

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO- INFANTIL

JOSÉ DE ARIMATEA BARRETO

**DIAGNÓSTICO DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO
FETAL PELA RELAÇÃO DIÂMETRO TRANSVERSO
DO CEREBELO/CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL**

FORTALEZA
2003

JOSÉ DE ARIMATEA BARRETO

**DIAGNÓSTICO DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO
FETAL PELA RELAÇÃO DIÂMETRO TRANSVERSO
DO CEREBELO/CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Tocoginecologia do Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como exigência parcial para obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS AUGUSTO ALENCAR JÚNIOR

FORTALEZA

2003

B263d Barreto, José de Arimatea

Diagnóstico da restrição de crescimento fetal pela relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal / José de Arimatea Barreto. Fortaleza, 2003.

131f. – il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Departamento de Saúde Materno-infantil.

1. Retardo de crescimento fetal. 2. Ultrasonografia fetal. 3. Diâmetro cerebelar transverso. 4. Circunferência abdominal. I. Título.

CDD 618.32

JOSÉ DE ARIMATEA BARRETO

**DIAGNÓSTICO DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO
FETAL PELA RELAÇÃO DIÂMETRO TRANSVERSO
DO CEREBELO/CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL**

Aprovada com louvor em Fortaleza - CE, 21 / 05 / 2003

BANCA EXAMINADORA



PROFESSOR DOUTOR CARLOS AUGUSTO ALENCAR JÚNIOR
(Universidade Federal do Ceará)
Presidente



PROFESSORA DOUTORA ZENILDA VIEIRA BRUNO
(Universidade Federal do Ceará)
Examinadora



DOUTOR HELVÉCIO NEVES FEITOSA
(Hospital Geral de Fortaleza)
Examinador

À minha esposa Maria Goretti Policarpo Barreto,
por compartilhar de minhas alegrias,
dos meus sonhos,
da minha vida ,
do meu amor,
de mim.

Às nossas filhas Roberta e Renata,
pela doçura,
pelo amor.

Aos meus pais, Francisco e Mundinha,
pela oportunidade dos meus estudos,
pelo exemplo com o trabalho,
honestidade,
esperança,
fé.

Aos meus irmãos Francisco, Carlos e Gerardo,
ajudando na caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. doutor Carlos Augusto Alencar Júnior, Coordenador da Clínica Obstétrica da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, orientador desta dissertação, meus sinceros agradecimentos por, desde o primeiro contato, consentir que eu fizesse parte da pós-graduação como um de seus alunos, por acreditar em mim, por incentivar sempre, pelo exemplo de ética, pela constante disponibilidade e ajuda imprescindíveis para a concretização deste trabalho.

À Prof^ª doutora Zenilda Vieira Bruno, coordenadora do Curso de Mestrado em Tocoginecologia, do Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela forma carinhosa, atenciosa e respeitosa com que trata todos os alunos desta primeira turma da pós-graduação em Tocoginecologia, motivos de estímulo para que todos continuemos com entusiasmo.

Ao doutor Helvécio Neves Feitosa, que aceitou, gentilmente, participar da mesa examinadora de qualificação do projeto desta pesquisa, dedicando-se com esmero científico, muito contribuindo na construção deste trabalho.

Ao Mestre Francisco Edson de Lucena Feitosa, Coordenador do Serviço de Ultra-sonografia da Clínica Obstétrica da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, dinâmico incentivador de todos nós, que colaborou como examinador para a qualificação do projeto desta pesquisa, aperfeiçoando-o.

Ao Mestre Francisco Herlânio Costa Carvalho, do Setor de Ultra-sonografia da enfermaria de Patologia Obstétrica da Maternidade-Escola Assis

Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela amizade, apoio científico e ajuda no encaminhamento de pacientes elegíveis para a pesquisa.

Aos professores do Mestrado, pela dedicação extraordinária dispensada à pós-graduação, aumentando suas responsabilidades em prol de nossa formação.

Aos médicos residentes e internos da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo estímulo à busca do conhecimento.

À Srta. Iranilde Moreira de Sousa, secretária do Curso de Mestrado em Tocoginecologia, do Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela dedicação e ajuda constantes.

À Srta. Benedita de Sousa Gomes, secretária do Setor de Ultra-sonografia da enfermaria de Patologia Obstétrica da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela orientação das pacientes para o retorno aos exames de ultra-sonografia, pelo carinho para com elas.

Aos colegas de turma do mestrado, pelo convívio amigo no dia-a-dia nas salas de aula.

A todas as gestantes que consentiram, espontaneamente, participar deste estudo, contribuindo para o diagnóstico da restrição de crescimento fetal e melhoria na assistência pré-natal.

A Deus, iluminando todos nós.

RESUMO

Objetivos: testar a validade da relação diâmetro transverso do cerebelo (DTC) /circunferência abdominal (CA) como método diagnóstico ultra-sonográfico da restrição de crescimento fetal (RCF). Determinar, através de curva ROC (*receiver operator characteristic*), o melhor ponto de corte da relação DTC/CA. Verificar se a relação DTC/CA tem sua acurácia modificada na dependência do tipo de RCF (simétrica ou assimétrica) ou do tempo entre a ultra-sonografia e o parto. Comparar DTC/CA, no ponto de corte obtido, com a relação comprimento do fêmur (CF) /circunferência abdominal (CA). **Método:** estudo prospectivo, seccional, envolvendo 250 gestantes com gravidez única, idade gestacional precisa, feto vivo. Foram realizadas ultra-sonografias obstétricas até a resolução da gestação, mas somente a última foi considerada para análise. Os neonatos cujas relações DTC/CA estiveram maiores do que o ponto de corte determinado pela curva ROC foram considerados acometidos por RCF. Idem para a relação CF/CA. Considerou-se como padrão-ouro para o diagnóstico de RCF os recém-nascidos cujos pesos situaram-se abaixo do percentil 10 para a idade gestacional nas curvas de Lubchenco et al. (1963), corrigidas para sexo. Definiu-se RCF simétrica neonatos com índice ponderal de Rohrer situado entre 2,2 e 3,0. Aqueles com RCF cujos índices fossem < 2,2 foram classificados como RCF assimétrica. **Resultados:** a prevalência da RCF foi de 12,4%. O ponto de corte da relação DTC/CA determinado pela curva ROC foi 16,15. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, razões de verossimilhança positiva e negativa foram de 77,4%, 82,6%, 38,7%, 96,3%, 82%, 4,5 e 3,7, respectivamente. Na RCF simétrica a sensibilidade e especificidade foram de 80,8% e 81,7%, respectivamente. Na assimétrica a

sensibilidade e especificidade foram 60% e 75%, respectivamente. Resultados menores do que na simétrica, porém, não estatisticamente significantes ($p > 0,05$). No intervalo de zero a sete dias entre a última ultra-sonografia e o parto, a sensibilidade e especificidade foram de 81,5% e 82,1%, respectivamente. No intervalo de oito a 14 dias, a sensibilidade e especificidade foram de 50% e 84,3%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois intervalos ($p > 0,05$). O ponto de corte da relação CF/CA foi de 22,65, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, razões de verossimilhança positiva e negativa de 67,7%, 81,7%, 34,4%, 94,7%, 80%, 3,7 e 2,5, respectivamente. **Conclusões:** a relação DTC/CA no ponto de corte 16,15 mostrou-se método eficaz no diagnóstico de RCF, tanto simétrica quanto assimétrica, não sendo influenciada pelo tempo entre a última ultra-sonografia e o parto. Sendo método independente da idade gestacional, é especialmente útil nos casos em que este dado é ignorado. A relação CF/CA mostrou-se menos eficaz do que a DTC/CA no diagnóstico da RCF.

Palavras-chave: Retardo de crescimento fetal. Ultra-sonografia fetal. Diâmetro cerebelar transverso. Circunferência abdominal.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the validity of transverse cerebellar diameter (TCD)/abdominal circumference (AC) ratio as an ultrasonographic diagnosis method of fetal growth restriction (FGR). To calculate by receiver operator characteristic (ROC) curve the best cut-off value of TCD/AC ratio. To verify whether TCD/AC has its accuracy modified according to the dependence of type of FGR (symmetric and asymmetric) or according to the time between ultrasonography and deliverance. To compare TCD/AC ratio at its cut-off with the femur length (FL)/ abdominal circumference (AC) ratio. **Method:** a prospective cross-sectional study, carried out in 250 pregnant women with singleton pregnancies between 20 and 42 weeks of gestation, known accurate gestational age with ultrasound confirmation, living fetuses. Obstetrics sonographic examinations were accomplished until gestation resolution, but only the last one, within 14 days of the deliverance, was used for analysis. Neonates with TCD/AC ratio greater than the cut-off, established by ROC curve were diagnosed as FGR. The same was considered for FL/AC ratio. We classified as gold standard for FGR in new-born infants, who presented birth weight below 10th percentile of gestational age according to the growth curves of Lubchenco et al. (1963), corrected according to their sex. Neonates showing FGR and Rohrer ponderal index between 2,2 and 3,0 were labeled as symmetric FGR. Those showing FGR and ponderal index below 2,2 were labeled as asymmetric FGR. **Results:** prevalence of FGR among the study group was 12,4%. The best cut-off value calculated by ROC curve for TCD/AC ratio was 16,15. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive values and negative predictive values, likelihood ratio for positive and negative tests were 77,4%, 82,6%, 38,7%, 96,3%, 82%, 4,5 and 3,7,

respectively. In the symmetric FGR, sensitivity and specificity were 80,8% and 81,7%, respectively. In the asymmetric FGR, sensitivity and specificity were 60% and 75%, respectively. Results lower than in the symmetric FGR, but not statistically significant ($p > 0,05$). In the interval zero to seven days between sonographic examination and deliverance, sensitivity and specificity were 81,5% and 82,1%, respectively. In the interval of eight to 14 days, sensitivity and specificity were 50% and 84,3%, respectively, with no statistically significant difference ($p > 0,05$). The best cut-off value calculated by ROC curve for FL/AC ratio was 22,65, showing sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive values and negative predictive values, likelihood ratio for positive and negative tests of 67,7%, 81,7%, 34,4%, 94,7%, 80%, 3,7 and 2,5, respectively. **Conclusions:** TCD/AC ratio at cut-off 16,15 proved to be an effective method in antenatal diagnosis of FGR, both symmetric as asymmetric, with no influence of interval between ultrasonography examination and deliverance. As a gestational age-independent method, it is useful enough in the occurrence of cases where these data are unknown. FL/AC ratio proved is not so effective as TCD/AC ratio in diagnosis of FGR.

Keywords: Fetal growth retardation. Fetal ultrasonography. Transverse cerebellar diameter. Abdominal circumference.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 INTRODUÇÃO	20
2 OBJETIVOS	48
3 HIPÓTESE	50
4 PACIENTES E MÉTODO	52
4.1 Local do estudo	53
4.2 Desenho do estudo	53
4.3 População	54
4.4 Critérios para seleção dos sujeitos	54
4.5 Variáveis pesquisadas	56
4.6 Definição de variáveis, técnica dos exames e conceitos	56
4.7 Coleta de dados	63
4.8 Acompanhamento dos sujeitos	63
4.9 Método estatístico	64
4.10 Aspectos éticos	67
5 RESULTADOS	68
5.1 Caracterização da amostra em relação à idade gestacional	69
5.2 Variáveis fetais dependentes da idade gestacional	70

5.3 Variáveis do recém-nascido dependentes da idade gestacional	74
5.4 Variável do recém-nascido independente da idade gestacional	75
5.5 Sexo do recém-nascido em função da restrição de crescimento	75
5.6 Variáveis fetais independentes da idade gestacional	76
5.7 Diagnóstico de RCF pela relação DTC/CA	80
5.8 Diagnóstico de RCF pela relação CF/CA	89
5.9 Diagnóstico de RCF pela combinação dos testes DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA > 24	95
6 DISCUSSÃO	97
7 CONCLUSÕES	116
REFERÊNCIAS	118
REFERÊNCIAS NORMATIVAS	128
APÊNDICES	129
ANEXO	131

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal.....	70
TABELA 2	Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal	71
TABELA 3	Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal, estratificados para neonatos prematuros.....	72
TABELA 4	Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal, estratificados para neonatos sem prematuridade (termo e pós-termo).....	73
TABELA 5	Parâmetros biométricos do recém-nascido dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal.....	74
TABELA 6	Índice ponderal de Rohrer em função da restrição de crescimento fetal	75
TABELA 7	Sexo do recém-nascido em função da restrição de crescimento fetal	75
TABELA 8	Razões biométricas fetais independentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal	76
TABELA 9	Sensibilidade e especificidade do teste DTC/CA no diagnóstico de restrição de crescimento fetal com variados pontos de corte ...	81
TABELA 10	Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o	

	diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste DTC/CA no ponto de corte $\geq 16,15$	83
TABELA 11	Análise do teste DTC/CA no ponto de corte $\geq 16,15$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro	84
TABELA 12	Distribuição dos pacientes segundo a classificação de restrição de crescimento fetal em simétrica e assimétrica e o diagnóstico pelo teste DTC/CA	86
TABELA 13	Análise do teste DTC/CA para restrição de crescimento fetal simétrica e assimétrica	86
TABELA 14	Teste DTC/CA e distribuição dos pacientes segundo os intervalos de zero a sete dias e de oito a 14 dias entre a última ultrasonografia e o parto	87
TABELA 15	Análise do teste DTC/CA para restrição de crescimento fetal em função do intervalo entre a última ultra-sonografia e o parto	88
TABELA 16	Sensibilidade e especificidade do teste CF/CA no diagnóstico de restrição de crescimento fetal com variados pontos de corte.....	90
TABELA 17	Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte 22,65	92
TABELA 18	Análise do teste CF/CA no ponto de corte 22,65 para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro ..	93
TABELA 19	Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o	

	diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$	93
TABELA 20	Análise do teste CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro	94
TABELA 21	Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte > 24	94
TABELA 22	Análise do teste CF/CA no ponto de corte > 24 para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro ...	95
TABELA 23	Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal pela combinação dos testes DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA no ponto de corte > 24	95
TABELA 24	Análise da combinação dos testes DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA > 24 para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro	96

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Ultra-sonografia do pólo cefálico de feto de 38 semanas, mostrando a medida do diâmetro biparietal e da circunferência cefálica	58
FIGURA 2	Representação esquemática do exame ultra-sonográfico para obtenção da medida do DBP (0) e rotação posterior do transdutor em 30° para obtenção da medida do DTC (1). O nível 1 é representado, indicando a medida do diâmetro transverso do cerebelo (DTC), tálamo, <i>cavum</i> do septo pelúcido (CSP) e 3º ventrículo (3º V), hemisférios cerebelares (HC), <i>vermis</i> (V) e cisterna magna (CM). Fontes: Romero et al. (1988) e Nery et al. (2000)	59
FIGURA 3	Mensuração ultra-sonográfica do diâmetro transverso do cerebelo (DTC) em feto com idade gestacional de 26 semanas	59
FIGURA 4	Mensuração ultra-sonográfica da circunferência abdominal (CA) em feto com idade gestacional de 23 semanas	60
FIGURA 5	Mensuração ultra-sonográfica do comprimento do fêmur (CF) em feto com idade gestacional de 25 semanas	61
FIGURA 6	Representação gráfica das médias da relação DTC/CA, na amostra estudada, em relação aos percentis da curva de Lubchenco et al. (1963) para determinada idade gestacional	77

- FIGURA 7** Representação gráfica *box-plot* da relação DTC/CA em função da idade gestacional (em semanas completas) e restrição de crescimento fetal. N = número de recém-nascidos em cada idade gestacional. N à direita de cada ponto do eixo X refere-se àqueles sem rcf (restrição de crescimento fetal), em verde; N à esquerda refere-se àqueles com rcf, representados em vermelho 79
- FIGURA 8** Curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o ponto de corte de melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal no diagnóstico de restrição de crescimento fetal. Área sob a curva ROC = 0,897. Intervalos de confiança de 95% para sensibilidade em cada ponto de corte. A diagonal representa teste que não teria nenhuma utilidade diagnóstica..... 80
- FIGURA 9** Distribuição dos recém-nascidos em função das classes do DTC/CA com e sem restrição de crescimento fetal, em percentuais 85
- FIGURA 10** Curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o ponto de corte de melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal no diagnóstico de restrição de crescimento fetal. Área sob a curva ROC = 0,792. Intervalos de confiança de 95% para sensibilidade em cada ponto de corte. A diagonal representa teste que não teria nenhuma utilidade diagnóstica..... 89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequados para a idade gestacional
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CC/CA	Circunferência cefálica/circunferência abdominal
CF	Comprimento do fêmur
CF/CA	Comprimento do fêmur/circunferência abdominal
CM	Cisterna magna
COMEPE	Comitê de ética em pesquisa
CSP	<i>Cavum</i> do septo pelúcido
DBP	Diâmetro biparietal
DP	Desvio padrão
DTC	Diâmetro transverso do cerebelo
DTC/CA	Diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal
DUM	Data da última menstruação
E	Estatura do recém-nascido em centímetros
ep	Erro padrão
GIG	Grandes para a idade gestacional
HC	Hemisfério cerebelar
IC	Intervalo de confiança
IP	Índice ponderal de Rohrer
MEAC	Maternidade-Escola Assis Chateaubriand
MHz	Mega Hertz

n	Número de pacientes pesquisados
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Peso do recém-nascido expresso em gramas
p	Nível de significância estatística
PIG	Pequenos para a idade gestacional
RCF	Restrição de crescimento fetal
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RV-	Razão de verossimilhança negativa
RV+	Razão de verossimilhança positiva
S	Sensibilidade
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
V	<i>Vermis</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Um dos problemas fetais mais comuns na prática obstétrica é a restrição em seu crescimento. Constitui a segunda causa de mortalidade perinatal, sendo a primeira a prematuridade (LUBCHENCO; HANSMAN; BOYD, 1966; SHAMIM et al., 1999; RESNIK, 2002). A incidência de mortalidade no recém-nascido pré-termo é mais elevada se a restrição de crescimento também estiver presente, estando submetido a um aumento de duas a dez vezes nas cifras habituais de mortalidade perinatal. A partir de 36 semanas de gestação a mortalidade correlaciona-se diretamente com o estado nutricional ao nascimento, sendo cinco ou mais vezes mais elevada do que no recém-nascido de peso normal (TEBERG; WALTHER; PENA, 1988). Gardosi et al. (1998), estudando o peso de natimortos, observaram que 40% destes apresentavam restrição de crescimento.

Manning (2000) relata que fetos masculinos com RCF têm mortalidade mais elevada do que os femininos. O mesmo autor, pesquisando 1.560 recém-nascidos que sofreram RCF, observou um significativo aumento da mortalidade e morbidade em fetos abaixo do percentil 6, permanecendo elevada até o percentil 10.

A mortalidade perinatal em recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 atinge 56,4% (CARRERA, 1997).

Apesar dos avanços na assistência neonatal, a RCF permanece associada a uma alta morbidade precoce por anomalias congênitas, asfixia perinatal, circulação fetal persistente, hipotermia, hipoglicemia e policitemia. Em longo prazo, a principal preocupação com os neonatos sobreviventes é com o seu desenvolvimento

neurológico, cujo acometimento está na dependência do tempo, duração e gravidade do dano cerebral. O cérebro humano tem dois períodos de multiplicação celular. O primeiro consiste de mitose neuronal e completa-se com 20 semanas de gestação. O segundo inicia-se com 25 semanas e termina no segundo ano de vida, caracterizando-se pela mielinização, ramificação dendrítica e conexão sináptica. Portanto, os resultados, em longo prazo, estão na dependência do acometimento destas fases e na capacidade pós-natal compensatória da deficiência (TEBERG; WALTHER; PENA, 1988).

Hill et al. (1984) observaram, por 14 anos, 33 recém-nascidos malnutridos intra-útero e 13 controles bem nutridos. Nestes, as complicações neurológicas estiveram ausentes. Entre aqueles, dois desenvolveram epilepsia e em outro detectou-se problema visual.

Manning (2000) cita nove estudos nos quais a incidência de deficiência neurológica importante depois do primeiro ano de vida, em fetos pequenos para a idade gestacional, varia de cinco a 30%. O autor comenta que é difícil determinar, com certeza, se os resultados adversos são mais altos quando as influências da prematuridade são removidas da população com RCF.

DEFINIÇÕES

Para melhor entendimento do tema em questão, faz-se necessário definir algumas expressões, as quais são, muitas vezes, motivo de controvérsias.

Baixo peso ao nascimento – é definido pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1961), como um peso ao nascimento inferior a 2500g, independentemente da

idade gestacional. Distinguem-se recém-nascidos de baixo peso pré-termo (nascidos antes de 37 semanas completas), a termo (entre 37 semanas completas e 41 semanas e seis dias) e pós-termo (a partir de 42 semanas). O baixo peso se subclassifica em muito baixo peso (1000 a 1499g) e baixo peso extremo (500 a 999g). Yerushalmy (1970) esclarece que o baixo peso, isoladamente, não é suficiente para o entendimento do desenvolvimento fetal, podendo indicar que o mesmo não permaneceu o tempo suficiente intra-útero ou que não se desenvolveu o suficiente em determinado tempo de gestação. Lembra, ainda, que nos dois casos o prognóstico é bem diferente.

Prematuridade – idade gestacional inferior a 37 semanas, independentemente do peso (WHO, 1969).

Pequeno para a idade gestacional – esta é uma expressão genérica, baseada em definição estatística, discriminando todos os neonatos que se situam abaixo do limite inferior de confiança da curva de normalidade peso-semanas de gestação. A linha inferior de confiança varia segundo o tipo de curva de normalidade aceito, podendo ser os percentis três, cinco ou dez para a idade gestacional ou os desvios-padrão negativos um ou dois (CARRERA, 1997). Battaglia e Lubchenco (1967) denominaram “pequenos para a idade gestacional - PIG” os neonatos situados abaixo do percentil 10. Todos os neonatos acima do percentil 90 foram referidos como “grandes para a idade gestacional - GIG”. Aqueles situados entre os percentis 10 e 90 foram classificados como “adequados para a idade gestacional - AIG”. Entretanto, Gardosi et al. (1998) concluíram que 25% a 60% dos neonatos convencionalmente diagnosticados como pequenos para a idade gestacional

apresentavam crescimentos apropriados, considerando-se fatores determinantes do peso ao nascimento como paridade, grupo étnico, peso e altura maternos. Esta categoria (PIG) inclui neonatos pequenos como resultado de predisposição genética (constitucional) e também aqueles que foram afetados por restrição de crescimento (CAMPBELL, 1998).

Restrição de crescimento fetal – vários termos têm sido utilizados ao longo do tempo para designar o feto ou o recém-nascido pequeno. A expressão “crescimento intra-uterino retardado” foi introduzida por Warkani, Monroe e Ystherland (1961). Crescimento fetal retardado, atraso de crescimento fetal, desnutrição fetal, déficit de crescimento fetal, recém-nascido desnutrido, recém-nascido distrófico, recém-nascido hipotrófico e pequeno para a idade gestacional foram empregados como sinônimos (CARRERA, 1997). Para evitar correlação com função mental anormal, atualmente, a expressão preferida é restrição de crescimento fetal (BERNSTEIN; GABBE; REED, 2002).

Uma das dificuldades na avaliação, tratamento e seguimento dos fetos com alteração de crescimento é a imprecisão na sua definição. A mais comumente utilizada é a que considera restrição de crescimento fetal igual ao PIG; ou seja, um nascituro cujo peso ao nascimento é inferior a um ponto de corte específico para determinada idade gestacional. No entanto, a expressão RCF, idealmente, deveria ser aplicada, a casos em que um processo patológico afeta o crescimento fetal normal e resulta em neonato cujo peso é inferior ao seu potencial inerente (OTT, 1988). Por outro lado, em razão das dificuldades em determinar, na prática, esse potencial, é que nos dias atuais a maioria dos autores ainda prefere utilizar o percentil 10 como limite inferior de normalidade, e fetos abaixo deste valor como

tendo sofrido restrição. Para Manning (2000), trata-se de um termo patológico específico que descreve um grupo de neonatos com um peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional e sexo, podendo ser o resultado de distúrbios maternos, fetais ou placentários, ocorrendo isoladamente ou em combinação.

