, freqüentemente, realizar cálculos para determinação da probabilidade de um paciente apresentar o desfecho. Algoritmos computadorizados podem ser úteis na aplicação de regras clínicas de predição complexas.

Existem inúmeras razões por que regras de predição, mesmo muito acuradas, não produzem mudança no comportamento médico ou melhora nos desfechos. A estimativa intuitiva do médico sobre a probabilidade do desfecho pode ser tão boa, se não melhor, que a regra - nesse caso a aplicação da regra de predição não acrescenta benefício prático. Os cálculos necessários para a aplicação da regra podem ser enfadonhos e o médico pode desistir de usar a regra, ou pior, pode calcular erradamente.

Outros motivos, como uma posição defensiva contra eventual litígio por má prática médica, podem induzir a solicitação de exames complementares, mesmo que por determinada regra eles fossem desnecessários no caso específico. Entretanto, nessa situação, a existência de uma regra clínica de predição devidamente validada pode ser, por si só, defesa suficiente <sup>(126)</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Kramer SM. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1987; 65(5): 663-737.
2. Goldenberg RL, Cliver SP. Small for Gestational Age and Intrauterine Growth Restriction: Definitions and Standards. *Clin Obstet Gynecol*, 1997; 40(4): 704-714.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline N° 31, 2002. <http://www.rcog.org.uk/>. Acessado em dezembro 2004.
4. Resnik R. Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-6.
5. Bernabé JV, Soriano T, Albaladejoc R, Juarranz M, Calle ME, Martinez D, Domínguez-Rojas V. Risk factors for low birth weight: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004; 116: 3-15.
6. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
7. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001; 17:466
8. Rosenberg K, Grant JM, Hepburn M. Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 447-450.
9. US Preventive Services Task Force 1996. United States Department of Health and Human Services. Acessado em dezembro de 2004 em <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspssuspg.htm>. Acessado em dezembro 2004.
10. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CTFPHC Systematic Reviews & Recommendations 1994. Acessado em março de 2005 em <http://www.ctfphc.org/>. Acessado em dezembro de 2004.
11. WHO - Pregnancy Childbirth Glossary and Acronyms. Acessado em março de 2005. [http://w3.whosea.org/LinkFiles/Pregnancy\\_Childbirth\\_glossary.pdf](http://w3.whosea.org/LinkFiles/Pregnancy_Childbirth_glossary.pdf).
12. Miller HC, Merritt TA. Fetal growth in humans. Year Book Medical Publishers, Chicago 1979: 37-40.
13. Tucker J, McGuire W. ABC of preterm birth. *Epidemiology of preterm birth*. *BMJ* 2004; 329: 675-78.
14. Steingrimsdóttir T, Cnattingius S, Lindmark G. Symphysis-fundus height: construction of a new Swedish reference curve, based on ultrasonically dated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 346-51.
15. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 1993;81:39-48.
16. Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Mery LS, Platt RW, Wen SW. Implausible birth weight for gestational age. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 110-13.
17. Catalano PM, Tyzbit ED, Allen SR, et al. Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstet Gynecol*. 1992; 79:46-50.
18. Vintzileos AM, Neckles S, Campbell WA, et al. Three fetal ponderal indexes in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985; 65:807-812.
19. Vintzileos AM, Lodeiro Jg, Feinstein SJ, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 584-88.

20. Fay RA, Dey PL, Saadie CMJ, Buhl JA, Gebiski VJ. Ponderal Index: a better definition of the 'at risk' group with intrauterine growth problems than birth-weight for gestational age in term infants. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1991; 31: 1-17.
21. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate* 2001; 80: 277-85.
22. Poulsen P, Vaag AA, Kyvic KO, Moller-Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birthweight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*, 1997; 40: 439-46.
23. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvi F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P et al. Effect of a diabetic environment in-utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 361: 1861-65
24. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992;339:283-7.
25. GROW: Gestation Related Optimal Weight [PC Windows computer program]. Version 2. Nottingham University: PRAM; 1997
26. Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:674.–82.
27. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547–55.
28. Khoury MJ, Erickson D, Cordero JE, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: A population study. *Pediatrics* 1988;82:83–90.
29. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing Beyond Age 40: Pregnancy Outcome in 24,032 Cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9 –14.
30. Gama SGN, Szwarzwald CL, Leal MC, Theme Filha MM. Gravidez na adolescência como fator de risco para baixo peso ao nascer no Município do Rio de Janeiro, 1996 a 1998. *Rev Saúde Pública* 2001;35:74-80.
31. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*, 1992; 268 (7): 886-90
32. Estatísticas de Nascimento 2003 (SINASC). Núcleo de Informações em Saúde. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2004.
33. Zambonato AMK, Pinheiro RT, Horta BL, Tomasi E. Fatores de risco para nascimento de crianças pequenas para idade gestacional. *Rev Saúde Pública* 2004;38(1):24-9.
34. Fiscella K. Does prenatal care improve birth outcomes ? A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 468-79.
35. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 950 –5.
36. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963–7.
37. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannone N, Margaglione M, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001;86:428 –31. (abstract)
38. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998;92:1044 –55.

39. Glinianaia S, Rankin RB, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate Air Pollution and Fetal Health. A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Epidemiology* 2004;15: 36–45.
40. Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. *Pediatrics* 2005; 115 : 121-28.
41. Silva AA, Barbieri MA, Gomes UA, Bettiol H. Trends in low birth weight: a comparison of two birth cohorts separated by a 15 year interval in Ribeirao Preto Brazil. *Bull World Health Organization*, 1998;76(1):73–84.
42. Barros FC, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, Domingues MR, Sclowitz IKT, Hallal PC, Silveira MF, Vaughan JP. The challenge of reducing neonatal mortality in middleincome countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* 2005; 365: 847–54.
43. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990; 86: 707-13.
44. Lawn EJ, Cousens S, Zupan J for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. Neonatal Survival 1: 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) -published online March 3, 2005.
45. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793– 800.
46. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*, 1998; 316:1483–7.
47. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624 –32.
48. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 168-74.
49. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; 108: 830-34.
50. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *NEJM* 1999; 340: 1234-8.
51. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP, Estanislau HJ. Perinatal mortality in southern Brazil: a population-based study of 7392 births. *Bulletin of the World Health Organization* 1987; 65 (1): 95-104.
52. Barros FC, Huttly SRA, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: a longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics* 1992; 90(2): 238-244.
53. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:463-7.
54. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17(4): 187-92.
55. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998; 339:1817-22.
56. Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 208-15.

57. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1596-1601.
58. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by 'progress' ? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
59. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601.
60. Phillips DIW. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 2): B150-5.
61. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science (Lond)*, 1998; 95: 115–128.
62. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-67
63. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
64. Barros FC, Victora CG. Increased blood pressure in adolescents who were small for gestational age at birth: a cohort study in Brazil. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 676-81
65. Levitt NS, Steyn K, De Wet T et al. An inverse relation between blood pressure and birth weight among 5 years old children from Soweto, South Africa. *J Epidemiol Community Health* 1999; 33: 264-8.
66. Carlsson S, person PG, Alvarsson M et al. Low birth weight, family history of diabetes, and glucose intolerance in Swedish middle-aged men. *Diabetes Care* 1999; 22: 1043-7.
67. Eriksson JG, Forsecacuten T, Tuomilehto J et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
68. Woelk G, Emanuel I, Weiss NS et al. Birth weight and blood pressure among children in Harare, Zimbabwe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F119-22.
69. Fall CHD, Stein CE, Kumaran K et al. Size at birth, maternal weight and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 1998; 15: 220-7.
70. Curhan GC, Chertkow GM, Willett WC et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996; 94: 1310-15.
71. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308: 942-45.
72. Phillips DIW, Barker DJP, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150-4.
73. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-26.
74. Alberti KGMM for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO 1999.
75. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio A, Stampfer MJ. Prevention of cardiovascular disease: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94(2): 3246-50.

76. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension*, 2000; 18 (7):815-831.
77. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Hibert EN, Willett WC. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ* 2005; 330: 1115.
78. Hall M, Chang PK, MacGillivray I. Is antenatal routine care worth while ? *Lancet* 1980; 78-80.
79. Parras A, Leocádio E, Schirmer J, Formiga Filho JFN, Fajardo ML, Costa Neto MM, Reis PAK, Chacel PP, Viola RC, Fescina R, Serruya S. Medida da Altura Uterina/ Acompanhamento do Crescimento Fetal. In: *Assistência pré-natal: Manual técnico*. 3ª ed. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde – SPS/Ministério da Saúde; 2000 : 39-42.
80. Amed AM, Silva Filho ARS, Alencar Jr CA, Trindade CR, Tristão EG, Fares FHA e colaboradores. *Assistência Pré-Natal. Manual de Orientação*. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 2000.
81. Fescina RH, Quevedo C, Martell M, Nieto F, Schwarcz R. Altura uterina como metodo para predecir el crecimiento fetal. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1984; 96(5): 377-386.
82. Fescina RH, Schwarcz R, Diaz AG. *Vigilância do crescimento fetal – Manual de Auto-instruções*. Publ Cientif CLAP – OPS/OMS 1996; nº 1261.
83. Cunha SP, Ribeiro JU, Berezowski AT, Duarte G. Evolução da altura uterina e circunferência abdominal em gestantes normais. *Rev Paul Méd* 1985; 103(5): 231- 234.
84. Andersen HF, Johnson TRB, Barclay ML, Flora JD. Gestational age assessment. I. Analyses of individual clinical observations. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 173-177.
85. Belizán JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *AmJObstet Gynecol* 1978; 131: 643-646.
86. Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sorensen HU, Roseno H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height measurement. A prospective randomized controlled trial. *BJOG* 1990; 97: 675-680.
87. Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, Aitchinson T, Gallagher F. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *BJOG* 1982; 89(6): 447-450.
88. Gardosi J, Francis A. Contolled trial of fundal height measurements plotted on customised antenatal growth charts. *BJOG* 1999; 106: 309-317.
89. Siqueira AAF, Ciari Jr C, Almeida PAM. Utilização de uma curva de crescimento intra-uterino corrigido para peso e altura maternos. *Rev Saúde Pública*, 1975; 9: 215-20.
90. Mongelli M, Gardosi J. Symphysis-fundus height and pregnancy characteristics in ultrasound-dated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 591-594.
91. Grover V, Usha R, Kalra S, Sachdeva S. Altered fetal growth: antenatal diagnosis by symphysis-fundal height in Índia and comparison with western charts. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35(3): 231-234.
92. Challis K, Osman NB, Nyström L, Nordahl G, Bergström S. Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies. *Tropical Medicine and International Health*, 2002; 7 (8): 678–684.
93. Azziz R, Smith S, Fabro S. The development and use of a standard symphysial-fundal height growth curve in the prediction of small for gestational age neonates. *Int J Gynecol Obstet*. 1988; 26(1):81-7.

94. Mathai M, Jairaj P & Muthurathnam S. Screening for light-for-gestational age infants: a comparison of three simple measurements. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997; 94: 217–221.
95. Mujanja SP, Masona D, Maxwell M, Mahomed K. A symphysial-fundal height nomogram for central Africa. *Central Africa Journal of Medicine*, 1987; 33: 29-32.
96. Walraven GE, Mkanje RJ, van Dongen PW, van Roosmalen J, Dolmans WM. The development of a local symphysis-fundal height chart in a rural area of Tanzania. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 1995; 60: 149–152.
97. Bogaert LJ. Customised gravidogram and fetal growth chart in a South African population. *Int J Obstet Gynaecol* 1999; 66: 129-136.
98. Persson B, Stangenberg M, Lunnel NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis-fundal height. *BJOG* 1986; 93: 206-11.
99. Bais MJM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004; 116: 164–169.
100. Bailey S, Sarmandal P, Grant J. A comparison of three methods of assessing inter observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *BJOG* 1989; 96: 1266-71.
101. Martinelli S, Bittar RE, Zugaib M. Predição da Restrição do Crescimento Fetal pela Medida da Altura Uterina. *RBGO*, 2004; 26: 383-89.
102. Bricker L, Neilson JP. Routine Doppler ultrasound in pregnancy. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
103. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain, RP, McNellis D and the RADIUS study group. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med*, 1993; 329: 821-7.
104. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A Randomized Trial Using Ultrasound to Identify the High-Risk Fetus in a Low-Risk Population. *Obstet. Gynecol.*, Apr 2003; 101: 626 - 632.
105. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 643-8.
106. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333–7.
107. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 47–54.
108. Aoki M. Fetal weight calculation; Osaka University method. In: Yoshihide C, editor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*. 2nd ed. Kyoto: Kinpodo; 1990.
109. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
110. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
111. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Betamimetics for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
112. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Calcium channel blockers for potential impaired fetal growth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.



113. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
114. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Transcutaneous electrostimulation for suspected placental insufficiency (diagnosed by Doppler studies) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
115. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Hormones for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
116. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
117. Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
118. Leitch H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450–9.
119. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1379-1387.
120. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part II. Diagnosis and management *Obstet Gynecol* 1999;93:140–6.
121. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a new biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-795.
122. Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
123. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
124. The GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–20.
125. Laupacis a, Sekar N, Stiell IG. Clinical Prediction Rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277 (6): 488-94.
126. McGinnT, GuyattG, WyerP, NaylorCD, Stiell I. Clinical Prediction Rules IN Gordon Guyatt & Drummond Rennie . *Users' Guides to the Medical Literature*. JAMA & Archives Journals. American Medical Association, 2002: 472-81.
127. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The Risk of Determining Risk with Multivariable Models. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118 (3): 201-210.
128. Shtaland ES, Kleinman K, Cain EM. A new strategy of model building in proc logistic with automatic variable selection, validation, shrinkage and model averaging. SAS Institute Inc. 2004. Proceedings of the Twenty-Ninth Annual SAS Users Group International Conference. Cary, NC: SAS Institute Inc.

## Objetivos

Na população de gestantes de cinco regiões brasileiras, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) e participantes do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG):

1. Descrever a distribuição das medidas de altura uterina a partir de percentis específicos para idade gestacional, para o período compreendido entre as semanas 20 e 39 da gravidez.
2. Comparar a curva de percentis da distribuição de medidas de altura uterina da população do EBDG com a curva de referência no Brasil, América Latina e Caribe, derivada do estudo do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP).
3. Avaliar o desempenho diagnóstico de percentis obtidos no EBDG na predição de anormalidades do crescimento intra-uterino (recém-nascidos grandes e pequenos para idade gestacional); comparar o desempenho verificado com o de percentis da curva de referência do CLAP.
4. Investigar o desempenho diagnóstico da medida de altura uterina, acrescida de elementos clínicos associados ao crescimento fetal insuficiente, na predição do risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

## Artigo 1

Distribuição das medidas de altura uterina ao longo da gestação em uma coorte brasileira : comparação com a curva de referência.

Autores: Maria Lúcia Rocha Oppermann  
Bruce B. Duncan  
Sotero Serrate Mengue  
Rudimar Schneider Júnior  
José Geraldo Lopes Ramos  
Maria Inês Schmidt

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Endereço para correspondência: Maria Lúcia Rocha Oppermann  
Rua Mariante 288/ 905. CEP 90440-110  
Moinhos de Vento - Porto Alegre/ RS/ Brasil  
e-mail: [maluop@terra.com.br](mailto:maluop@terra.com.br)

## **Resumo** (223 palavras)

**Justificativa** – O Ministério da Saúde recomenda medida rotineira da altura uterina para rastrear anormalidades do crescimento fetal, mas a curva de referência, do Centro Latino-Americano de Perinatologia (CLAP), foi pouco avaliada em mulheres brasileiras .

**Objetivos** – Descrever, em gestantes do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG), os percentis da distribuição de altura uterina por idade gestacional e comparar suas propriedades diagnósticas na predição de anormalidades do crescimento fetal com as dos percentis equivalentes do estudo do CLAP.

**Métodos** – O EBDG é um estudo de coorte de 5564 gestantes com mais de 19 anos, constando de entrevistas, medidas antropométricas e revisões de prontuários. As análises referem-se a 3539 gestantes com datação da gravidez confirmada por ultra-sonografia.

**Resultados** - A altura uterina no EBDG foi maior que a do CLAP em todas as semanas de gestação (de 1a a 4cm e de 2 a 6cm, respectivamente, nos percentis 10 e 90), resultando em propriedades diagnósticas, para anormalidades de crescimento fetal, das duas curvas de percentis marcadamente diferentes. Entre 24 e 34 semanas, apenas 0,3% a 1,7% das gestantes brasileiras tiveram alturas uterinas abaixo do percentil 10 do CLAP; 42% a 57%, tiveram altura uterina acima do percentil 90 do CLAP.

**Conclusões** – A curva de altura uterina de referência não reflete o padrão de crescimento uterino das gestantes brasileiras, limitando sua capacidade de identificar anormalidades de crescimento fetal.

**Palavras-chave** – altura uterina, recém-nascido pequeno e recém-nascido grande para a idade gestacional.

**Abstract** (218 words)

**Background** – Routine prenatal measurement of uterine height is recommended by the Brazilian Ministry of Health to screen for abnormal fetal growth, but the current reference chart, from the Latin-American Perinatology Center (CLAP) has insufficient evaluation in Brazilian women.

**Objective** – To describe, in participants of the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG), the percentile distribution of uterine height by gestational age, and to compare diagnostic properties of specific percentiles for identifying abnormal fetal growth, with those of equivalent percentiles of the CLAP chart.

**Methods** – The EBDG is a cohort study of 5564 pregnant women more than 19 years old with interviews, anthropometric measurements and chart reviews. Analyses pertain to 3539 women with gestational age confirmed by ultrasound.

**Results** – Uterine height was higher in EBDG than in CLAP chart at every gestational week, being 1-4 cm and 2-6 cm greater, respectively, at the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentiles, thus resulting in markedly different diagnostic properties for abnormal fetal growth of the two charts. Between gestational weeks 24-34, only 0,3% to 1,7% of Brazilian women had uterine heights below the CLAP 10<sup>th</sup> percentile. Similarly, 42%-57% of the sample had values above the CLAP 90<sup>th</sup> percentile.

**Conclusions** – The current uterine height reference chart does not reflect the uterine growth pattern of Brazilian women, limiting its clinical applicability for detecting abnormal fetal growth.

**Key-words** – symphysis-fundus height, uterine height, small for gestational age, large for gestational age, intrauterine growth restriction.

## **Introdução**

O baixo peso de nascimento é uma das causas que lideram a mortalidade e morbidade nos períodos perinatal e neonatal <sup>(1,2)</sup> e nos primeiros anos de vida <sup>(3)</sup>. Vários estudos associam o recém-nascido pequeno para a idade gestacional a aumento de risco, na vida adulta, para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, da doença cardiovascular e da síndrome metabólica, a chamada hipótese do fenótipo econômico (*thrifty phenotype hypothesis*) <sup>(4,5,6)</sup>.

Por outro lado, o crescimento fetal excessivo associa-se a aumento na morbidade materna e neonatal no parto <sup>(7)</sup> e a outros efeitos adversos de longo prazo, como hipertensão na infância <sup>(8)</sup> e obesidade na adolescência <sup>(9)</sup>.

A medida da distância entre a sínfise púbica e o fundo uterino – a altura uterina – tem sido utilizada como indicador clínico do desenvolvimento fetal e de desfechos adversos da gestação <sup>(10, 11, 12)</sup>. Em várias populações dos países em desenvolvimento, a curva de distribuição em percentis das medidas de altura uterina de acordo com as semanas de gestação, é o principal instrumento de aferição do crescimento fetal, senão o único.

A curva de altura uterina recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil <sup>(13)</sup>, publicada em 1984 pelo Centro Latino-Americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano (CLAP), deriva das medidas, tomadas ao longo da gestação, de 47 mulheres uruguaias altamente selecionadas <sup>(14)</sup>.

Os objetivos do presente estudo são (1) descrever os percentis da distribuição das medidas de altura uterina por idade gestacional obtidas no seguimento de 3539 gestantes em 6 capitais brasileiras e (2) comparar essa curva de distribuição com aquela empregada como referência no Brasil.

## **Métodos**

O Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG) arrolou consecutivamente 5564 mulheres, acima dos 19 anos de idade, com gestação entre as semanas 20 e 28, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação e que realizavam acompanhamento pré-natal em serviços de atendimento do Sistema Único de Saúde no período de 1991 a 1995 em 6 capitais brasileiras - Porto Alegre, Fortaleza, São Paulo, Salvador, Manaus e Rio de Janeiro. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética dos centros envolvidos e as mulheres arroladas consentiram em participar do estudo após devidamente informadas a respeito.

Das 5564 gestantes arroladas foram excluídas as gestações múltiplas (n=51) e as gestantes sem confirmação ultra-sonográfica da idade gestacional (n=1974), totalizando 3539 gestantes para análise.

Foram realizadas entrevistas individuais e medidas antropométricas em todas as participantes. As informações clínicas, de escolaridade e de fumo foram obtidas em entrevistas individuais com questionário estruturado. A cor da pele foi definida pela observação das entrevistadas. As medidas de peso e altura foram tomadas em duplicata, conforme protocolo pré-estabelecido. O critério de determinação da idade gestacional foi a ultra-sonografia obstétrica até 26 semanas (n=2782), ou após 26 as semanas, se consistente (discrepância não superior a 2 semanas) com os dados menstruais ou com o exame físico neonatal de Capurro <sup>(15)</sup> (n=757). Os valores medidos de altura uterina foram transcritos dos registros pré-natais a partir das medidas feitas por examinadores não envolvidos no estudo. Não houve treinamento ou padronização da técnica de medida de altura uterina. Obesidade e as outras categorias do índice de massa corporal foram definidas de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde <sup>(1)</sup>, utilizando a medida da altura no

arrolamento e o peso pré-gravídico informado (baixo peso < 18,5 kg /m<sup>2</sup>; normal 18,5-24,9 kg /m<sup>2</sup>; pré-obesidade 25,0-29,9 kg /m<sup>2</sup> e obesidade ≥30,0 kg /m<sup>2</sup>).

O ganho de peso na gestação foi calculado como a diferença entre o último valor medido na gestação e o peso pré-gestacional informado no arrolamento. A altura materna foi categorizada em estatura baixa (< 1,52m), média (1,52-1,60m) e alta (>1,60m), conforme os pontos de corte dos quartis inferior e superior da população de estudo. Os dados da evolução antenatal – peso, altura uterina, pressão arterial e intercorrências da gestação – foram coletados em cada centro. Informações sobre o parto e o recém-nascido foram obtidas nos registros médicos das maternidades de cada capital.

Para a determinação dos percentis de peso de nascimento, das 5564 gestantes arroladas, foram excluídas as gestações gemelares (n=51), os recém-nascidos malformados (n=132) e aqueles sem informações completas de peso ou condições de nascimento (n=757), totalizando para a análise de peso de nascimento, 4624 neonatos. Foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) os recém-nascidos com peso inferior ao percentil 10 para a idade da gestação e sexo (n= 450), e grandes para a idade gestacional (GIG), aqueles com peso acima do percentil 90, de acordo com a idade gestacional e sexo (n= 448).

Os valores dos percentis 10, 25, 75 e 90 de altura uterina para cada semana de gestação, foram obtidos a partir de tabelas de freqüência. Sensibilidade, especificidade e seus intervalos de confiança de 95% foram calculadas a partir de tabelas de contingência, pressupondo distribuição binomial <sup>(16)</sup>.

Foram utilizados os programas SAS 8.2 (Cary, NC, USA) e Epi-Info 6.0 para a determinação de frequências e distribuições.



## **Resultados**

As características clínicas da população estudada são apresentadas na Tabela 1. Nessas gestantes adultas a média de idade foi de 28,5 anos, o índice de massa corporal pré-gestacional médio foi de  $23,7 \text{ kg/m}^2$ , a altura média foi 1,56m, o ganho médio de peso na gestação foi de 10,9kg e o tempo médio de frequência na escola, de 8,5 anos.

Os centros de arrolamento do estudo, representando capitais em quatro das cinco regiões que compõem o país, denotam o objetivo de grande abrangência geográfica do EBDG. As mulheres com cor da pele mista ou preta ( 49%) e branca (50,5%) estão igualmente representadas.

A Figura 1 apresenta a distribuição dos percentis 10, 25, 75 e 90 das medidas de altura uterina por semana de gestação derivada do estudo de gestantes brasileiras (EBDG).

