

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
MATERNIDADE ESCOLA  
RESIDÊNCIA MÉDICA DE ULTRASSONOGRAFIA EM OBSTETRÍCIA E  
GINECOLOGIA

MARIANA OLIVAL DA CUNHA MARZANO

**A PREDIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO  
A PARTIR DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO  
PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Rio de Janeiro - RJ

2015

MARIANA OLIVAL DA CUNHA MARZANO

**A PREDIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO  
A PARTIR DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO  
PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO.**

Trabalho de conclusão do quarto ano de Residência Médica apresentado a Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio, como requisito de conclusão do programa de residência médica de ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia.

Orientadora: Dra. Karina Bilda de Castro Rezende

Rio de Janeiro - RJ

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
MATERNIDADE ESCOLA  
RESIDÊNCIA MÉDICA DE ULTRASSONOGRAFIA EM OBSTETRÍCIA E  
GINECOLOGIA

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**A PREDIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR  
DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA  
GESTAÇÃO.**

Projeto de Pesquisa apresentado à banca examinadora da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do grau de residente de ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia.

**BANCA:**

---

Presidente: Joffre Amim Junior

---

Professor (a) Convidado: Maria de Lourdes Almeida Lima

---

Professor (a) Convidado: Cristos Pritsivelis

Rio de Janeiro, 18 de Novembro de 2015

## RESUMO

### A PREDIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO A PARTIR DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO.

Mariana Olival da Cunha Marzano

marianaolival@gmail.com

**INTRODUÇÃO:** O crescimento intrauterino restrito (CIR) constitui intercorrência obstétrica com risco elevado de morbimortalidade perinatal e de danos permanentes a longo prazo. Neste trabalho, define-se, por CIR, fetos com peso abaixo do percentil 10 para idade gestacional (IG). **OBJETIVOS:** Associar o valor do PI médio das uterinas (PI<sub>Ut</sub>), entre 11-14 semanas de gestação, com a predição de recém-nascidos com peso ao nascer abaixo do percentil 10 e 5 para a idade gestacional e que necessitam de interrupção da gestação antes de 37 semanas. **METODOLOGIA:** estudo retrospectivo, transversal e observacional, incluindo 693 gestações únicas com avaliação do PI das artérias uterinas no primeiro trimestre no período de outubro de 2010 a dezembro de 2013 na Maternidade Escola - UFRJ (ME-UFRJ). Os desfechos foram verificados nos prontuários médicos: RN com peso ao nascer abaixo do percentil 10 (CIR10) e do percentil 5 (CIR5); CIR 10 com interrupção da gestação antes de 37 semanas (CIR10<37) e CIR 5 com interrupção da gestação antes de 37 semanas (CIR5<37). Verificou-se a distribuição do PI<sub>Ut</sub> nos grupos estudados e foi construída curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o desempenho do teste e definir o valor do PI<sub>Ut</sub> que correspondeu a taxa de falso positivo de 10%. **RESULTADOS:** 606 casos foram considerados normais, com PI<sub>Ut</sub> de 1,72; 87 casos apresentaram CIR10, sendo destes, 38 CIR5; 9 CIR10<37 e 5 CIR5<37, que apresentaram respectivamente PI<sub>Ut</sub> de 2,02; 2,12; 2,05 e 2,00. O valor de PI<sub>Ut</sub> encontrado foi de 2,4, sendo adotado como ponto de corte para considerar o PI alterado. As áreas sob a curva ROC (AUC) foram 0,66; 0,72; 0,65 e 0,64 respectivamente para o rastreamento de CIR10; CIR10<37; CIR5 e CIR5<37. **DISCUSSÃO:** As pacientes da amostra iniciaram pré-natal precoce em instituição com rígido protocolo clínico assistencial, o que afasta possíveis vieses de seleção e, no entanto, a prevalência observada de CIR foi maior do que as encontradas por outros autores. A média foi mais alta nos grupos que evoluíram com o desfecho de interesse. Os casos de CIR<37 apresentaram IC95% largo devido ao pequeno número de casos neste subgrupo. O desempenho deste teste na predição do CIR foi positivo com AUC > 0,5 em todas as associações feitas, porém, não foi totalmente satisfatório porque há interseção de valores do PI<sub>Ut</sub> em gestantes normais e patológicas, que reflete na baixa sensibilidade do seu uso isolado. No entanto, o teste é bom para classificar corretamente 80% a 90% da amostra a partir do PI<sub>Ut</sub> de 2,4, com alta especificidade já que 90% das gestações normais têm valor abaixo de 2,4. O benefício que deve ser alcançado com a identificação precoce de gestações de risco para o desenvolvimento de fetos com CIR é o estabelecimento de protocolos clínicos que garantam às gestações de risco, a realização de adequada propedêutica fetal no 3º trimestre, a fim de o manejo clínico seja adequado e os resultados perinatais otimizados. **CONCLUSÃO:** O PI<sub>Ut</sub> no 1º trimestre da gestação associou-se de maneira regular na predição do CIR.

Palavras-chaves: crescimento intrauterino restrito, artéria uterina, doppler de artérias uterinas, rastreamento de primeiro trimestre.

## ABSTRACT

### THE PREDICTION OF INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTED FROM THE DOPPLER OF UTERINE ARTERIES IN THE FIRST TRIMESTER.

Mariana Olival da Cunha Marzano

marianaolival@gmail.com

**BACKGROUND:** Intrauterine growth restriction (IUGR) is obstetric complications at high risk of perinatal morbidity and mortality and long-term permanent damage. In this study, IUGR is defined by fetal weight below the 10th percentile for gestational age (GA). **OBJECTIVES:** To associate the value of the average PI of uterine (PIaUt) between 11-14 weeks of gestation, with the prediction of newborns with birth weight below the 10th percentile and 5 for gestational age and require interruption of pregnancy before 37 weeks. **METHODS:** A retrospective, cross-sectional, observational study including 693 singleton pregnancies with evaluation of the PI of the uterine arteries in the first trimester from October 2010 to December 2013 in Maternidade Escola - UFRJ (ME-UFRJ). Outcomes were recorded in the medical records: infants with birth weight below the 10th percentile (IUGR10) and the 5th percentile (IUGR5); IUGR 10 with delivery before 37 weeks (IUGR<37) and IUGR 5 with delivery before 37 weeks (IUGR5<37). There was the distribution of PIaUt in groups and was built ROC (receiver operator characteristic) curve to determine the test performance and set the value of PIaUt corresponding to false positive rate of 10%. **RESULTS:** 606 cases were considered normal with PIaUt 1.72; 87 cases had CIR10; and of these, 38 CIR5; 9 CIR10 <37 and 5 CIR5 <37, they had respectively PIaUt 2.02; 2.12; 2.05 and 2.00. The value of PIaUt found was 2.4 and was used as the cut off point for considering a high IP. The areas under the ROC curve (AUC) was 0.66; 0.72; 0.65 and 0.64 respectively for screening IUGR10; IUGR10<37; IUGR5 and IUGR5<37. **DISCUSSION:** The patients in the sample started early prenatal care in an institution with robust clinical protocol, which removes possible selection biases, and yet, the observed prevalence of IUGR was higher than those found by other authors. The average was higher in the group that developed the outcome of interest. Cases of IUGR<37 showed 95% off due to the small number of cases in this subgroup. The performance of this test in predicting the IUGR was positive with AUC > 0.5 in all associations made, however, was not entirely satisfactory because there intersection PIaUt values in normal and pathological pregnancy, which reflects the low sensitivity of your individual use. However, the test is good for correctly classifying 80% to 90% of the sample from the PIaUt 2.4, with high specificity as 90% of normal pregnancies have value below 2.4. The benefit to be achieved with the early identification of risk pregnancies for the development of fetuses with IUGR is to establish clinical protocols to ensure the risk pregnancies, conducting proper fetal workup in the third trimester, to the clinical management appropriate and optimized perinatal outcomes. **CONCLUSION:** PIaUt in the first trimester of pregnancy was associated on a regular basis to predicting the IUGR.

Keywords: intrauterine growth restriction, uterine artery, Doppler of uterine arteries, first trimester screening.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AUC	Área sob a curva
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CIR	Crescimento intrauterino restrito
CIR 5	Crescimento intrauterino restrito com peso menor que o percentil 5
CIR5<37	CIR 5 com nascimento antes de 37 semanas
CIR 10	Crescimento intrauterino restrito com peso menor que o percentil 10
CIR10<37	CIR 10 com nascimento antes de 37 semanas
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IG	Idade gestacional
LR+	Razão de verossimilhança positiva
ME-UFRJ	Maternidade Escola da UFRJ
N	Número de casos
PAM	Pressão arterial média
PE	Pré-eclâmpsia
PI	Índice de pulsatilidade
PIG	Pequeno para idade gestacional
RN	Recém-nascido
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
S	Semanas de gestação
SEM	Semanas de gestação

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>13</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Tipo de estudo</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2 População estudada</b> .....	<b>15</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão</b> .....	<b>15</b>
<b>4.4 Critérios de exclusão</b> .....	<b>15</b>
<b>4.5 Descrição do exame de rastreio</b> .....	<b>15</b>
<b>4.6 Análise estatística</b> .....	<b>16</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	<b>19</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>35</b>
<b>10. ANEXO 1</b> .....	<b>41</b>
<b>11. ANEXO 2</b> .....	<b>42</b>

M3699 Marzano, Mariana Olival da Cunha.  
A predição do crescimento intrauterino restrito a partir do  
Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre da gestação /  
Mariana Olival da Cunha Marzano. - Rio de Janeiro:  
UFRJ/Maternidade Escola, 2015.  
43f. : il. ; 31 cm.  
Orientador: Karina Bilda de Castro Rezende  
Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal  
do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de  
Residência médica em USG de obstetrícia e ginecologia, 2015.  
Referências Bibliográficas: f. 34-38.  
1. Retardo do crescimento fetal. 2. Artéria uterina. 3.  
Ultrassonografia doppler. 4. Rastreamento. 5. Ultrassonografia  
em ginecologia e obstetrícia – TCC. I. Rezende, Karina Bilda  
de Castro. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
Maternidade Escola, Residência Médica. III. Título.