A maioria dos autores utiliza o percentil 10 como ponto de corte para RCF (CAMPBELL, 1998). O limiar exato é motivo de muitos debates. Usando o percentil três, muitos fetos que realmente apresentam a síndrome não serão considerados. No entanto, utilizando o percentil 10 como ponto de corte, muitos fetos que não têm a síndrome serão classificados como tal. O percentil cinco também é sugerido (BERNSTEIN; GABBE; REED, 2002). Seeds e Peng (1998) questionam o percentil 10 como ponto de corte padrão ao demonstrarem um aumento na mortalidade entre os nascidos com peso entre os percentis 10 e 15.

INCIDÊNCIA

A incidência de RCF é muito variável na literatura. Alguns motivos são apontados para justificar tanta discordância. 1. Alguns autores, como Kramer (1987) e Manning (2000), ao abordarem este tópico, no lugar de comentarem a incidência de RCF, já iniciam citando a incidência de PIG, desconsiderando que apenas um percentual destes neonatos é de fato acometido pela síndrome. Manning (2000), no entanto, reconhece que fetos com potencial de crescimento intrínseco abaixo do percentil 10 podem ocorrer como fenômeno normal e, em se considerando apenas o ponto de corte, seriam catalogados como fetos com restrição de crescimento. Desta forma, fetos com um potencial de crescimento intrínseco bem acima do percentil 10 podem não ter atingido tal potencial e, ainda que estejam acima deste ponto de

corde, de fato têm restrição de crescimento. 2. A linha de definição entre normal e anormal pode variar. Na América do Norte, PIG é definido como no percentil 10 ou abaixo dele. Na Europa, considera-se o percentil três ou abaixo dele. 3. Dificuldades na determinação precisa da idade gestacional.

A população estudada, a localização e a curva de crescimento utilizada também contribuem para a grande variedade na frequência de RCF. Kramer (1987) cita um relatório da OMS (Organização Mundial de Saúde) de 1984, que mostra a prevalência de baixo peso ao nascimento em vários países, nos diversos continentes. Sabendo-se que estes dados incluem neonatos prematuros e constitucionalmente pequenos e que, aproximadamente, um terço destes tem RCF, a América do Sul apresentou uma prevalência de 9 a 12%. Na Ásia ocorreram os mais baixos pesos, com a China apresentando prevalência de 30% e Paquistão 27% (piores resultados do Continente). Na África as maiores prevalências ocorreram na Nigéria (18%) e Zaire (15,9%). Na América Latina, Guatemala (17,9%) e México (11,7%) destacaram-se negativamente. O Brasil apresentou 9%. Os melhores resultados ficaram para a América do Norte e Oeste da Europa (4 a 8%).

Convém ressaltar que a incidência de neonatos PIG, a rigor, estaria na dependência do ponto de corte utilizado em sua definição. Se for escolhido o percentil 10, a incidência na população obstétrica em geral deveria ser de 10%; se for preferido o percentil cinco, a incidência seria de 5% e assim sucessivamente. Na prática obstétrica, entretanto, existe uma discrepância entre incidência predita e observada de RCF, devendo-se isso a falhas diagnósticas, as quais já foram descritas (MANNING, 2000). Por exemplo, Campbell (1998), citando como ponto de corte o percentil 10, relata 5% de incidência de RCF.

ETIOLOGIA

Os fatores implicados na etiologia da RCF podem ser classificados em maternos, fetais e placentários, que são os três compartimentos envolvidos com o crescimento do feto (CARRERA, 1997). Entretanto, é mais provável que a maioria dos fetos com o comprometimento do potencial de crescimento tenha agressão que afete os três compartimentos em graus variáveis. Mesmo assim, a classificação pode ser útil, pois ajuda a decidir quando está indicada terapia intervencionista (MANNING, 2000). Neste tópico, também se faz necessário distinguir os fatores causadores de RCF daqueles que causam neonatos PIG, pois eles não são idênticos. Em 40% dos casos de RCF não é possível identificar a causa (CHESCHEIR; LAM, 2001).

Causas maternas

Kramer (1987), realizando metanálise de 921 publicações relevantes, identificou os seguintes fatores como causas diretas de RCF: altura, peso pré-gravídico, paridade, baixo ganho de peso durante a gestação, ingestão calórica, malária, tabaco, consumo de álcool, desnutrição e morbidade materna. Cunningham et al. (2001) acrescentam doença vascular crônica, doença renal crônica, hipóxia crônica (altitudes), doença cardíaca cianótica, anemia falciforme e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Altura materna – em populações com alta prevalência de baixa estatura, a altura materna contribui para aumentar a proporção de RCF. O risco relativo para alturas

menores que 158 cm é de 1,27 (KRAMER, 1987). Stein e Susser (1984) comentam que as crianças que nascem de mães cuja altura ou peso, ou ambos, estejam no percentil 10 ou abaixo tendem a ser menores do que aquelas nascidas de mães mais altas.

Peso pré-gravídico – O resultado da metanálise de Kramer (1987) revelou um risco relativo para RCF de 1,84 para peso materno pré-gravídico menor que 49,5 kg. Stein e Susser (1975) relatam os efeitos da fome no período da Segunda Guerra Mundial, no inverno de 1944, na Holanda, quando houve diminuição de alimentos para a população em geral, resultando em redução de peso neonatal de 400 a 600 g.

Malária – nas áreas endêmicas, a prevalência de parasitemia é mais elevada entre grávidas do que em não-grávidas. Estudo de MacGregor e Avery (1974), nas Ilhas Salomão, mostra redução do peso ao nascimento de 147 g, em média, em mães com malária.

Tabagismo – a literatura é abundante e quase unânime em seus resultados com relação à redução de peso ao nascimento de crianças filhas de mães fumantes (KRAMER, 1987). Em estudo prospectivo de 1.518 múltiparas, Cliver et al. (1995) observaram uma redução de até 1,9% nas medidas antropométricas dos neonatos de mães que fumaram no primeiro trimestre, resultando numa redução de peso de 130 g (4%). Os recém-nascidos de mães que continuaram a fumar durante toda a gestação apresentaram uma diminuição média de peso de 189 g (5,9%), comparado com 55 g (1,7%) de restrição nos neonatos de mães que pararam de fumar após o

primeiro trimestre. Por fim, observaram uma redução de peso dose-dependente, sendo mais consistente em mães que fumavam mais de 20 cigarros por dia.

Secker-Walker et al. (1997) constataram que uma diminuição no consumo de pelo menos nove cigarros após a primeira visita pré-natal estava associada a um ganho de peso ao nascimento de 100 g ou mais.

Entre os fatores ambientais, o tabagismo durante a gestação é, de longe, a causa mais importante de RCF (WOLLMANN, 1998).

Embora a fumaça do cigarro contenha inúmeras substâncias potencialmente tóxicas, a nicotina parece ser o fator primordial causador da restrição de crescimento. A nicotina não tem qualquer efeito direto sobre os vasos uterinos, mas produz vasoconstrição por efeitos indiretos, liberando catecolaminas, principalmente a noradrenalina, causando episódios repetitivos de redução transitória de perfusão uteroplacentária (MANNING, 2000).

Consumo de álcool – a RCF em filhos de mães alcoólatras foi relatada pela primeira vez por Ulleland (1972). Em estudo prospectivo de 31.604 gestantes, Mills et al. (1984), após ajustes para outros fatores de risco associados, verificaram redução média de 14 g de peso ao nascimento em filhos de mães que tomavam menos de um drinque por dia, em média, e 165 g nos daquelas que tomavam entre três e cinco por dia.

Drogas ilícitas – o uso de cocaína na gravidez reduz o peso dos neonatos, sendo a redução da circunferência cefálica proporcionalmente mais acentuada (LITTLE; SNELL, 1991).

Embora seja difícil a diferenciação do efeito puro da droga, em relação aos provocados pela privação social, desnutrição, doença concomitante e falta de assistência pré-natal adequada (MANNING, 2000), a incidência de recém-nascidos de mães viciadas em heroína, atingidos por RCF, pode chegar a 50% (NAEYE et al., 1973).

Fármacos – agentes terapêuticos que sabidamente se associam ao efeito malformação/RCF incluem os anticonvulsivantes (fenitoínas, trimetadiona), antagonistas do ácido fólico (metotrexate) e anticoagulantes cumarínicos (MILUNSKI; GRAEF; GAYNOR, 1968; ZACKAI et al., 1975; HALL; PAULI; WILSON, 1980; HANSON; BUEHLER, 1982;).

Doenças vasculares – as doenças maternas de maior risco são aquelas que afetam a microcirculação, as associadas à hipoxemia materna e aquelas que causam episódios intermitentes de vasoconstrição e hipoxemia (MANNING, 2000). São responsáveis por 25% a 30% dos casos de RCF. As doenças vasculares são as causas mais comuns de RCF em fetos sem malformações (RESNIK, 2002).

A hipertensão arterial crônica, principalmente quando complicada por pré-eclâmpsia superposta, geralmente causa RCF. A pré-eclâmpsia, isoladamente, também é capaz de causar esta patologia, sendo mais comum se tem o seu início antes de 37 semanas (XIONG et al., 1999).

Doença renal crônica – pielonefrite crônica, glomeruloesclerose, doença glomerular crônica e glomerulonefrite lúpica são as nefropatias mais aceitas como tendo associação com RCF (KATZ et al., 1980; SURIAN et al., 1984).

Hipóxia crônica – é descrito RCF em pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares que causam hipóxia crônica, como cardiopatia congênita, coarctação da aorta, atresia pulmonar, asma brônquica, bronquiectasias, entre outras (CARRERA, 1997).

Neonatos de mães que residem em altitudes elevadas geralmente pesam menos do que aqueles nascidos ao nível do mar, independentemente de sexo ou número de gestações, como resultado da hipóxia crônica a que estas mães são submetidas (KRÜGER; ARIAS-STELLA, 1970).

Síndrome de anticorpo antifosfolípide – os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico são os dois anticorpos antifosfolípides associados com RCF. O mecanismo fisiopatológico da RCF parece ser a agregação plaquetária materna e trombose placentária (CUNNINGHAM et al., 2001).

Diabetes – o risco de desenvolvimento de RCF em diabéticas aumenta com doença vascular ou nefropatia e quando associado à pré-eclâmpsia superposta (MANNING, 2000).

Causas fetais

Sexo – até 32-33 semanas de gestação, o peso, em ambos os sexos, é praticamente idêntico. A partir desta idade gestacional, o feto masculino cresce mais rapidamente, pesando cerca de 150 g a mais do que o feminino na gestação a termo. Esta diferença prolonga-se até um ano de idade, quando as crianças

masculinas pesam, em média, 500 g a mais do que as femininas. O crescimento diverso é atribuído à diferença de hormônio sexual, mais do que à característica inata de potencial de crescimento; a testosterona, por exemplo, é reconhecida como tendo importante efeito sobre o desenvolvimento (THOMSON; BILLEWICZ; HYTTEN, 1968). Em consequência, se não se usam curvas diferenciadas para sexo, a incidência de RCF será maior para o sexo feminino (CARRERA, 1997).

Malformações congênitas – Estudo retrospectivo com 13.074 neonatos com malformações estruturais mostrou freqüência de RCF de 22,3% e risco relativo de 2,6. A anencefalia apresentou freqüência de 73% e risco relativo de 25; atresia esofágica, 55% e 11; agenesia renal, 54% e 11 (KHOURY et al., 1988).

As displasias ósseas e do tecido conjuntivo, por exemplo, acondroplasia, condrodistrofias e osteogênese imperfeita, também estão associadas com RCF (CARRERA, 1997).

Anomalias cromossômicas – Há, pelo menos, 12 diferentes anomalias cromossômicas relacionadas com RCF. As mais comumente observadas são as triploidias e tetraploidias. A placenta apresenta-se com hipertrofia, edema e lacunas de degeneração hidrópica. A RCF associada geralmente tem início precoce. Pode haver grandes anomalias cardíacas, do sistema nervoso central e sindactilia (MANNING, 2000). Fetos com anomalias cromossômicas têm forte associação com RCF, incluindo trissomias do 13, 18 e 21 (RESNIK, 2002).

Em estudo de Khoury et al. (1988), 31% dos fetos com trissomia do 21 (Síndrome de Down), 83% com trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) e 51% com trissomia do 13 (Síndrome de Patau) apresentavam RCF.

Infecções fetais – representam apenas 10% dentre as causas de RCF (WOLLMANN, 1998). Três infecções virais estão associadas com RCF, todas ligadas a um aumento da incidência de anomalias e morte fetais. As duas mais bem conhecidas são a rubéola e a citomegalovirose. Ocorre restrição de crescimento no feto infectado pelo vírus da rubéola em 40 a 60% dos casos, geralmente associada com outras manifestações da rubéola congênita (PECKHAM, 1972).

A doença de inclusão citomegálica pode causar RCF simétrica, podendo ser a única manifestação de infecção fetal ou estar associada a outros achados como hepatoesplenomegalia, calcificações hepáticas e cerebrais e a hidrocefalia (MANNING, 2000).

A infecção fetal pela varicela é rara, ocorrendo associada a outras manifestações, como vesículas cutâneas, lesão de raízes nervosas e de nervos cranianos e hipoplasia esquelética. Nos fetos infectados, a insuficiência de crescimento pode chegar a 40% (ALKALAY; POMERANCE; RIMOIN, 1987).

Não há infecções bacterianas relatadas que causem RCF. Por outro lado, as infecções causadas por protozoários, tais como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium sp* e *Trypanosoma cruzi* são referidas como causa de RCF (BITTENCOURT; MOTA; RIBEIRO, 1985).

Gestação múltipla – tem sido difícil estabelecer definições de RCF na gravidez múltipla. Deve-se esperar que a taxa de crescimento de gemelares seja diferente da gravidez única, pois parece provável que haja um limite superior para a massa fetal total que possa ser sustentada pela perfusão uterina. O efeito restritivo do ambiente intra-uterino ao crescimento fica visível com aproximadamente 32 semanas, quando

o crescimento da circunferência abdominal de fetos gemelares começa a ficar significativamente mais lento, comparado ao feto de gravidez única (SOCOL et al., 1984). Entre 15% e 30% das gestações gemelares podem ser acometidas de RCF, sendo mais comumente observada nos gêmeos monócóricos, embora possa ocorrer também nos dicóricos (RESNIK, 2002).

Restrição de crescimento fetal em gestação prévia – é considerada um dos fatores de risco mais consistentes para RCF. Embora esteja muitas vezes associada a uma combinação de outros, como demográficos, ambientais e antropométricos, é considerada independente. Nos nascidos a termo, é mais significativa sobre o peso do neonato do que sobre o comprimento (GOLDENBERG et al., 1992).

Causas uteroplacentárias e do cordão

Anomalias uterinas – as malformações uterinas congênitas, os miomas, as sinéquias e hipoplasias são relatadas na literatura como causa de fetos malnutridos. Entre estas, as primeiras são as que apresentam mais consistência na associação com RCF (CARRERA, 1997).

Anomalias da placenta e do cordão – descolamento de placenta, infarto extenso, corioangioma, placenta circunvalada, placenta prévia, mosaicismo são relatados como causas de RCF. Inserção marginal do cordão e, especialmente, inserção velamentosa estão ainda mais fortemente associadas com esta patologia (CUNNINGHAM et al., 2001).

Estudo prospectivo em 150 gestantes com placenta prévia demonstrou 30% dos neonatos abaixo do décimo percentil para a idade gestacional (VARMA, 1973).

Análise anatomopatológica de lesões placentárias associadas com crescimento fetal normal e anormal, em neonatos de partos por indicação obstétrica, com menos de 32 semanas, demonstrou que proporção maior de casos de RCF apresentava lesões de insuficiência uteroplacentária, em comparação com os recém-nascidos com crescimento apropriado (SALAFIA et al., 1995).

CLASSIFICAÇÃO

A primeira classificação de RCF que teve uso popularizado foi feita a partir de estudos em ratas, chegando-se à conclusão de que havia dois tipos básicos da enfermidade: intrínseco, com causa que atingia diretamente o feto, e extrínseco, causado por insuficiência vascular placentária (restrição de crescimento assimétrica) ou por restrição protéica materna (restrição de crescimento simétrica) (WINICK; NOBLE, 1966).

Posteriormente, já com o uso da ultra-sonografia, foi utilizada a relação entre as circunferências cefálica e abdominal (CC/CA) para diferenciar fetos nos subtipos simétrico, significando proporcionalmente pequeno, e assimétrico, referindo-se àqueles com desproporção (CAMPBELL; THOMS, 1977).

Atualmente, a RCF tem sido classificada em três grupos: simétrica, assimétrica e mista. A primeira existe quando o feto é proporcionalmente pequeno desde o início da gravidez. Deve-se a injúria no início da gestação, período durante o qual predomina hiperplasia, afetando o número de células. Infecções intra-uterinas

(por exemplo, citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose), cromossomopatias, anormalidades estruturais e síndromes genéticas são relatadas como causas. Responde por aproximadamente um terço dos casos. Na RCF assimétrica, o agravo ocorre a partir do final do segundo trimestre. Este é o período em que predomina hipertrofia celular. Relaciona-se com diminuição do crescimento abdominal em relação ao cefálico, com efeitos variáveis sobre o comprimento do fêmur. Insuficiência placentária com diminuição de provisão de nutrientes leva à utilização de glicogênio hepático, diminuição do fígado fetal e redução da circunferência abdominal. O fluxo sanguíneo preferencial para a cabeça fetal dá continuidade ao crescimento deste compartimento, em detrimento dos outros órgãos (CAMPBELL, 1998).

Esses dois tipos de anormalidades de crescimento, muitas vezes, fundem-se, particularmente após privação prolongada da nutrição fetal, afetando as fases de hiperplasia e hipertrofia celulares. É o tipo misto de RCF (CREASY; RESNIK, 1999).

DIAGNÓSTICO

Antes de surgir a biometria ultra-sonográfica, o crescimento fetal era avaliado com dados do último período menstrual, medidas do fundo uterino e comparação com o peso ao nascimento. Mesmo com a contribuição e os avanços da ultra-sonografia, a medida entre a sínfise púbica e o fundo uterino, continua sendo sugerida e utilizada como método de triagem para diagnóstico de RCF. Estudo em 528 gestantes de risco para RCF mostrou que uma curva normal de crescimento uterino tem especificidade de 92% para prever peso normal ao nascimento,

enquanto que curvas de medidas inferiores às normais identificaram 79% dos neonatos de baixo peso para a idade gestacional (CNATTINGIUS; AXELSSON; LINDMARK, 1984).

A ultra-sonografia é considerada o instrumento de melhor acurácia no diagnóstico de RCF (CAMPBELL, 1998), sendo utilizada com esta finalidade há mais de três décadas (ALMEIDA et al., 1998). É o principal método de confirmação de idade gestacional (dado de informação essencial na determinação da distribuição da biometria) e crescimento fetal (MEYER et al, 1994). Muitos parâmetros ultra-sonográficos são utilizados no diagnóstico de RCF, tais como diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF), diâmetro transverso do cerebelo (DTC) e estimativa do peso fetal. Razões biométricas (circunferência cefálica / circunferência abdominal, comprimento do fêmur / circunferência abdominal), medidas de líquido amniótico, estimativa da velocidade de crescimento fetal e dopplervelocimetria têm sido acrescentadas ao arsenal diagnóstico de RCF (CAMPBELL, 1998). Os parâmetros independentes da idade gestacional, como a relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal (CF/CA) e a razão diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal (DTC/CA) têm sido empregados. Este último é considerado por alguns autores como parâmetro de eleição no diagnóstico de RCF (GOLDSTEIN et al., 1987; REECE et al., 1987; TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999; VINKESTEIJN; MULDER; WLADIMIROFF, 2000).

Diâmetro biparietal e circunferência cefálica

As medidas da cabeça fetal têm sido bastante utilizadas, tanto para auxiliar na determinação da idade gestacional, quanto no diagnóstico de RCF. O diâmetro biparietal continua sendo sugerido, mas as variações na forma da cabeça (dolicocefalia e braquicefalia) podem diminuir sua acurácia. A medida da circunferência cefálica evita esta armadilha, refletindo o verdadeiro tamanho da cabeça (CAMPBELL; DEWHURST, 1971). Medidas seriadas do DBP, isoladamente, não têm sensibilidade ou especificidade para detectar RCF (EIK-NES et al., 1982), não sendo utilizadas, atualmente, como medidas isoladas no diagnóstico de RCF.

Circunferência abdominal

Esta medida tem sido considerada o mais sensível parâmetro isolado na predição da RCF. Brown et al. (1987) encontraram sensibilidade de 95%, especificidade de 60%, valor preditivo negativo de 99% e positivo de 21%. Para Divon et al. (1986), o feto cuja circunferência abdominal cresce mais de 10 mm em 15 dias não tem RCF.

Não obstante a circunferência abdominal parecer ser uma boa medida para a restrição de crescimento, é o parâmetro com a maior variação inter e intra-observador. Fatores apontados para essa variabilidade são as técnicas de medida, diferenças de imagem, características populacionais diversas, os vários modelos matemáticos empregados em seu cálculo (CAMPBELL ; WILKIN, 1975; CAMPBELL; THOMS, 1977; CAMPBELL et al., 1991).

Comprimento do fêmur

É um parâmetro de fácil identificação, sendo sua medida bem reprodutível a partir de 15 semanas de gestação até o termo (FALKNER, 1995). Se for observada discrepância entre a idade gestacional determinada pelo DBP e CF (5% dos casos), deve-se pensar em restrição de crescimento ou anomalia de desenvolvimento fetal (JONES; WOLFE; ZADOR, 1991).

Brown et al. (1987), estudando a acurácia do CF no diagnóstico de RCF, observaram sensibilidade de 45%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo de 64% e negativo de 94%. Um atraso no crescimento do fêmur é comum na restrição de crescimento simétrica, mas é menos preditivo na RCF assimétrica, podendo esta última estar associada com CF normal (CAMPBELL, 1998).

Peso fetal

O peso fetal é o método mais comumente utilizado para caracterizar as anormalidades de seu crescimento (BERNSTEIN; GABBE; REED, 2002). Uma limitação do uso deste parâmetro para estimar anormalidades do crescimento fetal é que ele não pode ser medido diretamente, mas calculado por uma combinação de parâmetros. Quando o DBP e a CA são usados, o desvio padrão tem sido de 9%; usando-se o DBP, a CA e o CF, o desvio padrão é de 7% (SHEPARD et al., 1982; HADLOCK et al., 1985). Existe relato de sensibilidade de 65%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 65% e negativo de 96%, utilizando-se este parâmetro no diagnóstico da RCF (BROWN et al., 1987).

Circunferência cefálica/circunferência abdominal

Esta foi a primeira razão biométrica utilizada para a detecção de RCF. Embora a sensibilidade da razão CC/CA possa chegar a 70%, existem problemas que limitam o seu uso. Os valores normais mudam com a evolução da gestação, sendo necessário um conhecimento preciso da idade gestacional. São maiores do que um até 34 a 36 semanas, diminuindo para um ou menos após este período, até o final da gestação. Outra dificuldade é o elevado número de falsos positivos em virtude de uma cabeça fetal grande com uma circunferência abdominal normal. Desta forma, esta razão é pouco útil no diagnóstico de RCF (CAMPBELL; THOMS, 1977; CAMPBELL, 1998).

Comprimento do fêmur/circunferência abdominal

Hadlock et al. (1983) foram os primeiros autores a pesquisar a relação CF/CA. Estudando 361 gestações normais entre 15 e 42 semanas de gestação, observaram que, após 21 semanas, o fêmur e a circunferência abdominal apresentavam uma relação constante, independentemente da idade gestacional, com variação normal de 22 ± 2 . No ano seguinte, outros pesquisadores encontraram uma sensibilidade diagnóstica de 63% para este parâmetro (JEANTY; COUSAERT; CANTRAINE, 1984). No entanto, Benson et al. (1985) não obtiveram resultados semelhantes, acreditando não ser a relação muito eficaz como preditor de RCF, apresentando sensibilidade de menos de 50% e valor preditivo positivo de apenas 20%.