Na Figura 2, os percentis da distribuição de altura uterina para cada semana de gestação obtidas do EBDG são comparados aos do CLAP. No estudo brasileiro, observam-se medidas de altura uterina 1 a 4cm maiores na distribuição do percentil 10, e 2 a 6cm maiores no percentil 90.

As Figuras 3 e 4 comparam os percentis de altura uterina obtidos no EBDG para mulheres magras ( $\text{IMC} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=304$ ) versus mulheres com excesso de peso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=1060$ ), e mulheres com hipertensão na gestação ( $n= 445$ ) versus sem hipertensão ( $n= 3094$ ). As mulheres magras tendem a apresentar valores de altura uterina 1-2 cm menores nos percentis 10 e 90, com exceção da semana 36 onde a diferença atinge 4 cm no percentil 10. As mulheres com hipertensão mostram medidas em torno de 1 cm maiores nos percentis 10 e 90. É oportuno lembrar que os grupos de mulheres magras e mulheres hipertensas são relativamente pequenos.

Os percentis de distribuição das medidas de altura uterina por semana de gestação de acordo com a estatura, cor da pele e centro de enrolamento são praticamente superponíveis (não mostrados).

As Tabelas 2 e 3 confrontam os desempenhos diagnósticos dos percentis das medidas de altura uterina obtidos no estudo brasileiro com aqueles do estudo do CLAP na predição de recém-nascidos pequenos e grandes para a idade gestacional nas semanas de gestação 24, 26, 28, 30, 32 e 34.

Os percentis 10 e 90 da curva de referência (CLAP) são muito diferentes daqueles obtidos no EBDG: 0,3% a 1,7% das gestantes do EBDG apresentam medidas de altura uterina abaixo do percentil 10 do CLAP (Tabela 2); 42% a 57% das gestantes do EBDG apresentam valores de altura uterina acima do percentil 90 do CLAP (Tabela 3). Como consequência, as propriedades diagnósticas desses percentis do CLAP são marcadamente diferentes daqueles derivados diretamente da população do EBDG.

A sensibilidade da altura uterina definida pelo percentil 10 do EBDG, na predição de recém-nascidos pequenos (Tabela 2) mostrou-se superior à do CLAP, mas ainda muito baixa: o melhor índice foi de 29% (IC95% 0,18-0,40) na semana 32 na curva derivada do EBDG.

Ao utilizarmos o percentil 25 de altura uterina na distribuição do EBDG, em lugar do percentil 10, a capacidade preditora aumenta: a sensibilidade alcança 49% (IC95% 0,37-0,61) na semana 30 e, aproximadamente 25% das mulheres examinadas são classificadas como positivas, isto é, com gestações suspeitas de crescimento intra-uterino restrito.

Na identificação de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (Tabela 3), a sensibilidade do percentil 90 na distribuição de altura uterina derivada da curva do CLAP foi maior que a da curva do EBDG, mas com especificidade notavelmente baixa: a sensibilidade de 87% (IC95% 0,79-0,96) na semana 32 na curva do CLAP corresponde à especificidade de 46% (IC95% 0,43-0,50), classificando como positivas 57% das gestantes.

No estudo brasileiro, a sensibilidade mais alta foi 21% (IC95% 0,10-0,32) na semana 26 associada a uma especificidade de 93% (IC95% 0,91-0,96), rotulando 8% da amostra como positiva.

## **Discussão**

A sensibilidade da medida de altura uterina no diagnóstico de anormalidades do desenvolvimento fetal intra-uterino, como a restrição de crescimento fetal, têm descrição de índices muito variáveis, desde 86% <sup>(10)</sup> até 27% <sup>(17)</sup> ou 28% <sup>(18)</sup>.

A técnica da medida de altura uterina pode sofrer considerável influência do examinador, o que pode explicar pelo menos parte de seu desempenho tão desigual. Estudo de verificação da variação inter-observador na medida da altura uterina concluiu que o método não pode ser utilizado por diferentes observadores com concordância suficiente para discriminar medidas de altura uterina pequenas das normais, uma limitação importante <sup>(19)</sup>.

Os níveis de sensibilidade das medidas de altura uterina menores (< percentil10) no rastreamento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) foram, nesse estudo, no melhor cenário, semelhantes aos descritos por Lindhard<sup>(18)</sup> e Persson <sup>(17)</sup>.

Gardosi e colaboradores <sup>(20)</sup> mostraram que curvas de medida de altura uterina personalizadas de acordo com a altura, peso e etnia materna tinham maior sensibilidade (48%) que as curvas padronizadas (29%) na detecção de fetos pequenos para a idade gestacional; em fetos grandes para a idade gestacional, seus índices de sensibilidade foram de 46% (curva personalizada) e de 24% (curva padronizada).

As curvas de medidas de altura uterina derivadas do EBDG, quando estratificadas por categorias de estatura, cor da pele e hipertensão mostraram-se praticamente superponíveis, sugerindo que curvas personalizadas baseadas nessas características não seriam úteis clinicamente. As diferenças entre as gestantes magras e as com excesso de peso são

maiores e provavelmente reais. No entanto, como a incidência de recém-nascido pequeno para idade gestacional é maior em gestantes magras, essa estratificação provavelmente não traria vantagem à predição clínica.

Estudo conduzido entre 1997-1999 <sup>(21)</sup> em 100 gestantes sem intercorrências clínicas ou obstétricas e selecionadas em serviço médico de referência de São Paulo também gerou uma curva de medidas de altura uterina por idade gestacional diferente da curva de referência (CLAP). No estudo de São Paulo, as alturas uterinas foram sempre maiores no percentil 10, mas iguais ou menores no percentil 90. As diferenças entre o estudo de São Paulo e o EBDG, principalmente em relação ao percentil 90, refletem diferenças nas populações em estudo, uma vez que EBDG recrutou gestantes de serviços de pré-natal geral de várias regiões brasileiras.

As propriedades diagnósticas para nascimentos com restrição de crescimento encontradas no EBDG para o percentil 10 diferem daquelas observadas no estudo posterior do mesmo grupo paulista <sup>(22)</sup>. Sensibilidades um pouco maiores no estudo paulista podem também ser explicadas pelas diferenças amostrais. No estudo de validação da curva paulista, a avaliação ocorreu no mesmo serviço, em 238 gestantes de alto risco, nas quais a incidência de peso ao nascer abaixo do percentil 10 foi de 21%.

A técnica de medida de altura uterina aplicada nas nossas gestantes não foi padronizada e, possivelmente, vários examinadores tenham medido a mesma mulher em momentos diferentes da gestação, como acontece na grande maioria dos hospitais da rede pública e nos serviços do SUS. Potenciais inconsistências na tomada das medidas estão embutidas na avaliação da validade da medida de altura uterina no nosso estudo, cujo objetivo é determiná-la no real contexto da sua aplicação.

As perdas determinadas pela ausência de confirmação ultra-sonográfica da idade gestacional em 1974 mulheres e a utilização de dados secundários são limitações do nosso

estudo. Entretanto, a confrontação das curvas de distribuição das medidas de altura uterina de toda a população arrolada (exclusão somente das gestações múltiplas) e do grupo efetivamente estudado mostrou praticamente completa superposição (dados não mostrados).

A população de gestantes do EBDG é a maior em número e em abrangência geográfica já publicada em estudos brasileiros, no nosso conhecimento, e possui um importante traço da população brasileira aparente na representação semelhante de mulheres de pele branca (50%) e de pele mista e negra (49%).

Diferenças nas medidas de altura uterina também foram encontradas por outros autores <sup>(23,24)</sup> quando compararam populações diferentes, em tempos diferentes e com tamanho amostral diferente.

A curva de altura uterina usada como referência na América Latina e Caribe, baseada em estudo do Centro Latino-Americano de Perinatologia, subestima a medida de altura uterina das gestantes brasileiras, limitando o desempenho do método na detecção de anormalidades no crescimento fetal.

Os percentis 10 e 90 de altura uterina, derivados do EBDG, também demonstram baixa sensibilidade. A partir da semana 30 há pequena melhora na predição de risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional nas medidas de altura uterina abaixo do percentil 10. O emprego do percentil 25 de altura uterina como ponto de corte aumenta razoavelmente a sensibilidade do método, mas, em contrapartida eleva o número de gestações classificadas como positivas, isto é, suspeitas de crescimento intra-uterino restrito.

A gestação com crescimento fetal restrito é uma das situações em que o uso do ultrassom Doppler mostrou, em vários estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas desses estudos <sup>(25,26)</sup>, redução de mortalidade e morbidade neonatal. Estudo de coorte de Lindqvist e Molin <sup>(27)</sup> demonstrou diferença nos desfechos perinatais e neonatais entre os grupos com e sem diagnóstico antenatal de restrição de crescimento fetal: o grupo com

diagnóstico antenatal seguiu o protocolo usual de vigilância fetal com ultra-som Doppler, ultra-sonografia e cardiotocografia, e interrupção da gestação conforme a gravidade do quadro de insuficiência placentária. Esses recém-nascidos, quando comparados aos com diagnóstico pós-natal, tiveram, aproximadamente, 75% menos desfechos desfavoráveis (sofrimento fetal e danos cerebrais graves ou morte perinatal, neonatal ou durante o primeiro ano de vida). Os benefícios podem, na verdade, estar subestimados, pois alguns dos desfechos medidos têm efeitos devastadores e permanentes.

Portanto, a investigação adicional com ultra-sonografia obstétrica e outros métodos de avaliação fetal apesar de acarretarem aumento de custo para o sistema de saúde, parecem justificados pela redução imposta nas taxas de mortalidade e morbidade perinatais e neonatais associadas à restrição de crescimento intra-uterino.

Investigação de diferentes pontos de corte nas medidas de altura uterina e o acréscimo de outros preditores pré-natais parece justificada para aplicação em programas de rastreamento de gestações em maior risco para nascimentos de pequenos para idade gestacional.

Concluindo, a curva de altura uterina de referência do CLAP não reflete o padrão de crescimento uterino em gestantes brasileiras, limitando sua capacidade em identificar anormalidades de crescimento fetal. Outras abordagens de rastreamento a partir da medida de altura uterina de gestantes brasileiras precisam ser desenvolvidas.

Financiamento: O EBDG foi financiado em parte pelo Ministério da Saúde do Brasil, pela Organização Pan-Americana de Saúde, pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo Conselho Nacional para Tecnologia e Desenvolvimento Científico do Brasil (CNPq), PRONEX ( Prêmio para Grupos de Excelência), Fundação Bristol-Myers Squibb, Becton Dickison, Bayer do Brasil e Biobrás.

## Referências Bibliográficas

1. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *NEJM* 1999; 340: 1234-8.
2. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998 May 16;316(7143):1483-7.
3. Barros FC, Huttly SRA, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics* 1992; 90(2): 238-44.
4. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-26.
5. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-22.
6. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37:622-8.
7. Keller JD, Lopez-Zeno JA, Dooley SL, Socol ML. Shoulder distocia and birth trauma in gestational diabetes: a five-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:928-30.
8. Yiu V, Buka S, Zurakowski D et al. Relationship between birth weight and blood pressure in childhood. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 253-260.
9. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight and breast feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21:B138-41.
10. Belizán JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 131:643-6.
11. Fescina RH, Schwarcz R, Diaz AG. Vigilância do crescimento fetal – Manual de Auto-instruções. Publ Cientif CLAP – OPS/OMS 1996; nº 1261.
12. Walraven GEL, Mkanje RJB, Roosmalen J, Dongen PWJ, Asten AGH, Dolmans WMV. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:525-9.
13. Medida da Altura Uterina/ Acompanhamento do Crescimento Fetal. In: Assistência pré-natal: Manual técnico. 3ª ed. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde – SPS/Ministério da Saúde; 2000. p. 39-41.
14. Fescina RH, Quevedo C, Martell M, Nieto F, Schwarcz R. Altura Uterina como metodo para predecir el Crescimiento Fetal. *Bol Of Sanit Panam* 1984;96(5): 377-86.
15. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978- 93: 120-122.
16. Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics. A commonsense Approach.* John Wiley & Sons. West Sussex, 1991.
17. Persson B, Stangenberg M, Lunnell NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis-fundal height. *BJOG* 1986; 93: 206-11.
18. Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sørensen HU, Rosenø H. The implications of introducing the symphyseal-fundal-height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97: 675-80.