## 1. INTRODUÇÃO

O crescimento intrauterino restrito (CIR) constitui intercorrência obstétrica com risco elevado de morbidade e mortalidade perinatais (Copel et al, 2014) e de danos permanentes a longo prazo. Esses efeitos podem ser reduzidos quando a condição é identificada durante o pré-natal, pois permite assistência e monitorização adequada da gestação e do parto (Nicolaidis, 2011; Bakalis et al, 2015).

Antes da década de 40, eram considerados prematuros todos os recém-nascidos com baixo peso ao nascer. A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011) define que recém-nascidos (RN) com peso inferior a 2.500 gramas é de baixo peso, independentemente da idade gestacional. Mc Burney (1947) observou que alguns deles eram pequenos em decorrência de crescimento intra-uterino inadequado e não por nascerem precocemente. Lubchenco e cols (1963) determinaram a correlação entre peso fetal e idade gestacional ao nascimento, revelando aumento na morbi/mortalidade perinatais em recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 para idade gestacional. Scott e Usher (1966) demonstraram que, quando o peso fetal ao nascimento encontrava-se entre o percentil 3 e 10 para idade gestacional, a taxa de óbito perinatal foi oito vezes maior que a população geral e, quando esse peso estava abaixo do percentil 3, essa taxa era quase 20 vezes maior. Baseado nesta importância, tornou-se necessário aplicar denominação para fetos cujo tamanho e peso encontravam-se abaixo do normal.

Existe grande discussão a respeito da definição de crescimento intrauterino restrito. Diversos autores (RCOG, 2013; Reed K e Droegmueller W, 1985) baseiam-se somente no critério do tamanho, considerando apenas o peso fetal abaixo do percentil 10 para idade gestacional, fato já discutido por Amim Junior (1989) quando concluiu que o critério de confirmação de CIR pelo peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional é crítico, pois o RN com baixo peso é o produto final de processo de deprivação intrauterina que começa em períodos distintos da gestação e que o desfecho, peso ao nascer, pode estar acima do 10<sup>o</sup> percentil e ser restrito. Outros (Montenegro e Rezende Filho, 2010; Chard et al, 1993; Baschat et al, 2007) referem-se a fetos cujo tamanho pequeno está relacionado a processo patológico que compromete o bem estar fetal, definindo como CIR o feto que não

consegue atingir seu potencial genético de crescimento. No entanto, não quantificam o potencial de crescimento do feto para ser considerado com restrição de crescimento. Estes fetos, além do tamanho reduzido, devem apresentar perfil biofísico ou Doppler da artéria umbilical anormais. Consideraremos CIR como peso fetal abaixo do percentil 10 para idade gestacional por ser a definição mais amplamente aceita e com maior aplicabilidade prática. Outro termo amplamente utilizado é pequeno para idade gestacional (PIG) que corresponde ao RN com peso abaixo do percentil 10 para idade gestacional.

Alguns fetos são simetricamente pequenos (CIR simétrico), especialmente os casos com restrição de crescimento precoce e severa. Sua etiologia está diretamente relacionada ao início da gestação, como anomalias cromossômicas e infecções fetais precoces. Na maioria dos casos de CIR, nem todas partes fetais têm seu tamanho reduzido simetricamente. Normalmente, o abdome fetal é pequeno, por redução das reservas de glicogênio no fígado, e, as demais partes fetais (cabeça e extremidades), mantêm-se com tamanho adequado, caracterizando o CIR assimétrico. Sua etiologia está relacionada a distúrbios maternos, como hipertensão, colagenoses, desnutrição, doença renal, abuso de drogas e insuficiência placentária, sendo esta última a causa mais comum de restrição de crescimento (Callen, 2002)

Estudos recentes também categorizaram os casos de CIR como precoce e tardio. O CIR precoce é grave, necessita de interrupção antes de 34 semanas de gestação, e, frequentemente, associa-se com pré-eclâmpsia e placentação alterada (Crispi et al, 2008). Os casos tardios nascem após 34 semanas de gestação, raramente se associam com pré-eclâmpsia, são mais prevalentes e responsáveis por grande proporção de mortes perinatais (Gardosi et al, 2005). Acreditava-se que bebês pequenos para a idade gestacional, que nasciam próximo ao termo sem sinais de comprometimento placentário conforme índices do Doppler da artéria umbilical, eram considerados constitucionalmente pequenos com bom prognóstico perinatal (Soothill et al, 1999; Barker et al, 1993). Até que pesquisas recentes reportaram prognóstico perinatal ruim, neurodesenvolvimento subótimo e alto risco cardiovascular pós-natal, suportando hipótese de que um grupo destes fetos apresenta verdadeira restrição de crescimento e estão em risco de desfecho perinatal adverso. (Figueras et al, 2011; Crispi et al, 2012; Savchev, 2013).

Não existe uma definição universalmente aceita de CIR precoce e tardio. Estudos recentes usam medidas arbitrárias de idade gestacional, variando entre 34 e 37 semanas

(Karagiannis et al, 2011; Crispi et al, 2008; Cruz-Martinez et al, 2009). Crovetto et al (2014) utilizaram 34 semanas como corte, alegando manter a mesma idade gestacional utilizada para classificar pré-eclâmpsia precoce e tardia. A predição do CIR precoce está basicamente relacionada a presença de pré-eclâmpsia, sendo sua taxa de rastreamento positivo maior que a do CIR tardio. A predição de CIR tardio não é muito eficiente, por apresentar altas taxas de falsos positivos, mas pode ser útil para selecionar gestantes que devem fazer novo rastreamento no terceiro trimestre. A associação do CIR tardio com desfecho desfavorável é atualmente bem conhecida o que torna necessário seu reconhecimento tempestivo, já que a identificação antenatal dos fetos pequenos para idade gestacional otimiza o momento do parto reduzindo os riscos perinatais (Figueras et al, 2009; Cruz-Martinez et al, 2009; Lindqvist, 2005).

Como a insuficiência placentária, presente na maioria dos casos de CIR, cursa com aumento da resistência na circulação uterina (Pastore, 2010), devemos compreender sua fisiopatologia.

Durante o início da gravidez, entre a 6<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana, o trofoblasto começa a proliferar rapidamente, invadindo o endométrio materno e o miométrio superficial. As células trofoblásticas causam erosão da luz das artérias espiraladas, transformando-as em vasos de baixa resistência e grosso calibre (remodelação vascular) para suprir as necessidades do embrião em crescimento. A invasão trofoblástica e remodelação incompleta das artérias espiraladas gera má perfusão placentária, principal fator associado ao CIR (Brosens et al, 1972). Essas alterações podem ser detectadas através da realização de dopplerfluxometria das artérias uterinas.

O Doppler das artérias uterinas foi introduzido por Campbell (1983) e tornou-se valioso método para avaliar indiretamente a circulação útero-placentária no início da gestação (Jurkovic et al, 1991) e tem sido considerado uma ferramenta potencial de rastreamento para pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito, descolamento prematuro de placenta e natimortos (Harrington et al, 1997; Martin et al, 2001; Gómez et al, 2005). Outra aplicação recente é o valor prognóstico do Doppler das artérias uterinas em pacientes com hipertensão gestacional e/ou CIR. O Doppler de artéria uterina alterado nessas gestações de alto risco tem forte correlação com desfecho materno e perinatal adverso (Hofstaetter et al, 1996; Hernandez-Andrade et al, 2002; Vergani et al, 2002).

O rastreamento para CIR deve ser ponto central dos cuidados pré-natais, como afirmam os principais especialistas do Canadá, França, Nova Zelândia, Inglaterra e EUA (Baschat et al, 2009; *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013; Lausman, 2013; *French College of Gynecologists and Obstetricians*, 2013; *The New Zealand Maternal Fetal Medicine Network*, 2013). O crescimento fetal deve ser monitorizado usando a ultrassonografia para diferenciar entre o feto pequeno constitucional, mas normal, daqueles com crescimento restrito. Estas recomendações justificam o foco no 10<sup>o</sup> percentil, porque este limiar está associado ao aumento morbidade e mortalidade.

Muitos estudos tem sido desenvolvidos para avaliar os melhores métodos de rastreamento do CIR a fim de implementar uma profilaxia precoce.

Kaminopetros et al (1991) afirmou que o estabelecimento da circulação uteroplacentária no segundo trimestre não é fenômeno aleatório, mas sim consequência de eventos no primeiro trimestre. Isto é confirmado pelos resultados de seu estudo com Doppler em 55 gestações que relataram associação significativa entre as medidas do índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas em 10-14 semanas e em 19-22 semanas. Dessa forma, com rastreamento mais precoce, podemos identificar mais cedo uma parcela da população de risco, incluí-las em protocolos de rastreio em fases posteriores da gestação e instituir profilaxias no início da gestação, aumentando a taxa de sucesso em prevenir casos de CIR.

O estudo de van den Elzen et al (1995) examinou 352 mulheres com 12-13 semanas de gestação, concluindo que no grupo com PI de artéria uterina no quartil mais alto, em comparação com aqueles com PI quartil mais baixo, o risco de distúrbios hipertensivos e CIR foi maior.