Medidas do líquido amniótico

Manning (2000), considerando como oligo-hidramnia o maior bolsão em seu diâmetro vertical inferior a um centímetro, encontrou correlação significativa com a RCF. A oligo-hidramnia decorre de uma diminuição da produção de urina causada por hipóxia e redução do fluxo sanguíneo renal fetal (NICOLAIDES et al., 1990). Atualmente, também é utilizado o índice de líquido amniótico como modificação do método do bolsão único, técnica desenvolvida por Phelan et al. (1987). Nesta técnica, o útero é dividido em quatro quadrantes, através de duas linhas perpendiculares que se cruzam ao nível da cicatriz umbilical. A profundidade vertical do maior bolsão em cada quadrante é medida e relata-se a soma das medidas dos quatro quadrantes. Considerou oligo-hidramnia, valores inferiores a cinco centímetros.

Dopplervelocimetria

Alguns estudos têm demonstrado utilidade do Doppler no diagnóstico de restrição de crescimento, com avaliação da resistência das artérias uterinas e umbilicais (SCHULMAN, 1987; JACOBSON et al., 1990). No entanto, um ensaio clínico comparando o diagnóstico de RCF pelo Doppler e pela medida seriada de ultra-sonografia mostrou melhor predição com o último método (CHANG et al., 1993).

No momento, não há dados que possam sugerir que o Doppler ofereça melhor sensibilidade do que aquela alcançada pela avaliação ultra-sonográfica padrão (BERNSTEIN; GABBE; REED, 2002).

Velocidade de crescimento fetal

As variáveis biométricas fetais determinadas em intervalos de tempo suficientemente espaçados podem diferenciar uma mudança no crescimento fetal de uma estimativa errada de idade gestacional. As variáveis mais utilizadas são a circunferência craniana, a circunferência abdominal e o comprimento do fêmur, mostrando mudanças da massa e do comprimento fetal (MANNING, 2000).

A taxa de crescimento da circunferência abdominal pode ser usada como método independente da idade gestacional para detectar restrição ao crescimento fetal. O feto acometido apresentará taxa de crescimento da CA ausente ou bastante reduzida, que, ao passar do tempo, cairá através dos percentis (JEANTY et al., 1984; DIVON et al., 1986).

Diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal

O cerebelo, órgão do sistema nervoso supra-segmentar, deriva da parte dorsal do metencéfalo. Este é originário do rombencéfalo (vesícula primitiva também denominada encéfalo posterior), o qual se divide em metencéfalo e mielencéfalo na quinta semana, formando-se então o broto cerebelar. O cerebelo é composto por uma porção ímpar e mediana, o *vérmis*, ligado a duas massas laterais, os hemisférios cerebelares. Estes passam a se desenvolver a partir de seis semanas, completando a formação com 12 (MOORE; PERSAUD, 2000). Situa-se dorsalmente ao bulbo e à ponte, contribuindo para a formação do teto do IV ventrículo. Repousa sobre a fossa cerebelar do osso occipital e está separado do lobo occipital do

cérebro por uma prega da dura-máter denominada tenda do cerebelo (MACHADO, 2002).

O cerebelo fetal pode ser visualizado pela ultra-sonografia na fossa posterior do crânio a partir do final do primeiro trimestre de gestação. A melhor identificação de seus bordos ocorre a partir do segundo trimestre até a 35^a semana de gestação. Em fetos com idade gestacional próxima ao termo, a visualização torna-se dificultada. Isto ocorre em virtude da insinuação do pólo cefálico, da diminuição do líquido amniótico, da posição occípito-posterior e do contato da musculatura uterina com a cabeça fetal (HALLER; PETROVIC; RUKAVINA, 1995). Uma forma de atenuar estas dificuldades é fazer a medida do cerebelo em plano coronal (KOFINAS et al., 1992).

O DTC é obtido tomando-se como ponto de referência o tálamo, *cavum* do septo pelúcido e terceiro ventrículo. Com leve rotação do transdutor abaixo do plano talâmico, a fossa posterior torna-se visível, com a presença do cerebelo aparentando asa de borboleta. Como a medida do DTC não é afetada pela forma da cabeça fetal (dolicocefalia ou braquicefalia), pode ser utilizada como método de estimativa de idade fetal. O DTC em milímetros corresponde à idade gestacional em semanas entre 15 e 20. Depois deste período, não existe mais esta correspondência, mas segue uma correlação do tipo linear até o final da gestação (MCLEARY; KUHNS; BARR, 1984; GOLDSTEIN et al, 1987). Estes dados aqui sugeridos foram depois confirmados por Almeida et al. (1998), construindo uma curva de DTC em gestações normais.

O DTC é minimamente afetado pelo crescimento fetal alterado (REECE et al., 1987; LEE et al., 1991). A justificativa para isto seria a manutenção de fluxo sangüíneo adequado para o cerebelo em fetos com asfixia, enquanto o fluxo

sangüíneo cortical encontrar-se-ia prejudicado. Isto é sugerido no estudo de BEHRMAN et al. (1970), que conseguiram demonstrar uma diferença de fluxo sangüíneo entre o córtex e outras áreas filogeneticamente mais antigas, injetando micro-esferas marcadas com escândio-46, estrôncio-85 e iodo-125 na circulação sangüínea de primatas.

Estudo prospectivo pioneiro de Campbell et al. (1991) da razão diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal (DTC/CA) em 162 pacientes sem complicações demonstrou tratar-se de relação independente da idade gestacional, obtendo média de 13,7%, percentil cinco de 11,9% e percentil 95 de 15,9%, com idade gestacional de 15 a 38 semanas. Haller, Petrovic e Rukavina (1995), avaliando a relação DTC/CA em gestações a partir de 20 até 40 semanas, observaram apenas um discreto aumento médio relacionado com a progressão da idade gestacional (13,9 na 20^a a 14,8 na 40^a semana). Em gestações normais, esta relação mostra-se constante a partir do início do segundo até o final do terceiro trimestre (DILMEN et al., 1996; TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999)..

Haller, Petrovic e Rukavina (1995) observaram diferenças interobservadores para DTC e CA de 2,5% e 2,4%, respectivamente. As diferenças intra-observadores foram de menos de 2% para as duas medidas. No mesmo estudo, relataram que a relação DTC/CA oferece melhores resultados se obtida mais próxima do período do parto, por exemplo, medidas efetuadas a uma semana do parto identificam 80% de fetos com RCF, com especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 80% e negativo de 75%.

Convém relatar que, em casos graves de RCF, o cerebelo também é afetado, deixando a relação DTC/CA normal, levando a uma menor sensibilidade do

método. Isto parece ocorrer principalmente em casos de RCF simétrica (TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999).

Como a CA diminui em fetos com RCF, mas o DTC não se altera, a relação DTC/CA eleva-se (TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999). O ponto de corte desta elevação, considerado significativo para diagnóstico de RCF, varia entre os diversos autores, desde 15.4 (TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999), até 15.9 (CAMPBELL et al., 1994), o primeiro valor apresentando melhor sensibilidade (73,26%), especificidade (80,25%), valor preditivo positivo (79,75%) e negativo (73,86%).

A determinação do melhor ponto de corte é possível através da construção de curva ROC (*receiver operator characteristic*). Esta curva foi primariamente desenvolvida nos anos 1950 para avaliar a detecção de sinais de radar (daí a sua denominação), não obstante só recentemente tenha se tornado comum o seu uso na área médica. Sua construção é feita colocando-se os valores da sensibilidade (proporção de verdadeiros positivos) nas ordenadas (eixo Y) e o complemento da especificidade ($1 - \text{especificidade}$), ou seja, a proporção de falsos positivos nas abscissas (eixo X) para diferentes pontos de corte (MEDRONHO; PEREZ, 2002).

Quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo do gráfico, melhor será o poder discriminatório do teste diagnóstico e quanto mais distante, até o limite da diagonal do gráfico, pior será o seu poder de discriminar doentes e não-doentes. A curva ROC pode servir como orientação para o melhor ponto de corte de um teste diagnóstico que, em geral, se localiza no extremo da curva, próximo do canto superior esquerdo.

As curvas ROC, além de auxiliarem na identificação do melhor ponto de corte, são muito utilizadas para comparar dois (ou mais) testes diagnósticos para a mesma doença. Nesse caso, o poder discriminatório do teste, ou seja, a acurácia global, pode ser mensurada através do cálculo da área sob a curva ROC; quanto maior for a área, tanto melhor será o teste diagnóstico.

Para um teste diagnóstico ideal, com 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, a área total seria igual a um, ou seja, a “curva” seria coincidente com o lado esquerdo e o topo do gráfico. Assim, o teste não possuiria erro, identificando com exatidão todos os indivíduos sadios e doentes.

Para um teste sem nenhuma utilidade, a “curva” seria uma linha reta em diagonal, partindo do canto inferior esquerdo até o canto superior direito. Neste caso, o teste diagnóstico não teria nenhum poder para discriminar doentes de não-doentes (MEDRONHO; PEREZ, 2002).

Índice ponderal de Rohrer

A avaliação diagnóstica que sugere RCF só pode mesmo ser confirmada após o nascimento, através do peso e estatura do neonato e verificando-se a presença de maior morbidade e mortalidade neste grupo de recém-nascidos.

O índice ponderal de Rohrer é calculado mediante a equação:

$$IP = \frac{P}{E^3} \times 100$$

Onde:

IP é o índice ponderal de Rohrer.

P é o peso ao nascimento expresso em gramas.

E é a estatura do recém-nascido em centímetros.

É a medida morfométrica neonatal que evita os problemas associados com o peso ao nascimento para a idade gestacional e é um método de mais acurácia para confirmação do diagnóstico de RCF no neonato. Refere-se à medida de tecidos moles e massa muscular. Recém-nascidos que sofreram restrição de crescimento intra-útero do tipo assimétrico terão um baixo índice ponderal ($IP < 2,20$), enquanto aqueles que sofreram restrição simétrica ou crescimento normal apresentarão índices entre 2,20 e 3,0. Aqueles considerados grandes para a idade gestacional terão índice ponderal elevado ($IP > 3,0$). Esta medida de proporções neonatais fornece mais informação do estado nutricional do neonato e é relativamente independente de raça, sexo ou idade gestacional (WALTHER; RAMAEKERS,1982; YAGEL et al.,1987; OTT, 1988; BALCAZAR; HAAS,1990; SOUTHGATE; PITTARD, 2001; RAHIMIAN; VARNER, 2003).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo pretende alcançar os objetivos a seguir:

- Testar a validade da relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal como método diagnóstico ultra-sonográfico da restrição de crescimento fetal (RCF).
- Determinar, através de curva ROC (*receiver operator characteristic*), o melhor ponto de corte da relação DTC/CA.
- Verificar se a relação DTC/CA tem sua acurácia modificada na dependência do tipo de RCF (simétrica ou assimétrica).
- Verificar se o tempo decorrido entre a última ultra-sonografia e o parto tem influência sobre o diagnóstico da RCF pela relação DTC/CA.
- Comparar DTC/CA, no ponto de corte obtido, com CF/CA no diagnóstico da RCF.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

A hipótese desta pesquisa sustenta-se na suposição provável de que o diâmetro transverso do cerebelo (DTC) não seria reduzido com a restrição de crescimento fetal. Como a circunferência abdominal (CA) é um parâmetro sensível de crescimento fetal, sendo fortemente atingida pela restrição de crescimento, sofrendo redução, a relação DTC/CA tornar-se-ia elevada. Caso o DTC também seja reduzido na RCF, então a relação DTC/CA permanecerá constante, como ocorre na gestação normal.

4 PACIENTES E MÉTODO

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 Local do estudo

O estudo foi conduzido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE, instituição voltada para a saúde da mulher e de seus nascituros, destinada a serviço de referência terciário para a região metropolitana de Fortaleza, bem como para diversos municípios do Ceará.

4.2 Desenho do estudo

Estudo de teste diagnóstico ultra-sonográfico, prospectivo, transversal, envolvendo gestantes a partir de 20 semanas de gestação até o parto, com idade gestacional bem estabelecida e gravidez única, selecionadas aleatoriamente, provenientes do ambulatório e da enfermaria de gestantes de alto risco. Foram realizados exames de ultra-sonografia periodicamente, para determinação da biometria fetal, com ênfase na relação diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal, no intuito de avaliar a acurácia desta relação no diagnóstico da restrição de crescimento fetal. A biometria fetal utilizada para análise foi originária de dados seccionais do exame ultra-sonográfico que antecedeu o parto (período não superior a duas semanas).

4.3 População

A população de estudo foi recrutada a partir de pacientes gestantes atendidas no Ambulatório de Medicina Materno-Fetal (gravidez de alto risco) e das internadas na enfermaria de intercorrências clínico-obstétricas, no período de 18 de dezembro de 2001 a 13 de fevereiro de 2003, desde que atendessem a todos os critérios de inclusão.

4.4 Critérios para seleção dos sujeitos

4.4.1 Critérios de inclusão

- Data da última menstruação conhecida, admitindo-se o seu desconhecimento na existência de ultra-sonografia que demonstre idade gestacional ≤ 12 semanas.
- Ultra-sonografia precoce (≤ 22 semanas de gestação) que demonstre idade gestacional em concordância com a idade menstrual, admitindo-se discordância de até uma semana.
- Idade gestacional, no momento de inclusão na pesquisa, a partir de 20 semanas.
- Gravidez única.
- Feto vivo.

4.4.2 Critérios de exclusão

- Impossibilidade de avaliação adequada do diâmetro transverso do cerebelo ou da circunferência abdominal.
- Anomalias fetais do sistema nervoso central, do abdome ou de ambos.
- Gravidez extra-uterina.

4.4.3 Critérios de descontinuidade do sujeito na pesquisa

- Parto após 14 dias da avaliação ultra-sonográfica que o antecedeu.
- Impossibilidade de avaliação adequada do diâmetro transverso do cerebelo ou circunferência abdominal no exame que antecedeu o parto.
- Visualização de anomalia fetal que surgiu no seguimento ultra-sonográfico.
- Óbito fetal.
- Não avaliação do peso e estatura do neonato imediatamente após o nascimento.
- Recusa da paciente em continuar participando da pesquisa.

4.4.4 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa “STATCALC” do “software” de domínio público EPI-INFO 6.0. Esse cálculo baseou-se em uma incidência esperada de restrição de crescimento fetal de 30% na população de estudo que é de origem do ambulatório de gestação de alto risco e da enfermaria de intercorrências clínico-obstétricas. De acordo com dados da literatura, a incidência pode atingir cifras de até 30% em países em desenvolvimento, na população de

gestantes em geral (KRAMER, 1987), e de 51 a 55% em gestantes de risco para RCF (CAMPBELL et al., 1994; TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999). Estudo de pacientes ambulatoriais mostrou incidência de 13,5% (HALLER; PETROVIC; RUKAVINA, 1995).

Desejando-se um estudo com poder (1 – erro beta) de 80% e erro alfa de 5%, seriam necessárias 224 pacientes.

4.5 Variáveis pesquisadas

Foram pesquisadas as seguintes variáveis: DBP, CC, DTC, CA, CF, peso fetal, CC/CA, CF/CA, DTC / CA, idade gestacional, tempo decorrido entre o último exame ultra-sonográfico e o parto. Em relação ao neonato, foram pesquisados sexo, peso, comprimento e índice ponderal de Rohrer.

4.6 Definição de variáveis, técnica dos exames e conceitos

Todos os exames de ultra-sonografia obstétrica foram realizados pelo próprio pesquisador, usando máquina da marca Siemens, modelo Sonoline Versa-Pro, equipada com escala de cinza, em tempo real, com sonda abdominal convexa de 3,5 MHz e transvaginal de 6,5 MHz de frequência.

Com exceção do peso, que foi estimado em gramas, todas as outras medidas fetais foram obtidas em milímetros, com utilização de *caliper* eletrônico multidirecional. Cada medida foi aferida três vezes, sendo considerada para análise a medida resultante da média aritmética, seguindo as normas de arredondamento, quando se fez necessário.

4.6.1 Variáveis independentes

IDADE GESTACIONAL – foram considerados os seguintes parâmetros para estimativa da idade gestacional em semanas completas na data do parto:

- Data da última menstruação (DUM) – foi considerada conhecida na presença de ciclos menstruais regulares e não utilização de contraceptivos orais por três meses antes da concepção. No seu desconhecimento, a idade gestacional foi estimada por ultra-sonografia de até 12 semanas.
- Ultra-sonografia precoce, realizada com até 22 semanas de gestação, não se admitindo discrepância superior a uma semana entre DUM e ultra-sonografia.

INTERVALO ENTRE A ÚLTIMA ULTRA-SONOGRAFIA E O PARTO – estendendo-se de zero a 14 dias.

4.6.2 Variáveis fetais dependentes da idade gestacional

DBP – foi obtido através de plano transversal do pólo cefálico em nível dos tálamos e septo pelúcido, visualizando-se a foixe, anteriormente e posteriormente. Os *calipers* foram colocados da superfície externa do parietal anterior à superfície interna do parietal posterior (HADLOCK, 1996) (**Figura 1**).

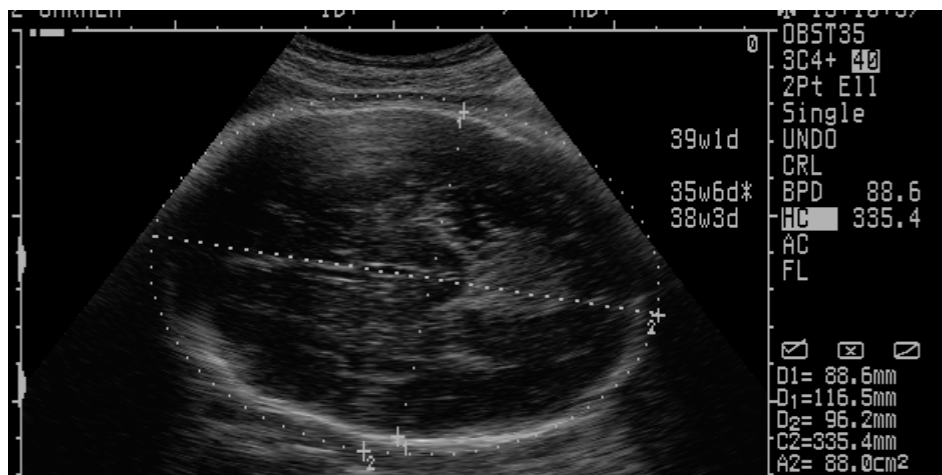


Figura 1 Ultra-sonografia do pólo cefálico de feto de 38 semanas, mostrando a medida do diâmetro biparietal e da circunferência cefálica.

CC – obtida através de perímetro traçado ao longo da margem óssea externa da cabeça fetal (HADLOCK, 1996) (**Figura 1**).

DTC - medido pela técnica de Goldstein et al. (1987); localização do cerebelo na fossa posterior através de rotação do transdutor de aproximadamente 30° a partir do plano que identifica os tálamos, *cavum* do septo pelúcido, terceiro ventrículo e cisterna magna, colocando-se os *calipers* nas margens externas dos hemisférios cerebelares (**Figuras 2 e 3**).

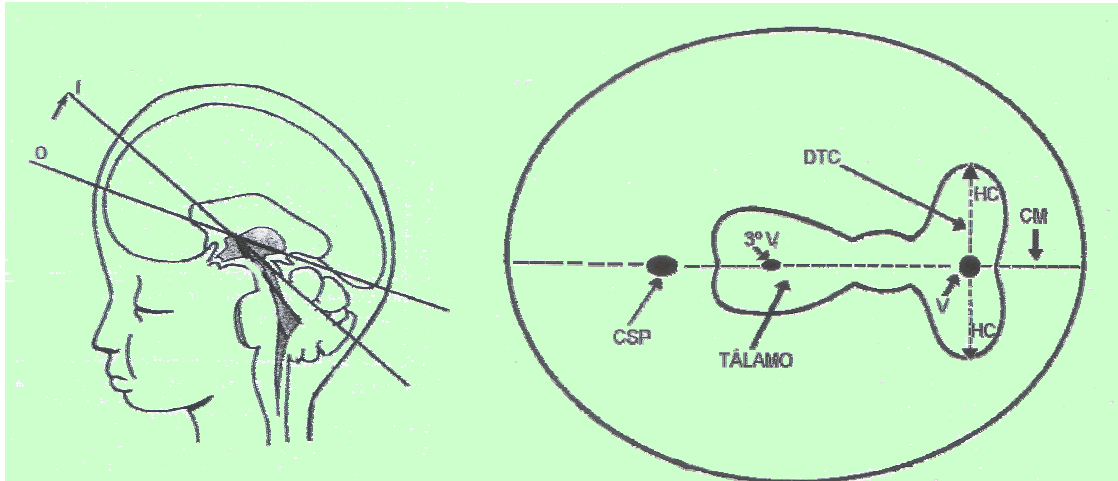


Figura 2 Representação esquemática do exame ultra-sonográfico para obtenção da medida do DBP (0) e rotação posterior do transdutor em 30° para obtenção da medida do DTC (1). O nível 1 é representado, indicando a medida do diâmetro transverso do cerebelo (DTC), tálamo, *cavum* do septo pelúcido (CSP), 3º ventrículo (3º V), hemisférios cerebelares (HC), *vermis* (V) e cisterna magna (CM).

Fontes: Romero et al. (1988) e Nery et al. (2000).



Figura 3 Mensuração ultra-sonográfica do diâmetro transverso do cerebelo (DTC) em feto com idade gestacional de 26 semanas.

CA - A circunferência abdominal foi medida a partir de corte transversal no nível da junção da veia umbilical com a veia porta esquerda. A circunferência foi obtida através de perímetro traçado ao longo da margem externa do abdome fetal (CAMPBELL et al., 1991) (**Figura 4**).

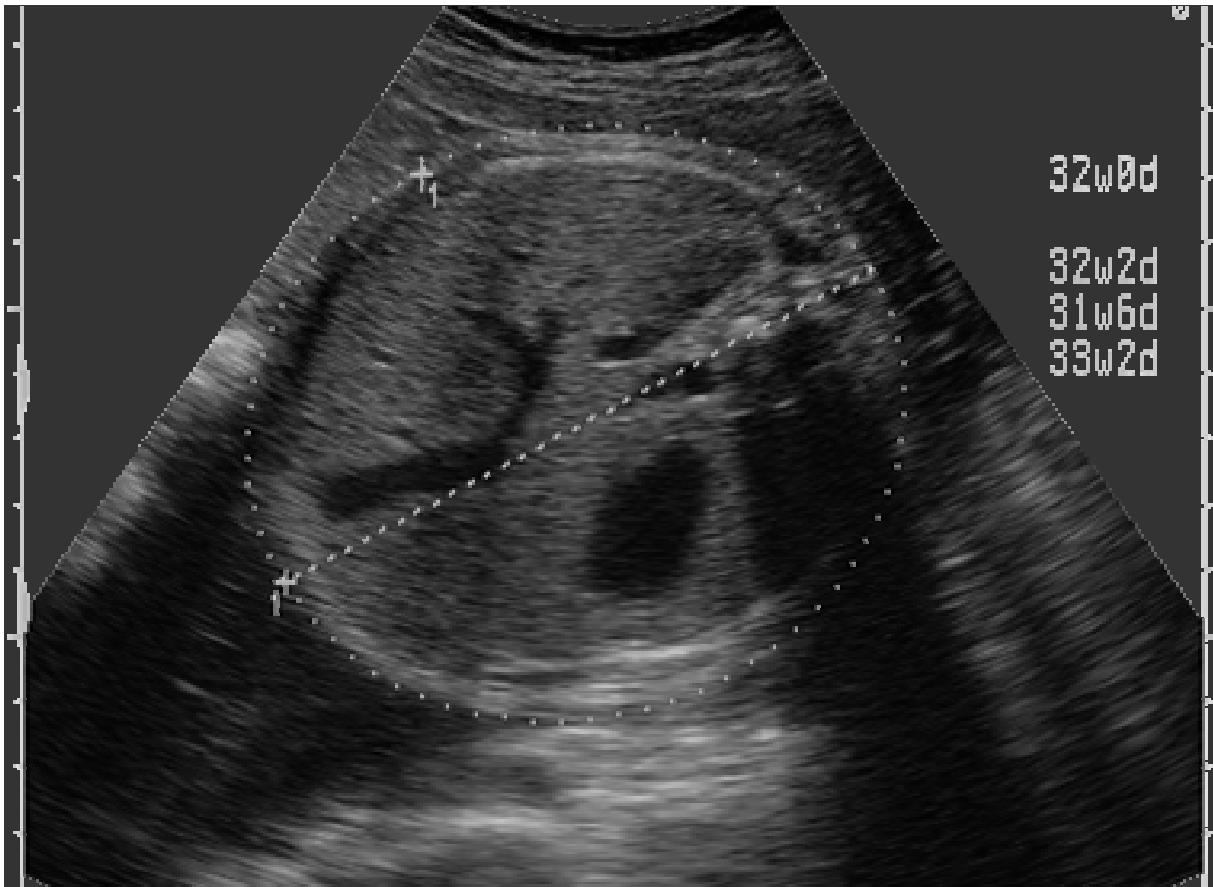


Figura 4 Mensuração ultra-sonográfica da circunferência abdominal (CA) em feto com idade gestacional de 23 semanas.