19. Bailey S, Sarmandal P, Grant J. A comparison of three methods of assessing inter observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *BJOG* 1989; 96: 1266-71.
20. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106: 309-17.
21. Martinelli S, Bittar RE, Zugaib M. Proposta de nova curva de AU para gestações entre a 20<sup>a</sup> e 42<sup>a</sup> semana. *RBGO* 2001;23(4):235-41.
22. Martinelli S, Bittar RE, Zugaib M. Predição da Restrição do Crescimento Fetal pela Medida da Altura Uterina. *RBGO*, 2004; 26: 383-89.
23. Challis K, Osman NB, Nystrom L, Nordahl, Bregstrom S. Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies. *Trop Med Int Health* 2002, 7:678-84.
24. Steingrimsdottir T, Cnattingius S, Lindmark G. Symphysis-fundus height: construction of a new Swedish reference curve, based on ultrasonically dated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 346-51.
25. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001; 17:466
26. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies.(Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software
27. Lindqvist PG and Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258-64.



## Resultados

Tabela 1. Características da população do estudo

Característica	Valor média $\pm$ dp ou N (%)
Idade (anos)	28,5 $\pm$ 5,50
IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 $\pm$ 4,17
Altura (m)	1,56 $\pm$ 0,06
Ganho peso na gestação (kg)	10,9 $\pm$ 6,10
Anos de escola	8,5 $\pm$ 3,70
Paridade	
Primíparas	952 (30,5)
Múltiparas	2171 (69,5)
Cor da pele	
Branca	1784 (50,4)
Mista	1256 (35,5)
Preta	478 (13,5)
Outra	18 (0,51)
Tabagismo	
Nunca fumou	2116 (59,8)
Ex-fumante	812 (22,9)
Fumante	611 (17,3)
Hipertensão	
Não	3094 (87,4)
Prévia à gestação	292 (8,3)
Na gestação <sup>#</sup>	153 (4,3)
Centro	
São Paulo	1137 (32,1)
Porto Alegre	628 (17,7)
Salvador	619 (17,5)
Rio de Janeiro	529 (15,0)
Fortaleza	500 (14,1)
Manaus	126 (3,6)

IMC - Índice de massa corporal

<sup>#</sup> Doença hipertensiva específica da gestação

Tabela 2. Propriedades diagnósticas dos percentis 10 e 25 na distribuição de medidas de altura uterina para predição de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional nas semanas 24, 26, 28, 30, 32 e 34 da gestação.

	Semanas de gestação					
	24	26	28	30	32	34
<b>&lt; p10 CLAP</b>						
Sens (IC95%)	<b>4%</b> (0-9)	<b>2%</b> (0-5)	<b>0,8%</b> (0-3)	<b>6%</b> (0-11)	<b>2%</b> (0-4)	<b>4%</b> (0-9)
Esp (IC95%)	<b>99%</b> (97-99)	<b>99%</b> (99-100)	<b>99%</b> (98-100)	<b>99%</b> (98-100)	<b>99%</b> (99-100)	<b>99%</b> (99-100)
% +	<b>1,7</b>	<b>0,3</b>	<b>0,6</b>	<b>1,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>
<b>&lt; p10EBDG</b>						
Sens (IC95%)	<b>8%</b> (5-16)	<b>13%</b> (4-22)	<b>14%</b> (5-22)	<b>28%</b> (17-39)	<b>29%</b> (29-40)	<b>25%</b> (15-35)
Esp (IC95%)	<b>96%</b> (94-98)	<b>95%</b> (94-97)	<b>95%</b> (93-97)	<b>95%</b> (93-96)	<b>95%</b> (93-96)	<b>93%</b> (91-95)
% +	<b>4,8</b>	<b>5,3</b>	<b>6,2</b>	<b>7,9</b>	<b>7,7</b>	<b>8,7</b>
<b>&lt;p25EBDG</b>						
Sens (IC95%)	<b>32%</b> (19-45)	<b>44%</b> (31-58%)	<b>40%</b> (27-51)	<b>49%</b> (37-60)	<b>36%</b> (25-48)	<b>42%</b> (29-53)
Esp (IC95%)	<b>84%</b> (81-88)	<b>86%</b> (83-89)	<b>84%</b> (81-87)	<b>78%</b> (77-81)	<b>86%</b> (84-89)	<b>85%</b> (82-87)
% +	<b>17,5</b>	<b>17,0</b>	<b>18,5</b>	<b>24,7</b>	<b>15,8</b>	<b>17,9</b>
	24	26	28	30	32	34

% + - percentual da amostra classificado como positivo  
EBDG - Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional

Sens= sensibilidade Esp= especificidade  
CLAP - Centro Latino-Americano de Perinatologia

Tabela 3. Propriedades diagnósticas dos percentis 75 e 90 da distribuição de medidas de altura uterina para predição de recém-nascidos grandes para idade gestacional nas semanas 24, 26, 28, 30, 32 e 34 da gestação.

	Semanas de gestação					
	24	26	28	30	32	34
<b>&gt; p90 CLAP</b>						
Sens (IC95%)	<b>70%</b> (56-83)	<b>83%</b> (73-93)	<b>89%</b> (80-98)	<b>81%</b> (70-91)	<b>87%</b> (79-96)	<b>76%</b> (65-88)
Esp (IC95%)	<b>61%</b> (56-65)	<b>46%</b> (41-50)	<b>50%</b> (46-54)	<b>52%</b> (48-56)	<b>46%</b> (42-50)	<b>51%</b> (47-55)
% +	<b>42,0</b>	<b>57,0</b>	<b>53,0</b>	<b>50,0</b>	<b>56,6</b>	<b>51,0</b>
<b>&gt; p90EBDG</b>						
Sens (IC95%)	<b>16%</b> (5-27)	<b>21%</b> (10-32)	<b>13%</b> (3-23)	<b>11%</b> (3-19)	<b>13%</b> (5-21)	<b>11%</b> (3-19)
Esp (IC95%)	<b>93%</b> (91-95)	<b>93%</b> (91-96)	<b>93%</b> (91-96)	<b>94%</b> (92-96)	<b>92%</b> (89-94)	<b>94%</b> (93-96)
% +	<b>8,2</b>	<b>7,9</b>	<b>7,6</b>	<b>6,6</b>	<b>8,8</b>	<b>6,0</b>
<b>&gt;p75EBDG</b>						
Sens (IC95%)	<b>44%</b> (29-59)	<b>39%</b> (24-52)	<b>47%</b> (33-61)	<b>34%</b> (22-46)	<b>32%</b> (20-43)	<b>47%</b> (34-60)
Esp (IC95%)	<b>76%</b> (72-80)	<b>77%</b> (74-81)	<b>78%</b> (74-82)	<b>80%</b> (77-83)	<b>85%</b> (82-88)	<b>79%</b> (76-82)
% +	<b>25,7</b>	<b>24,4</b>	<b>24,0</b>	<b>21,3</b>	<b>16,5</b>	<b>23,2</b>

% + - percentual da amostra classificado como positivo  
EBDG - Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional

Sens= sensibilidade Esp= especificidade  
CLAP - Centro Latino-Americano de Perinatologia

Figura1. Percentis 10, 25, 75 e 90 da distribuição das alturas uterinas por semana de gestação no Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG)

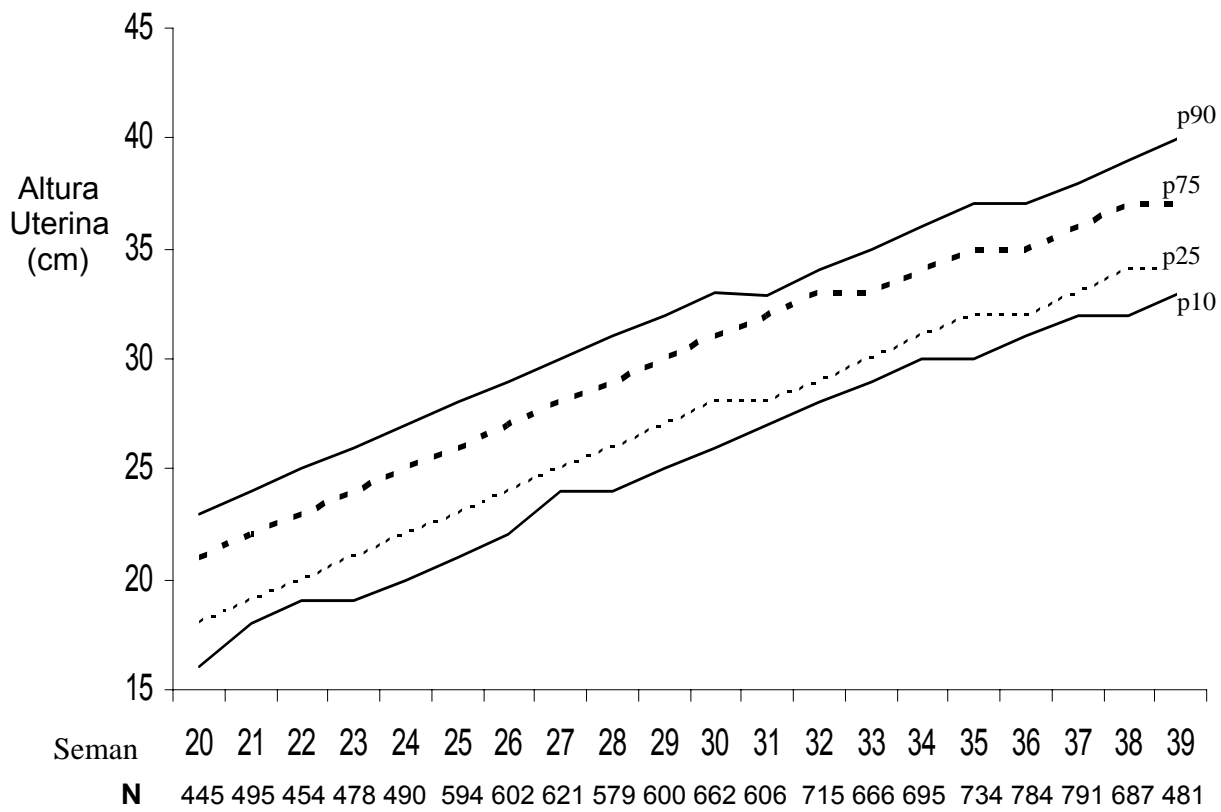


Figura 2. Percentis 10 e 90 da distribuição das alturas uterinas por semana de gestação no Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG -linha contínua) e no estudo do Centro Latio-Americano de Perinatologia (CLAP -linha tracejada).