Velauthar et al (2014) verificaram, através de metanálise com 56000 gestantes, a acurácia do Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre da gravidez na predição de desfechos gestacionais adversos, o que inclui fetos com CIR. Concluíram que o mesmo se constitui em ferramenta útil na detecção das gestantes de alto risco.

Segundo algoritmo desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation* em 2012 para rastreamento de primeiro trimestre, a predição de CIR, entre 11 e 13 semanas de gestação, é possível pela combinação de características demográficas maternas, incluindo história médica e obstétrica, índice de pulsatilidade das artérias uterinas, pressão arterial média e marcadores

bioquímicos do soro materno. A importância do rastreio de primeiro trimestre para esta patologia é que sua prevalência pode ser reduzida com uso de intervenções terapêuticas, como uso de baixas doses de aspirina. As taxas de detecção do rastreamento combinado sem bioquímica é de 46%, com bioquímica, 55% e, só com PI das artérias uterinas, 41%. Este estudo se concentrará no rastreamento de primeiro trimestre com avaliação apenas do PI das artérias uterinas, uma vez que o objetivo é analisar a eficácia desse único parâmetro para que possa ser utilizado por qualquer instituição, mesmo aquelas com recursos restritos e limitados.

## 2. JUSTIFICATIVA

A Maternidade Escola da UFRJ realiza o rastreio do primeiro trimestre utilizando programa de cálculo de risco da *Fetal Medicine Foundation* desde outubro de 2010. Este programa utiliza algoritmo que leva em consideração características maternas (demográficas e epidemiológicas) e biofísicas (pressão arterial materna e PI médio das artérias uterinas). O acesso a tal programa é dependente de licença por profissional certificado. Dessa forma, a análise da eficácia do PI das artérias uterinas no primeiro trimestre como único parâmetro se torna necessária para que possa ser utilizado por qualquer instituição, mesmo aquelas com recursos restritos e limitados.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar o uso do Doppler das artérias uterinas, entre 11-14 semanas de gestação, na predição isolada do crescimento intrauterino restrito.

#### **3.2 Específico**

- 1) Associar o PI médio das artérias uterinas, realizado entre 11-14 semanas de gestação, com a predição isolada do crescimento intrauterino restrito, nas faixas de peso ao nascer abaixo do percentil 10 e 5 para a idade gestacional.
- 2) Associar o PI médio das artérias uterinas, realizado entre 11-14 semanas de gestação, com a predição isolada do crescimento intrauterino restrito que necessita de interrupção da gestação antes de 37 semanas, nas faixas de peso ao nascer abaixo do percentil 10 e 5 para a idade gestacional.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de estudo, retrospectivo, transversal e observacional realizado em pacientes assistidas na Maternidade-Escola da UFRJ que realizaram rastreio de primeiro trimestre no período estudado.

### **4.2 População estudada**

Foram incluídas no estudo 786 gestantes que realizaram exames de rastreio de primeiro trimestre, entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semana, incluindo Doppler colorido com mensuração do PI das artérias uterinas, no período de outubro de 2010 à dezembro de 2013.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Realização do exame de rastreio de 1º trimestre com medida dos PI das artérias uterinas na Maternidade Escola da UFRJ no período estudado.

Gestações únicas, que não tenham utilizado AAS antes de 20 semanas de idade gestacional.

### **4.4 Critérios de exclusão**

Interrupção da gestação estudada antes de 24 semanas de idade gestacional

Desfecho gestacional desconhecido.

Presença de alterações cromossômicas e/ou estruturais no feto e/ou RN.

### **4.5 Descrição do exame de rastreio**

As pacientes agendadas para realização do exame de rastreio do primeiro trimestre foram acolhidas por membro da equipe de saúde e receberam informações sobre o exame e receberam Termo de consentimento (ANEXO 1).

Os exames de ultrassom e dopplerfluxometria utilizaram aparelho, com transdutores de frequências variando de 1 a 7 MHz e de 2 a 6 MHz, respectivamente. . Foram utilizados os aparelhos da marca Toshiba, modelo XarioStyle (Toshiba, Japão) e Medison, modelo

Accuvix V10 (Sansung, Japão). Todos os médicos envolvidos com a realização dos exames tinham Certificado de Competência em Rastreamento de Primeiro Trimestre e Doppler, emitidos pela *Fetal Medicine Foundation* (Londres, Inglaterra). Os exames foram realizados com pacientes em decúbito dorsal, pela via abdominal, utilizando mapeamento colorido, na região cervical do útero. Identificou-se ambas artérias uterinas e, através de corte sagital, cada artéria foi insonada com a técnica de Doppler pulsado, com janela de 2 mm e ângulo de insonação, em relação ao eixo longitudinal da artéria uterina, igual ou inferior a 30°, com pico de velocidade sistólica máxima maior que 60 cm/seg. Após a obtenção de 3 ondas de velocidade de fluxo com formatos iguais, o índice pulsátil foi mensurado em cada artéria. O método de mensuração do PI habitualmente é feito de maneira manual.

O PI médio das artérias uterinas foi anotado no laudo do rastreamento de 1º trimestre.

#### **4.6 Análise estatística**

Após seleção da amostra e exclusão dos casos conforme os critérios descritos, resultou-se em um grupo do qual também foram excluídos os casos que apresentaram pré-eclâmpsia.

A análise estatística foi realizada pelo programa STATA versão 11.0 para Windows (StataCorp LP, Texas, USA).

Foram descritas as seguintes características demográficas dos subgrupos estudados conforme relatadas no relatório de rastreamento do primeiro trimestre: idade materna no momento do exame em anos; raça, classificada em branca, parda, negra, índios ou outros; e paridade. As pacientes foram consideradas nulíparas ou com paridade maior que um quando houve parto anterior com mais de 24 semanas de idade gestacional.

A ocorrência de CIR foi confirmada quando o peso ao nascer foi menor que o 10º percentil para a idade gestacional, segundo a tabela de Alexander (1996), adotada pelo serviço de neonatologia da instituição. Os casos de CIR foram classificados em menor que o percentil 10 (“CIR 10”) e menor que o percentil 5 (“CIR 5”). Quanto a idade gestacional do parto, foram verificados os casos de CIR que tiveram o parto antes de 37 semanas de idade gestacional.

As variáveis foram consideradas da seguinte maneira:

- Idade materna - numérica contínua
- Raça - categórica nominal
- Paridade > 1 - categórica nominal
- PI médio das artérias uterinas - numérica contínua.
- Ocorrência de “CIR 10” - categórica nominal.
- Ocorrência de “CIR 10” < 37 semanas - categórica nominal.
- Ocorrência de “CIR 5” - categórica nominal.
- Ocorrência de “CIR 5” < 37 semanas - categórica nominal.
- Peso do RN - numérica contínua.

A paridade, raça, idade materna e a medida do PI das artérias uterinas foram as variáveis independentes e a ocorrência do CIR em cada um dos subgrupos foi a variável dependente. A paridade e raça foram comparadas nos grupos, pelo teste de qui quadrado e a idade materna foi comparada nos grupos pelo teste  $t$  de Student e consideradas significativas quando  $p$  valor <0,05.

O peso do RN foi a variável dependente do desenvolvimento ou não do CIR, que nesta análise foi a variável independente. O peso do RN e idade gestacional do parto foram comparados nos grupos estudados pelo teste  $t$  de Student.

Foi avaliada a distribuição do PI médio das uterinas em cada um dos grupos estudados: normal, CIR10, CIR10 < 37, CIR 5, CIR5 < 37, através do teste de Kolmogorov-Smirnov, histogramas e gráficos de box-plot. Foram apresentados valores de tendência central (média e mediana) dos grupos.

A medida do PI das artérias uterinas foi associada à ocorrência de CIR através de curva ROC para cada subgrupo de desfecho. Como o número de exames realizados em cada idade gestacional não é uniforme, não foi possível desenhar curva ROC para cada faixa de idade gestacional entre 11 e 14 semanas.

A curva ROC foi desenhada para determinar o desempenho da medida do PI médio das artérias uterinas em prever o CIR. Foi calculada a área sob a curva (AUC) e o intervalo de confiança 95% (IC 95%). Considerou-se teste com bom poder discriminatório quando o limite

inferior do IC 95% da área sob a curva é maior que 0,5. A curva ROC também definiu o valor (ponto de corte) para a qual se verificou a sensibilidade do teste com taxa de falso positivo de 10%.

## **5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP) e constitui análise secundária do projeto Rastreio precoce da pré-eclâmpsia e do crescimento intrauterino restrito – CAAE 25575913.2.0000.5275 (Anexo 2). O exame ultrassonográfico com Doppler colorido realizado no primeiro trimestre das gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ não oferece riscos a gestante e faz parte da rotina de pré-natal do serviço desde outubro de 2010.

## 6. RESULTADOS

A amostra total foi de 786 casos com 28 pacientes excluídas, 5 fetos apresentaram aneuploidias, 9 fetos com malformações, 11 pacientes iniciaram uso de AAS antes de 16 semanas de idade gestacional e 3 pacientes apresentaram interrupção da gestação com menos de 24 semanas de idade gestacional. Desta forma, obtivemos 758 casos elegíveis.

Os 758 casos elegíveis foram analisados quanto à ocorrência ou não de CIR. Foram observadas 65 pacientes com pré-eclâmpsia (PE), restando 693 casos sem pré-eclâmpsia.