CF - o comprimento do fêmur foi obtido medindo-se apenas a diáfise femoral ossificada, não incluindo as cartilagens não ossificadas proximal e distal. Além disso, a medida não incluiu o reflexo especular que se origina da superfície da cartilagem epifisária distal (MAHONY, 1996) (**Figura 5**).



Figura 5 Mensuração ultra-sonográfica do comprimento do fêmur (CF) em feto com idade gestacional de 25 semanas.

PESO FETAL – estimado pela técnica de Hadlock et al. (1985).

CC/CA – obtida pela divisão da CC pela CA (CAMPBELL; THOMS, 1977).

4.6.3 Variáveis fetais independentes da idade gestacional

CF/CA – obtida pela divisão do CF pela CA e multiplicando-se por 100 (HADLOCK et al., 1983).

DTC/CA – calculada pela divisão do DTC pela CA e em seguida multiplicando-se por 100 (CAMPBELL et al., 1991).

4.6.4 Variáveis neonatais dependentes da idade gestacional

PESO E COMPRIMENTO DO NEONATO – avaliados nos recém-nascidos logo após o nascimento, conforme rotina utilizada pelo serviço de neonatologia.

4.6.5 Variável neonatal independente da idade gestacional

ÍNDICE PONDERAL DE ROHRER DO NEONATO – estimado pela equação:

$$IP = \frac{P}{E^3} \times 100$$

Onde:

IP = índice ponderal de Rohrer.

P = peso ao nascimento expresso em gramas.

E = estatura do recém-nascido em centímetros.

(WALTHER; RAMAEKERS, 1982; YAGEL et al.,1987; OTT, 1988; BALCAZAR; HAAS,1990; SOUTHGATE; PITTARD, 2001; RAHIMIAN; VARNER, 2003).

4.6.6 Variável categórica do neonato

SEXO DO NEONATO – definido pela neonatologia.

4.6.7 Conceitos

RCF (RECÉM-NASCIDOS PIG) – foram classificados como recém-nascidos que sofreram RCF todos aqueles pequenos para a idade gestacional, ou seja, que se

encontraram abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco corrigidas para o sexo (LUBCHENCO et al., 1963).

RCF SIMÉTRICA – recém-nascido situado abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco corrigidas para o sexo (LUBCHENCO et al., 1963), com índice ponderal situado entre 2,20 e 3,0 (WALTHER; RAMAEKERS, 1982; YAGEL et al., 1987; OTT, 1988).

RCF ASSIMÉTRICA – recém-nascido situado abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco corrigidas para o sexo (LUBCHENCO et al., 1963), com índice ponderal $<2,20$ (WALTHER; RAMAEKERS, 1982; YAGEL et al., 1987; OTT, 1988; RAHIMIAN; VARNER, 2003).

4.7 Coleta de dados

O formulário utilizado para coleta de dados é composto por um pequeno questionário, seguimento ultra-sonográfico e dados do neonato (APÊNDICE A).

4.8 Acompanhamento dos sujeitos

Os exames ultra-sonográficos foram efetuados mensalmente entre 20 e 34 semanas de idade gestacional; a cada duas semanas, de 34 a 37 e semanal, a partir deste período até 42 semanas. Nas pacientes para as quais havia previsão de parto antecipado, os exames foram semanais, independentemente da idade gestacional. Este seguimento fundamenta-se no estudo de Haller, Petrovic e

Rukavina (1995), que observaram diminuição de sensibilidade, valor preditivo positivo e eficiência do teste diagnóstico, na medida em que o exame era realizado há mais tempo do dia do parto.

O peso e comprimento do neonato foram aferidos logo após o nascimento.

4.9 Método estatístico

Foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p \leq 0,05$. As análises foram feitas com o software de estatística *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 10.0 for Windows*, empregando os seguintes recursos:

- Análise descritiva das variáveis quantitativas em função da restrição de crescimento, calculando, média, desvio padrão (DP), mínimo, mediana e máximo.
- Teste exato de Fisher para análise de associação entre variáveis dicotômicas.
- Teste de Kolmogorov-Smirnov para a hipótese de normalidade dos dados.
- Teste de Mann-Whitney para a hipótese de igualdade de médias.
- Construção de curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o melhor ponto de corte da relação DTC/CA (teste diagnóstico) capaz de identificar restrição de crescimento fetal, expressando graficamente a relação entre a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) e a taxa de falsos positivos (1 - especificidade).
- Determinação, de acordo com o ponto de corte escolhido, das propriedades do método diagnóstico, tais como sensibilidade, especificidade, acurácia,

valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhanças para os testes positivos e negativos e prevalência conforme definidos a seguir.

Sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos entre todos aqueles com RCF. Expressa a probabilidade do teste dar positivo na presença de RCF, ou seja, avalia a capacidade do teste detectar RCF quando ela está realmente presente.

Especificidade é a proporção de verdadeiros negativos entre aqueles sem RCF. Expressa a probabilidade do teste dar negativo na ausência de RCF, ou seja, avalia a capacidade do teste afastar RCF quando ela está ausente. Se o teste for muito específico, raramente resultará positivo na ausência de RCF, isto é, resultará em poucos falsos positivos.

Acurácia é a proporção de acertos do teste diagnóstico, isto é, a proporção entre os verdadeiros positivos e negativos em relação a todos os resultados possíveis.

Valor preditivo positivo (VPP) é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade do recém-nascido com o teste positivo ter sofrido restrição de crescimento intra-útero.

Valor preditivo negativo (VPN) é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um recém-nascido com o teste negativo não ter sofrido restrição de crescimento intra-útero.

Razão de verossimilhança para o teste positivo (RV+) é a razão entre a sensibilidade (proporção de verdadeiros positivos) e o complemento da especificidade ($1 - \text{especificidade}$), isto é, a proporção de falsos positivos.

Expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo naqueles com RCF quando comparados com os sem RCF.

Razão de verossimilhança para o teste negativo (RV-) é a razão entre o complemento da sensibilidade ($1 - \text{sensibilidade}$), isto é, a proporção de falsos negativos e a especificidade (proporção de verdadeiros negativos). Expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo naqueles com RCF quando comparados com os sem RCF.

Prevalência refere-se a todos os casos de RCF existentes previamente à realização do teste. Expressa a probabilidade de RCF antes do teste ser realizado, por isso é denominada probabilidade pré-teste. Significa a prevalência na população em estudo, não necessariamente na população em geral.

- Análise do teste DTC/CA na dependência do tipo de RCF (simétrica ou assimétrica) pelo teste de igualdade de marginais.
- Análise do teste DTC/CA de acordo com o tempo decorrido entre a última ultra-sonografia e o parto pelo teste de igualdade de marginais.
- Construção de Curva ROC da relação CF/CA.
- Comparação dos testes DTC/CA e CF/CA.

4.10 Aspectos éticos

O presente estudo atendeu aos requisitos da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos, bem como à Resolução 196, de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, conforme ofício nº 294/2001, protocolo nº 204/01, atendendo a todas as suas exigências (ANEXO A).

Cada paciente, após devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa, caracterizando a sua autorização para participar do estudo (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Das 290 pacientes elegíveis para o estudo, duas foram excluídas antes do parto, uma em virtude do diagnóstico de hidrocefalia durante o seguimento ultrasonográfico e outra por óbito fetal. Trinta e oito tiveram o parto após 14 dias do último exame ultrasonográfico ou não tiveram acompanhamento pós-parto para coleta dos dados dos recém-nascidos, totalizando quarenta perdas. Permaneceram na pesquisa 250 pacientes para análise final, tendo sido efetuados 551 exames de ultrasonografia obstétrica. Em todas as pacientes analisadas, a última ultrasonografia foi realizada até no máximo 14 dias para o parto, tendo este ocorrido com idade gestacional entre 25 e 42 semanas completas.

5.1 Caracterização da amostra em relação à idade gestacional

A idade gestacional na data do parto, no grupo com RCF, variou de 25 a 42 semanas completas, média de 36,5 (DP = 4,6). No grupo sem restrição, variou de 27 a 42, média de 38,8 (DP = 2,3). O grupo com RCF mostrou média de nascimento 2,3 semanas inferior ao grupo sem restrição ($p = 0,0023$), portanto, estatisticamente significativa (**Tabela 1**).

Dentre os recém-nascidos com RCF (total de 31), dez (32,26%) eram prematuros, 18 (58,06%) de termo e três (9,68%) pós-termo. No grupo sem RCF (total de 219), 24 (10,96%) eram prematuros, 184 (84,02%) de termo e 11 (5,02%) pós-termo.

Tabela 1 Idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal

VARIÁVEL	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							p*
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	
Idade gestacional	Com RCF	31	36,5	4,6	25	37	42	= 0,0023
	Sem RCF	219	38,8	2,3	27	39	42	

n = número de pacientes; DP = desvio padrão; idade gestacional = idade gestacional na data do parto em semanas completas; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

5.2 Variáveis fetais dependentes da idade gestacional

A **Tabela 2** sumariza os parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional das 250 pacientes, analisando-os quanto à presença ou ausência de RCF. Foram considerados 31 casos de recém-nascidos que sofreram RCF (12,4%) e 219 casos nos quais a restrição esteve ausente, conforme o teste padrão-ouro [recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco et al. (1963), corrigidas para o sexo].

As variáveis DBP, CC, DTC, CA, CF e peso fetal mantêm suas médias, no grupo com RCF, menores do que no grupo sem RCF, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,0001$). A variável CC/CA tem média maior no grupo com RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabela 2 Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal

VARIÁVEIS	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
Diâmetro biparietal	Com RCF	31	80,0	9,3	54,0	83,0	91,0	<0,0001
	Sem RCF	219	89,8	5,1	66,0	90,0	103,0	
Circunferência cefálica	Com RCF	31	290	32,2	207	295	331	<0,0001
	Sem RCF	219	323	19,8	224	325	391	
DTC	Com RCF	31	46,4	7,8	27,1	49,6	55,0	<0,0001
	Sem RCF	219	51,0	4,7	29,1	51,2	59,7	
Circunferência abdominal	Com RCF	31	271	42,1	161	285	328	<0,0001
	Sem RCF	219	335	35,7	195	340	405	
Comprimento do fêmur	Com RCF	31	63,1	9,6	40	66	76	<0,0001
	Sem RCF	219	72,7	4,9	48	73	82	
Peso fetal	Com RCF	31	2006	742	499	2031	3151	<0,0001
	Sem RCF	219	3295	640	818	3341	4826	
CC/CA	Com RCF	31	1,1	0,1	0,9	1,1	1,3	<0,0001
	Sem RCF	219	1,0	0,1	0,8	1,0	1,3	

n = número de neonatos; DP = desvio padrão; DTC = diâmetro transversal do cerebelo; CC/CA = circunferência cefálica/circunferência abdominal; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

A **Tabela 3** relaciona os parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional, estratificados para neonatos prematuros, analisando-os quanto à presença ou ausência de RCF. Dos 250 neonatos, 34 eram prematuros (13,6%). Dentre estes, foram considerados 10 casos com RCF (29,4% dos prematuros). Neste grupo de prematuros de 25 a 36 semanas, todas as variáveis dependentes da idade gestacional tiveram médias menores no grupo com RCF, em comparação com o grupo sem RCF, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$), exceto CC/CA que teve média maior no grupo com RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 3 Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal, estratificados para neonatos prematuros

VARIÁVEIS	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
Diâmetro biparietal	Com RCF	10	71,1	10,9	54,0	76,5	83,0	0,0013
	Sem RCF	24	83,0	7,6	66,0	84,0	93,0	
Circunferência cefálica	Com RCF	10	261	38,4	207	277	321	0,0038
	Sem RCF	24	301	24,2	231	304	335	
DTC	Com RCF	10	37,5	7,6	27,1	38,7	50,8	0,0191
	Sem RCF	24	44,6	5,9	29,1	47,5	50,7	
Circunferência abdominal	Com RCF	10	225	38,0	161	233	294	0,0002
	Sem RCF	24	287	33,4	195	291	341	
Comprimento do fêmur	Com RCF	10	51,8	7,6	40	52	61	0,0005
	Sem RCF	24	64,2	6,9	48	66	74	
CC/CA	Com RCF	10	1,16	0,07	1,08	1,15	1,29	0,0006
	Sem RCF	24	1,05	0,09	0,89	1,05	1,30	

n = número de neonatos; DP = desvio padrão; DTC = diâmetro transversal do cerebelo; CC/CA = circunferência cefálica/circunferência abdominal; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

Na **Tabela 4**, os parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional, estratificados para neonatos sem prematuridade (de termo e pós-termo), são analisados quanto à presença ou ausência de RCF. Dos 250 neonatos, 216 não eram prematuros (86,4%). Foram considerados 21 casos de RCF (9,7% dos sem prematuridade). Neste grupo, de 37 a 42 semanas completas, as médias das variáveis diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur foram menores no grupo com RCF, comparadas com o grupo sem RCF, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,0001$). Porém, as médias da variável DTC não foram estatisticamente diferentes ($p = 0,0937$) entre os dois grupos. A variável CC/CA teve média superior no grupo com RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 4 Parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal, estratificados para neonatos sem prematuridade (termo e pós-termo)

VARIÁVEIS	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							p*
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	
Diâmetro biparietal	Com RCF	21	84,2	4,3	76,0	85,0	91,0	<0,0001
	Sem RCF	195	90,6	4,0	81,0	90,0	103,0	
Circunferência cefálica	Com RCF	21	304	16,2	269	305	331	<0,0001
	Sem RCF	195	326	17,4	224	327	391	
DTC	Com RCF	21	50,6	2,9	42,0	50,4	55,0	=0,0937
	Sem RCF	195	51,9	2,9	43,3	51,6	59,7	
Circunferência abdominal	Com RCF	21	293	20,6	254	295	328	<0,0001
	Sem RCF	195	343	21,8	287	343	405	
Comprimento do fêmur	Com RCF	21	68,4	4,2	60	68	76	<0,0001
	Sem RCF	195	73,7	3,3	64	74	82	
CC/CA	Com RCF	21	1,04	0,07	0,89	1,04	1,15	<0,0001
	Sem RCF	195	0,95	0,06	0,82	0,95	1,15	

n = número de neonatos; DP = desvio padrão; DTC = diâmetro transversal do cerebelo; CC/CA = circunferência cefálica/circunferência abdominal; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

5.3 Variáveis do recém-nascido dependentes da idade gestacional

No que se refere às variáveis do recém-nascido dependentes da idade gestacional (**Tabela 5**), no grupo com RCF os pesos dos recém-nascidos oscilaram de 480 a 2730 g (gramas), média de 1946 g (DP = 704 g), inferior à obtida no grupo sem RCF cujos pesos variaram de 1065 a 4875 g, média de 3309 g (DP = 596g), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Os comprimentos dos neonatos variaram de 28 a 49 cm no grupo com RCF, média de 42 cm (DP = 5,7), diminuída em relação ao grupo sem RCF cujos comprimentos oscilaram entre 36 e 54 cm, média de 48 cm (DP = 2,8 cm), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabela 5 Parâmetros biométricos do recém-nascido dependentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal

VARIÁVEIS	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
Peso (gramas)	Com RCF	31	1946	704	480	2150	2730	<0,0001
	Sem RCF	219	3309	596	1065	3300	4875	
Comprimento (cm)	Com RCF	31	42	5,7	28	44	49	<0,0001
	Sem RCF	219	48	2,8	36	49	54	

n = número de pacientes; DP = desvio padrão; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

5.4 Variável do recém-nascido independente da idade gestacional

Verificando-se o índice ponderal de Rohrer, variável do recém-nascido independente da idade gestacional, constata-se média de 2,4 (DP = 0,3), com o mínimo de 2,0 e máximo de 3,2 no grupo com RCF. No grupo sem RCF, a média foi de 2,9 (DP = 0,4), com o mínimo de 1,7 e máximo de 5,4, mostrando-se superior ao grupo com RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabela 6).

Tabela 6 Índice ponderal de Rohrer em função da restrição de crescimento fetal

VARIÁVEL	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
Índice ponderal	Com RCF	31	2,4	0,3	2,0	2,4	3,2	<0,0001
	Sem RCF	219	2,9	0,4	1,7	2,8	5,4	

n = número de pacientes; DP = desvio padrão; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

5.5 Sexo do recém-nascido em função da restrição de crescimento

No grupo de recém-nascidos que sofreu restrição intra-útero, 54,8% (17/31) foram do sexo masculino. No grupo sem restrição, esse percentual foi 48,9% (107/219). Segundo os dados observados, não existe diferença estatisticamente significativa ($p=0,5693$) entre os sexos dos recém-nascidos e a presença ou ausência de restrição de crescimento (Tabela 7).

Tabela 7 Sexo do recém-nascido em função da restrição de crescimento fetal

SEXO	RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL				TOTAL	
	PRESENTE		AUSENTE		n	%
	n	%	n	%		
Masculino	17	54,8	107	48,9	124	49,6
Feminino	14	45,2	112	51,1	126	50,4
Total	31	100,0	219	100,0	250	100,0

n = número de recém-nascidos; p = 0,5693 (Teste exato de Fisher).

5.6 Variáveis fetais independentes da idade gestacional

Na **Tabela 8** são mostradas as análises das variáveis fetais CF/CA e DTC/CA, consideradas independentes da idade gestacional. Evidencia-se que na relação CF/CA a média foi de 23,2 (DP = 1,5) no grupo com RCF e de 21,6 (DP = 1,3) no grupo sem RCF, portanto, superior no grupo com RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

A relação DTC/CA apresentou média de 17,1 (DP = 1,2) no grupo com RCF, superior ao grupo sem RCF, que teve média de 15,2 (DP = 1,0), também com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabela 8 Razões biométricas fetais independentes da idade gestacional em função da restrição de crescimento fetal

VARIÁVEIS	COM E SEM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO (RCF)							
	Neonatos	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
CF/CA	Com RCF	31	23,2	1,5	20,9	23,4	25,9	<0,0001
	Sem RCF	219	21,6	1,3	18,9	21,3	27,0	
DTC/CA	Com RCF	31	17,1	1,2	15,6	16,9	20,4	<0,0001
	Sem RCF	219	15,2	1,0	12,5	15,1	20,3	

n = número de pacientes; DP = desvio padrão; CF/CA = comprimento do fêmur/circunferência abdominal; DTC/CA = diâmetro transversal do cérebro/circunferência abdominal; p = nível de significância estatística pelo teste de Mann-Whitney.

Observando-se as médias da relação DTC/CA distribuídas para cada percentil da curva de Lubchenco et al. (1963), constata-se que se apresentam gradualmente mais elevadas à proporção que os recém-nascidos têm os seus pesos diminuídos. Abaixo do percentil 10 da referida curva, encontram-se os seus maiores valores. Estes diminuem gradativamente à medida que aumentam os percentis, até atingirem os menores valores nos pesos acima do percentil 90 (**Figura 6**).

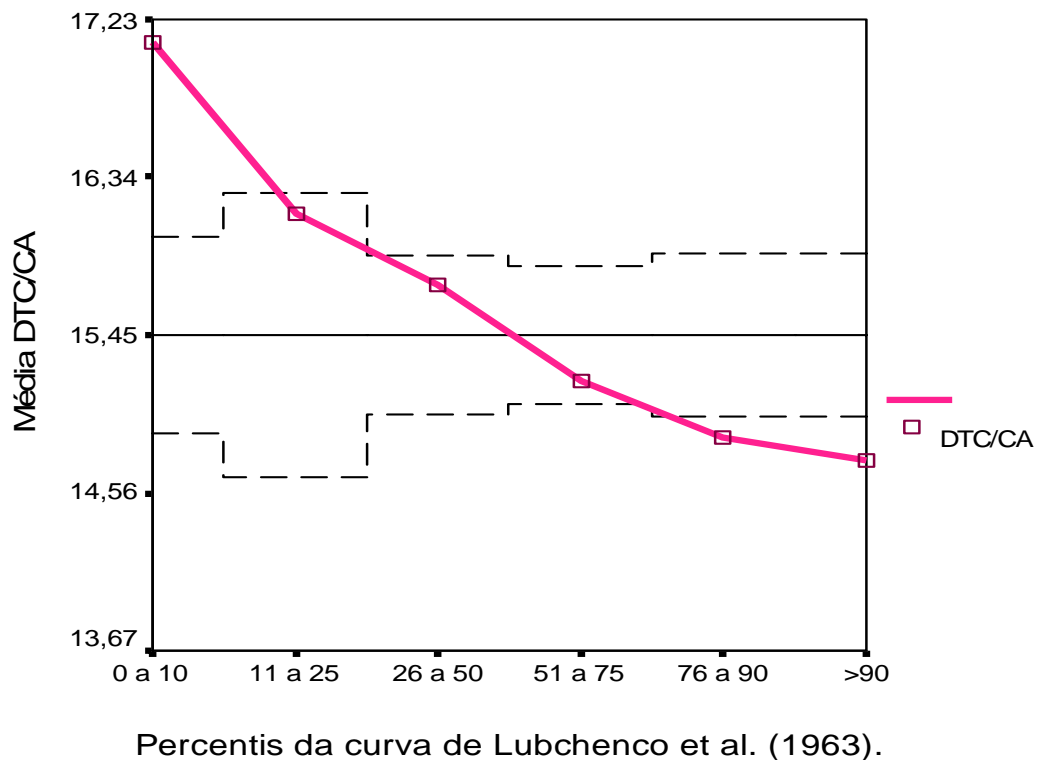


Figura 6 Representação gráfica das médias da relação DTC/CA, na amostra estudada, em relação aos percentis da curva de Lubchenco et al. (1963) para determinada idade gestacional.

A figura 7 demonstra os valores da relação DTC/CA, discriminando o número de casos com RCF e sem RCF correspondentes a cada idade gestacional. A caixa representa os valores situados entre os percentis 25 e 75 (50% dos casos). Os valores do meio da caixa representam as medianas de cada idade gestacional. A altura da caixa mostra a dispersão de 50% dos resultados mais próximos do centro. A largura não tem nenhum significado. Os valores das pontas dos traços finos são os máximos e mínimos. Os destacados são os valores extremos. Aqueles sem caixa representam apenas um caso para a idade gestacional estimada.

O valor máximo de DTC/CA (20,3) entre os recém-nascidos sem RCF refere-se a neonato de 34 semanas, sexo feminino, com índice ponderal de 1,7 e peso de 1765 g, situando-se abaixo do percentil 25 para a idade gestacional da curva de Lubchenco et al. (1963), cuja mãe teve diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Outro valor elevado em destaque de DTC/CA no grupo sem RCF é o de 17,5. Refere-se a recém-nascido de 39 semanas, sexo masculino, com índice ponderal de 2,7 e peso de 2780 g, situando-se também abaixo do percentil 25 para a idade gestacional da curva de Lubchenco et al. (1963).

O valor elevado em destaque de DTC/CA em 41 semanas no grupo sem RCF diz respeito a recém-nascido do sexo feminino, com índice ponderal de 2,78 e peso de 3075 g, situado entre os percentis 25 e 50 da referida curva.

Os demais valores da relação DTC/CA mostrados na **Figura 7** relacionados com RCF encontram-se acima daqueles sem RCF.

O valor mínimo representado de DTC/CA é 12,5, em idade gestacional de 38 semanas, que corresponde a neonato do sexo feminino, com índice ponderal de 3,2, peso de 4030, sendo classificado acima do percentil 90 da curva de Lubchenco et al. (1963), cuja mãe teve diagnóstico de diabetes gestacional.

Deste modo, fica bem caracterizado que a relação DTC/CA apresenta valores superiores no grupo com RCF, quando comparado com o grupo sem RCF, em cada idade gestacional, na qual ambos os grupos estão representados.