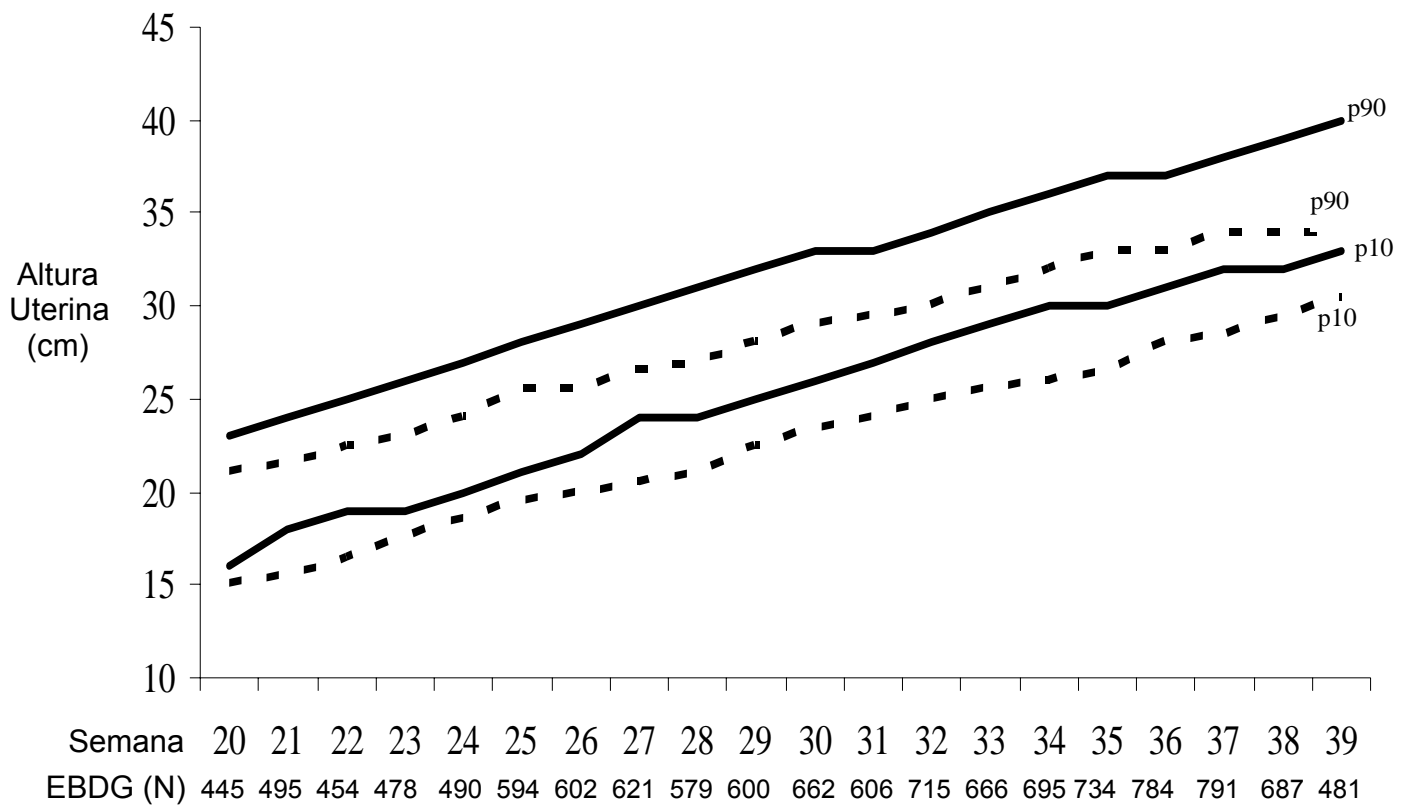


Figura 3. Percentis 10 e 90 da distribuição de altura uterina por idade gestacional em gestantes com baixo peso (IMC < 18,5kg/m<sup>2</sup> ; n= 304 - linha tracejada) e em gestantes com excesso de peso (IMC > 25kg/m<sup>2</sup> ; n= 1060 - linha contínua) pré-gestacional

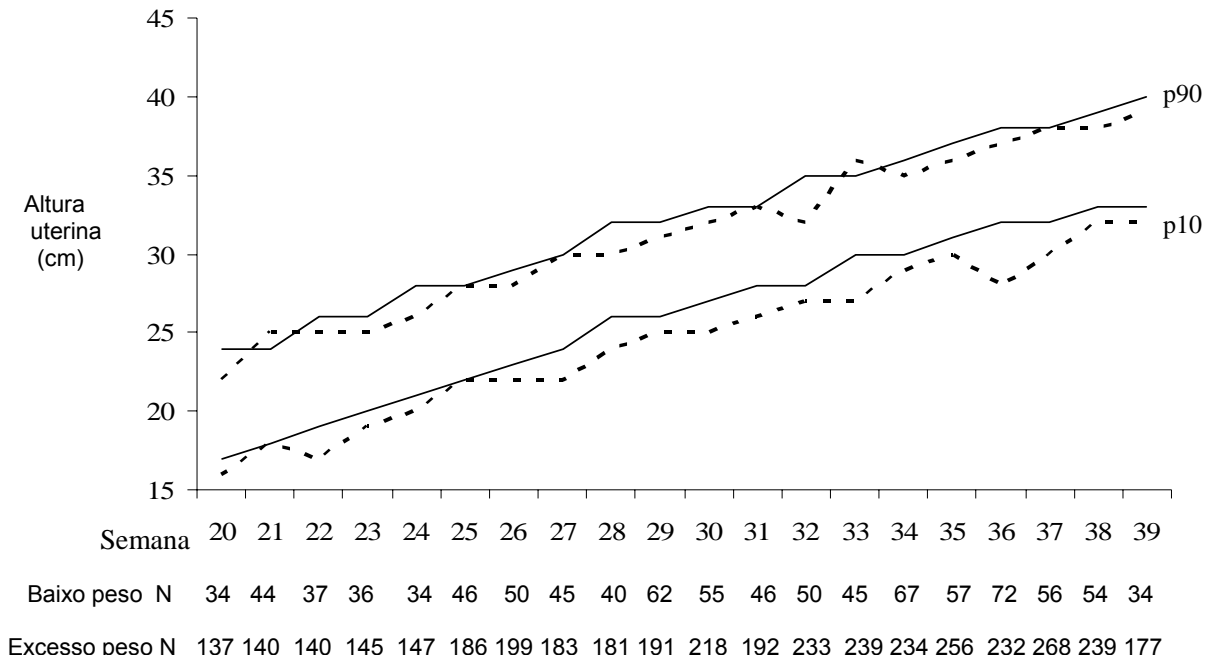
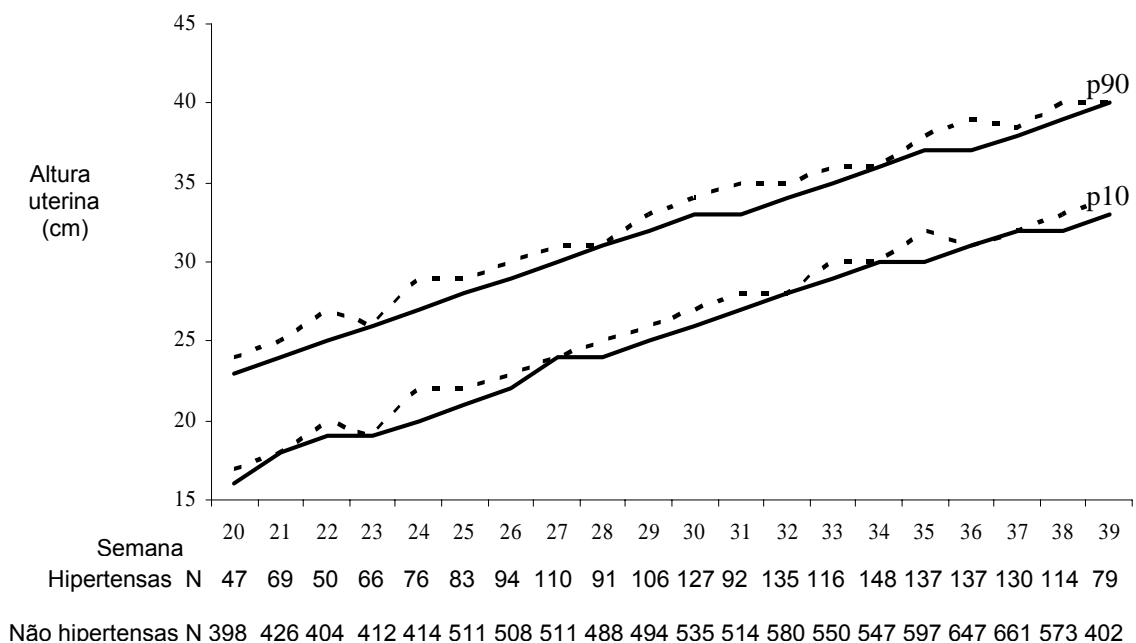


Figura 4. Distribuição estimada dos percentis de altura uterina por idade gestacional em mulheres com (n=445 - linha tracejada) e sem (n=3094 - linha contínua) hipertensão na gestação.



## Artigo 2

Regras de predição clínica na determinação pré-natal do risco de recém-nascidos pequenos para idade gestacional - estudo de coorte brasileira

Maria Lúcia Rocha Oppermann<sup>1</sup>  
Sotero Serrate Mengue<sup>1</sup>  
Luciana Nucci<sup>1</sup>  
Maria Inês Schmidt<sup>1</sup>  
Bruce B. Duncan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Epidemiologia  
Faculdade de Medicina / UFRGS  
Porto Alegre / Rio Grande do Sul / Brasil

Correspondência eletrônica : Maria Lúcia Rocha Oppermann - maluop@terra.com.br

## **Resumo**

**Justificativa:** Os métodos de detecção de gestações com risco de crescimento fetal restrito têm baixa sensibilidade, impedindo o uso de intervenções, que podem reduzir a morbidade e mortalidade dessa condição.

**Objetivo:** Criar e avaliar regras de predição clínica para identificação de gestações com fetos pequenos para a idade gestacional.

**Métodos:** Coorte brasileira de 3869 gestantes, acima de 19 anos, seguidas até o parto no Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. Entrevistas e medidas antropométricas foram colhidas no arrolamento. Informações pré-natais, do parto e do recém-nascido foram retiradas dos prontuários médicos. Derivamos funções de risco para predição de recém-nascidos pequenos para idade gestacional, por regressão logística, em metade da coorte, selecionada ao acaso. Testamos suas propriedades diagnósticas na outra metade da coorte.

**Resultados:** A altura uterina e peso materno, tabagismo na gravidez, doença hipertensiva da gestação, cor preta e antecedentes de macrosomia fetal ou diabetes gestacional foram preditores independentes de neonatos pequenos para idade gestacional.

Desenvolvemos três maneiras de predição: uma com preditores contínuos e categóricos, outra com preditores categorizados, e a terceira como escore simplificado. Todas mostraram propriedades diagnósticas semelhantes, a área sob a curva ROC para a melhor das funções de risco dos preditores contínuos (72%) foi pouco maior que a dos demais modelos (68% a 69%).

**Conclusões:** Apesar da importante estratificação de risco, as regras de predição não alcançaram sensibilidade e especificidade suficientes para um bom rastreamento. Porém, em contexto de efetividade, podem ser úteis em locais com recursos de saúde limitados.

**Palavras-chave:** recém-nascido pequeno para a idade gestacional, crescimento intra-uterino restrito, medida de altura uterina, regras de predição clínica.

## **Abstract**

**Background** – Antenatal detection tests for pregnancies at risk for intrauterine growth restriction show low sensitivity, limiting the application of interventions that could reduce perinatal morbidity and mortality.

**Objective:** To create and evaluate clinical rules to predict risk for small for gestational age pregnancies.

**Methods:** Brazilian cohort of 3869 pregnant women, 20 years or older, enrolled at 20-28 weeks and followed through delivery in six state capitals in the Brazilian Study of Gestational Diabetes. Questionnaires, anthropometric measures were obtained at enrollment. Prenatal data and information on delivery and newborn were abstracted from medical records. We derived risk functions to predict small for gestational age newborns in a randomly selected half of the sample, using logistic regression. Diagnostic properties of developed rules, based on these risk functions, were evaluated in the other half of the sample.

**Results:** Uterine height, maternal weight, smoking status, preeclampsia, black skin color and antecedents of macrosomia or gestational diabetes independently predicted small for age births. Three approaches to developing clinical prediction rules were used: one with predictors expressed in continuous and categorized forms, another with all predictors in categorical form, and a third with simplified score rule. All three approaches performed similarly as diagnostic tools, the area under the ROC curve for the best of continuous predictors risk function (72%) being slightly larger than those of the other two groups of rules (68% to 69%).

**Conclusions:** Though providing important risk stratification the clinical prediction rules lack the sensitivity and specificity to be considered a good screening. However, in a context of effectiveness, these rules may be useful in settings of limited health resources.

**Key-words:** small for gestational age, intrauterine growth restriction, uterine height, clinical prediction rules



## Introdução

Os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional são, por definição, os que não alcançam determinado limite de peso para a semana específica da gestação ao nascimento. Esse grupo inclui fetos com crescimento intra-uterino anormalmente reduzido, por doenças vasculares ou desnutrição materna, insuficiência placentária, infecções pré-natais, entre outras causas, mas também, fetos saudáveis, constitucionalmente pequenos <sup>(1)</sup>.

A restrição de crescimento fetal associa-se a desfechos adversos, como o aumento no risco de morte intra-uterina, de parto pré-termo <sup>(2,3)</sup>, de complicações e mortalidade neonatais <sup>(4-7)</sup>, de desenvolvimento neurológico anormal <sup>(8-10)</sup> e, possivelmente, também a risco aumentado de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e doença cardiovascular na vida adulta <sup>(11-14)</sup>.