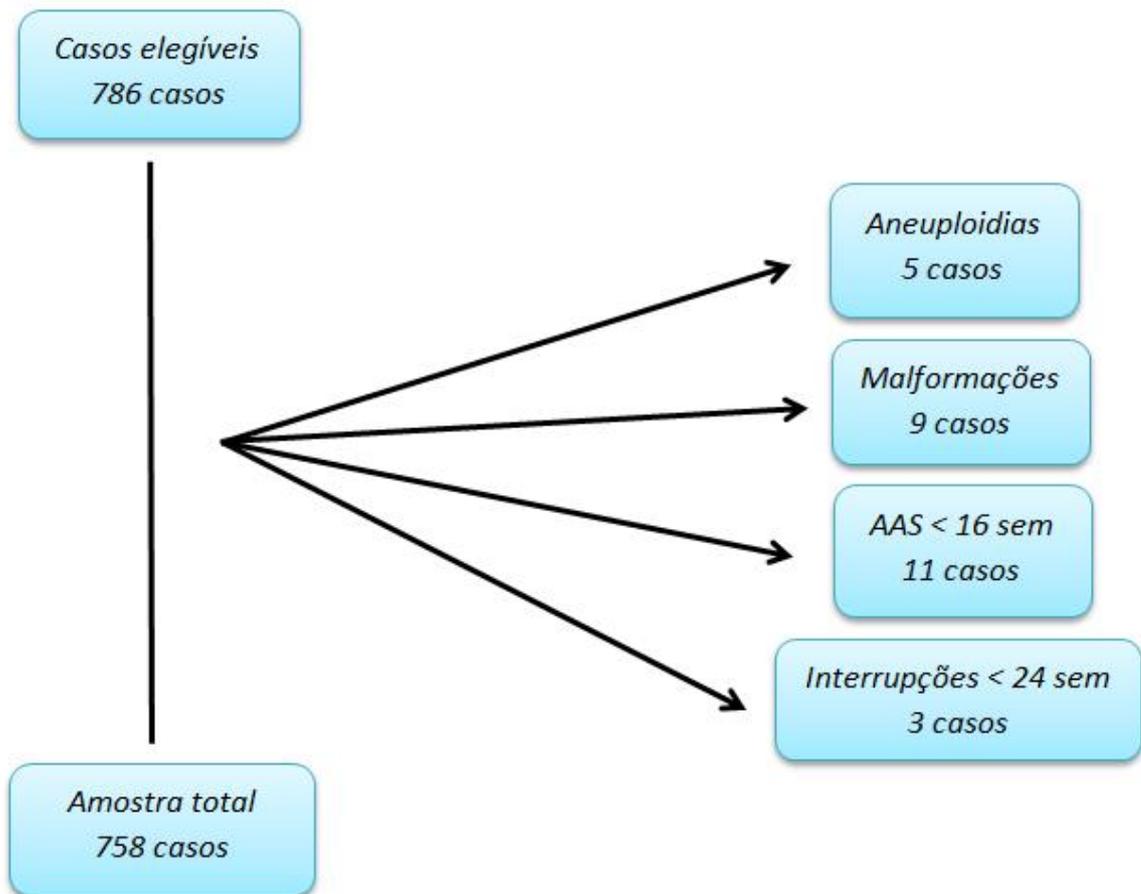
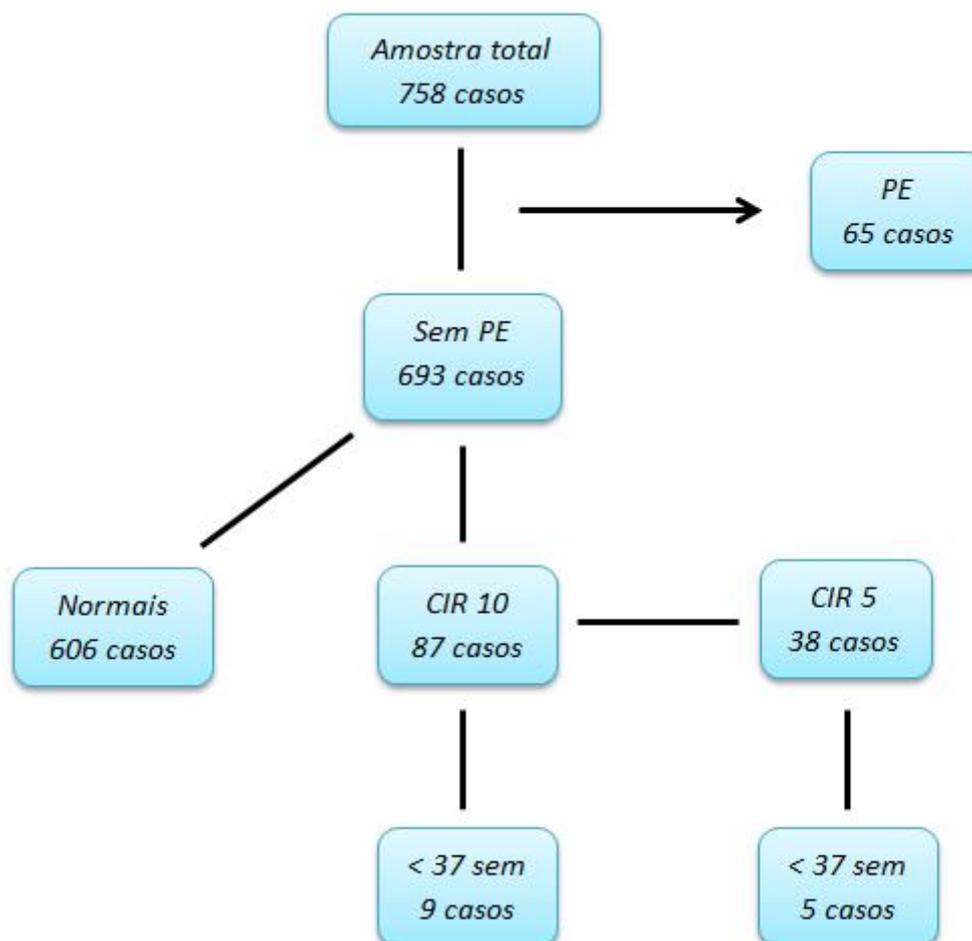


Figura 1. Representação esquemática do desfecho da amostra



**Figura 2. Representação esquemática dos casos elegíveis**

Em relação à prevalência dos desfechos estudados foram observadas as seguintes taxas: CIR 10 12,5% (IC 95%: 10,0-15,0); CIR 10 < 37 1,3% (IC 95%:0,4-2,1); CIR 5 5% (IC 95%: 3,8-7,2) e CIR 5 < 37 0,07% (IC 95%: 0,009-0,1).

A tabela 1 descreve as características maternas dos grupos estudados

A idade materna está representada pela média e o desvio padrão em cada grupo, que foi comparada e não houve diferença estatisticamente significativa. A etnia e paridade estão representadas pelo número absoluto e a frequência relativa (%) em cada grupo.

**Tabela 1. Características maternas dos grupos estudados**

	Normal	CIR10	CIR10 < 37s	CIR5	CIR5 < 37s	Total
Idade	27,66	26,50	24	28,10	26,8	27,52
<b>Etnia</b>						
Branca	248 (35,8%)	36 (5,2%)	1 (0,1%)	13 (1,9%)	1 (0,1%)	284 (41%)
Parda	203 (29,3%)	33 (4,8%)	6 (0,9%)	15 (2,2%)	3 (0,4%)	236 (34%)
Negra	150 (21,6%)	17 (2,5%)	2 (0,3%)	9 (1,3%)	1 (0,1%)	167 (24,1%)
Índios	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	0	4 (0,6%)
Outros	2 (0,3%)	0	0	0	0	2 (0,3%)
<b>Paridade</b>						
0	336 (48,5%)	63* (9,1%)	8* (1,2%)	27 (3,9%)	5 (0,7%)	399 (57,6%)
≥ 1	270 (39%)	24 (3,5%)	1 (0,1%)	11 (1,6%)	0	294 (42,4%)

\* P < 0,005

Em relação a idade gestacional de realização do exame de rastreio, foi observada a seguinte distribuição: 110 exames com 11 semanas (16%); 358 exames com 12 semanas (51,5%), 214 exames com 13 semanas (31%) e 11 exames com 14 semanas (1,5%). Em relação a ocorrência do desfecho estudado, CIR, foi observado com a seguinte distribuição: 16 casos fizeram o exame de rastreio na 11<sup>a</sup> semana, 41 casos o fizeram na 12<sup>a</sup> semana, 29 casos realizaram o rastreio na 13<sup>a</sup> semana e somente 1 caso realizou na 14<sup>a</sup> semana. Não houve diferença significativa quanto à ocorrência do CIR, quando se considerou a IG de realização do exame.

A tabela 2 descreve o número de casos, a média do PI médio das artérias uterinas, o desvio padrão, o intervalo de confiança 95% e os limites superiores e inferiores do PI de cada grupo estudado.

**Tabela 2. PI médio das artérias uterinas, o desvio padrão e o intervalo de confiança nos grupos estudados**

	N	Média PI	Desvio padrão	IC 95%	PI min	PI máx
Normal	606 (87,4%)	1,72	0,20	1,68 – 1,76	0,48	5,15
CIR10	87 (12,6%)	2,02	0,55	1,90 – 2,14	0,61	3,38
CIR10 <37s	9 (1,3%)	2,12	0,38	1,83 – 2,42	1,56	2,70
CIR5	38 (5,5%)	2,05	0,62	1,85 – 2,26	0,61	3,38
CIR5 < 37s	5 (0,7%)	2,00	0,43	1,46 – 2,55	1,56	2,70

N – Número de casos, IC 95% - intervalo de confiança em 95%, PI – índice de pulsatilidade

A tabela 3 descreve o número de casos, a idade gestacional no parto, o desvio padrão e o intervalo de confiança nos grupos estudados.