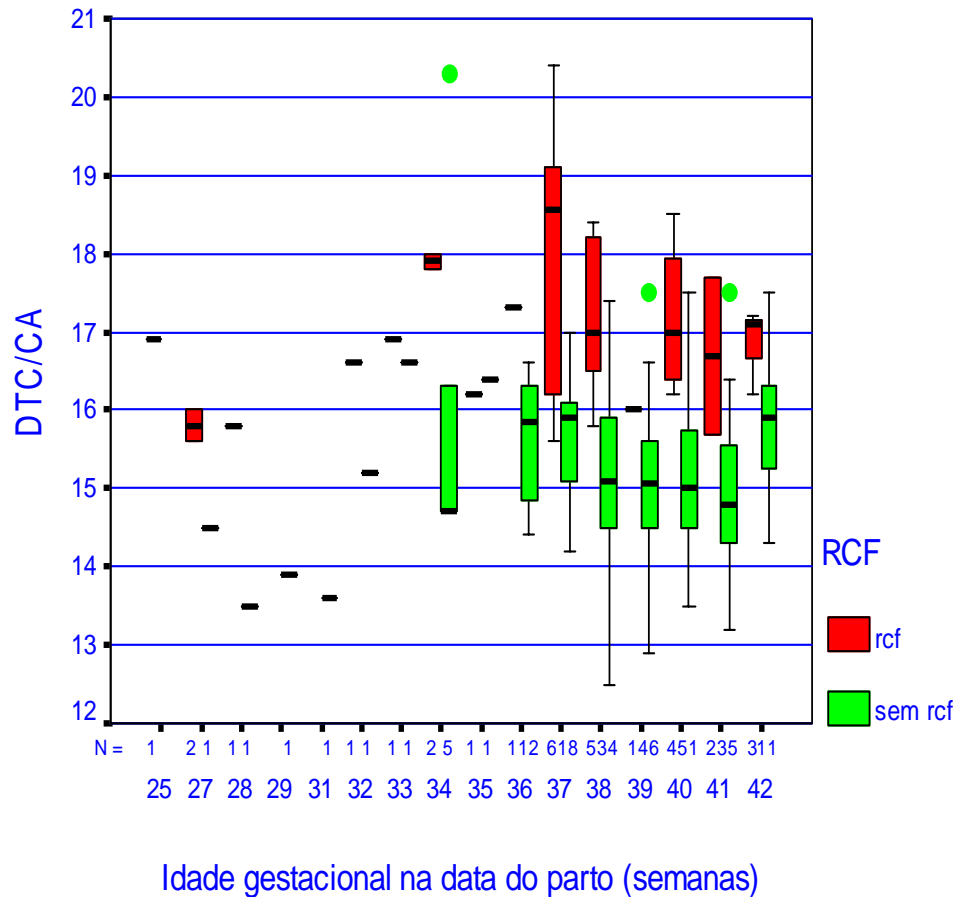


Figura 7 Representação gráfica *box-plot* da relação DTC/CA em função da idade gestacional (em semanas completas) e restrição de crescimento fetal. N = número de recém-nascidos em cada idade gestacional. N à direita de cada ponto do eixo X refere-se àqueles sem rcf (restrição de crescimento fetal), em verde; N à esquerda refere-se àqueles com rcf, representados em vermelho.

5.7 Diagnóstico de RCF pela relação DTC/CA

5.7.1 Diagnóstico da restrição de crescimento fetal (RCF) por meio de análise de curva ROC (*receiver operator characteristic*) da relação diâmetro transverso do cerebello/circunferência abdominal (DTC/CA), considerando como teste-ouro os recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco et al., (1963) corrigidas para o sexo.

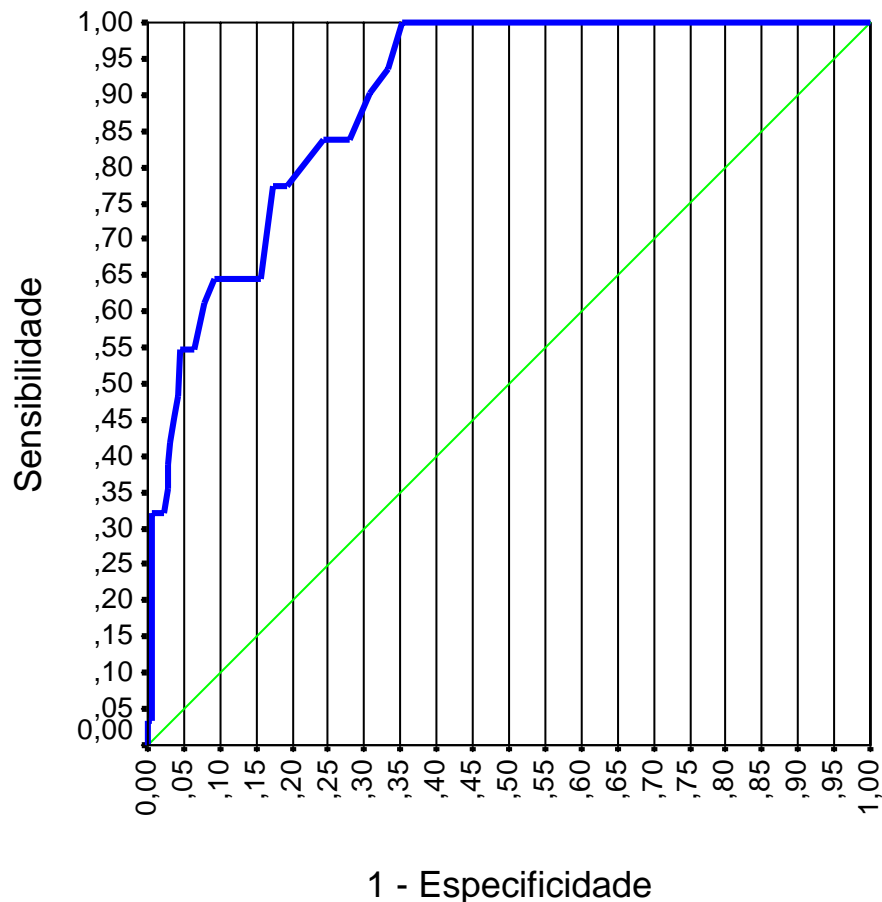


Figura 8 Curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o ponto de corte de melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação diâmetro transverso do cerebello/circunferência abdominal no

diagnóstico de restrição de crescimento fetal. Área sob a curva ROC = 0,897. Intervalos de confiança de 95% para sensibilidade em cada ponto de corte. A diagonal representa teste que não teria nenhuma utilidade diagnóstica.

Tabela 9 Sensibilidade e especificidade do teste DTC/CA no diagnóstico de restrição de crescimento fetal com variados pontos de corte

Positivo ≥	Sensibilidade	ep	IC a 95%	Especificidade	ep	IC a 95%
11,50	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	0,00%	0,00%	[0,00% ; 0,00%]
12,55	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	0,50%	0,48%	[0,00% ; 1,43%]
12,75	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	0,90%	0,64%	[0,00% ; 2,15%]
12,95	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	1,40%	0,79%	[0,00% ; 2,96%]
13,10	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	1,80%	0,90%	[0,04% ; 3,56%]
13,25	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	2,70%	1,10%	[0,55% ; 4,85%]
13,35	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	3,20%	1,19%	[0,87% ; 5,53%]
13,45	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	3,70%	1,28%	[1,20% ; 6,20%]
13,55	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	5,00%	1,47%	[2,11% ; 7,89%]
13,70	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	5,90%	1,59%	[2,78% ; 9,02%]
13,85	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	6,40%	1,65%	[3,16% ; 9,64%]
13,95	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	8,20%	1,85%	[4,57% ; 11,83%]
14,05	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	9,60%	1,99%	[5,70% ; 13,50%]
14,15	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	11,40%	2,15%	[7,19% ; 15,61%]
14,25	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	15,10%	2,42%	[10,36% ; 19,84%]
14,35	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	18,30%	2,61%	[13,18% ; 23,42%]
14,45	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	22,80%	2,84%	[17,24% ; 28,36%]
14,55	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	26,00%	2,96%	[20,19% ; 31,81%]
14,65	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	28,30%	3,04%	[22,33% ; 34,27%]
14,75	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	32,90%	3,17%	[26,68% ; 39,12%]
14,85	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	37,00%	3,26%	[30,61% ; 43,39%]
14,95	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	41,10%	3,32%	[34,58% ; 47,62%]
15,05	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	47,00%	3,37%	[40,39% ; 53,61%]
15,15	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	51,60%	3,38%	[44,98% ; 58,22%]
15,25	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	54,80%	3,36%	[48,21% ; 61,39%]
15,35	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	57,50%	3,34%	[50,95% ; 64,05%]
15,45	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	62,60%	3,27%	[56,19% ; 69,01%]
15,55	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]	64,80%	3,23%	[58,47% ; 71,13%]
15,65	93,50%	4,43%	[84,82% ; 100,00%]	66,70%	3,18%	[60,46% ; 72,94%]
15,75	90,30%	5,32%	[79,88% ; 100,00%]	69,40%	3,11%	[63,30% ; 75,50%]
15,85	83,90%	6,60%	[70,96% ; 96,84%]	72,10%	3,03%	[66,16% ; 78,04%]
15,95	83,90%	6,60%	[70,96% ; 96,84%]	75,80%	2,89%	[70,13% ; 81,47%]
16,05	77,40%	7,51%	[62,68% ; 92,12%]	80,80%	2,66%	[75,58% ; 86,02%]
16,15	77,40%	7,51%	[62,68% ; 92,12%]	82,60%	2,56%	[77,58% ; 87,62%]
16,25	64,50%	8,59%	[47,66% ; 81,34%]	84,50%	2,45%	[79,71% ; 89,29%]
16,35	64,50%	8,59%	[47,66% ; 81,34%]	88,10%	2,19%	[83,81% ; 92,39%]
16,45	64,50%	8,59%	[47,66% ; 81,34%]	90,90%	1,94%	[87,09% ; 94,71%]
16,55	61,30%	8,75%	[44,15% ; 78,45%]	92,20%	1,81%	[88,65% ; 95,75%]
16,65	54,80%	8,94%	[37,28% ; 72,32%]	93,60%	1,65%	[90,36% ; 96,84%]
16,75	54,80%	8,94%	[37,28% ; 72,32%]	94,50%	1,54%	[91,48% ; 97,52%]
16,85	54,80%	8,94%	[37,28% ; 72,32%]	95,40%	1,42%	[92,63% ; 98,17%]
16,95	48,40%	8,98%	[30,81% ; 65,99%]	95,90%	1,34%	[93,27% ; 98,53%]
17,05	45,20%	8,94%	[27,68% ; 62,72%]	96,30%	1,28%	[93,80% ; 98,80%]
17,15	41,90%	8,86%	[24,53% ; 59,27%]	96,80%	1,19%	[94,47% ; 99,13%]
17,25	38,70%	8,75%	[21,55% ; 55,85%]	97,30%	1,10%	[95,15% ; 99,45%]
17,35	35,50%	8,59%	[18,66% ; 52,34%]	97,30%	1,10%	[95,15% ; 99,45%]
17,45	32,30%	8,40%	[15,84% ; 48,76%]	97,70%	1,01%	[95,71% ; 99,69%]
17,60	32,30%	8,40%	[15,84% ; 48,76%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
17,75	29,00%	8,15%	[13,03% ; 44,97%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
17,90	25,80%	7,86%	[10,40% ; 41,20%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
18,05	22,60%	7,51%	[7,88% ; 37,32%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
18,15	19,40%	7,10%	[5,48% ; 33,32%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
18,30	16,10%	6,60%	[3,16% ; 29,04%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
18,45	12,90%	6,02%	[1,10% ; 24,70%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
18,75	9,70%	5,32%	[0,00% ; 20,12%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
19,05	6,50%	4,43%	[0,00% ; 15,18%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
19,70	3,20%	3,16%	[0,00% ; 9,40%]	99,50%	0,48%	[98,57% ; 100,00%]
20,35	3,20%	3,16%	[0,00% ; 9,40%]	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]
21,40	0,00%	0,00%	[0,00% ; 0,00%]	100,00%	0,00%	[100,00% ; 100,00%]

ep = erro padrão; IC = intervalo de confiança a 95%.

A partir dos dados contidos na **Tabela 9**, onde se observa que à medida que os valores do DTC/CA apresentam maiores sensibilidades, diminuem os valores das especificidades e vice-versa, foi construída a curva ROC (**Figura 8**). Sua construção foi feita colocando-se os valores da sensibilidade do teste DTC/CA (proporção de verdadeiros positivos) nas ordenadas (eixo Y) e o complemento da especificidade ($1 - \text{especificidade}$), ou seja, a proporção de falsos positivos nas abscissas (eixo X) para diferentes pontos de corte da relação DTC/CA. A linha cheia une os diversos pontos de encontro dos dois eixos X e Y (curva ROC).

O ponto de corte $\geq 16,15$ obtido pela análise da curva ROC mostra o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação DTC/CA para o diagnóstico de RCF. Corresponde ao ponto da curva ROC mais próximo ao canto superior esquerdo do gráfico. Fornece sensibilidade de 77,4% (erro padrão de 7,51%, intervalo de confiança de 62,68% a 92,12%) e especificidade de 82,6% (erro padrão de 2,56%, intervalo de confiança de 77,58% a 87,62%). A taxa de falsos positivos nesse ponto é de 17,4% ($1 - \text{especificidade}$).

A área sob a curva ROC (**Figura 8**) para diagnóstico de RCF foi de 0,897 e mostra o poder discriminatório do teste, ou seja, sua acurácia global, que corresponde a 89,70%. Quanto mais próxima a área de 100%, maior o poder discriminatório do teste. A área sob a curva ROC foi, portanto, significativamente maior do que 50% (área sob a curva ROC para um teste sem utilidade diagnóstica).

O teste DTC/CA foi positivo em 62 casos, num total de 250 casos pesquisados. Em 31 recém-nascidos com RCF, o teste diagnosticou 24 casos (verdadeiros positivos). Em 219 recém-nascidos sem RCF, mostrou-se positivo em 38 casos (falsos positivos). Quando o teste foi negativo (188 casos), sete casos

apresentaram RCF (falsos negativos) e 181 casos não apresentaram RCF (verdadeiros negativos) (**Tabela 10**).

Tabela 10 Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste DTC/CA no ponto de corte $\geq 16,15$

TESTE DTC/CA $\geq 16,15$	TESTE PADRÃO-OURO		
	COM RCF	SEM RCF	Total
Positivo	24	38	62
Negativo	7	181	188
Total	31	219	250

DTC/CA = diâmetro transversal do cerebelo /circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal.

Considerando-se o teste positivo com o ponto de corte da relação $DTC/CA \geq 16,15$ (**Tabela 11**), obteve-se uma prevalência de neonatos com restrição de crescimento de 12,4%. A sensibilidade do teste (proporção de verdadeiros positivos entre todos os casos de RCF) foi de 77,4%. A especificidade (proporção de verdadeiros negativos entre os casos sem RCF) foi de 82,6%. O valor preditivo positivo (proporção de verdadeiros positivos entre todos os recém-nascidos com teste positivo) foi de 38,7%. O valor preditivo negativo (proporção de verdadeiros negativos entre todos os recém-nascidos com teste negativo) foi de 96,3%. A acurácia (proporção de verdadeiros positivos e negativos em relação a todos os resultados possíveis) foi de 82%. A razão de verossimilhança positiva (RV+) mostrou que a chance de encontrar um resultado positivo entre os recém-nascidos com RCF é 4,5 vezes maior do que entre aqueles sem RCF. A razão de verossimilhança negativa (RV-) mostrou que a chance de encontrar um resultado negativo entre os recém-nascidos sem RCF é 3,7 vezes maior do que entre aqueles com RCF.

Tabela 11 Análise do teste DTC/CA no ponto de corte $\geq 16,15$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro

TESTE DTC/CA $\geq 16,15$	VALORES
Prevalência estimada	12,4%
Sensibilidade	77,4%
Especificidade	82,6%
Valor Preditivo Positivo (VPP)	38,7%
Valor Preditivo Negativo (VPN)	96,3%
Acurácia	82,0%
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	4,5
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	3,7

DTC/CA = diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal.

Observa-se, na **Figura 9**, que nenhum dos recém-nascidos com RCF situa-se na faixa com DTC/CA menor ou igual a 15,42, enquanto no grupo de recém-nascidos sem RCF 62,5% encontram-se nesta faixa, sendo 34,2% com valores variando entre 14,69 e 15,42.

Dos recém-nascidos com RCF, 77,4% encontram-se com DTC/CA maior ou igual a 16,15 (verdadeiros positivos), enquanto no grupo sem RCF observam-se 17,4% nesta faixa de valores (falsos positivos).

Para os valores do DTC/CA variando entre 15,43 e 16,14, observam-se 22,6% dos recém-nascidos do grupo com RCF e 20,1% do grupo daqueles sem RCF.

Todos os recém-nascidos situados nas faixas entre 17,62 e 19,80 da relação DTC/CA encontram-se com RCF. Apenas um caso sem restrição de crescimento encontra-se com DTC/CA maior que 17,62 e trata-se de neonato abaixo do percentil 25 da curva de Lubchenco et al. (1963).

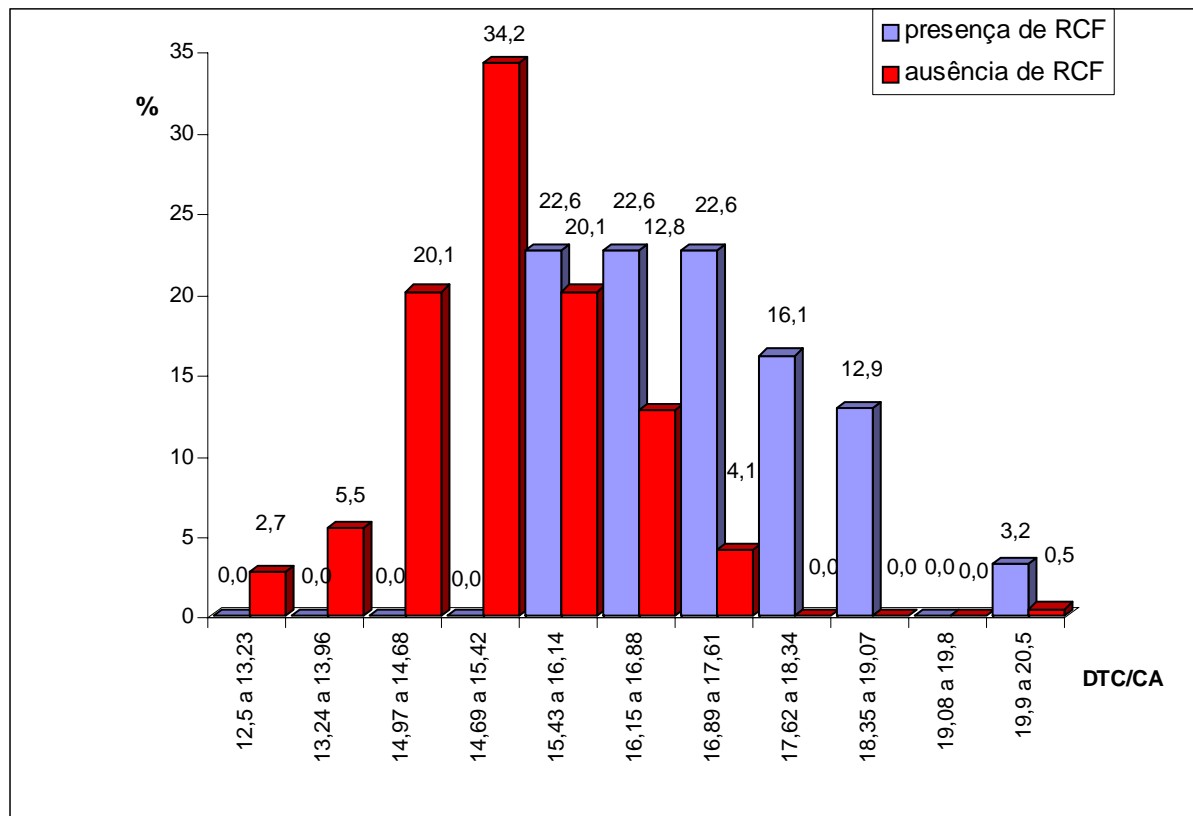


Figura 9 Distribuição dos recém-nascidos em função das classes do DTC/CA com e sem restrição de crescimento fetal, em percentuais.

5.7.2 Diagnóstico da restrição de crescimento fetal pelo teste DTC/CA em função do tipo de restrição (simétrica ou assimétrica)

O teste DTC/CA foi positivo para RCF simétrica em 21 casos (verdadeiros positivos), num total de 26 onde realmente estava presente. Foi positivo em 41 casos de onde de fato a RCF estava ausente (falsos positivos). O teste revelou-se negativo em cinco casos onde a RCF simétrica estava presente (falsos negativos) e em 183 casos de onde ela estava ausente (verdadeiros negativos).

O teste DTC/CA foi positivo para RCF assimétrica em três casos (verdadeiros positivos), num total de cinco, onde a restrição estava de fato presente. Em 59 casos positivos ela estava ausente (falsos positivos). O teste mostrou-se

negativo em dois casos onde a RCF assimétrica estava presente (falsos negativos) e em 186 casos de onde ela estava ausente (verdadeiros negativos) (**Tabela 12**).

Tabela 12 Distribuição dos pacientes segundo a classificação de restrição de crescimento fetal em simétrica e assimétrica e o diagnóstico pelo teste DTC/CA

TESTE DTC/CA $\geq 16,15$	RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL (PADRÃO-OURO)					
	Simétrica	Ausente	Total	Assimétrica	Ausente	Total
Positivo	21	41	62	3	59	62
Negativo	5	183	188	2	186	188
Total	26	224	250	5	245	250

DTC/CA = diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal; Simétrica = presença de restrição de crescimento fetal simétrica; Assimétrica = presença de restrição de crescimento fetal assimétrica. Classificação nos tipos simétrica e assimétrica com base no índice ponderal de Rohrer do recém-nascido.

Comparando-se o teste DTC/CA no diagnóstico de RCF simétrica e assimétrica observa-se uma prevalência de 10,6% e 2,2%, sensibilidade de 80,8% e 60% ($P = 0,5622$), especificidade de 82,6% para ambos, valor preditivo positivo de 35,6% e 7,9%, valor preditivo negativo de 97,3% e 98,9%, acurácia de 82,4% e 82,1%, razão de verossimilhança positiva de 4,7% e 3,5%, razão de verossimilhança negativa de 4,3% e 2,1%, respectivamente. No diagnóstico de RCF simétrica e assimétrica, a análise do teste DTC/CA não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (**Tabela 13**).

Tabela 13 Análise do teste DTC/CA para restrição de crescimento fetal simétrica e assimétrica

TESTE DTC/CA $\geq 16,15$	RCF SIMÉTRICA	RCF ASSIMÉTRICA	p
Prevalência	10,4%	2,0%	
Sensibilidade	80,8%	60,0%	> 0,05
Especificidade	81,7%	75,9%	> 0,05
Valor Preditivo Positivo (VPP)	33,9%	4,8%	
Valor Preditivo Negativo (VPN)	97,3%	98,9%	
Acurácia	81,6%	75,6%	
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	4,4	2,5	
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	4,2	1,9	

DTC/CA = diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal; P = nível de significância. Classificação nos tipos simétrica e assimétrica com base no índice ponderal de Rohrer do recém-nascido; p = nível de significância (Teste de igualdade de marginais).

5.7.3 Diagnóstico da restrição de crescimento fetal pelo teste DTC/CA em função do intervalo entre a última ultra-sonografia e o parto

No intervalo de zero a sete dias entre a última ultra-sonografia e o parto, diagnosticaram-se 27 recém-nascidos com RCF. O teste foi positivo em 22 casos (verdadeiros positivos) e negativo em cinco casos (falsos negativos). Dos 168 casos sem restrição, foi positivo em 30 (falsos positivos) e negativo em 138 (verdadeiros negativos) (**Tabela 14**).

No intervalo de oito a quatorze dias, detectaram-se quatro casos com RCF e 51 sem. O teste foi positivo em dois casos (verdadeiros positivos) e negativo em dois (falsos negativos). Em oito casos sem RCF, o teste foi positivo (falsos positivos) e em 43 casos foi negativo (verdadeiros negativos) (**Tabela 14**).