A identificação de gestações com risco aumentado permite a adoção de medidas de vigilância e de intervenção que podem reduzir a morbidade e mortalidade perinatal e neonatal, como o ultra-som com Doppler <sup>(15,16)</sup>, a corticoterapia profilática pré-natal <sup>(17)</sup> e a interrupção programada da gravidez em centros com recursos de atendimento intensivo neonatal <sup>(1)</sup>.

Recente estudo em 26.000 nascimentos na Suécia <sup>(18)</sup>, mostrou que o grupo de fetos pequenos para idade gestacional sem diagnóstico antenatal teve riscos 4 vezes maiores (IC95% 2,5-6,8) de desfechos desfavoráveis quando comparado ao grupo com diagnóstico antenatal (com vigilância fetal com ultra-som Doppler, ultra-sonografia obstétrica seriada e cardiotocografia). Os desfechos medidos foram dano cerebral (hemorragia intra-ventricular grau II ou III ou intra-craniana, paralisia cerebral ou retardo mental), sofrimento fetal grave (Apgar <4 no 5º minuto, convulsões neonatais, pH cordão <7,0) e morte (morte intra-uterina, intra-parto ou no primeiro ano de vida). O objetivo inicial do estudo era validar o rastreamento ultra-sonográfico da restrição de crescimento intra-uterino com os desfechos

dos recém-nascidos com e sem diagnóstico antenatal. A sensibilidade desse rastreamento para detecção de fetos pequenos para idade gestacional foi de 54%.

A medida ultra-sonográfica da circunferência abdominal fetal é apontada como o método mais acurado no diagnóstico da restrição do crescimento intra-uterino <sup>(19)</sup>, entretanto, o rastreamento ultra-sonográfico de gestações de baixo risco não tem sido recomendado <sup>(20,21)</sup>. Na verdade, o emprego da ultra-sonografia nas condições usuais da prática clínica mostrou-se pouco eficaz, e, segundo alguns autores, potencialmente nocivo quando estimativas errôneas do tempo de gestação levam à interrupção prematura da gestação <sup>(22,23,24)</sup>. Por outro lado, as medidas da altura uterina (distância em centímetros da sínfise púbica ao fundo uterino) ao longo da gestação têm baixa complexidade e custo, mas as poucas avaliações de sua utilidade sugerem baixa sensibilidade na detecção de fetos pequenos para a idade gestacional <sup>(25,26)</sup>.

Abordagens mais elaboradas que agreguem as medidas de altura uterina a outras características clínicas, associadas ao aumento de risco para o nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional, ainda não foram adequadamente estudadas.

O objetivo desse estudo é determinar as propriedades diagnósticas de abordagens com múltiplos elementos clínicos na predição de risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional numa coorte de grávidas brasileiras.

## **Métodos**

População de estudo - O Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG) arrolou consecutivamente 5564 mulheres, acima dos 19 anos de idade, com gestação entre as semanas 20 e 28, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação e que realizavam acompanhamento pré-natal em serviços de atendimento do Sistema Único de Saúde no período de 1991 a 1995 em 6 capitais brasileiras - Porto Alegre, Fortaleza, São Paulo,

Salvador, Manaus e Rio de Janeiro. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética dos centros envolvidos e as mulheres elegíveis consentiram em participar do estudo após devidamente informadas a respeito <sup>(27)</sup>.

Das 5564 gestantes arroladas, foram excluídas as gestações múltiplas (n=51), aquelas com datas menstruais incertas na ausência de ultra-sonografia obstétrica precoce (n=560) e as que não possuíam medida pré-natal de altura uterina entre 24 e 34 semanas (n=449) ou informações do parto e recém-nascido (n=635), totalizando 3869 (70%) gestantes para análise.

Medidas - Todas as participantes foram entrevistadas, fizeram medidas de altura, peso e circunferências corporais (cintura, quadril) e realizaram um teste padronizado de sobrecarga oral à glicose com 75g <sup>(28)</sup>. Os dados de evolução antenatal – peso, altura uterina, pressão arterial e intercorrências da gestação – foram obtidos a partir da revisão dos prontuários médicos. Os valores de altura uterina foram transcritos dos registros pré-natais a partir das medidas feitas por examinadores não envolvidos no estudo e sem padronização da técnica.

Nessas análises, a determinação da idade gestacional foi hierarquizada como segue: (1) ultra-sonografia obstétrica realizada antes das 26 semanas de gestação (n= 2146); (2) ultra-sonografia obstétrica após as 26 semanas, consistente com a data da última menstruação ou com o exame físico neonatal (método de Capurro) <sup>(29)</sup> (n= 668); (3) data da última menstruação consistente com exame físico neonatal (n= 515); (4) exame físico neonatal somente (n= 171); (5) ultra-sonografia obstétrica após as 26 semanas somente (n= 52) e (6) data da última menstruação somente (n= 317).

As informações sobre o parto e o recém-nascido - sexo, data, peso de nascimento e a estimação da idade gestacional pelo exame neonatal - foram obtidas dos registros médicos das maternidades de cada capital.

Determinamos os percentis de peso de nascimento após exclusão das gestações gemelares (n=51), dos recém-nascidos malformados (n=132) e daqueles sem informações completas de peso ou condições de nascimento (n=757). Foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) os recém-nascidos com peso inferior ao percentil 10 para a semana específica da gestação no nascimento e para o sexo.

Análise estatística - Derivamos equações para predição de risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional por regressão logística múltipla na metade da coorte, randomicamente selecionada (amostra de derivação), e avaliamos o desempenho diagnóstico de regras clínicas derivadas dessas equações e suas simplificações na outra metade da coorte (amostra de teste). Os elementos clínicos, considerados para inclusão em tais equações foram o percentil médio da altura uterina e peso entre 24 e 34 semanas, o percentil médio do peso materno pré-gestacional (informado), o diagnóstico de pré-eclampsia, a cor da pele, a história prévia de diabetes gestacional ou recém-nascido acima de 4000g, o tabagismo atual (número de cigarros por dia antes e após o diagnóstico da gestação) e prévio (incluindo o tempo decorrido da cessação de fumo até a gestação), escolaridade, altura, idade, paridade, índice de massa corporal pré-gestacional (informado) e no arrolamento (medido), glicemias em jejum, 1 e 2 horas após a sobrecarga oral à glicose e o centro de arrolamento. Os percentis de altura uterina e peso materno medido foram calculados de acordo com a distribuição desses preditores no estudo para cada semana da gestação.

Selecionamos os preditores por processo de eliminação. Primeiramente, identificamos em análise individual de cada potencial preditor (análise univariável) aqueles associados ao desfecho de recém-nascido pequeno para a idade gestacional ( $\alpha \leq 0,15$ ). Depois, em análise por regressão logística múltipla, mantivemos apenas os preditores que permaneceram associados ao desfecho ( $\alpha \leq 0,05$ ). Inicialmente os preditores naturalmente

expressos de forma contínua foram mantidos nessa forma. Posteriormente, avaliamos modelos nos quais eles foram expressos de forma categórica.

As propriedades diagnósticas dos modelos foram, então, avaliadas na amostra de teste. Usamos os coeficientes beta dessas funções de risco para estimar a probabilidade de cada gestante dar à luz um recém-nascido pequeno para a idade gestacional e criamos pontos de corte a partir dessas probabilidades, gerando, assim, regras clínicas nas quais a percentagem da população com rastreamento positivo é determinada pela probabilidade de recém-nascido pequeno para idade gestacional escolhida como ponto de corte. Finalmente, criamos, na amostra de derivação, e avaliamos, na amostra de teste, regras simplificadas, geradas pelo arredondamento dos coeficientes beta dos modelos categóricos a valores integrais, de forma que a porcentagem de rastreamento positivo é determinada pelo escore escolhido como ponto de corte.

Descrevemos, para cada regra, a porcentagem da amostra de teste rotulada como positiva e determinamos a sensibilidade, especificidade, os valores preditivos negativo e positivo, e a área sob a curva da característica operatória do receptor (*ROC curve* ou curva ROC).

Todos os grupos de modelos de regras clínicas de predição, os contínuos, os categóricos e os de regras simplificadas, utilizaram as médias dos percentis de altura uterina e peso materno no período de 24 a 34 semanas de gestação. Para avaliar a robustez das regras, quando geradas com percentis de peso materno e altura uterina de apenas uma consulta, reavaliamos a área sob a curva ROC (ASC) para cada semana, utilizando somente os percentis disponíveis da semana em questão, com a regra de predição simplificada com todos os preditores.

Todas as análises foram efetuadas com o pacote estatístico SAS (SAS software, Cary, NC, USA) e o nível de significância empregado foi de 5% ( $\alpha \leq 0,05$ ).

## **Resultados**

A Tabela 1 mostra as características da amostra total estudada e das amostras de derivação e teste, randomicamente separadas. A maioria das mulheres tinha pelo menos um parto prévio (70%) e referia nunca ter fumado (59%). Entre as tabagistas que pararam de fumar, a maioria (62%) o fez no diagnóstico de gestação ou pouco antes, menos de 6 meses antes da gestação. A proporção de mulheres de cor branca foi 47% e de cor mista 40%. De maneira geral, as amostras de derivação e de teste mantêm as características da amostra original com representação semelhante.

O diagnóstico de doença hipertensiva específica da gestação (pré-eclampsia ou hipertensão gestacional) ocorreu em 4% das mulheres, e a presença de história prévia de diabetes gestacional ou recém-nascido macrossômico (peso de nascimento  $\geq 4000\text{g}$ ) foi de 9%. Os centros de arrolamento de Porto Alegre, Fortaleza e São Paulo contribuíram com número semelhante de participantes para esse estudo. Em média, as gestantes consultaram 1,8 vezes no período entre 24 e 34 semanas.

Análise univariável inicial identificou as seguintes variáveis como preditoras de recém-nascido pequeno para a idade gestacional ( $\alpha \leq 0,05$ ): medida da altura uterina e do peso materno da semana 24 à semana 34 da gestação (média dos percentis), altura e índice de massa corporal pré-gestacional, cor da pele, tabagismo, doença hipertensiva específica da gestação (mas não a hipertensão crônica prévia), e antecedentes pessoais prévios de diabetes gestacional ou macrossomia fetal ( $\geq 4000\text{g}$ ).

A partir desses potenciais preditores, definimos 2 grupos de equações (funções de risco). O primeiro, de modelos com preditores contínuos, apresenta dois deles expressos de forma contínua (as médias dos percentis de altura uterina e peso materno entre as semanas 24 e 34 da gestação) e quatro categorizados, por sua própria natureza – doença

hipertensiva específica da gestação, antecedentes obstétricos de diabetes gestacional ou macrossomia fetal, tabagismo durante a gestação e cor da pele preta. No segundo grupo de modelos, todos os preditores são expressos de forma categórica. O ponto de corte para a média de percentis de altura uterina e de peso materno foi o percentil 25.

A Tabela 2 mostra as propriedades diagnósticas das regras clínicas, com diferentes pontos de corte, em cada grupo de função de risco, na amostra de teste, em modelos progressivamente mais complexos, iniciando com a média dos percentis de altura uterina isolada - acrescida, após, da média dos percentis de peso materno - e finalizando com o modelo que agrega todas as seis variáveis associadas ao desfecho.

O poder discriminatório dos modelos, refletido na área sob a curva ROC (ASC), foi maior nos modelos com a média dos percentis de altura uterina e peso materno expressos de forma contínua, quando comparados aos modelos com esses preditores categorizados.

No modelo contínuo com todos os preditores, a probabilidade de recém-nascido pequeno para a idade gestacional, estimada pela regra em 13% (escolhido como ponto de corte de alto risco para rotular 30% da amostra como positiva ao rastreamento, isto é, com suspeita de crescimento intra-uterino restrito) mostrou sensibilidade de 59% (IC95% 52 - 66) e especificidade de 73% (IC95% 71- 75). A probabilidade estimada de recém-nascido pequeno para a idade gestacional de 11% (escolhido para classificar 40% da amostra como positiva) apresentou sensibilidade de 70% (IC95% 63- 77) e especificidade de 63% (IC95% 61- 65).

As probabilidades, estimadas pelas regras de predição clínica, de 16%, 13%, 11% e 9% correspondem, respectivamente, aos percentis 80, 70, 60 e 50 de risco estimado.