**Tabela 3. Idade gestacional no parto, desvio padrão e intervalo de confiança nos grupos estudados**

	N	IG	Varição da IG	Desvio padrão	IC 95%
TOTAL	693	39,23	25 – 42	0,06	39,10–39,36
Normal	606 (87,4%)	39,29	25 – 42	0,07	39,16–39,43
CIR 10	87 (12,6%)	38,8	29,4 – 42	0,20	38,39–39,21
CIR10 < 37	9 (1,3%)	34,71	29,4- 36,71	2,21	33-36,4
CIR 5	38 (5,5%)	38,4	29,4 – 41	0,35	37,72–39,15
CIR 5 < 37	5 (0,7%)	34,17	29,4 – 35,7	2,66	30-37,4

N – Número de casos, IC 95% - intervalo de confiança em 95%, IG – idade gestacional

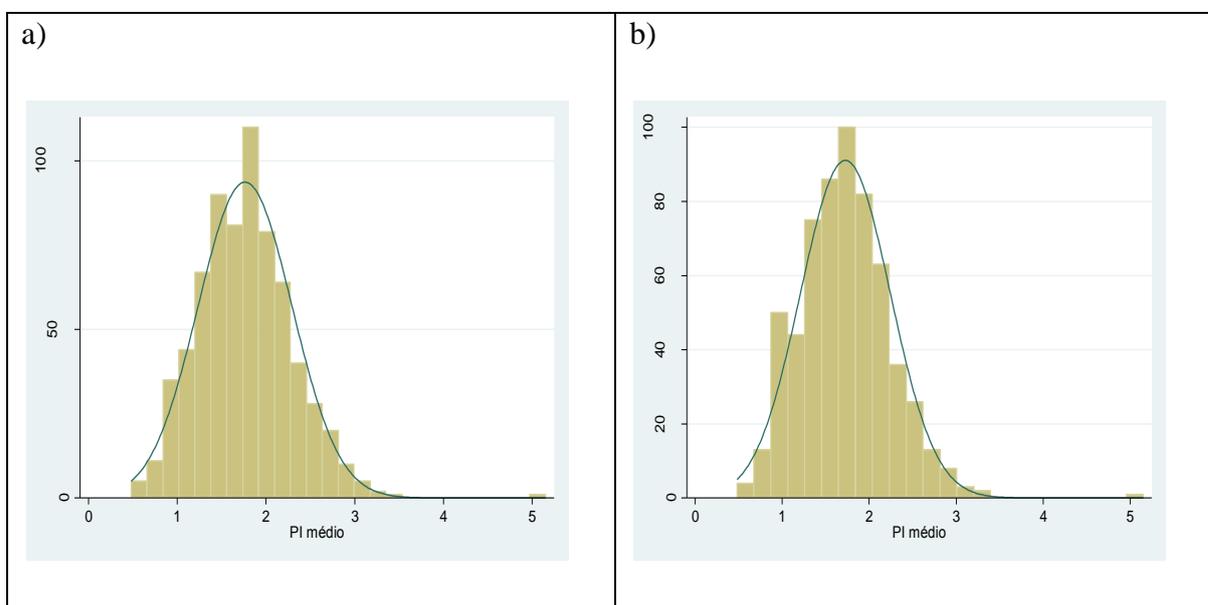
A tabela 4 descreve o número de casos, o peso ao nascer, o desvio padrão e o intervalo de confiança nos grupos estudados.

**Tabela 4. Peso ao nascer, desvio padrão e intervalo de confiança no grupo estudado**

	N	Peso	Varição do peso	Desvio padrão	IC 95%
TOTAL	693	3241	525 – 5040	19	3203 – 3279
Normal	606 (87,4%)	3342	905 – 5040	18	3306 – 3378
CIR 10	87 (12,6%)	2536	525 – 2970	40	2455 – 2617
CIR10 < 37	9 (1,3%)	1725	525-2375	553	1300-2150
CIR 5	38 (5,5%)	2326	525 – 2755	68	2186 – 2467
CIR 5 < 37	5 (0,7%)	1435	525-1820	536	768-2101

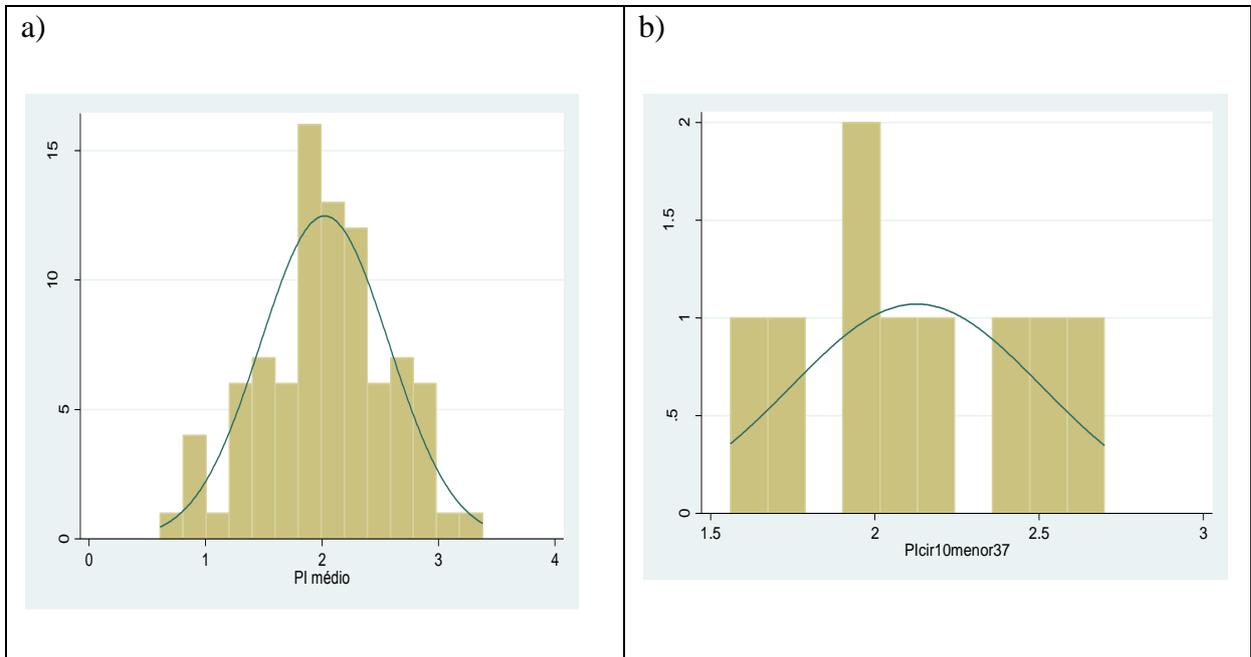
N – Número de casos, IC 95% - intervalo de confiança em 95%

A figura 3 compara os histogramas do PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos: (a) amostra total, (b) grupo normal



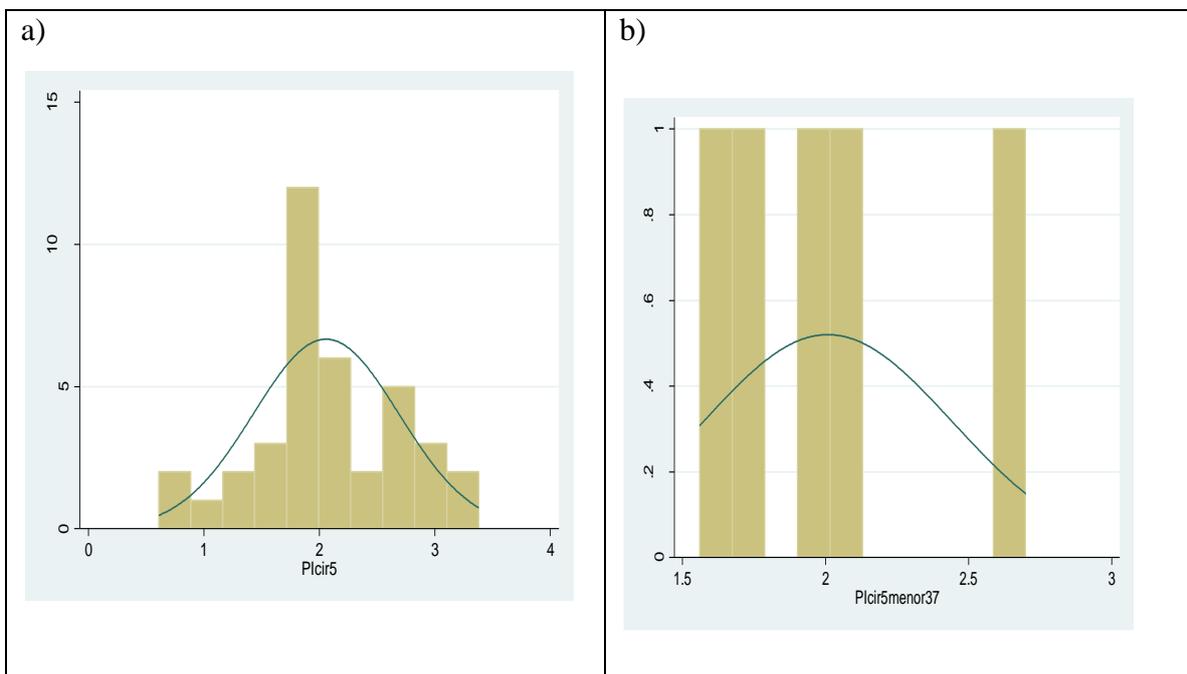
**Figura 3 - PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos (a) amostra total (b) grupo normal**