Tabela 14 Teste DTC/CA e distribuição dos pacientes segundo os intervalos de zero a sete dias e de oito a 14 dias entre a última ultra-sonografia e o parto

TESTE DTC/CA ≥ 16,15	INTERVALO					
	0 a 7 dias			8 a 14 dias		
	COM RCF	SEM RCF	TOTAL	COM RCF	SEM RCF	TOTAL
Positivo	22	30	52	2	8	10
Negativo	5	138	143	2	43	45
Total	27	168	195	4	51	55

DTC/CA = diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal.

Com o teste de igualdade de marginais, comparando-se a eficácia do teste DTC/CA conforme os intervalos de zero a sete dias e oito a quatorze dias entre a última ultra-sonografia e o parto, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os dois intervalos nas diversas propriedades analisadas (**Tabela 15**).

Tabela 15 Análise do teste DTC/CA para restrição de crescimento fetal em função do intervalo entre a última ultra-sonografia e o parto

TESTE DTC/CA \geq 16,15	0 a 7 dias	8 a 14 dias	p
Prevalência estimada	10,8%	1,6%	
Sensibilidade	81,5%	50,0%	0,2120
Especificidade	82,1%	84,3%	0,8344
Valor Preditivo Positivo (VPP)	42,3%	20,0%	
Valor Preditivo Negativo (VPN)	96,5%	95,6%	
Acurácia	82,1%	80,4%	
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	4,6	3,2	
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	4,4	1,7	

DTC/CA = diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal; p = nível de significância (Teste de igualdade de marginais).

5.8 Diagnóstico de RCF pela relação CF/CA

5.8.1 Diagnóstico da restrição de crescimento fetal (RCF) por meio de análise de curva ROC (*receiver operator characteristic*) da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal (CF/CA) considerando como teste-ouro os recém-nascidos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional das curvas de Lubchenco et al. (1963) corrigidas para o sexo.

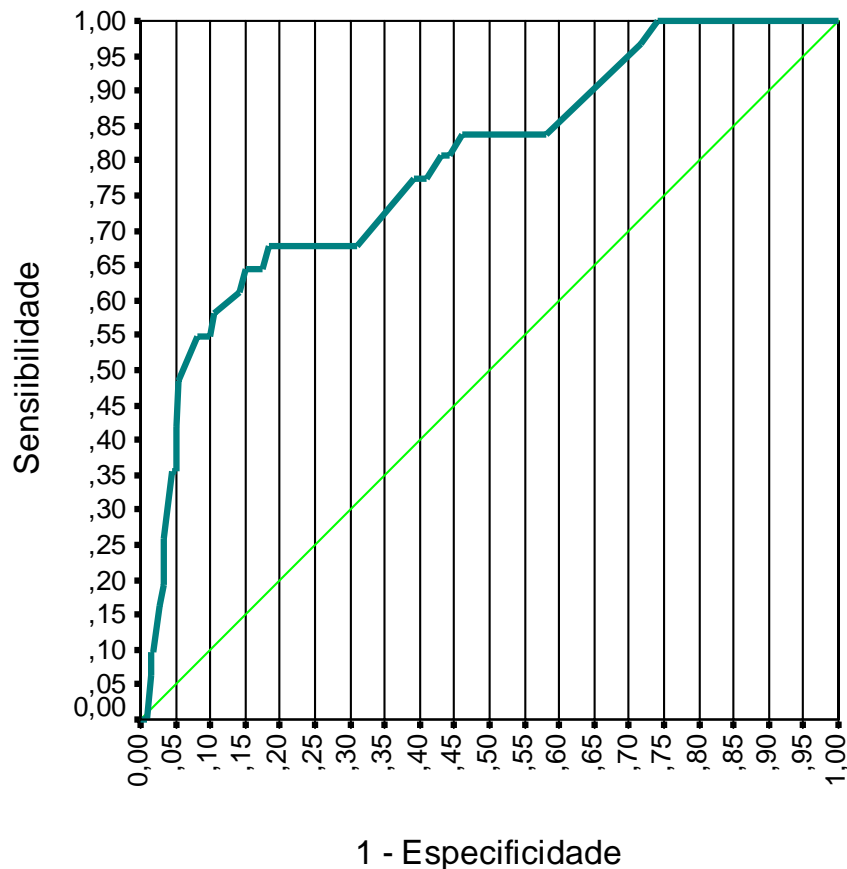


Figura 10 Curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o ponto de corte de melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal no diagnóstico da restrição de crescimento fetal. Área sob a curva ROC = 0,792. Intervalos de confiança de 95% para sensibilidade em cada ponto de corte. A diagonal representa teste que não teria nenhuma utilidade diagnóstica.

Tabela 16 Sensibilidade e especificidade do teste CF/CA no diagnóstico de restrição de crescimento fetal com variados pontos de corte

Positivo \geq li	Sensibilidade	ep	IC a 95%		Especificidade	ep	IC a 95%	
17,00	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	0,00%	0,00%	[0,00% ;	0,00%]
18,50	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	0,90%	0,64%	[0,00% ;	2,14%]
19,05	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	1,80%	0,90%	[0,05% ;	3,55%]
19,15	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	2,30%	1,01%	[0,32% ;	4,28%]
19,35	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	2,70%	1,10%	[0,56% ;	4,84%]
19,55	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	3,70%	1,28%	[1,21% ;	6,19%]
19,70	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	4,10%	1,34%	[1,49% ;	6,71%]
19,85	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	4,60%	1,42%	[1,84% ;	7,36%]
19,95	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	5,50%	1,54%	[2,50% ;	8,50%]
20,05	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	11,90%	2,19%	[7,63% ;	16,17%]
20,15	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	12,30%	2,22%	[7,97% ;	16,63%]
20,25	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	14,20%	2,36%	[9,60% ;	18,80%]
20,35	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	16,00%	2,48%	[11,17% ;	20,83%]
20,45	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	18,70%	2,63%	[13,56% ;	23,84%]
20,55	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	21,00%	2,75%	[15,63% ;	26,37%]
20,65	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	22,80%	2,84%	[17,27% ;	28,33%]
20,75	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	24,20%	2,89%	[18,56% ;	29,84%]
20,85	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]	26,00%	2,96%	[20,22% ;	31,78%]
20,95	96,80%	3,16%	[90,64% ;	100,00%]	28,30%	3,04%	[22,36% ;	34,24%]
21,05	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	42,00%	3,34%	[35,50% ;	48,50%]
21,15	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	47,00%	3,37%	[40,42% ;	53,58%]
21,25	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	48,90%	3,38%	[42,31% ;	55,49%]
21,35	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	50,20%	3,38%	[43,61% ;	56,79%]
21,45	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	53,00%	3,37%	[46,42% ;	59,58%]
21,55	83,90%	6,60%	[71,03% ;	96,77%]	53,90%	3,37%	[47,33% ;	60,47%]
21,65	80,60%	7,10%	[66,75% ;	94,45%]	55,70%	3,36%	[49,15% ;	62,25%]
21,75	80,60%	7,10%	[66,75% ;	94,45%]	57,10%	3,34%	[50,58% ;	63,62%]
21,85	77,40%	7,51%	[62,75% ;	92,05%]	58,90%	3,32%	[52,42% ;	65,38%]
21,95	77,40%	7,51%	[62,75% ;	92,05%]	60,70%	3,30%	[54,26% ;	67,14%]
22,05	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	68,90%	3,13%	[62,80% ;	75,00%]
22,15	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	70,30%	3,09%	[64,28% ;	76,32%]
22,25	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	74,00%	2,96%	[68,22% ;	79,78%]
22,35	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	77,60%	2,82%	[72,11% ;	83,09%]
22,45	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	78,50%	2,78%	[73,09% ;	83,91%]
22,55	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	80,40%	2,68%	[75,17% ;	85,63%]
22,65	67,70%	8,40%	[51,32% ;	84,08%]	81,70%	2,61%	[76,60% ;	86,80%]
22,75	64,50%	8,59%	[47,74% ;	81,26%]	82,60%	2,56%	[77,60% ;	87,60%]
22,85	64,50%	8,59%	[47,74% ;	81,26%]	84,90%	2,42%	[80,18% ;	89,62%]
22,95	61,30%	8,75%	[44,24% ;	78,36%]	85,80%	2,36%	[81,20% ;	90,40%]
23,05	58,10%	8,86%	[40,82% ;	75,38%]	89,50%	2,07%	[85,46% ;	93,54%]
23,15	54,80%	8,94%	[37,37% ;	72,23%]	90,00%	2,03%	[86,05% ;	93,95%]
23,25	54,80%	8,94%	[37,37% ;	72,23%]	90,90%	1,94%	[87,11% ;	94,69%]
23,35	54,80%	8,94%	[37,37% ;	72,23%]	91,80%	1,85%	[88,18% ;	95,42%]
23,50	48,40%	8,98%	[30,90% ;	65,90%]	94,50%	1,54%	[91,50% ;	97,50%]
23,70	41,90%	8,86%	[24,62% ;	59,18%]	95,00%	1,47%	[92,13% ;	97,87%]
23,85	35,50%	8,59%	[18,74% ;	52,26%]	95,00%	1,47%	[92,13% ;	97,87%]
23,95	35,50%	8,59%	[18,74% ;	52,26%]	95,40%	1,42%	[92,64% ;	98,16%]
24,05	25,80%	7,86%	[10,48% ;	41,12%]	96,80%	1,19%	[94,48% ;	99,12%]
24,15	22,60%	7,51%	[7,95% ;	37,25%]	96,80%	1,19%	[94,48% ;	99,12%]
24,25	19,40%	7,10%	[5,55% ;	33,25%]	96,80%	1,19%	[94,48% ;	99,12%]
24,65	16,10%	6,60%	[3,23% ;	28,97%]	97,30%	1,10%	[95,16% ;	99,44%]
25,10	9,70%	5,32%	[0,00% ;	20,07%]	98,20%	0,90%	[96,45% ;	99,95%]
25,30	9,70%	5,32%	[0,00% ;	20,07%]	98,60%	0,79%	[97,05% ;	100,00%]
25,65	6,50%	4,43%	[0,00% ;	15,13%]	98,60%	0,79%	[97,05% ;	100,00%]
25,95	0,00%	0,00%	[0,00% ;	0,00%]	99,10%	0,64%	[97,86% ;	100,00%]
26,50	0,00%	0,00%	[0,00% ;	0,00%]	99,50%	0,48%	[98,57% ;	100,00%]
28,00	0,00%	0,00%	[0,00% ;	0,00%]	100,00%	0,00%	[100,00% ;	100,00%]

ep = erro padrão; IC = intervalo de confiança a 95%.

A partir dos dados contidos na **Tabela 16**, observa-se que à medida que os valores do CF/CA apresentam maiores sensibilidades, diminuem os valores das especificidades correspondentes e vice-versa. A partir destes dados, foi construída a curva ROC. Sua construção foi feita colocando-se os valores da sensibilidade do teste CF/CA (proporção de verdadeiros positivos) nas ordenadas (eixo Y) e o complemento da especificidade ($1 - \text{especificidade}$), ou seja, a proporção de falsos positivos nas abscissas (eixo X) para diferentes pontos de corte da relação CF/CA. A linha cheia une os diversos pontos de encontro dos eixos X e Y (curva ROC).

O ponto de corte $\geq 22,65$ obtido pela análise da curva ROC mostra o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade da relação CF/CA para o diagnóstico de RCF. Corresponde ao ponto da curva ROC mais próximo ao canto superior esquerdo do gráfico. Fornece sensibilidade de 67,70% (erro padrão de 8,40%, intervalo de confiança de 51,32% a 84,08%) e especificidade de 81,70% (erro padrão de 2,61%, intervalo de confiança de 76,60% a 86,80%). A taxa de falsos positivos nesse ponto é de 18,3% ($1 - \text{especificidade}$).

A área sob a curva ROC (**Figura 10**) para diagnóstico de RCF é de 0,792 e mostra o poder discriminatório do teste, ou seja, sua acurácia global, que corresponde a 79,2%. Quanto mais próxima esta área de 100%, maior o poder discriminatório do teste. A área sob a curva ROC foi, portanto, significativamente maior do que 50% (área sob a curva ROC para um teste sem utilidade diagnóstica).

O teste CF/CA foi positivo em 61 casos, num total de 250 casos pesquisados. Em 31 recém-nascidos com RCF, o teste diagnosticou 21 casos (verdadeiros positivos). Em 219 recém-nascidos sem RCF, mostrou-se positivo em 40 casos (falsos positivos). Quando o teste foi negativo (189 casos), dez casos

apresentaram RCF (falsos negativos) e 179 casos não apresentaram RCF (verdadeiros negativos) (**Tabela 17**).

Tabela 17. Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte 22,65

Teste positivo (CF/CA \geq 22,65)	TESTE PADRÃO-OURO		Total
	Com RCF	Sem RCF	
Positivo	21	40	61
Negativo	10	179	189
Total	31	219	250

CF/CA = Comprimento do fêmur /circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal.

Considerando-se o teste positivo com o ponto de corte da relação CF/CA \geq 22,65, obteve-se uma prevalência de neonatos com restrição de crescimento de 12,4%. A sensibilidade do teste (proporção de verdadeiros positivos entre todos os casos de RCF) foi de 67,7%. A especificidade (proporção de verdadeiros negativos entre os casos sem RCF) foi de 81,7%. O valor preditivo positivo (proporção de verdadeiros positivos entre todos os recém-nascidos com teste positivo) foi de 34,4%. O valor preditivo negativo (proporção de verdadeiros negativos entre todos os recém-nascidos com teste negativo) foi de 94,7%. A acurácia (proporção de verdadeiros positivos e negativos em relação a todos os resultados possíveis) foi de 80%. A razão de verossimilhança positiva (RV+) mostrou que a chance de encontrar um resultado positivo entre os recém-nascidos com RCF é 3,7 vezes maior do que entre aqueles sem RCF. A razão de verossimilhança negativa (RV-) mostrou que a chance de encontrar um resultado do teste negativo entre os recém-nascidos sem RCF é de 2,5 vezes a chance de encontrar entre aqueles com RCF (**Tabela 18**).

Tabela 18 Análise do teste CF/CA no ponto de corte $\geq 22,65$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro

PROPRIEDADES DO TESTE CF/CA $\geq 22,65$	VALORES
Prevalência estimada	12,4%
Sensibilidade	67,7%
Especificidade	81,7%
Valor Preditivo Positivo (VPP)	34,4%
Valor Preditivo Negativo (VPN)	94,7%
Acurácia	80,0%
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	3,7
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	2,5

CF/CA = Comprimento do fêmur/circunferência abdominal.

Admitiu-se, ainda, neste estudo, avaliar o ponto de corte CF/CA $\geq 23,5$, publicado por Hadlock et al. (1983), e > 24 , valor considerado por esses autores como acima do limite superior de normalidade (CF/CA normal = 22 ± 2).

5.8.2 Diagnóstico de RCF pela relação CF/CA $\geq 23,5$

Analisando a relação CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$, o teste foi positivo em 27 casos. Destes, 15 apresentavam RCF pelo padrão-ouro (verdadeiros positivos) e 12 não apresentavam (falsos positivos). O teste mostrou-se negativo em 223 casos. Destes, 207 de fato não apresentavam RCF (verdadeiros negativos) e 16 apresentavam RCF (falsos negativos) (Tabela 19).

Tabela 19 Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$

Teste positivo (CF/CA $\geq 23,5$)	TESTE PADRÃO-OURO		Total
	Com RCF	Sem RCF	
Positivo	15	12	27
Negativo	16	207	223
Total	31	219	250

CF/CA = Comprimento do fêmur /circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal.

Na Tabela 20 estão detalhadas as propriedades do teste CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$, observando-se baixa sensibilidade e alta especificidade neste ponto de corte. O valor preditivo positivo apresenta-se baixo, mas é dependente da baixa prevalência da RCF.

Tabela 20 Análise do teste CF/CA no ponto de corte $\geq 23,5$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro

PROPRIEDADES DO TESTE CF/CA $\geq 23,5$	VALORES
Prevalência estimada	12,4%
Sensibilidade	48,4%
Especificidade	94,5%
Valor Preditivo Positivo (VPP)	55,6%
Valor Preditivo Negativo (VPN)	92,8%
Acurácia	88,8%
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	8,8
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	1,8

CF/CA = Comprimento do fêmur/circunferência abdominal.

5.8.3 Diagnóstico de RCF pela relação CF/CA > 24

Elevando-se o ponto de corte da relação DTC/CA para > 24 , observa-se uma queda dos resultados positivos para 16. O teste foi verdadeiro positivo em oito casos e falso positivo também em oito. Quanto à negatividade do teste, em 234 casos, revelou-se negativo, sendo verdadeiro negativo em 211 e falso negativo em 23 (Tabela 21)

Tabela 21 Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal e o teste CF/CA no ponto de corte > 24

Teste positivo (CF/CA > 24)	TESTE PADRÃO-OURO		Total
	Com RCF	Sem RCF	
Positivo	8	8	16
Negativo	23	211	234
Total	31	219	250

CF/CA = Comprimento do fêmur /circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal.

A elevação do ponto de corte do CF/CA para > 24 revela uma queda significativa da sensibilidade e discreto aumento da especificidade em relação ao ponto de corte $\geq 23,5$ (Tabela 22).

Tabela 22 Análise do teste CF/CA no ponto de corte > 24 para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro

PROPRIEDADES DO TESTE CF/CA	VALORES
Prevalência estimada	12,4%
Sensibilidade	25,8%
Especificidade	96,3%
Valor Preditivo Positivo (VPP)	50,0%
Valor Preditivo Negativo (VPN)	90,2%
Acurácia	87,6%
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	7,0
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	1,3

CF/CA = Comprimento do fêmur/circunferência abdominal.

5.9 Diagnóstico da RCF pela combinação dos testes DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA > 24

Analisando-se a combinação dos testes CF/CA > 24 com DTC/CA $\geq 16,15$ no diagnóstico de RCF, constata-se sua positividade em 10 casos, sendo seis de verdadeiros positivos e quatro de falsos positivos. Quando negativo (240 casos), em 215 casos foi verdadeiro negativo e em 25 foi falso negativo (Tabela 23).

Tabela 23 Distribuição dos pacientes segundo o padrão-ouro para o diagnóstico de restrição de crescimento fetal pela combinação dos testes DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA no ponto de corte > 24

DTC/CA $\geq 16,15$ e CF/CA > 24	TESTE PADRÃO-OURO		Total
	Com RCF	Sem RCF	
Positivo	6	4	10
Negativo	25	215	240
Total	31	219	250

CF/CA = Comprimento do fêmur /circunferência abdominal; RCF = restrição de crescimento fetal; DTC/CA = Diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal.

Percebe-se, ao aplicar a combinação dos testes $DTC/CA \geq 16,15$ e $CF/CA > 24$ para diagnóstico de RCF, conforme o teste padrão-ouro, que ocorre drástica queda na sensibilidade e incremento significativo da especificidade (**Tabela 24**).

Tabela 24 Análise da combinação dos testes $DTC/CA \geq 16,15$ e $CF/CA > 24$ para diagnóstico de restrição de crescimento fetal conforme o teste padrão-ouro

TESTES $DTC/CA \geq 16,15$ E $CF/CA > 24$	VALORES
Prevalência estimada	12,4%
Sensibilidade	19,3%
Especificidade	98,2%
Valor Preditivo Positivo (VPP)	60,0%
Valor Preditivo Negativo (VPN)	89,6%
Acurácia	88,4%
Razão de Verossimilhança Positiva (RV +)	10,6
Razão de Verossimilhança Negativa (RV -)	1,2

CF/CA = Comprimento do fêmur/circunferência abdominal; DTC/CA = Diâmetro transversal do cerebelo/circunferência abdominal.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, testou-se a validade da relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal (DTC/CA) como meio diagnóstico ultrassonográfico de restrição de crescimento fetal em amostra com baixa prevalência.

Este diagnóstico reveste-se de grande importância pela associação desta entidade com altos índices de morbidade e mortalidade perinatais (BERNSTEIN et al., 2000; OTT, 2002; RESNIK, 2002).

Entretanto, identificá-la, oferece dificuldades, seja pela sua definição, que não é uniforme, seja pela necessidade de se conhecer a idade gestacional com a maior precisão possível, ou pela influência da etnia, do sexo fetal e da localização geográfica do grupo em estudo.

Modernamente, tenta-se definir RCF como uma entidade na qual o feto não conseguiu atingir todo o seu potencial de crescimento (RESNIK, 2002). Sanderson, Wilcox e Johnson (1994), através de curvas individualizadas de crescimento e a correspondente expectativa individual de peso ao nascimento, determinaram que 25% dos neonatos com peso abaixo do percentil 10, fossem redefinidos como tendo crescimento normal. Outro grupo, com peso acima do percentil 10, previamente considerado como de crescimento normal, foi redefinido para RCF, comparando o peso ao nascimento com a respectiva expectativa de peso.

Gardosi (1998) propõe análise individual de crescimento fetal por computador em cada gravidez. Wilcox et al. (1993) consideram fatores maternos (etnia, paridade, peso e altura) e fetais (como sexo), determinantes do potencial de ganho de peso individual do feto. Comparando pesos de recém-nascidos com a

expectativa de peso, previamente calculada, 41% daqueles que foram considerados com restrição de crescimento, foram redefinidos como normais.

No entanto, pelo aspecto prático e pela reprodutibilidade na aferição do peso fetal, a maioria dos autores, mesmo sabendo que até 40% dos neonatos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional não sofreram restrição de crescimento, mas são apenas constitucionalmente pequenos (WOLLMANN, 1998), ainda considera, nas suas pesquisas, os fetos/neonatos abaixo do percentil 10 como conceito de RCF. Por estes mesmos motivos, preferiu-se, neste estudo, esta definição, que também é a utilizada no serviço onde foi realizada a pesquisa.

O crescimento fetal recebe influências da altitude, fatores socioeconômicos, raciais e do gênero. Em razão dessas dificuldades, nos dias atuais, não há consenso sobre qual seria a população padrão para construir uma curva de crescimento. Por isso, vários padrões de curvas de crescimento fetal têm sido publicados (LUBCHENCO et al., 1963; USHER; MCLEAN, 1969; RAMOS, 1983; MATHEUS; SALA, 1985; MARGOTTO, 1995; ALEXANDER et al., 1996; TAVARES, 1998; O'REILLY-GREEN; DIVON, 1999; MARGOTTO, 2001).

Para Margotto (2001), o estudo do crescimento fetal na espécie humana é teoricamente impossível, pois seria necessária uma medida precisa do peso fetal *in utero*. Na prática, as curvas são provenientes de recém-nascidos vivos de diferentes idades gestacionais, resultantes de gestações sem patologias detectadas. No entanto, destaca Gardosi (1998), as curvas de peso ao nascimento no período pré-termo são derivadas de neonatos prematuros, que, por definição, representam uma população patológica.

Resnik (2002) sugere que seria mais prudente criar padrão único para cada grupo racial e área geográfica específica. Pela falta de curvas com estas

características na região Nordeste, ou até mesmo em outras localidades do Brasil, foi escolhida nesta pesquisa a curva de crescimento de Denver, Estados Unidos da América, publicada por Lubchenco et al. (1963).

Esta curva é uma das mais utilizadas no meio brasileiro. Seus valores absolutos de peso são os menores já relatados na literatura, especialmente nas idades gestacionais mais avançadas. Apresenta semelhanças com algumas curvas de crescimento do Brasil (RAMOS, 1983; MATHEUS; SALA, 1985; MARGOTTO, 1995; TAVARES, 1998), mostrando até mesmo valores absolutos de peso inferiores, especialmente no terceiro trimestre. Acredita-se que estas características sejam adequadas para que se utilize esta curva no Nordeste do Brasil, onde a população, em sua maioria, pode sofrer influências da desnutrição materna e de outros fatores decorrentes de desvantagens socioeconômicas, o que pode levar a baixos pesos nos recém-nascidos.

Com fundamento nestes argumentos, elegeu-se a referida curva para servir de base de classificação dos recém-nascidos nos seus diversos percentis. Assim, definiu-se como padrão-ouro para o diagnóstico de RCF os recém-nascidos com pesos situados abaixo do percentil 10 para a idade gestacional nas curvas corrigidas para ambos os sexos.