A Figura 1 mostra a porcentagem de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em cada um dos decis de risco estimado: 59% de todos os casos estão nos

três decis de risco mais altos e 15% nos quatro decis de risco mais baixos, de acordo com a regra de predição de modelo contínuo, com todos os preditores.

As equações compostas de preditores expressos apenas de forma categórica mostraram desempenho diagnóstico levemente inferior aos com preditores contínuos (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta o desempenho das regras de predição simplificadas, baseadas em escores de risco derivados e empregando até seis variáveis dicotomizadas (ponto de corte das médias dos percentis de altura uterina e peso no percentil 25). A pontuação dos preditores seguiu a dicotomização (0 e 1), exceto para a variável dos antecedentes obstétricos de diabetes gestacional ou macrossomia fetal, que recebeu peso 2 (determinado pelo arredondamento dos coeficientes da regressão logística múltipla).

Um escore maior ou igual a 2, na regra simplificada com todos os preditores, e a probabilidade estimada maior ou igual a 16%, no modelo com preditores contínuos, identificaram 20% da amostra como rastreamento positivo e mostraram propriedades diagnósticas semelhantes: sensibilidade de 45% (IC95% 39- 52) e de 47% (IC95% 40- 54), respectivamente, e especificidade (para ambas as abordagens) de 83% (IC95% 81- 85).

A regra de predição simplificada baseada somente no escore das médias dos percentis de altura uterina e peso e a probabilidade estimada maior ou igual a 11%, no modelo completo com preditores contínuos, classificam 40% da amostra como positiva e mostram praticamente o mesmo desempenho diagnóstico, ou seja, sensibilidade de 69% (IC95% 63-76) e de 70% (IC95% 63-77) respectivamente, e especificidade de 63% (IC95% 61-65) em ambos.

Como todas as regras foram estimadas utilizando as médias dos percentis de medidas de altura uterina e de peso obtidas de uma média de 1,8 consultas, investigamos



sua robustez avaliando o desempenho diagnóstico da regra clínica simplificada com informação de cada semana, desde a semana 24 até a semana 34 da gestação, ou seja, considerando somente as informações disponíveis sobre peso materno e altura gestacional naquela semana. Nessa avaliação, a área sob a curva variou de 65% a 73%, em comparação com a área de 69%, obtida utilizando as médias de todas as consultas no período de 24 a 34 semanas na regra simplificada com todos os preditores (Tabela 3).

## **Discussão**

De maneira geral, as propriedades diagnósticas dos melhores modelos de cada grupo, contínuo, categórico e simplificado, foram muito semelhantes, com pequenas diferenças demonstradas nas áreas sob a curva ROC. Os modelos com todos os preditores mostraram leve superioridade em relação aos modelos com altura uterina isolada ou combinada ao peso materno, nos três grupos de regras desenvolvidos. Tal achado sugere a medida da altura uterina como o preditor com o maior poder de discriminação na identificação de fetos pequenos para a idade gestacional, apesar de pouco sensível.

Níveis inconsistentes de sensibilidade da medida de altura uterina na detecção pré-natal de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional estão descritos na literatura, de 86% <sup>(30)</sup> até 28% <sup>(26)</sup>.

O desempenho das regras de predição clínica na identificação de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, evidenciado pelas áreas sob a curva ROC de 61% a 72%, ficou aquém do necessário para um bom teste de rastreamento, em qualquer dos três grupos de regras desenvolvido: contínuo, categórico ou simplificado.

Por outro lado, dois estudos de efetividade da ultra-sonografia obstétrica, padrão-ouro para o diagnóstico do crescimento intra-uterino restrito, mostraram que o método aplicado na rotina clínica, fora do contexto de pesquisa, teve surpreendente pequena sensibilidade na identificação pré-natal de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional: Jahn e colaboradores<sup>(22)</sup> relataram sensibilidade de 32% como teste de rastreamento. Bais e colaboradores<sup>(23)</sup> mostraram alta taxa de falso-negativo da ultra-sonografia (45%) como teste diagnóstico, após rastreamento positivo pela palpação abdominal isolada, cuja sensibilidade inicial para detecção de fetos pequenos para idade gestacional, de 21%, foi reduzida para 15% quando associada à ultra-sonografia.

Considerando que o nosso estudo é também uma avaliação de efetividade (e não de eficácia) diagnóstica, pois não houve padronização na técnica de medidas de altura uterina e de peso materno nas consultas pré-natais, os modelos de regras de predição clínica mostraram, em geral, maior sensibilidade na identificação antenatal de recém-nascidos de baixo peso que os estudos de efetividade da ultra-sonografia obstétrica na prática clínica descritos acima<sup>(22,23)</sup>.

Em países desenvolvidos estima-se que aproximadamente 50% dos fetos pequenos para a idade gestacional não sejam identificados até seu nascimento ou morte intra-uterina<sup>(31,32)</sup>. Este número é, provavelmente, maior nos países não desenvolvidos.

A sensibilidade na situação clínica de crescimento intra-uterino restrito pode ser considerada mais importante que o número de gestantes classificadas como positivas e que, por conseqüência, serão encaminhadas para exame ultra-sonográfico, procedimento não invasivo e de baixo risco, mas que determina incremento no custo. A determinação do parâmetro aceito como razoável para o percentual de gestações a serem rotuladas como positivas no rastreamento pode ser orientada pelos recursos disponíveis em cada clínica de

atendimento pré-natal. As regras de predição clínica, modelo contínuo ou simplificado, que classificam 30 ou 40% da população como positiva ao rastreamento e têm sensibilidade de 60 a 70%, podem ser opções adequadas, inicialmente.

Os achados do seguimento das coortes de Pelotas <sup>(24)</sup>, sugerindo risco potencial no uso generalizado da ultra-sonografia obstétrica, podem reforçar o papel de um rastreamento simples, baseado em informações clínicas rapidamente disponíveis em uma consulta pré-natal de rotina, como as que constituem as regras de predição descritas.

Como as propriedades diagnósticas dos três grupos de regras de predição foram muito semelhantes, com pequenas variações nas áreas sob a curva (ASC), o modelo de regras de predição simplificadas pode ser o de mais fácil aplicação prática. A possibilidade de desenvolver uma calculadora clínica que, a partir da entrada das informações clínicas, faça o cálculo do risco pode ser uma alternativa viável nos centros de atendimento pré-natal.

Cumprir citar algumas limitações do nosso estudo, como a utilização de dados secundários de pesquisa, que impediram a padronização na coleta das informações. A necessidade de excluir aproximadamente 30% das gestantes arroladas, por, entre outras, incerteza na datação da gravidez ou dados incompletos do recém-nascido, é outra limitação. A ausência de informações sócio-econômicas, cujo *proxy* foi a escolaridade, e a exclusão de adolescentes no estudo não parecem ser fatores de muito impacto no desfecho específico de recém-nascido pequeno para a idade gestacional, segundo várias fontes na literatura <sup>(33,34,35)</sup>.

Em conclusão, as regras de predição clínica na determinação do risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, apesar de não apresentarem alta sensibilidade, podem ser razoavelmente úteis em um contexto de rastreamento em gestações de baixo risco em locais com recursos tecnológicos limitados, como os países em desenvolvimento.

Financiamento : O EBDG foi financiado em parte pelo Ministério da Saúde do Brasil, pela Organização Pan-Americana de Saúde, pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo Conselho Nacional para Tecnologia e Desenvolvimento Científico do Brasil (CNPq), PRONEX ( Prêmio para Grupos de Excelência), Fundação Bristol-Myers Squibb, Becton Dickison, Bayer do Brasil e Biobrás.

## **Referências Bibliográficas**

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Guideline 31-2002 : [www.rcog.org.uk/](http://www.rcog.org.uk/) Acessado em dezembro de 2004.
2. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998-316:1483-7.
3. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001-184:946-53.
4. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999-340:1234-8.
5. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998-105:162-8.
6. Barros FC, Huttly SRA, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics* 1992- 90(2): 238-44.
7. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *NEJM* 1999- 340: 1234-8.
8. Taylor DJ, Howie PW. Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. *Br.Obstet Gynaecol* 1989-96:789-94.
9. Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at 5 years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 2000-105:385-91.
10. Roth S, Chang TC, Robson S, Spencer JA, Wyatt JS, Stewart AL. The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteristics. *Early Hum Dev* 1999-55:39-50.
11. Barros FC, Victora CG. Increased blood pressure in adolescents who were small for gestational age at birth: a cohort study in Brazil. *Int J Epidemiol* 1999- 28: 676-81.
12. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993-341:938-41.
13. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol*1997-40:853-63.
14. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*, 2001- 322: 949-53.
15. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001- 17:466.
16. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies.(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
17. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.

18. Lindqvist PG and Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258-64.
19. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992-80:1030-8.
20. National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of diagnostic ultrasound imaging during pregnancy. *JAMA* 1984-252:669-672.
21. US Task Force: [www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm). Acessado em março 2005.
22. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998- 77: 643-8.
23. Bais MJM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004- 116: 164-169.
24. Barros FC, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, Domingues MR, Scowitz IKT, Hallal PC, Silveira MF, Vaughan JP. The challenge of reducing neonatal mortality in middle income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* 2005- 365: 847-54.
25. Persson B, Stangenberg M, Lunnel NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis-fundal height. *BJOG* 1986- 93: 206-11.
26. Lindard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sørensen HU, Rosenø H. The implications of introducing the symphyseal-fundal-height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97: 675-80.
27. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001- 24:1151-1155.
28. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: *Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech Rep Ser., nº 727).
29. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978- 93: 120-122.
30. Belizán JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *AmJObstet Gynecol* 1978; 131: 643-646.
31. Rosenberg K, Grant JM, Hepburn M. Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 447-450.
32. Hall M, Chang PK, MacGillivray I. Is antenatal routine care worth while ? *Lancet* 1980; 78-80.
33. Kramer SM. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1987: 65(5): 663-737.
34. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*, 1992: 268 (7): 886-90.
35. Silva AA, Barbieri MA, Gomes UA, Bettiol H. Trends in low birth weight: a comparison of two birth cohorts separated by a 15 year interval in Ribeirao Preto Brazil. *Bull World Health Organization*, 1998-76(1):73-84.

## Resultados

Tabela 1. Características da população do estudo.

Característica	Valor (média ± dp ou N e %)		
	Geral	Amostra Derivação	Amostra Teste
Idade (anos)	28,0 ± 5,5	28,0 ± 5,6	27,8 ± 5,5
IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,5 ± 4,1	23,6 ± 4,2	23,4 ± 4,0
IMC arrolamento (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 4,1	26,3 ± 4,2	26,1 ± 4,1
Altura (m)	1,55 ± 6,4	1,55 ± 6,4	1,55 ± 6,4
Anos de escola	7,9 ± 3,7	7,8 ± 3,7	7,9 ± 3,7
Paridade			
Primípara	1041 (30,4)	508 (29,5)	533 (31,2)
Multípara	2386 (69,6)	1213 (70,5)	1163 (68,8)
Cor da pele			
Branca	1803 (46,6)	895 (46,3)	908 (46,9)
Mista	1527 (40,0)	760 (39,4)	767 (39,7)
Preta	521 (13,0)	269 (13,9)	252 (13,0)
Outra	15 (0,40)	7 (0,4)	8 (0,40)
Tabagismo			
Nunca	2264 (58,5)	1093 (56,5)	1171 (60,5)
Ex-fumante	892 (23,0)	479 (24,8)	413 (21,3)
Cessou ≥ 6 meses <sup>#</sup>	338 (37,9)	187 (40,4)	151 (38,3)
Cessou < 6 meses <sup>#</sup>	554 (62,1)	276 (59,6)	243 (41,7)
Fumante atual	713 (18,4)	362 (18,7)	351 (18,2)
Hipertensão			
Não	3431 (88,7)	1697 (87,7)	1734 (89,6)
Prévia	285 (7,3)	150 (7,8)	135 (7,0)
Na gestação <sup>§</sup>	153 (4,0)	87 (4,5)	66 (3,4)
Diabetes ou macrossomia fetal* <sup>‡</sup>			
Presente	358 (9,3)	178 (9,2)	180 (9,3)
Ausente	3511 (90,7)	1756 (90,8)	1755 (90,7)
Centro de arrolamento			
Porto Alegre	976 (25,2)	511 (26,4)	465 (24,0)
São Paulo	776 (20,0)	376 (19,5)	400 (20,7)
Fortaleza	802 (20,0)	412 (21,3)	390 (20,1)
Salvador	644 (16,7)	318 (16,4)	326 (16,9)
Rio de Janeiro	453 (11,7)	223 (11,5)	230 (11,9)
Manaus	218 (5,7)	94 (4,9)	124 (6,4)