A figura 4 compara os histogramas do PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos (a) CIR10 (b) CIR 10 < 37



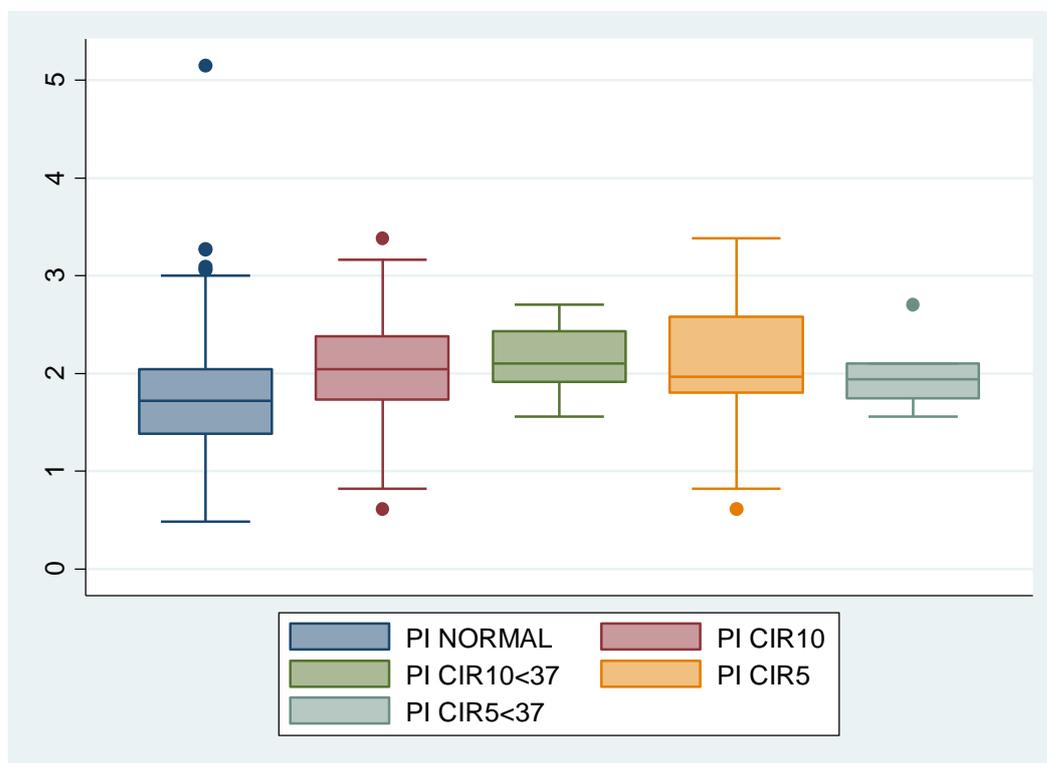
**Figura 4 - PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos (a) CIR 10 (c) CIR 10 < 37**

A figura 5 compara os histogramas do PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos: (a) CIR 5 (b) CIR 5 < 37



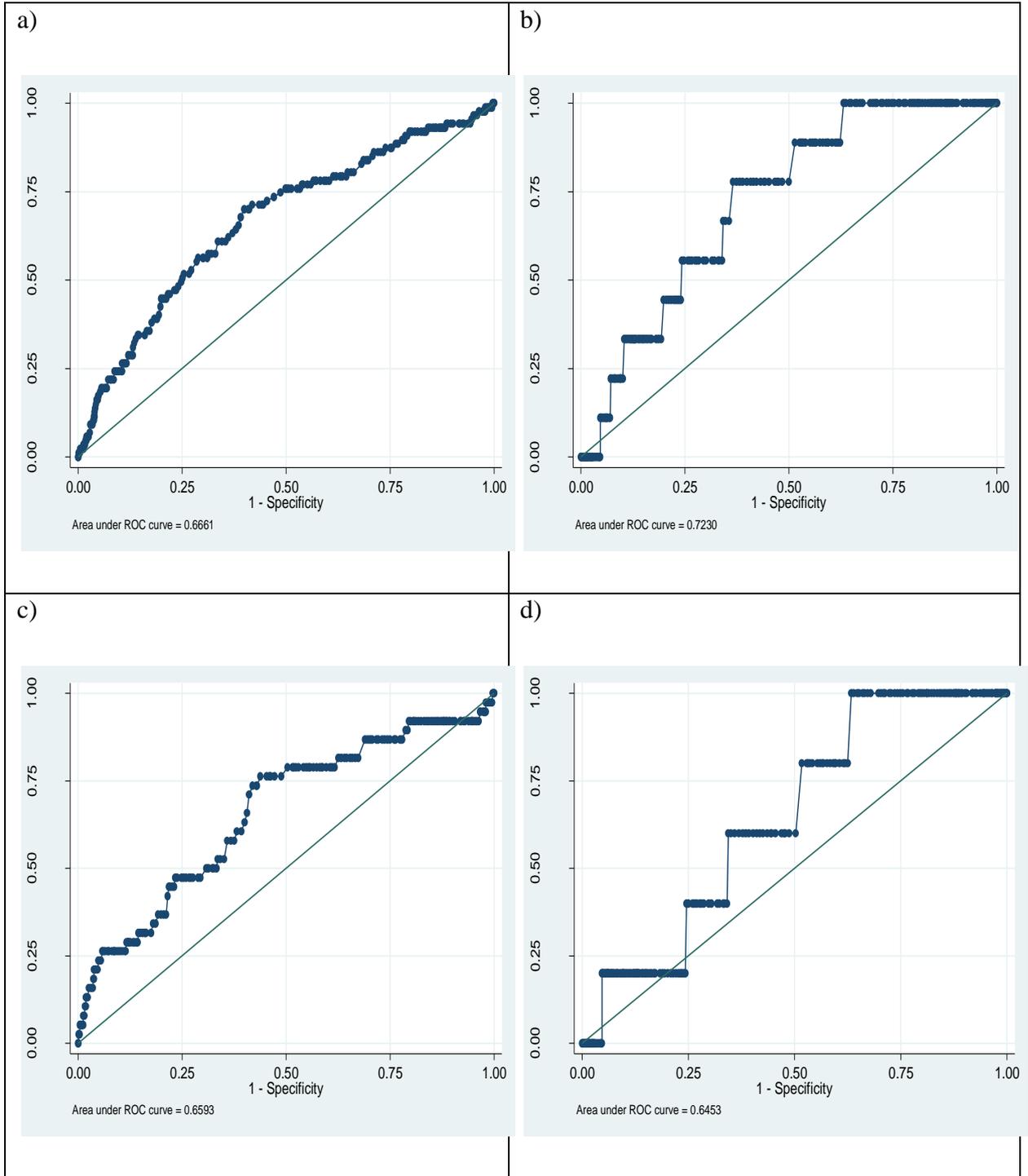
**Figura 5 - PI médio das artérias uterinas das pacientes dos seguintes grupos (a) CIR 5 (b) CIR 5 < 37**

A figura 6 apresenta o boxplot da variação do PI médio das artérias uterinas nos grupos estudados.



**Figura 6 - Boxplot da variação do PI médio das artérias uterinas nos grupos estudados.**

A figura 7 apresenta as curvas ROC do PI médio das artérias uterinas em relação à ocorrência de (a) CIR 10 (b) CIR10 < 37 (c) CIR 5 (d) CIR 5 < 37. A curva ROC (a) apresentou AUC de 0,66 (IC 95%: 0,63-0,70). Para falso positivo de 10%, a sensibilidade encontrada foi de 24% para PI médio das artérias uterinas maior que 2,4. Com este valor, classifica-se corretamente 81,39% dos casos. A razão de verossimilhança positiva (LR+) foi de 2,32. A curva ROC (b) apresentou AUC de 0,723 (IC95%: 0,60-0,85). Para o valor de 2,4, a sensibilidade encontrada foi de 33%, com falso positivo de 12%. Classifica-se corretamente 87,45% da amostra. A LR+ foi de 2,81. A curva ROC (c) apresentou AUC de 0,6593 (IC 95%: 0,62-0,69). A sensibilidade encontrada foi de 26 % e falso positivo de 11%, para PI médio das artérias uterinas de maior que 2,4. São corretamente classificados, a partir deste valor, 85,28% da amostra. A LR+ foi de 2,32. A curva ROC (d) apresentou AUC de 0,6453 (IC 95%: 0,60-0,68). A sensibilidade encontrada foi de 20% para PI médio das artérias uterinas maior que 2,4 com falso positivo de 12%, e correta classificação de 87,45%, LR+ de 1,65.



**Figura 7 - Curvas ROC do PI médio das artérias uterinas em relação à ocorrência de (a) CIR 10 (b) CIR 10 < 37 (c) CIR 5 (d) CIR 5 < 37**

## 7. DISCUSSÃO

A partir de amostra de gestantes que realizaram o rastreio de primeiro trimestre na Maternidade Escola da UFRJ, foi estudada a associação do PI médio das artérias uterinas no 1º trimestre da gestação com a ocorrência de CIR isolado, ou seja, não associado à PE. A PE e o CIR compartilham parte do mesmo mecanismo fisiopatológico, marcadores bioquímicos e biofísicos. Dessa forma, foi observado que o algoritmo de cálculo de risco para PE era capaz de detectar CIR, em casos que não apresentavam PE, podendo o contrário também ser verdadeiro. Assim, casos que seriam falsos positivos para PE apresentavam CIR.