A ultra-sonografia obstétrica é o método padrão no diagnóstico de RCF (CAMPBELL, 1998). Permite avaliar o peso fetal por meio das medidas da circunferência abdominal, circunferência cefálica, diâmetro biparietal e comprimento do fêmur. Consegue analisar a evolução do peso periodicamente e pode sugerir a classificação da restrição de crescimento em simétrica ou assimétrica. O conhecimento da idade gestacional e medidas ultra-sonográficas precoces aumentam a confiabilidade do diagnóstico (RESNIK, 2002). Como são muitas as

grávidas que não têm conhecimento da última menstruação ou que não realizaram ultra-sonografia precoce, seria ideal um parâmetro que fosse independente da idade gestacional.

A amostra deste estudo é composta de pacientes do ambulatório e da enfermaria de gestação de alto risco em geral (não especificamente de risco para RCF), não se havendo encontrado, na literatura consultada, estudo com esta característica de amostra. A intenção da abordagem em amostra composta (ambulatório e enfermaria) é poder inferir os resultados encontrados neste grupo para a população assistida pelo serviço onde foi realizado o estudo, como também para aqueles com características semelhantes.

Foram analisadas variáveis ultra-sonográficas fetais e neonatais de 250 pacientes, diagnosticando-se 31 casos de recém-nascidos que sofreram RCF, indicando prevalência de 12,4%. Kramer (1987), em metanálise dos determinantes de baixo peso ao nascimento, encontrou prevalência de RCF de até 30% em países em desenvolvimento, e de 8% em países desenvolvidos, na população de gestantes em geral. Em gestantes com fatores de risco para RCF, a prevalência pode chegar a 55% (CAMPBELL et al., 1994; TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999). Estudo em pacientes ambulatoriais, não selecionadas se de baixo ou alto risco para RCF, mostrou prevalência de 13,5% (HALLER; PETROVIC; RUKAVINA, 1995), o que mais se assemelhou a este estudo.

As médias dos parâmetros biométricos fetais dependentes da idade gestacional foram comparadas entre os grupos com e sem RCF nos 250 neonatos analisados. As variáveis DBP, CC, DTC, CA, CF, peso fetal e CC/CA mostraram-se diminuídas no grupo com RCF em relação ao sem RCF ($p < 0,0001$). Acredita-se que estas diferenças realmente decorram da RCF. No entanto, como a idade

gestacional no grupo com RCF é, em média, 2,3 semanas menor do que no sem RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), a idade gestacional pode estar influenciando para que estas variáveis se apresentem menores no grupo com RCF. Desta forma, não se pode atribuir as diferenças observadas apenas à RCF, com base nesta análise.

O ideal seria analisar esta correlação para cada idade gestacional, mas o pequeno número de fetos distribuídos em cada idade gestacional não permitiu esta análise. No entanto, na tentativa de reduzir a influência da idade gestacional sobre a diminuição biométrica dos recém-nascidos, foi realizada estratificação para neonatos prematuros e neonatos sem prematuridade (incluindo os de termo e pós-termo).

Feito isto, analisando-se neonatos prematuros, observou-se que, no grupo com RCF, todas as variáveis dependentes da idade gestacional permaneceram menores do que no sem RCF, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Avaliando-se os neonatos sem prematuridade, registra-se a mesma diminuição das variáveis, exceto para o DTC, que não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0937$) entre os grupos com e sem RCF.

Embora não se tenha encontrado estratificação semelhante na literatura, observou-se que, entre os dez prematuros com RCF, oito sofreram restrição grave, o que leva também à redução do DTC, segundo a maioria dos autores (LEE et al., 1991; HILL et al., 1994, MEYER et al., 1994; VINKESTEIJN; MULDER; WLADIMIROFF, 2000).

Com relação às variáveis peso, principalmente, e comprimento do recém-nascido, também dependentes da idade gestacional, já se esperava que fossem diminuídos no grupo com RCF pela própria base de classificação deste grupo, que são os neonatos com peso abaixo do percentil 10 da curva de Lubchenco et al.

(1963). Deve-se destacar, com referência ao comprimento, que os neonatos com restrição assimétrica não necessariamente estariam diminuídos em sua estatura.

O índice ponderal de Rohrer do neonato, método utilizado por diversos autores para classificação de RCF em simétrica e assimétrica (WALTHER; RAMAEKERS, 1982; YAGEL et al. 1987; OTT, 1988; BALCAZAR; HAAS, 1990; SOUTHGATE; PITTARD, 2001; RAHIMIAN; VARNER, 2003), foi também utilizado neste estudo com este fim. Embora alguns (MATHEUS; SALA, 1990; RAHIMIAN; VARNER, 2003) observem discreta variação do índice ponderal com a idade gestacional, a maioria o considera independente da idade gestacional.

No presente estudo, verificou-se índice ponderal médio, no grupo com RCF, de 2,4 (DP = 0,3), e de 2,9 (DP = 0,4) no sem RCF, diminuição estatisticamente significativa no primeiro grupo ($p < 0,0001$). Estes resultados estão em concordância com os autores referidos.

Alguns estudos relatam maior prevalência de RCF nos neonatos do sexo feminino (MATHEUS; SALA, 1985; MARGOTTO, 1995; KRAMER, 1987). O presente estudo mostrou maior prevalência de RCF no sexo masculino, 54,8%, contra 48,9% no sexo feminino, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,5693$). Atribui-se este resultado à utilização das curvas de Lubchenco et al. (1963) corrigidas para os sexos na base da classificação dos recém-nascidos nos diversos percentis destas curvas.

Mcleary, Kuhns e Barr (1984), que foram os primeiros a avaliar o cerebelo fetal por ultra-sonografia, medindo-o na fossa posterior do crânio, forneceram fundamento para uma seqüência de pesquisas.

Diversos pesquisadores (GOLDSTEIN et al., 1987; REECE et al., 1987; DUCHATEL et al., 1989; NERY et al., 2000) observaram correlação linear do diâmetro transverso do cerebelo (DTC) com a idade gestacional.

Reece et al. (1987) sugeriram a utilização desta medida no diagnóstico de RCF, quando observaram que o tamanho do cerebelo não era afetado na presença da restrição. Lee et al. (1991) confirmaram que o DTC permaneceu inalterado em seis fetos com RCF assimétrica. Snijders, de Courcy-Wheeler e Nicolaidis (1994), avaliando fetos com RCF, observaram que, dos parâmetros biométricos fetais estudados (circunferência abdominal, comprimento do fêmur e circunferência cefálica), o cerebelo foi o menos afetado. Em contrapartida, a circunferência abdominal foi a mais precocemente acometida, no feto com restrição, em virtude da diminuição de glicogênio hepático, provocando redução do fígado, que ocupa grande percentual da cavidade abdominal.

Campbell et al. (1991), avaliando, prospectivamente, 162 pacientes entre 15 e 38 semanas, foram os primeiros a pesquisar a relação DTC/CA, constatando tratar-se de relação independente da idade gestacional. Posteriormente, Hill et al. (1994), em estudo retrospectivo de 675 pacientes, entre 14 e 42 semanas, confirmaram o fato.

Então, alguns autores, pesquisando desenvolvimento fetal (HILL et al., 1994; CAMPBELL et al., 1994; MEYER et al., 1994; HALLER; PETROVI; RUKAVINA, 1995; TONGSONG; WANAPIRAK; THONGPADUNGROJ, 1999; VINKESTEIJN; MULDER; WLADIMIRNOFF, 2000), sugeriram o diagnóstico de RCF pela relação DTC/CA. Observaram que, em neonatos sem RCF, a relação DTC/CA mostrava-se constante a partir do início do segundo até o final do terceiro trimestre, mas que estava elevada em casos de RCF.

Os primeiros a estabelecer pontos de corte da relação DTC/CA para o diagnóstico de RCF foram Campbell et al. (1994) e Haller, Petrovi e Rukavina (1995). Posteriormente, Tongsong, Wanapirak e Thongpadungroj (1999) foram os pioneiros a idealizar curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o ponto de corte com o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade no diagnóstico de RCF.

O presente estudo tenta fazer a confirmação da hipótese de que o DTC não é afetado na RCF, ocorrendo, pois, o aumento da relação DTC/CA nesta entidade. Assim sendo, pretende também demonstrar qual valor do DTC/CA apresenta melhor correlação com RCF.

Conforme as fontes consultadas, este estudo é o segundo a propor curva ROC, acrescentando peculiaridades como aplicabilidade do teste no diagnóstico de RCF simétrica e assimétrica e avaliar a influência do tempo decorrido entre o exame ultra-sonográfico e o parto no diagnóstico de RCF.

Analisando-se a relação DTC/CA, evidenciou-se média de 17,1 (DP = 1,2) no grupo com RCF, superior à média do grupo sem RCF, de 15,2 (DP = 1,0), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Em comprovação inédita, e contundente, ficou claramente demonstrada, neste estudo, a correlação entre valores elevados das médias de DTC/CA e baixos percentis de pesos dos recém-nascidos. Quanto mais elevadas são as médias de DTC/CA, mais baixos os percentis de peso. Ao contrário, as médias de DTC/CA diminuem de forma gradual, à medida que os percentis dos pesos dos recém-nascidos aumentam. As médias de DTC/CA mais elevadas correlacionam-se com neonatos com restrição (abaixo do percentil 10). Estes dados confirmam a hipótese

de que os neonatos afetados com RCF mantêm o cerebelo (DTC) com crescimento normal.

Apesar disso, alocando-se os DTC's dos neonatos com RCF na curva de percentis de DTC de Nery et al. (2000), observa-se que os fetos com DTC abaixo do percentil 50 (nove neonatos) correspondem àqueles cujas restrições foram mais acentuadas, embora não caíssem abaixo do percentil 10. Portanto, o DTC, embora acometido foi sempre consistente com a idade gestacional, mesmo nos casos de RCF graves. Estes resultados são consistentes com os de outros pesquisadores que encontraram redução discreta no DTC, quando os recém-nascidos se encontravam abaixo do percentil 3 (CAMPBELL et al.,1994; MEYER et al., 1994). Vinkesteyn, Mulder e Wladimirnoff (2000) também observaram que o DTC é afetado apenas suavemente, mesmo nos casos de restrição grave.

Deve-se relatar que, na análise do DCT no presente estudo, não foi possível enquadrar em percentis de curvas de DCT dois fetos com 41 semanas e três fetos com 42, por ausência de curvas de normalidade de DTC, nestas idades gestacionais, na literatura consultada (GOLDSTEIN et al., 1987; DUCHATEL et al., 1989; NERY et al., 2000), nas bases de dados MEDLINE, LILACS e literatura nacional. Constatou-se na pesquisa que, nas gestações a termo e pós-termo, a mensuração do cerebelo é dificultada pela insinuação do pólo cefálico, mas foi possível aferi-la com precisão, dedicando-se um pouco mais de tempo. Talvez esta dificuldade explique a falta de medidas do cerebelo nas referidas curvas neste período gestacional.

Tongsong, Wanapirak e Thongpadungroj (1999) avaliaram DTC/CA em 167 pacientes com suspeita clínica de RCF e construíram curva ROC. Definiram RCF como o peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, com base em

curva de sua própria população. Constataram prevalência de 51,5%. Seu ponto de corte indicado foi 15,4, obtendo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 73,26%, 80,25%, 79,75% e 73,86%, respectivamente.

No presente estudo, o ponto de corte DTC/CA obtido a partir de curva ROC, que destaca o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade foi de 16,15. Calculou-se com este ponto a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa de 77,4%, 82,6%, 38,7%, 96,3%, 82%, 4,5 e 3,7, respectivamente.

Comparando este estudo com o de Tongsong, Wanapirak e Thongpadungroj (1999), que, embora se tratando de amostra com alta prevalência de RCF, é o único com metodologia de curva ROC, verifica-se no presente ensaio que há sensibilidade e especificidade maiores, apesar de ponto de corte maior, quando era de se esperar menor sensibilidade. Em relação ao valor preditivo positivo, o presente estudo apresentou resultado inferior, o que se explica pela prevalência também inferior, já que esta análise é dependente da prevalência.

Os autores que indicaram ponto de corte da relação DTC/CA com valor semelhante ao desta pesquisa foram Campbell et al. (1994), apontando 15,9% como o de melhor eficácia. Seu trabalho difere deste ao pesquisar apenas gestantes de risco para restrição de crescimento fetal, o que implica maior prevalência de RCF na sua amostra, além de maior valor preditivo. Em 87 pacientes analisadas, 48 apresentaram neonatos com RCF (55,2% de prevalência) com sensibilidade de 71%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 79% e valor preditivo negativo de 68%. Estes resultados assemelham-se aos da presente investigação, embora mais baixos, exceto no que se refere ao valor preditivo positivo, mais do que o dobro do

deste estudo, reflexo de sua prevalência que foi mais de quatro vezes maior do que a prevalência aqui evidenciada.

Campbell et al. (1994) chamam atenção para os casos de RCF, onde a relação DTC/CA se manteve normal (29,2%). Deste percentual, 57% eram constituídos por RCF grave. Deduzem que, nestes casos, ocorreu também algum grau de diminuição do DTC. Meyer et al. (1994), Haller, Petrovi e Rukavina (1995), Tongsong, Wanapirak e Thongpadungroj (1999) e Vinkesteyjn, Mulder e Wladimirnoff (2000) encontraram resultados semelhantes.

A classificação dos neonatos que sofreram RCF em simétrica e assimétrica é utilizada pela sua importância diagnóstica e prognóstica. Na RCF simétrica (tipo I), os neonatos são proporcionalmente pequenos desde o início da gravidez. Decorre de insulto no início da gestação, fase em que predomina hiperplasia, afetando o número de células. Todos os órgãos são afetados igualmente. O peso e o comprimento estão diminuídos, resultando em índice ponderal normal, tal como ocorre no neonato sem restrição. Infecções intra-uterinas, cromossomopatias, anormalidades estruturais, síndromes genéticas, desnutrição grave e hipertensão crônica são algumas causas relatadas. Corresponde a um terço dos casos (CAMPBELL, 1998; WOLLMANN, 1998).

Na RCF assimétrica (tipo II), a agressão ocorre a partir do final do segundo trimestre ao final do terceiro trimestre, período em que predomina hipertrofia celular. A deficiência de oxigênio e de outros nutrientes em razão da insuficiência placentária leva o feto à seqüência de utilização de glicogênio hepático, diminuição do fígado, redução do abdome e perda de peso significativa. O esqueleto e o cérebro são menos afetados e o neonato terá uma circunferência cefálica relativamente normal. O comprimento sofre redução discreta, resultando em índice

ponderal reduzido. Do ponto de vista do neonato, possui causa extrínseca. É o tipo mais comum de restrição de crescimento, ocorrendo em cerca de dois terços dos casos, segundo a maioria dos autores (WOLLMANN, 1998; CAMPBELL, 1998; RESNIK, 2002; RAHIMIAN; VARNER, 2003).

Neste estudo, foram considerados neonatos com restrição simétrica os que se encontravam abaixo do percentil 10 da curva de Lubchenco et al. (1963) e tivessem índice ponderal maior ou igual a 2,2 e menor ou igual a 3,0. Os neonatos com índice ponderal de Rohrer menor que 2,2 foram classificados como assimétricos. O índice ponderal de Rohrer do neonato é método utilizado e referido por diversos autores para este fim (WALTHER; RAMAEKERS, 1982; YAGEL et al. 1987; OTT, 1988; BALCAZAR; HAAS, 1990; SOUTHGATE; PITTARD, 2001; RAHIMIAN; VARNER, 2003).

Um achado surpreendente deste estudo refere-se à proporção entre neonatos com restrição de crescimento simétrica e assimétrica, bastante discordante daquela classicamente descrita, de um terço e dois terços, respectivamente. Dos 31 casos com RCF, 26 (83,87%) foram do tipo I (simétrica) e cinco (16,13%) do tipo II (assimétrica).

Se a relação CC/CA ultra-sonográfica tivesse sido utilizada para classificar a RCF, 18 casos de RCF teriam sido considerados assimétricos (58,06%) e 13 simétricos (41,94%), o que seria mais compatível com os dados da literatura. A preferência pelo índice ponderal de Rohrer foi pela disponibilidade dos pesos e comprimentos dos neonatos. Utilizar a relação CC/CA neonatal não foi possível, pela falta de curva de normalidade da população do local de estudo. Acaso se optasse por curva de normalidade de população com características semelhantes à empregada aqui, não se teria disponível a medida da circunferência abdominal do

recém-nascido, pois não é rotina da neonatologia registrar este dado no prontuário. Se considerada a relação CC/CA da última ultra-sonografia, como feito há pouco e por diversos autores, faltaria a confirmação desta medida no neonato.

Atualmente, a proporcionalidade e desproporcionalidade fetais são questionadas. Em algumas populações, a restrição simétrica é encontrada mais freqüentemente do que a assimétrica (VIK et al., 1997). Tavares (1998), estudando recém-nascidos normais para construir curva de crescimento usando o índice ponderal, sugere menor prevalência de RCF assimétrica na população analisada no Rio de Janeiro, comparada com a de Denver, de Lubchenco et al. (1963). Ramos (1983), aferindo medidas antropométricas de recém-nascidos e avaliando o índice ponderal, obteve resultados semelhantes aos de Tavares (1998) na população de São Paulo. Estas pesquisas são mais semelhantes a esta do que as estrangeiras.

Além disso, neonatos prematuros com RCF, cujas mães tinham diagnóstico de pré-eclâmpsia, apresentaram mais restrição simétrica do que assimétrica (SALAFIA et al., 1995). Neste estudo, dentre os 31 neonatos com RCF, nove nasceram de mães com diagnóstico de pré-eclâmpsia. Destes, seis eram prematuros, com quatro simétricos e dois assimétricos. Com este pequeno número de neonatos, não é possível chegar à conclusão a que chegaram Salafia et al. (1995).

Kramer et al. (1989), em estudo com 784 recém-nascidos, demonstraram que o principal fator determinante da proporcionalidade e desproporcionalidade foi a gravidade do quadro. Concluíram que a proporcionalidade representa um avanço da desproporcionalidade, conforme a gravidade da restrição de crescimento. Acreditam não haver nenhuma evidência de que existam características próprias de cada subtipo (proporcional e desproporcional). Na verdade, em análise acerca da

influência sobre o resultado perinatal adverso, evidenciaram que a desproporcionalidade representa pouco ou nenhum risco adicional (Kramer et al., 1990).

Objetivando neste estudo avaliar a validade da relação DTC/CA no diagnóstico da RCF simétrica e assimétrica, considerando o ponto de corte $\geq 16,15$, obteve-se, para RCF simétrica e assimétrica, respectivamente: sensibilidade de 80,8% e 60%, especificidade de 81,7% e 75,9%, valor preditivo positivo 33,9% e 4,8%, valor preditivo negativo de 97,3% e 98,9%, acurácia de 81,6 e 75,6%, razão de verossimilhança positivo de 4,4% e 2,5%, razão de verossimilhança negativa de 4,2 e 1,9. As diferenças registradas entre os subtipos não refletem diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). Mister se faz registrar que o baixo valor preditivo positivo do teste é consequência da baixa prevalência, principalmente no grupo da RCF assimétrica (2,0%).

Até onde chega o conhecimento deste investigador, pesquisando nos bancos de dados MEDLINE e LILACS, este trabalho é o primeiro que compara a capacidade diagnóstica da relação DTC/CA para os subtipos simétricos e assimétricos de RCF, baseando-se em um ponto de corte construído por análise de curva ROC. A relação mostra-se eficiente em ambos os tipos e, acredita-se, com ampla possibilidade de aplicação clínica.

Tongsong, Wanapirak e Thongpadungroj (1999) utilizaram ponto de corte do DTC/CA a partir de análise de curva ROC para o diagnóstico de RCF, mas não testaram a acurácia do teste nos tipos simétricos e assimétricos, afirmando haver encontrado limitações para fazer o diagnóstico pós-natal dos tipos de RCF, mas não referem quais foram estas limitações.

Meyer et al. (1994) testaram a acurácia do DTC/CA no diagnóstico dos tipos simétricos e assimétricos sem utilizar curva ROC, encontrando sensibilidade de 98%, no assimétrico, e de 71%, no simétrico.

Lee et al. (1991), também sem utilizar curva ROC, encontraram resultados contraditórios como ao observarem ser o DTC/CA eficaz no diagnóstico de RCF do tipo assimétrico, mas não no tipo simétrico.

A eficácia do diagnóstico da RCF pela relação DTC/CA no ponto de corte 16,15 foi testada com relação ao intervalo entre a última ultra-sonografia e o parto. No intervalo de zero a sete dias, a sensibilidade foi de 81,5%, com especificidade de 82,1%. De oito a quatorze dias, sensibilidade de 50%% ($p = 0,2120$), especificidade de 84,3% ($p = 0,8344$). A acurácia de 82,1% e 80,4%, valor preditivo positivo de 42,3% e 20%, valor preditivo negativo de 96,5% e 95,6%, razão de verossimilhança positiva de 4,6 e 3,2, razão de verossimilhança negativa de 4,4 e 1,7 para os intervalos de zero a sete e oito a 14 dias, respectivamente. Estes dados permitem afirmar que não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os dois intervalos nas diversas propriedades do teste analisadas. Os baixos valores preditivos positivos, em ambos os intervalos, refletem a baixa prevalência da entidade.

Entretanto, pode-se apenas afirmar que o teste não tem sua eficácia modificada se o ultra-som for realizado até 14 dias do parto, sem extrapolar para maiores intervalos.

Estudo de Haller, Petrovic e Rukavina (1995), de 517 pacientes ambulatoriais, aponta para resultados diferentes. A relação DTC/CA (ponto de corte $> 15,5$) nos intervalos do ultra-som ao parto < 8 dias, 8 a 14 dias, 15 a 30 dias e > 30 dias, registra melhores resultados se o exame for realizado com menores intervalos.

No tocante à sensibilidade, observaram 80, 75, 57,1 e 36,8%, respectivamente, para os intervalos citados. Quanto à especificidade, os resultados foram 75, 50, 57,9, e 72,6%, respectivamente, para os diversos intervalos.

Tal resultado se justifica, segundo os autores, pelo início da RCF em idade gestacional diferenciada entre os fetos, o que implica velocidades de crescimento também diferenciadas. O crescimento fetal diário é de cinco gramas de 14 a 15 semanas de gestação, de dez gramas na vigésima semana e de 30 a 35 g de 32 a 34 semanas, tendo, após este período, uma desaceleração na velocidade de crescimento (RESNIK, 2002).

A relação CF/CA foi abordada pela primeira vez por Hadlock et al. (1983), propondo-a como uma medida independente da idade gestacional, útil na predição de restrição de crescimento fetal. Seu grupo de estudo era constituído de 361 gestantes sem complicações entre 15 e 42 semanas de gestação. Determinaram que o valor normal para CF/CA, no período de 21 a 42 semanas, era de 22 ± 2 . Obtiveram sensibilidade de 60% e especificidade de 90% no ponto de corte de 23,5, para uma prevalência de 5%, onde foram diagnosticados cinco casos de RCF. Neste mesmo ponto de corte, Benson et al. (1985) conseguiram sensibilidade de 56% e especificidade de 74%. Analisaram também o ponto de corte $CF/CA > 24$, resultando sensibilidade de 42% e especificidade de 82%.

No presente estudo, a média de CF/CA foi de 23,2 no grupo com RCF, superior ao grupo sem RCF de 21,6, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Testando o ponto de corte 23,5, observou-se sensibilidade de 48,4% (intermediária entre as dos dois grupos de autores citados) e especificidade de 94,5%, superior às dos dois estudos imediatamente antes referenciados.

Ainda foi analisado o ponto de corte de $CF/CA > 24$, obtendo-se sensibilidade de 25,8%, bem inferior à de Benson et al. (1985) e especificidade de 96,3%, bem superior à deste autor.

Como ocorre com os testes diagnósticos em geral, observou-se que, à medida que os pontos de cortes foram elevados, diminuíram as sensibilidades e elevaram-se as especificidades, fatos constatados nesta pesquisa, assim como nos estudos citados.