IMC - Índice de massa corporal

<sup>#</sup> Antes da gestação      <sup>§</sup> Doença hipertensiva específica da gestação

\*História de diabetes gestacional ou macrossomia fetal prévios

Tabela 2. Propriedades diagnósticas das regras clínicas de predição para recém-nascido pequeno para a idade gestacional

Modelos	%+	Sens (IC95%)	Espec (IC95%)	VPP	VPN
<b>Modelos com preditores contínuos</b>					
Modelo com todas os preditores	ASC= 72%				
P(PIG) ≥ 0,16	20	47 (40-54)	83 (81-85)	23	94
0,13	30	59 (52-66)	73 (71-75)	19	94
0,11	40	70 (63-77)	63 (61-65)	17	95
0,09	50	76 (70-82)	53 (51-55)	15	95
Modelo com altura uterina e peso	ASC= 71%				
P(PIG) ≥ 0,16	20	44 (37-51)	83 (81-85)	21	93
0,13	30	57 (50-64)	73 (71-75)	18	94
0,11	40	68 (61-74)	63 (61-65)	17	95
0,09	50	74 (68-80)	53 (51-55)	14	95
Modelo com altura uterina	ASC= 69%				
P(PIG) ≥ 0,16	20	42 (35-49)	82 (80-84)	20	93
0,13	30	53 (46-60)	73 (71-75)	17	94
0,11	40	64 (57-71)	63 (61-65)	15	94
0,09	50	74 (68-80)	53 (51-55)	14	95
<b>Modelos somente com preditores categóricos</b>					
Modelo com todas os preditores	ASC= 68%				
P(PIG) ≥ 0,15	26	50 (43-57)	77 (75-79)	19	94
0,12	31	54 (47-61)	72 (70-74)	17	94
0,09	49	73 (67-79)	54 (52-56)	14	95
0,08	55	78 (72-84)	48 (43-53)	14	95
Modelo com altura e peso < p25	ASC= 67%				
P(PIG) ≥ 0,16	25	47 (40-54)	78 (76-80)	18	93
0,10	40	69 (62-75)	63 (61-65)	15	95
Modelo com altura uterina < p25	ASC= 62%				
P(PIG) ≥ 0,18	25	47 (40-54)	78 (76-80)	18	93

% + = porcentagem da amostra rotulada como positiva pela regra de detecção

IC95%= intervalo de confiança de 95%

Sens = sensibilidade Espec = especificidade

VPP = valor preditivo positivo VPN = valor preditivo negativo

ASC= área sob a curva ROC

< p25 = ponto de corte inferior ao percentil 25

P(PIG) = probabilidade de nascimento de pequeno para a idade gestacional usada como ponto de corte de alto risco



Os parâmetros estimados para os modelos apresentados foram, como segue:

$$P(\text{PIG}) = 1 / (1 + e^{-x}) \text{ onde } x =$$

Modelo contínuo com todos os preditores:  $-1,0247 - 0,0213 * \text{altura uterina (percentil)} - 0,00890 * \text{peso (percentil)} + 0,9173 * \text{doença hipertensiva da gestação} - 1,2507 * \text{antecedentes obstétricos} + 0,4937 * \text{tabagismo} + 0,3784 * \text{preta}$

Modelo contínuo com altura uterina e peso:  $-0,8609 - 0,0223 * \text{altura uterina (percentil)} - 0,00796 * \text{peso (percentil)}$

Modelo contínuo com altura uterina somente:  $-1,1488 - 0,0239 * \text{altura uterina (percentil)}$

Modelo categórico com todos os preditores:  $-2,7623 + 0,9769 * (\text{altura uterina} < p25) + 0,4659 * (\text{peso} < p25) + 0,7339 * \text{doença hipertensiva da gestação} - 1,3685 * \text{antecedentes obstétricos} + 0,5315 * \text{tabagismo} + 0,3607 * \text{preta}$

Modelo categórico com altura uterina e peso < p25:  $-2,6213 + 1,0204 * (\text{altura uterina} < p25) + 0,4475 * (\text{peso} < p25)$

Modelo categórico com altura uterina < p25:  $-2,5081 + 1,060 * (\text{altura uterina} < p25)$

Altura uterina e peso materno entre 24-34 semanas de gestação em média de percentis, como variáveis contínuas.

Quando categorizadas: altura uterina 24-34 semanas=1 se média do percentil < 25, 0 se média do percentil  $\geq$  25

peso 24-34 semanas=1 se média percentil < 25, 0 se média do percentil  $\geq$  25 -

Doença hipertensiva específica da gestação=1 se presente, 0 se não-

Tabagismo=1 se atual, 0 se ex-fumante ou nunca fumou-

Antecedentes obstétricos de diabetes gestacional ou macrosomia fetal=1 se presente, 0 se ausente-

Preta=1 se cor da pele preta, 0 se branca ou mista.

Tabela 3. Propriedades diagnósticas das regras clínicas simplificadas de predição para recém-nascido pequeno para a idade gestacional

Regras	%+	Sens (IC95%)	Espec (IC95%)	VPP	VPN
<b>Regra com todos os preditores</b>		<b>ASC=69%</b>			
Escore $\geq 2$	20	45 (39-52)	83 (81-85)	22	93
$\geq 1$	55	78 (72-84)	47 (45-49)	14	95
<b>Regra com altura uterina e peso &lt;p25</b>		<b>ASC= 67%</b>			
Escore $\geq 1$	40	69 (63-76)	63 (61-65)	17	95
Escore = 2	10	24 (18-30)	92 (91-93)	23	92
<b>Regra com altura uterina &lt;p25</b>		<b>ASC= 62%</b>			
Escore= 1	25	47 (40-54)	77 (75-79)	18	93
<b>Regra com peso &lt;p25.</b>		<b>ASC=61%</b>			
Escore= 1	25	46 (39-53)	77 (75-79)	18	93

% + = percentagem da amostra rotulada como positiva pela regra de detecção

Sens = sensibilidade Espec = especificidade VPP = valor preditivo positivo VPN = valor preditivo negativo-

ASC= área sob a curva ROC

IC95% = intervalo de confiança de 95%

< p25 = ponto de corte inferior ao percentil 25

Os parâmetros estimados para os modelos apresentados foram, como segue:

$P(\text{PIG}) = 1 / (1 + e^{-x})$  onde  $x =$

Regra com todos os preditores:  $-2,7623 + 0,6366 * (\text{altura uterina} < \text{p25} + \text{peso} < \text{p25} + \text{doença hipertensiva da gestação} + 2 * \text{antecedentes obstétricos} + \text{tabagismo} + \text{preta})$

Regra com altura uterina e peso:  $-2,6137 + 0,7395 * (\text{altura uterina} < \text{p25} + \text{peso} < \text{p25})$

Regra com altura uterina somente:  $-2,5081 + 1,0600 * \text{altura uterina} < \text{p25}$

Regra com peso somente:  $-2,3241 + 0,5786 * \text{peso} < \text{p25}$

Altura uterina entre 24 - 34 semanas=1 se média dos percentis <25, 0 se média percentis  $\geq 25$

Peso materno entre 24 - 34 semanas=1 se média dos percentis < 25, 0 se média percentis  $\geq 25$

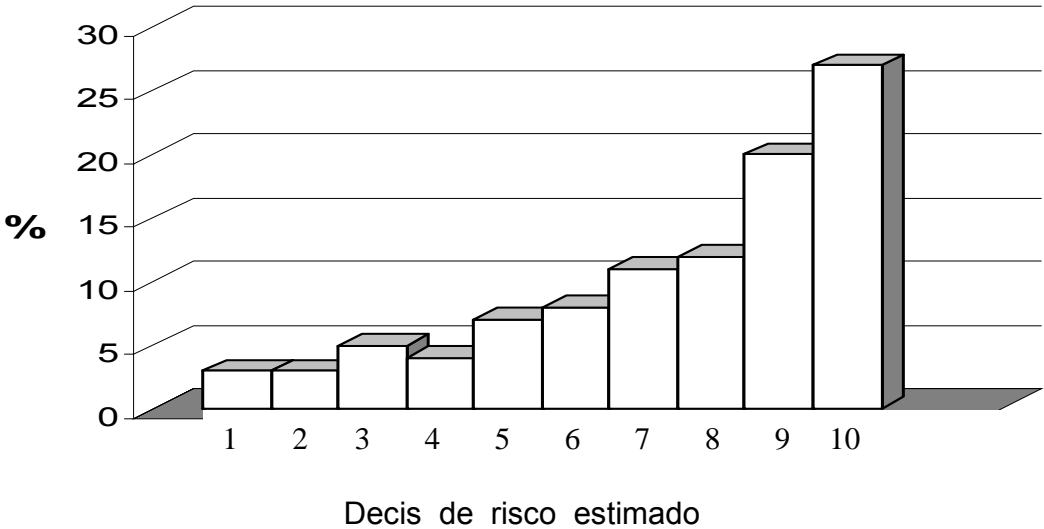
Doença hipertensiva específica da gestação= 1 se presente, 0 se não

Tabagismo=1 se atual, 0 se ex-fumante ou nunca fumou

Antecedentes obstétricos = -2 se diabetes gestacional ou macrosomia fetal presente, 0 se ausente

Preta=1 se cor da pele preta, 0 se branca ou mista.

Figura 1. Porcentagem de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional de acordo com os decis de risco estimado.



## **Conclusões Finais**

Na população de gestantes de cinco regiões brasileiras, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) e participantes do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG):

1. Os percentis 10, 25, 75 e 90 da distribuição das medidas de altura uterina em cada semana de gestação têm valores maiores que aqueles verificados no estudo que originou a curva de referência do Centro Latino-Americano de Perinatologia, atualmente recomendada.
2. Como consequência, o desempenho diagnóstico dos percentis 10 e 90 da distribuição de alturas uterinas do estudo do CLAP na predição de anormalidades do crescimento intra-uterino (recém-nascidos grandes e pequenos para idade gestacional) não foi satisfatório nas gestantes brasileiras.
3. O desempenho diagnóstico do percentil 10 da distribuição de medidas de altura uterina do EBDG na predição do crescimento intra-uterino insuficiente (recém-nascidos pequenos para idade gestacional) foi marcadamente melhor que o do CLAP, mas com sensibilidade ainda baixa. O percentil 90 do EBDG apresentou sensibilidade menor que o do CLAP, mas identificou como rastreamento positivo fração muito menor de gestantes. Esses achados indicam a necessidade de explorar abordagens clínicas mais amplas para o rastreamento de anormalidades de crescimento fetal.

4. O uso do percentil 25 na distribuição das alturas uterinas aumenta a sensibilidade na detecção de recém-nascidos pequenos, às custas de maior percentual de gestantes com rastreamento positivo encaminhadas para diagnóstico. O uso do percentil 75 aumenta a sensibilidade na detecção de recém-nascidos grandes, também com o custo de maior percentual de encaminhamento diagnóstico.
  
5. Novas abordagens, desenvolvidas como regras de predição clínica que acrescentam outras informações à medida de altura uterina, aumentaram a preditividade de recém-nascidos pequenos para idade gestacional. Apesar de o desempenho diagnóstico dessas regras de predição clínica não alcançar o esperado para um rastreamento ótimo, sua efetividade pode torná-las úteis, principalmente em locais com recursos de saúde limitados.
  
6. Se a mesma abordagem, de acréscimo de outras informações pré-natais à medida de altura uterina, aumenta a preditividade de recém-nascidos grandes para idade gestacional não foi avaliada neste estudo.

## **Implicações futuras**

A escolha da regra de predição clínica com melhor custo-benefício seria mais bem definida em estudo futuro de validação externa.

A criação de um programa para computador que permita somente a digitação das informações clínicas pertinentes facilita a implementação da regra de predição pelo examinador, e é tarefa relativamente simples para a maioria dos programadores.

A avaliação de novas abordagens, como as regras de predição clínica, na identificação de recém-nascidos grandes para idade gestacional é outra tarefa a cumprir.