O estudo de Poon et al (2013) demonstrou abordagem para combinar os dois algoritmos específicos para CIR precoce e PE precoce para maximizar o desempenho do rastreio destas complicações na gravidez. Da mesma maneira, apesar do algoritmo ter desempenho otimizado para a predição dos casos de CIR < 37 semanas, também é possível a detecção de casos de CIR tardio. Este estudo optou em subclassificar o desfecho CIR em menor que o percentil 10 (“CIR 10”) e menor que o percentil 5 (“CIR 5”) e, ainda, em casos que interromperam a gestação antes de 37 semanas. Isto tornou possível a comparação com diversas referências, já que há divergências conceituais encontradas entre dados clínicos e da literatura. A opção por excluir os casos de PE da análise se deu para aumentar a comparabilidade com diversos trabalhos que excluíram os casos de PE para a criação de algoritmos específicos para a predição isolada do CIR.

A prevalência de CIR 10 na amostra estudada foi de 12,5% e, de CIR 5 foi de 5,5%, maior do que as encontradas por Crovetto et al (2014) que foram de 8,5% para CIR 10 e por Poon et al (2013) de 5,1% para CIR 5, nos casos não associados com a PE. Este estudo não avaliou diretamente a concorrência de fatores de risco gestacional que tornariam a amostra estudada enviesada, com tendência a maior prevalência de desfechos perinatais adversos. Os casos estudados correspondem às gestações de risco “desconhecido” que iniciaram o pré-natal precocemente, já que o exame é realizado até 14 semanas aproximadamente, num período em que a maioria das pacientes absorvidas para o pré-natal da instituição tinham como critério de inclusão a idade gestacional precoce, o que torna a amostra aleatória. Isto justifica que a maior prevalência encontrada não foi por falta ou falha de assistência pré-natal, e valoriza o impacto do CIR na população estudada, já que a instituição utiliza protocolo clínico assistencial rígido

e abrangente quanto à propedêutica fetal, o que favorece a identificação dos casos ao longo do pré-natal e enfatiza a necessidade de possível intervenção precoce nos casos de alto risco.

Os dados das tabelas 3 e 4 mostram que a média encontrada da idade gestacional do parto, no grupo normal foi 39,29 (IC 95%: 39,16–39,43) e no grupo de CIR 10 foi 38,8 (IC95%: 38,39–39,21). Observa-se, porém, que as médias referentes ao peso ao nascer no grupo normal e CIR10 são diferentes, com significância estatística. No grupo normal, foi de 3342g (IC 95%: 3306 – 3378) e no grupo CIR10 foi 2536g (IC 95%: 2455 – 2617). Ao se observar o subgrupo de CIR 5, estas diferenças ficam mais acentuadas. Em relação ao peso ao nascer, estes recém nascidos se encontram abaixo do 5º percentil para a idade gestacional e, quanto a idade gestacional, essa diferença acentuada também é evidente pois a necessidade de interrupção da gestação se torna necessária em fases mais precoces, para otimizar as condições de vitalidade. Tais observações evidenciam a importância da classificação da adequação do peso ao nascer para idade gestacional do parto e da necessidade de identificação destes fetos de risco para desenvolvimento de CIR.

Os histogramas das figuras 3, 4 e 5 e a tabela 2 apresentam a variação do PI médio nos subgrupos. Considera-se normal o grupo de 606 casos e patológico o grupo de 87 casos que apresentou RN com peso ao nascer menor que o percentil 10 para a idade gestacional. Esse grupo inclui os RN com percentil abaixo do percentil 5 para a idade gestacional e que tiveram a interrupção em qualquer idade gestacional. Os casos de CIR foram também subdivididos em relação à idade gestacional do parto, criando-se 2 grupos CIR 10 e CIR 5 “antes” de 37 semanas.

A distribuição do valor do PI médio das artérias uterinas no grupo normal é simétrica e teve a normalidade confirmada pelo teste de Kolmogorov - Smirnov. Apresentou limite superior extremo de um único caso e com a média e mediana de 1,72 (IC 95% = 1,68 – 1,76). O grupo CIR10 < 37 apresentou média do PI médio de 2,12 (IC 95% = 1,83 – 2,42), respectivamente, com a mediana também acima de 2,00 conforme demonstrado no boxplot. O grupo de CIR 5 < 37 sem apresentou média do PI médio de 2,00 (IC 95% = 1,46 – 2,55). Este intervalo de confiança largo se deve ao pequeno número de casos neste subgrupo. Observa-se que a média é mais alta nos grupos que evoluíram com o desfecho de interesse (CIR).

O desempenho deste estudo foi positivo com  $AUC > 0,5$  em todas associações feitas. Porém, os resultados não são totalmente satisfatórios porque, como verificado nos histogramas e nos boxplot, há interseção de valores do PI em gestantes normais e patológicas, o que reflete na baixa sensibilidade do uso isolado do PI médio das artérias uterinas na predição do CIR. No entanto, o poder discriminatório do teste é bom para classificar corretamente os casos partir de determinado valor. Com valor de PI médio das artérias uterinas de 2,40, classifica-se corretamente 80% a 90% da amostra, já que é preciso considerar a correta classificação da maioria das gestações normais. Ou seja, somente 24% das gestações que evoluíram para CIR apresentam PI médio das uterinas acima de 2,4; mas 90% dos casos normais apresentaram PI abaixo deste valor.

A amostra estudada apresentou poucos casos dos subgrupos que evoluíram para as formas de CIR que necessitam de interrupção antes de 37 semanas, o que compromete a generalização da conclusão sobre o desempenho da medida do PI médio das artérias uterinas na predição destas formas. Conforme observado, os grupos de  $CIR_{10} < 37$  e  $CIR_5 < 37$  apresentaram somente 9 e 5 casos respectivamente.

Gómez et al (2005) encontraram sensibilidade de 24,3% e especificidade de 95,4% quando associaram o PI médio das artérias uterinas acima do percentil 95 para a idade gestacional, que entre 11 e 14 semanas variou de 3,13 a 2,38, respectivamente. Plasencia et al (2007) encontraram taxa de detecção de 18,4% para rastreio do CIR isolado considerando o peso ao nascer abaixo de 10% percentil para a idade gestacional. O presente estudo encontrou sensibilidade semelhante, de 24% (IC: 95% 0,64-0,71), na predição do CIR e de 19% quando se isolou os casos sobrepostos à PE, para PI médio de 2,4. Os casos de CIR no estudo de Gomez et al (2005) não apresentaram alteração do Doppler da umbilical. E este estudo não avaliou esta associação.

Velauthar et al (2014) encontraram em metanálise sensibilidade de 39,2% (IC 95%: 26,3 - 53,8) e especificidade de 93,3% (IC 95%: 90,5 - 95) para a predição do CIR precoce. Já para o CIR, em qualquer idade gestacional, a sensibilidade foi de 15,4% (IC 95%: 12,4 - 18,9) e especificidade de 93,1% (IC 95%: 90,9 - 95,1). Esta metanálise apresenta a “fraqueza” da heterogeneidade das definições de CIR nos estudos incluídos. Esse fato justifica a opção deste estudo em avaliar duas faixas de peso, abaixo do percentil 10 ou 5, e incluir a idade

gestacional de interrupção inferior a 37 semanas em cada uma destas faixas, para alargar a possibilidade de comparações com outras referências.

Poon et al (2013) encontraram AUC de 0,758 (IC 95%: 0,755-0,762) para detecção de CIR 5 < 37 sem. a partir do PI médio das artérias uterinas associado às características maternas, alcançando sensibilidade de 43,4% (IC 95%: 37,9% - 49%) para falso positivo de 10%. Esses resultados são melhores tanto em relação ao desempenho do rastreio (AUC) quanto a taxa de detecção (sensibilidade) porque consideraram dados da história materna que foram agregados ao valor do PI das artérias uterinas pelo o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* (FMF).

Crovetto et al (2014) encontraram mediana do PI médio das artérias uterinas de 1,67 (IC 95%: 1,50-1,74) no grupo normal, de 2,04 (IC 95%: 1,68-2,60) no grupo de CIR 10 precoce e de 1,69 (IC 95%: 1,59-1,90) no grupo de CIR 10 tardio. Esses valores discriminam bem o grupo que evolui para CIR 10 precoce e foi usado como base para o desenvolvimento de modelo de predição do CIR somando as características maternas, PI médio das artérias uterinas e pressão arterial média (PAM).

O ponto de corte do PI médio das artérias uterinas encontrado nesta amostra foi de 2,4, para falso positivo de 10%. Medidas de PI acima deste valor são consideradas elevadas durante o exame de rastreio de primeiro trimestre. Este valor está contido no intervalo de referência construído por Gómez et al (2008), onde foi encontrado, entre 11 e 14 semanas de idade gestacional, os valores de 2,70; 2,53; 2,38 e 2,2, respectivamente para o percentil 95 do PI médio. É preciso considerar que 67,5% da nossa amostra realizou o Doppler das artérias uterinas na 11<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana.

Sabemos que o melhor desempenho em associar o PI médio das artérias uterinas com desfechos adversos é aprimorado quando se converte o valor do PI em múltiplo da mediana (MoM), após ajustes para dados epidemiológicos (CCN, idade e peso maternos, tabagismo, paridade, raça, forma de concepção), como demonstrado por Poon (2009, 2013) e Crovetto (2014). No entanto, esse ajuste somente é possível com o uso de algoritmos como o da *Fetal Medicine Foundation* (FMF), o que, na maioria das vezes, não se encontra universalmente disponível. Dessa forma, este estudo se concentrou no rastreamento de primeiro trimestre com avaliação apenas do PI das artérias uterinas, uma vez que o objetivo foi analisar a eficácia

desse único parâmetro para que possa ser utilizado por qualquer instituição, mesmo aquelas com recursos restritos e limitados.

A variação da idade gestacional de realização do exame de rastreio pelo Doppler das artérias uterinas pode ter comprometido o desempenho do teste. Não houve casos de CIR suficientes, associados a cada faixa de IG de realização do exame de rastreio (11, 12, 13 ou 14 semanas). Dessa forma, não foi realizada curva ROC para cada uma destas faixas, o que provavelmente tenderia a melhorar a AUC e conseqüente desempenho do Doppler das uterinas na predição do CIR.

A amostra estudada representa exames realizados, numa instituição de ensino, por médicos *staffs* do corpo clínico, certificados pela FMF na avaliação das artérias uterinas no primeiro trimestre, e pelos residentes do serviço da área de atuação de medicina fetal ou ultrassonografia, sendo compulsoriamente revisados pelo *staff*. Tal fato é importante para garantir a precisão do método, uma vez que médicos certificados e experientes na avaliação das artérias uterinas no primeiro trimestre da gestação obedecem à técnica descrita, preconizada para obtenção de menor variabilidade e máxima efetividade. A realização do método padronizado em uma instituição de ensino é muito importante, pois o conhecimento é multiplicado e será corretamente reproduzido em outras instituições. No entanto, Ridding e colaboradores (2015) observaram que a experiência do examinador não influencia o perfil da distribuição da medida do PI.

O uso isolado do PI médio das artérias uterinas, no primeiro trimestre da gestação, apresenta desempenho significativo na predição dos casos que evoluem para CIR, apesar de não discriminar todos os casos. Como observado, nos nossos resultados, encontramos valores de PI baixo em casos que evoluíram para CIR assim como casos normais com valores altos de PI. Isto pode ser reflexo da natureza da patologia, que por ser definida pelo critério ponderal (inadequação do peso para a idade gestacional) pode compreender fetos que não atingiram seu potencial de crescimento, mas que nasceram na faixa adequada de peso, assim como fetos constitucionalmente pequenos, que alcançaram seu potencial de crescimento e por se encontrarem abaixo dos limites inferiores das curvas de normalidade, serão categorizados como patológicos. Tais exemplos podem ou não apresentar alterações dos índices de pulsatilidade do Doppler das uterinas no 1º trimestre e serem incluídos nos grupo de falsos positivos ou de falsos negativos, comprometendo o desempenho do teste estudado.

Outra consideração a ser feita, é que a classificação da adequação do peso ao nascer, na instituição e neste estudo, foi feita baseada na tabela de Alexander et al (1996), que é estudo de base populacional americano e não necessariamente corresponde a distribuição da população brasileira.

Conforme também observado por Velauthar et al (2015), como a taxa de falso positivo é pequena, a profilaxia com aspirina pode ser indicada para pacientes que apresentam artéria uterina com índices alterados no primeiro trimestre, principalmente se o Doppler das uterinas não puder ser combinado a outras variáveis. Porém, devido à baixa sensibilidade do teste, as gestantes e seus clínicos devem estar cientes da possibilidade de não se identificar todos os casos que irão desenvolver fetos com CIR, a partir da medida isolada do PI das uterinas.

O grande benefício que deve ser alcançado com a identificação precoce de gestações de risco para o desenvolvimento de fetos com CIR é o estabelecimento de protocolos clínicos que garantam, às gestações de risco, a realização de adequada propedêutica fetal concentrada principalmente no 3<sup>o</sup> trimestre, com objetivo de adequar o manejo clínico e otimizar resultados perinatais.

## 8. CONCLUSÃO

- 1- O PI médio das artérias uterinas realizado entre 11 e 14 sem de idade gestacional se associou de maneira regular na predição isolada do CIR para pesos ao nascer abaixo do percentil 10 e 5 para idade gestacional.
- 2- A predição isolada do CIR, através do PI médio das artérias uterinas, se mostrou adequada no CIR10 < 37. No CIR5 < 37, o desempenho foi regular, provavelmente pelo reduzido tamanho amostral.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMIM JUNIOR, J. **Diagnóstico do crescimento intra-uterino retardado pela determinação qualitativa do volume do líquido amniótico**, 1985. 58 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Obstétrica)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1985.

BAKALIS, S. et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, v.45, n.5, p.551–558, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FIGUERAS, F.; GARDOSI, J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.204, n.4, p.288-300, 2011.

FRENCH COLLEGE OF GYNECOLOGISTS AND OBSTETRICIANS. Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice – short text. **J Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, v.42, n.8, p.1018–1025, 2013.

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

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

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

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

HARRINGTON, K. et al. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12–16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.9, n.2, p.94–100, 1997.

HERNANDEZ-ANDRADE, E. et al. Uterine artery score and perinatal outcome. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.19, n.5, p.438–442, 2002.

HOFSTAETTER, C. et al. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v.75, n.7, p.612–619, 1996.

JURKOVIC, D. et al. Transvaginal color Doppler assessment of the utero-placental circulation in early pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, v.77, n.3, p.365–369, 1991.

KAMINOPETROS, P.; HIGUERAS, M. T.; NICOLAIDES, K. H. Doppler study of the uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimester of pregnancy. **Fetal Diagn. Ther.**, v.6, n.1-2, p.58–64, 1991.

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

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

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

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

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

MC COWAN, L.; BLOOMFIELD, F. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies after 34 weeks gestation. **SGA Guideline, N. Z. Maternal Network**, n. sept, 2013. Disponível em: <[http://www.asum.com.au/newsite/Files/Documents/Resources/NZMFM%20SGA%0Guideline\\_September%202013.pdf](http://www.asum.com.au/newsite/Files/Documents/Resources/NZMFM%20SGA%0Guideline_September%202013.pdf)> Acesso em: 18 Jun. 2014.

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

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende: obstetrícia**. 11. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

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

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

PLASENCIA, W. et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.30, n.5, p.742–749, 2007.

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

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

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

RIDDING, G. et al. Influence of sampling site on uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks gestation. **Fetal Diagn. Ther.**, v.37, n.4, p.310 – 315, 2015.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - RCOG. **The investigation and management of the small-for-gestational age fetus**, 2nd. ed. London: RCOG, 2013. Green-top Guideline n.31. Disponível em: <[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_31.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf)>. Acesso em: 22 out. 2015.

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

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

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

THE FETAL MEDICINE FOUNDATION. The first trimester screening, 2012. module 2012: algorithm. Disponível em: <<https://fetalmedicine.org/>>. Acesso em: 31 maio 2014.

VAN DEN ELZEN, H. J. et al. Early uterine artery Dopplervelocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.5, n.5, p.328–333, 1995.

VELAUTHAR, L. et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.43, n.5, p.500–507, 2014.

VERGANI, P. et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth restricted fetuses delivered near term. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.187, n.4, p.932–936, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**. Geneva: WHO, 2011. Disponível em:<[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf)>. Acesso em: 21 out. 2015.

## 10. ANEXO 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO**

**MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ**

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

O Programa de rastreio de primeiro trimestre da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro inclui a participação de várias categorias profissionais e especialidades médicas. Sua participação não é obrigatória e você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Inicialmente você receberá todos os esclarecimentos que desejar sobre o programa.

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

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

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

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

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

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

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

( ) **Concordo em participar**      ( ) **Não concordo em participar**

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

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

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

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

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

Em caso de recusa da paciente a participar do programa:

Testemunha: \_\_\_\_\_

## 11. ANEXO 2

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RASTREIO PRECOCE DA PRÉ-ECLÂMPsia E DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO RESTRITO

**Pesquisador:** KARINA BILDA DE CASTRO REZENDE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 25575913.2.0000.5275

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 668.366

**Data da Relatoria:** 30/05/2014

#### Apresentação do Projeto:

Parecer 2 do projeto

Trata-se de um estudo, retrospectivo, longitudinal que pretende avaliar os resultados do cálculo de risco para pré-eclâmpsia (PE) e crescimento intrauterino restrito de gestantes adultas, objetivando avaliar a importância clínica da determinação do risco para PE e crescimento intra-uterino restrito, no primeiro trimestre da gestação. O estudo é um projeto de mestrado da pesquisadora responsável (Karina Bilda de Castro Rezende) e será orientado por Joffre Amim Junior e Rita B. Guérios Bornia.

O trabalho é justificado segundo a autora, pois, em outubro de 2010, a Maternidade Escola da UFRJ começou a aplicar o exame de rastreio do primeiro trimestre em gestantes que iniciaram o pré-natal tempestivamente, com a liberação do relatório do cálculo de risco pelo programa ASTRAIA. Não havia dados na literatura que definissem o valor numérico a partir do qual se consideraria a gestação como de alto risco para a ocorrência de PE (rastreio positivo) e após a atualização do programa e substituição pela versão free, de CIUR surgiu a necessidade de testar na clientela atendida na ME, o valor proposto para a definição de rastreio positivo para PE e CIUR. Desta maneira, o teste auxiliará a tomada de decisão de se iniciar ou não medidas profiláticas além de direcionar o seguimento da paciente.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)1556-9747

**Fax:** (21)1205-9064

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

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



Continuação do Parecer: 668.366

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br

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



Continuação do Parecer: 668.366

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

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

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

**Recomendações:**

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

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

Projeto aprovado pelo relator

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer aceito pelo colegiado

RIO DE JANEIRO, 30 de Maio de 2014

---

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

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br