Neste estudo, o ponto de corte determinado pela curva ROC para a relação CF/CA foi de 22,65, elevando-se a sensibilidade para 67,7% e diminuindo-se a especificidade para 81,7%, comparando-se com os outros pontos de corte deste próprio estudo. A acurácia global estimada pela área localizada sob a curva ROC foi de 79,2%, valor inferior à área sob a curva ROC da relação DTC/CA , de 89,7%. Não existe referencial na literatura, até a elaboração deste estudo, utilizando a curva ROC com a relação CF/CA , para ser comparado com os resultados apresentados deste ensaio.

A combinação dos testes $DTC/CA \geq 16,15$ e $F/CA > 24$ mostra queda significativa da sensibilidade para 19,3%, elevação da especificidade para 98,2%. O valor preditivo positivo passou para 60% e o negativo para 89,6%. A acurácia desta associação de testes foi de 88,4%, razão de verossimilhança positiva de 10,6 e a negativa de 1,2.

Esta combinação reduz a capacidade de detecção de RCF, deixando muitos casos sem diagnóstico (taxa de falsos negativos de 80,6%). Em contrapartida, em apenas 1,8% dos casos diagnosticados, a RCF não estará de fato presente, correspondendo a uma especificidade de quase 100%. Nesta condição,

apresenta-se como um teste ruim para rastreamento da entidade e excelente na sua confirmação diagnóstica, quando for feito o rastreamento por algum outro meio.

O presente trabalho pretende trazer uma contribuição para o diagnóstico da RCF, somando-se às outras formas de diagnóstico. No meio brasileiro, reveste-se de grande importância, por tratar-se de método independente da idade gestacional, conforme os achados desta pesquisa e consoante à literatura.

Um percentual elevado de pacientes grávidas desconhece a data da menstruação, tem ciclos irregulares ou não fez ultra-sonografia precoce, dificultando a determinação da idade gestacional. Sendo o crescimento fetal atrelado à idade gestacional, nestes casos, o diagnóstico fica por demais dificultado.

Desta forma, acredita-se que a relação DTC/CA no ponto de corte determinado ($\geq 16,15$) será de grande utilidade na prática clínica diária. Sugere-se incluir o DTC na avaliação ultra-sonográfica fetal, seja a população de risco ou não para RCF. No entanto, não se recomenda que o método da relação DTC/CA deva ser empregado de forma isolada, mas em conjunto com outros meios diagnósticos.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal revelou-se como método diagnóstico ultra-sonográfico eficaz em casos de restrição de crescimento fetal.
- Elaborando-se curva ROC (*receiver operator characteristic*) da relação DTC/CA, obteve-se o ponto de corte $\geq 16,15$ como o que indica o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade.
- A relação DTC/CA, no ponto de corte $\geq 16,15$, não tem sua acurácia diagnóstica modificada, comparando-se os tipos de restrição de crescimento fetal simétrica e assimétrica ($p > 0,05$).
- O tempo decorrido entre o último exame ultra-sonográfico e o parto não influenciou no diagnóstico da restrição de crescimento fetal, comparando-se os intervalos de zero a sete dias com o de oito a quatorze dias ($p > 0,05$).
- A relação DTC/CA, no ponto de corte $\geq 16,15$, mostrou-se mais eficaz do que a relação CF/CA nos pontos de corte $\geq 23,5$ e > 24 , assim como no ponto de corte $\geq 22,65$ obtido pela curva ROC. A área sob a curva ROC da relação DTC/CA foi maior do que a área sob a curva ROC da relação CF/CA, comprovando maior acurácia diagnóstica da RCF pelo método DTC/CA.

REFERÊNCIAS

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

ALKALAY, A. L.; POMERANCE, J. J.; RIMOIN, D. L. Fetal varicella syndrome. **J Pediatr**, v. 111, n. 3, p. 320-326, 1987.

ALMEIDA, P. J. et al. Medida ultra-sonográfica do diâmetro transverso do cerebelo fetal em gestações normais. **J Bras Ginecol**, v. 108, n.11/12, p. 383-393, 1998.

BALCAZAR, H.; HAAS, J. Classification schemes of small-for gestational age and type of intrauterine growth retardation and its implications to early neonatal mortality. **Early Hum Dev**, v. 24, n. 3, p. 219-230, 1990.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **J Pediatr**, v. 71, n. 2, p. 159-163, 1967.

BEHRMAN, R. E. et al. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. **Am J Obstet Gynecol**, v. 108, n. 6, p. 956-969, 1970.

BENSON, C. B. et al. FL/CA ratio poor predictor of intrauterine retardation. **Invest Radiol**, v. 20, p. 727-730, 1985.

BERNSTEIN, I. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. **Am J Obstet Gynecol**, v. 182, p. 198-206, 2000.

BERNSTEIN, I; GABBE, S. G.; REED, K. L. Intrauterine growth restriction. In: GABBE, S. G.; NIEBYL, J. R.; SIMPSON, J. L. **Obstetrics: normal and problem pregnancies**. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2002, p. 869-891.

BITTENCOURT, A. L.; MOTA, E.; RIBEIRO, F. R. Incidence of congenital Chagas disease in Bahia, Brazil. **J Trop Pediatr**, v. 31, n. 5, p. 242-248, 1985.

BROWN, H. L. et al. Ultrasound recognition of the small for gestational age fetus. **Obstet Gynecol**, v. 69, n. 4, p. 631-635, 1987.

CAMPBELL, B. A. Utilizing sonography to follow fetal growth. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 25, n. 3, p. 597-607, 1998.

CAMPBELL, S; DEWHURST, C. J. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. **Lancet**, v. 2, n. 7732, p. 1002-1006, 1971.

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

CAMPBELL, S; WILKIN, D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 82, n. 9, p. 689-697, 1975.

CAMPBELL, W. A. et al. Transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio throughout pregnancy: a gestational age-independent method to assess fetal growth. **Obstet Gynecol**, v. 77, n. 6, p. 893-896, 1991.

CAMPBELL, W. A. et al. Use of the transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. **J Clin Ultrasound**, v. 22, n. 8, p. 497-502, 1994.

CARRERA, J. M. Crecimiento intrauterino retardado: concepto y frecuencia. In: CARRERA, J. M. et al. **Crecimiento fetal normal y patológico**. 1 ed. Barcelona: Masson, 1997, p. 219-224.

CHANG, T. C. et al. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. **Obstet Gynecol**, v. 82, n. 2, p. 230-236, 1993.

CHESCHEIR, N. C.; LAM, G. Fetal growth restriction. **emedicine instant access to the minds of medicine**, v. 2, n. 7, 2001. Disponível em: <http://www.emedicine.com/med/topic3247.htm>. Acesso em 28 fev. 2002.

CLIVER, S. P. et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. **Obstet Gynecol**, v. 85, n. 4, 625-630, 1995.

CNATTINGIUS, S.; AXELSSON, O.; LINDMARK, G. Symphysis-fundus measurements and intrauterine growth retardation. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 63, p. 335-340, 1984.

CREASY, R. K.; RESNIK, R. Intrauterine growth restriction. In:_____. **Maternal-fetal Medicine**. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1999, p. 569-584.

CUNNINGHAM, F. G. et al. Fetal growth disorders. In : CUNNINGHAM, F. G. et al. **Williams Obstetrics**. 21st ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2001, p. 743-64.

DILMEN, G. et al. Transverse cerebellar diameter and transverse cerebellar diameter/abdominal circumference index for assessing fetal growth. **Fetal Diagn Ther**, v. 11, n. 1, p. 50-56, 1996.

DIVON, M. Y. et al. Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 155, n. 6, p. 1197-1201, 1986.

DUCHATEL, F. et al. Mesures échographiques anténatales du cervelet foetal. Intérêt dans L'évaluation du développement foetal. **J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)**, v. 18, n. 7, p. 879-883, 1989.

EIK-NES, S. H. et al. Prediction of fetal growth deviation by ultrasonic biometry. I. Methodology. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 61, n. 1, p. 53-58, 1982.

FALKNER, F. Ultrasonography and fetal growth: Key perinatal factors. **J Perinatol**, v. 15, n. 2, p. 114-118, 1995.

GARDOSI, J. The application of individualised fetal growth curves. **J Perinat Med**, v. 26, n. 4, p. 333-338, 1998.

GARDOSI, J. et al. Analysis of birth weight and gestational age in antepartum stillbirths. **Br J Obstet Gynecol**, v. 105, n. 5, p. 524-530, 1998.

GOLDENBERG, R. L. et al. The influence of previous low birth weight on birth weight, gestational age, and anthropometric measurements in the current pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 79, n. 2, p. 276-280, 1992.

GOLDSTEIN, I. et al. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. **Am J Obstet Gynecol**, v. 156, n. 5, p. 1065-1069, 1987.

HADLOCK, F. P. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal. In: CALLEN, P.W. **Ultra-sonografia em ginecologia e obstetrícia**. Rio de Janeiro: G. Koogan, 1996, p. 124-138.

HADLOCK, F. P. et al. A date independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length / abdominal circumference ratio. **AJR**, v. 141, p. 979-984, 1983.

HADLOCK, F. P. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 151, n. 3, p. 333-337, 1985.

HALL, J. G; Pauli, R. M; Wilson, K. M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. **Am J Med**, v. 68, n. 1, p. 122-140, 1980.

HALLER, H.; PETROVIC, O.; RUKAVINA, B. Fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio in assessing fetal size. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 50, n. 2, p. 159-63, 1995.

HANSON, J. W; BUEHLER, B. A. Fetal hydantoin syndrome: **J Pediatr**, v. 101, n. 5, p. 816-818, 1982.

HILL, L. M. et al. Ratios between the abdominal circumference, head circumference, or femur length and the transverse cerebellar diameter of the growth-retarded and macrosomic fetus. **Am J Perinatol**, v. 11, n. 2, p. 144-148, 1994.

HILL, R. M. et al. The effect of intrauterine malnutrition on the term infant. A 14-year progressive study. **Acta Pediatr Scand**, v. 73, p. 482-487, 1984.

JACOBSON, S. L. et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. **Am J Obstet Gynecol**, v. 162, n. 1, p. 110-114, 1990.

JEANTY, P.; COUSAERT, E.; CANTRAINED, F. Normal growth of the abdominal perimeter. **Am J Perinatol**, v. 1, n. 2, p. 129-135, 1984.

JEANTY, P. et al. A longitudinal study of fetal growth. **J Ultrasound Med**, v. 3, n. 7, p. 321-328, 1984.

JONES, T. B.; WOLFE, H. M.; ZADOR, I. E. Biparietal diameter and femur length discrepancies: are maternal characteristics important? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 1, p. 405-449, 1991.

KATZ, A. I. et al. Pregnancy in women with kidney disease. **Kidney Int**, v. 18, p. 192-203, 1980.

KHOURY, M. J. et al. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. **Pediatrics**, v. 82, n. 1, p. 83-90, 1988.

KOFINAS, A. D. et al. Comparison of fetal cerebellar measurements by two different techniques. **J Ultrasound Med**, v. 11, n. 6, p. 257-259, 1992.

KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bull World Health Organ**, v. 65, n. 5, p. 663-737, 1987.

KRAMER, M. S. et al. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth retarded neonates: a critical reappraisal. **Pediatrics**, v. 84, p. 717-23, 1989.

_____. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. **Pediatrics**, v. 86, p. 707-713, 1990.

KRÜGER, H.; ARIAS-STELLA, J. The placenta and newborn infant at high altitudes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 106, n. 4, p. 586-591, 1970.

LEE, W. et al. Transverse cerebellar diameter : a useful predictor of gestational age for fetuses with asymmetric growth retardation. **Am J Obstet Gynecol**, v. 165, p. 1044-1050, 1991.

LITTLE, B. B.; SNELL, L. M. Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero: asymmetrical growth retardation. **Obstet Gynecol**, v. 77, n. 3, p. 361-364, 1991.

LUBCHENCO, L. O.; HANSMAN, C.; BOYD, E. Intra-uterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. **Pediatrics**, v. 37, n. 3, p. 403-8, 1966.

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

MACGREGOR, J.D.; AVERY, J.D. Malaria transmission and fetal growth. **British Medical Journal**, v. 3, p. 433-436, 1974.

MACHADO, A. B. M. Cerebelo: anatomia macroscópica e divisões. In: _____. **Neuroanatomia funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002, p. 49-53.

MAHONY, B. S. Avaliação ultra-sonográfica do sistema músculo-esquelético fetal. In: CALLEN, P. W. **Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia**. 3. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 1996, p. 245-280.

MANNING, F. A. Retardo do crescimento intra-uterino. In: _____. **Medicina fetal: perfil biofísico, princípios e aplicabilidade clínica**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000, p. 305-390.

MARGOTTO, P. R. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4413 recém-nascidos únicos de gestações normais. **J Pediatr**, v. 71, n. 1, p. 11-21, 1995.

_____. Curvas de crescimento intra-uterino: uso de curvas locais. **J Pediatr**, v. 77, n. 3, p. 153-155, 2001.

MATHEUS, M.; SALA, M. A. Curvas de crescimento da estatura fetal durante a segunda metade da gestação: influência do sexo do neonato. **Arq bras med**, v. 59, n. 2, p. 103-6, 1985.

_____. Curvas do índice ponderal no decorrer da gestação. **J bras Gynec**, v. 100, n. 3-4, p. 59-61, 1990.

MCLEARY, R. D.; KUHNS, L. R.; BARR JR, M. Ultrasonography of the fetal cerebellum. **Radiology**, v. 151, p. 439-442, 1984.

MEDRONHO, R. A.; PEREZ, M. A. Testes diagnósticos. In: MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002, p. 259-70.

MEYER, W. J. et al. Ultrasonographic detection of abnormal fetal growth with the gestational age-independent, transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio. **Am J Obstet Gynecol**, v. 171, n. 4, p. 1057-1063, 1994.

MILLS, J. L. et al. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? **JAMA**, v. 252, n. 14, p. 1875-1879, 1984.

MILUNSKY, A. ; GRAEF, J. W.; GAYNOR, M. F. Methotrexate-induced congenital malformations. **J Pediatr**, v. 72, n. 6, p. 790-795, 1968.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. H. Sistema nervoso. In: _____. **Embriologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2000, p. 429-467.

NAEYE, R. L. et al. Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections and episodes of stress. **J Pediatr**, v. 83, n. 6, p. 1055-1061, 1973.

NERY, L.; MORON, A. F.; KULAY, J. L. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal com uso do diâmetro transverso do cerebelo. **R Bras Gynecol Obstet**, v. 22, n. 5, p. 281-286, 2000.

NICOLAIDES, K. H. et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 162, n. 2, p. 387-391, 1990.

O'REILLY-GREEN, C. P.; DIVON, M. Y. Receiver operating characteristic curves of ultrasonographic estimates of fetal growth restriction in prolonged pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, v. 181, n. 5, p. 1133-1138, 1999.

OTT, W. J. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. **Am J Perinatol**, v. 19, n. 3, p. 133-137, 2002.

_____. The diagnosis of altered fetal growth. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 15, n. 2, p. 237-263, 1988.

PECKHAM, C. S. . Clinical and laboratory studies in children exposed in utero to maternal rubella. **Arch Dis Child**, v. 47, n. 254, p. 571-577, 1972.

PHELAN, J. P. et al. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. **J Reprod Med**, v. 32, n. 8, p. 601-604, 1987.

RAHIMIAN, J.; VARNER, M. W. Disproportionate fetal growth. In: DECHERNEY, A. H.; NATHAN, L. **Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment**. 9th ed. New York: The McGraw-Hill, 2003, p. 301-314.

RAMOS, U. L. A. **Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido**. 1983, 180f. Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

REECE, E. A. et al. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: a new parameter for prenatal diagnosis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 157, p. 632-638, 1987.

RESNIK, R. Intrauterine growth restriction. **Obstet Gynecol**, v. 99, n. 3, p. 490-496, 2002.

ROMERO, R. The central nervous system. In:_____. **Prenatal diagnosis of congenital anomalies**. California: Appleton & Lange, 1988, p. 1-80.

SALAFIA, C. M. et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks gestation: associated placental pathologic features. **Am J Obstet Gynecol**, v. 173, n. 4, p. 1049-1057, 1995.

SANDERSON, D. A.; WILCOX, M. A.; JOHNSON, I. R. The individualised birth weight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 101, p. 310-314, 1994.

SCHULMAN, H. The clinical implications of Doppler ultrasound analyses of the uterine and umbilical arteries. **Am J Obstet Gynecol**, v. 156, p. 889-893, 1987.

SECKER-WALKER, R. H. et al. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. **Obstet Gynecol**, v. 89, n. 5, p. 648-653, 1997.

SEEDS, J. W.; PENG, T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? **Am J Obstet Gynecol**, v. 178, n. 4, p. 658-669, 1998.

SHAMIM, A. et al. Intrauterine growth restriction: a perspective for Pakistan. **J Pak Med Assoc**, v. 49, n. 2, p. 50-52, 1999.

SHEPARD, M. J. et al. An evaluation of two equations of predicting fetal weight by ultrasound. **Am J Obstet Gynecol**, v. 142, n. 1, p. 47-54, 1982.

SNIJDERS, R. J.; DE COURCY-WHEELER, R. H.; NICOLAIDES, K. H. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. **Prenat Diagn**, v. 14, n. 12, p. 1101-1115, 1994.

SOCOL, M. L. et al. Diminished biparietal and abdominal circumference growth in twins. **Obstet Gynecol**, v. 64, n. 2, p. 235-238, 1984.

SOUTHGATE, W. M.; PITTARD, W. B. Classification and physical examination of the newborn infant. In: KLAUS, M. H.; FANAROFF, A. A. **Care of the high-risk neonate**. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001, p. 100-129.

STEIN, Z. A.; SUSSER, M. Intrauterine growth retardation: epidemiological features and public health significance. **Semin Perinatol**, v. 8, n. 1, p. 5-14, 1984.

STEIN, Z; SUSSER, M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. **Pediatr Res**, v. 9, n. 2, p. 76-83, 1975.

SURIAN, M. et al. Glomerular disease and pregnancy: a study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular disease. **Nefron**, v. 36, p. 101-105, 1984.

TAVARES, R. F. S. Estudo do crescimento intra-uterino de recém-nascidos normais. **J Pediatr**, v. 74, n. 3, p. 205-212, 1998.

TEBERG, A. J.; WALTHER, F. J.; PENA, I. C. Mortality, morbidity and outcome of the small-for-gestational-age infant. **Semin Perinatol**, v. 12, n. 1, p. 84-94, 1988.

THOMSON, A. M.; BILLEWICZ, W. Z.; HYTTEN, F. E. The assesement of fetal growth. **J Obstet Gynaecol Br Commonw**, v. 75, n. 9, p. 903-916, 1968.

TONGSONG, T.; WANAPIRAK, C.; THONGPADUNGROJ, T. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) by fetal transverse cerebellar diameter (TCD)/abdominal circumference (AC) ratio. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 66, n. 1, p. 1-5, 1999.

ULLELAND, C. N. The offspring of alcoholic mothers. **Ann NY Acad Sci**, v. 197, p. 167-169, 1972.

USHER, R.; MCLEAN, F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants born between 25 and 44 weeks of gestation. **J Pediatr**, v. 74, n. 6, p. 901-910, 1969.

VARMA, T. R. Fetal growth and placental function in patients with placenta praevia. **J Obstet Gynaecol Br Commonw**, v. 80, n. 4, p. 311-315, 1973.

VIK, T. et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. **Acta Obstet Gynecol Scand Suppl**, v. 165, p. 76-81, 1997.

VINKESTEIJN, A. S.; MULDER, P. G.; WLADIMIROFF, J. W. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 15, n. 1, p. 47-51, 2000.

WALTHER, F. J.; RAMAEKERS, L. H. The ponderal index as a measure of the nutritional status at birth and its relation to some aspects of neonatal morbidity. **J Perinat Med**, v. 10, n. 1, p. 42-47, 1982.

WARKANI, J.; MONROE, B.; YSTHERLAND, B. S. Intrauterine growth retardation. **Am J Dis Child**, v. 102, p. 249-279, 1961.

WILCOX, M. A. et al. The individualised birth weight ratio: a more logical outcome measure of pregnancy than birth weight alone. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 100, p. 342-347, 1993.

WINICK, M.; NOBLE, A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. **J Nutr**, v. 89, p. 300-306, 1966.

WOLLMANN, H. A. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. **Horm Res**, v. 49, Suppl 2, p. 1-6, 1998.

World Health Organization (WHO). Aspects of low birth weight. **Report of the Expert Committee of maternal child health. WHO Technical Report**, v. 217, p. 3-16, 1961.

_____. Prevention of perinatal morbidity and mortality. **Public Health Papers**, v. 42, 1969.

XIONG, X. et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 180, n. 1, p. 207-213, 1999.

YAGEL, S. et al. In utero ponderal index as a prognostic factor in the evaluation of intrauterine growth retardation. **Am J Obstet Gynecol**, v. 157, n. 2, p. 415-419, 1987.

YERUSHALMY, J. Relation of birth weight, and the rate of intrauterine growth to perinatal mortality. **Clin Obstet Gynecol**, v. 13, n. 1, p. 107-129, 1970.

ZACKAI, E. H. et al. The fetal trimethadione syndrome. **J Pediatr**, v. 87, n. 2, p. 280-284, 1975.

REFERÊNCIAS NORMATIVAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6024: Numeração progressiva das seções de um documento**. Rio de Janeiro, ago. 1989. 2 p.

_____. **NBR 6027: Sumário**. Rio de Janeiro, ago. 1989. 2 p.

_____. **NBR 6032: Abreviação de títulos de periódicos e publicações seriadas**. Rio de Janeiro, ago. 1989. 14 p.

_____. **NBR 10.719: Apresentação de relatórios técnico-científicos**. Rio de Janeiro, ago. 1989. 9 p.

_____. **NBR 6028: Resumos**. Rio de Janeiro, maio. 1990. 3 p.

_____. **NBR 12.899: Catalogação na publicação de monografias**. Rio de Janeiro, ago. 1993. 9 p.

_____. **NBR 6023: Informação e documentação – Referências – Elaboração**. Rio de Janeiro, ago. 2002. 22 p.

_____. **NBR 10.520: Informação e documentação – Apresentação de citações em documentos**. Rio de Janeiro, ago. 2002. 4 p.

_____. **NBR 14.724: Informação e documentação – Trabalhos acadêmicos – Apresentação**. Rio de Janeiro, ago. 2002. 6 p.

DUARTE, E. N.; NEVES, D. A. B.; SANTOS, B. L. O. **MANUAL Técnico para realização de Trabalhos Monográficos: dissertações e teses**. 4ª ed. João Pessoa, PB: Editora Universitária/UFPB, 2001. 94 p.

SPECTOR, N. **Manual para redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2001. 150 p. ISBN 85-277-0702-2.

APÊNDICE B - Termo de consentimento informado para participação em pesquisa**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA**

Estou realizando uma pesquisa com a finalidade de obter o título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia. O objetivo é demonstrar se o feto está com seu crescimento adequado. Esta pesquisa poderá ser útil em casos de crescimento fetal insuficiente, diminuindo as complicações antes e após o nascimento.

Você participará permitindo a realização de exames de ultra-sonografia obstétrica, aproximadamente, uma vez a cada mês. No mês que antecede o parto, os exames serão semanais.

Após o parto, seu recém-nascido será avaliado quanto ao peso e comprimento.

É necessário esclarecer que: 1. A sua participação na pesquisa deverá ser de livre e espontânea vontade. 2. Ao participar da pesquisa, não ficará exposta a nenhum risco. 3. A sua identificação será mantida em segredo. 4. Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de sua assistência. 5. Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa. 6. Somente após devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.

Em caso de dúvida, poderá comunicar-se com o pesquisador José de Arimatea Barreto, que reside na rua Álvaro Fernandes, nº 44, bairro Damas, Fortaleza, CE, CEP: 60.420-570. Fone: (0xx85) 292-3119.

O Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone 288-8346.

Fortaleza, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do responsável legal (se menor de idade)

José de Arimatea Barreto (pesquisador)

ANEXO

ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE)



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 294/2001

Fortaleza, 14 de dezembro de 2001

Protocolo n° 204/01

Pesquisador responsável: José de Arimatea Barreto

Dept°./Serviço: Maternidade Escola Assis Chateaubriand - MEAC

Título do Projeto: “Detecção ultra-sonográfica do crescimento intra-uterino restrito através da relação diâmetro transverso do cerebelo/circunferência abdominal”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 13 de dezembro de 2001.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro.

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC