

Robalo R, Ribeiro F, Pedroso C, Figueiredo A, Martins I, Martins AT

Original Article/Artigo Original

Fetal growth restriction – a 4-year case series Restrição do crescimento fetal – Casuística de 4 anos

Raquel Robalo*, Filipa Ribeiro**, Célia Pedroso*, Ana Figueiredo*,
Isabel Martins**, Ana Teresa Martins**

Maternidade Alfredo da Costa

Abstract

Overview and aims: Fetal growth restriction (FGR) affects 15% of pregnancies and is associated with both increased perinatal and neonatal morbidity and mortality and long-term effects in adult life. Our aim was to describe cases and outcomes of FGR from a tertiary perinatal care centre and identify the predictors of neonatal morbidity and mortality.

Study design: retrospective cohort.

Population: pregnancies with early or late FGR caused by placental factors followed from 2006 to 2009 in a tertiary perinatal care centre.

Methods: we collected data from clinical records on demographics, clinical history and fetal ultrasound parameters. Perinatal and neonatal outcomes were stratified according to gestational age (above or below 28 weeks) and we used bivariate analysis to identify any associations with clinical and imaging findings.

Results: we included 246 pregnancies; hypertension was the most prevalent maternal risk factor (16%). There were 15 cases of early FGR, 11 of which had cesarean delivery due to deterioration of fetal Doppler parameters. Outcomes in this group included one fetal and three neonatal deaths. Of 231 cases of late FGR, 64% were delivered early given a non-reassuring fetal status i.e. due to changes in Doppler evaluation or altered Manning biophysical profile. There were four cases of perinatal death in this group, three of which delivered at 28 weeks. Neonatal morbidity was associated with lower gestational age, lower birthweight and progressive placental dysfunction ($p<0.01$).

Conclusion: there was an association between neonatal morbidity and gestational age, birthweight and Doppler deterioration, particularly for deliveries below 28 weeks. The assessment of vascular changes through Doppler analysis allows anticipation of fetal deterioration and is a helpful tool in deciding the optimum timing of delivery.

Keywords: fetal growth restriction, neonatal morbidity, neonatal mortality, placental insufficiency

INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento fetal (RCF) define-se por todo o feto que não atinge o crescimento geneticamente determinado para a sua idade gestacional. Afecta 15% das

gestações e está associada a mortalidade e morbilidade perinatal, infantil e na vida adulta^{1,2}.

Diferentes etiologias subjacentes a esta patologia incluem aneuploidia ou outras síndromes malformativas, bem como infecções, em que os resultados não são alterados pela intervenção obstétrica. No entanto, quando a etiologia é a disfunção placentária os fetos podem estar sujeitos a deterioração hemodinâmica e metabólica pro-

* Interna da Especialidade Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

gressiva, com repercussão em diferentes órgãos e sistemas e consequentemente maus resultados fetais e/ou neonatais.

Perante o diagnóstico de RCF surge um dilema no que diz respeito à decisão do momento ideal para nascer, sobretudo quanto mais precoce é feito o diagnóstico. Se, por um lado, a prematuridade iatrogénica provoca complicações neonatais, o prolongamento da gravidez numa RCF pode aumentar o risco de morte fetal.

A avaliação e o seguimento destes fetos, de acordo com protocolos definidos e adaptados à idade gestacional do diagnóstico (precoce ou tardia) e a outros factores preditores de resultados neonatais³ (estudo doppler) poderão ajudar na decisão do parto.

Com o presente estudo pretende-se caracterizar os fetos, com diagnóstico de RCF, vigiados numa unidade terciária de diagnóstico pré-natal e identificar preditores da evolução neonatal.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de gestações simples, com estimativa de peso fetal e/ou perímetro abdominal inferior ao percentil 10 para a idade gestacional (IG), com diagnóstico e monitorização ecográfica num centro de diagnóstico pré-natal (CDPN) e seguimento clínico em consulta de gravidez de alto risco de um centro de apoio perinatal diferenciado, entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009.

Foram excluídos os casos de infecção materna, ruptura prematura pré-termo de membranas, anomalias cromossómicas ou anomalias congénitas *major*, bem como gravidez múltipla.

O diagnóstico e a vigilância clínica e ecográfica dos casos de RCF seguem uma abordagem protocolada na instituição. Nesta abordagem são essenciais aspectos relacionados com a datação correcta da gravidez e a avaliação etiológica com exclusão de casos de aneuploidia, síndrome genética, anomalia estrutural ou infecção (conduta adaptada a patologia e decisão do casal). Nas situações de RCF com suspeita de causa placentária é importante a identificação de possíveis factores de risco e o controlo de factores modificáveis; os parâmetros biométricos são avaliados quinzenalmente e a periodicidade da avaliação doppler longitudinal e perfil biofísico, a decisão do momento ideal para nascer e a via de parto são adaptados à IG.

Diversos dados da história, de seguimento clínico e ecográfico bem como factores perinatais foram avaliados através da consulta dos processos clínicos. Foram analisadas variáveis como a idade gestacional no diagnóstico e do

parto (determinada por datação no 1º trimestre), paridade e antecedentes maternos. Analisaram-se dados de avaliação e seguimento ecográfico nomeadamente, parâmetros biométricos (tabelas propostas para cálculo do peso são as de Hadlock⁴ e o percentil aferido de acordo com Yudkin⁵), perfil biofísico⁶ e avaliação doppler (fluxometria da artéria umbilical - AU, da artéria cerebral média - ACM e ductos venoso - DV), e de avaliação cardiocográfica ajustada à IG⁷ (normal: variabilidade mantida sem desacelerações; anormal: variabilidade reduzida, desacelerações espontâneas ou padrão sinusoidal). A realização de maturação pulmonar com corticóides, indicações para parto antecipado e dados do parto foram variáveis também estudadas.

Os resultados neonatais avaliados incluem peso do recém-nascido (RN), índice de apgar (IA) ao 1º e 5º minuto, ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória (SDR), displasia bronco-pulmonar (DBP), enterocolite necrosante (NEC>1), hemorragia intaventricular (HIV) grave⁸ (≥ 3) e morte perinatal.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao programa SPSS, versão 13 para Windows. Na avaliação de variáveis categóricas utilizou-se o teste do χ^2 ou, quando apropriado, o Fisher *exact test*; Para identificar os factores (clínicos e ecográficos) que se relacionaram com evolução neonatal utilizou-se um modelo de regressão logística. As diferenças observadas foram consideradas como tendo significado estatístico se $P < 0,05$ e quando o intervalo de confiança não abrangia a unidade.

RESULTADOS

Duzentos e quarenta e seis casos foram diagnosticados e vigiados num centro de apoio perinatal diferenciado, no período entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009.

No total da população a mediana da idade materna foi de 31 anos, 60% das pacientes eram nulíparas e predominantemente caucasianas (78%).

Na avaliação dos dados maternos constatou-se que em 40 casos (16%) a patologia hipertensiva (hipertensão gestacional, hipertensão arterial crónica, pré-eclâmpsia e S. Hellp) foi um factor de risco importante. Destacam-se ainda 3 casos de diabetes mellitus prévia, 1 caso de lúpus eritematoso sistémico e hábitos tabágicos em 53 (22%) dos casos. Na análise dos antecedentes maternos, constatou-se que em 17 casos (7%) havia história de RCF em gravidez anterior, e em 10 casos (4%) registou-se morte fetal (MF) de etiologia não esclarecida. Em 52% dos casos, não foram identificados quaisquer factores de risco.

Na avaliação dos casos de RCF a população foi dividida em dois grupos, em função da IG do parto, grupo 1- precoce (IG do parto <28 semanas), com 15 casos; e grupo 2 - tardio (IG parto ≥ 28 semanas), com 231 casos.

Nos fetos em que a idade gestacional do diagnóstico de RCF foi antes das 28 semanas (n=44) com média (± desvio padrão - DP) de IG de diagnóstico de 24 (±2) semanas, a média da IG do parto foi às 31 (±4) semanas. Já nos fetos em que a a IG do diagnóstico foi ≥ 28 semanas (n=202), média de IG de diagnóstico de 34 (±3) semanas, a média da IG do parto foi às 36 (±3) semanas.

No grupo 1 (RCF precoce), 7 casos apresentavam estimativas de peso fetal <P3, a cesariana electiva foi a via de parto mais frequente (13/15); apenas em 2 casos foi induzido o parto por prognóstico fetal reservado, após consentimento informado dos pais. Em 11 casos, a indicação principal para parto iatrogénico foi a alteração de doppler fetal associada ou não a oligoâmnios (5 casos com doppler patológico do ductos venoso patológico e 6 casos com doppler da artéria umbilical com fluxo diastólico invertido, vasodilatação cerebral e oligoâmnios grave). Houve 1 caso de morte fetal com diagnóstico às 24 semanas, no contexto de pré-eclâmpsia grave com nascimento de nado morto com 329g.

A análise de dados referentes ao grupo 2 (RCF tardia) revelou que em 92 casos (40%) a estimativa de peso fetal era inferior ao P3. Nestes, em 44% dos casos a via do parto foi a vaginal, 85% dos casos foram submetidos a indução do trabalho de parto ou cesariana electiva. A principal indicação (33%) para parto antecipado foram as alterações doppler fetais, constatando-se uma associação entre esta indicação e IG do parto mais precoce (P<0,01). Em 57 casos (31%) a indicação foi perfil biofísico de Manning igual ou inferior a 4/10, ou igual ou inferior a 6/10 se traçado cardiotocográfico persistentemente anormal e/ou oligoâmnios. Em 47 casos (26%), o parto electivo ocorreu por paragem do crescimento, aferido em duas avaliações consecutivas com pelo menos 15 dias de intervalo (Figuras 1 e 2).

Em 95% dos RN com IG no parto inferior a 34 semanas, foi realizado ciclo de maturação pulmonar completo.

Na totalidade da amostra, no que respeita ao índice de Apgar (IA) ao 5º minuto, foi inferior a 7 em 3 casos (1%).

Em 107 casos (43%), os RN foram admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) neonatais. A mediana (P25-75) do tempo de internamento na UCI foi de 20 dias (9-44).

Dados referentes à mortalidade e morbilidade *major* perinatal podem ser consultados na figura 3. Houve 7 casos de morte perinatal, dados referentes a estes casos podem ser consultados no quadro I.

Na avaliação dos factores preditores de mortalidade e morbilidade perinatal analisaram-se os parâmetros de doppler fetais, a IG no parto e o peso do RN.

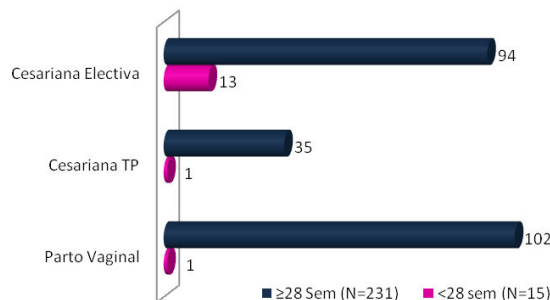


Figura 1 – Tipo de parto – Frequência absoluta de eventos

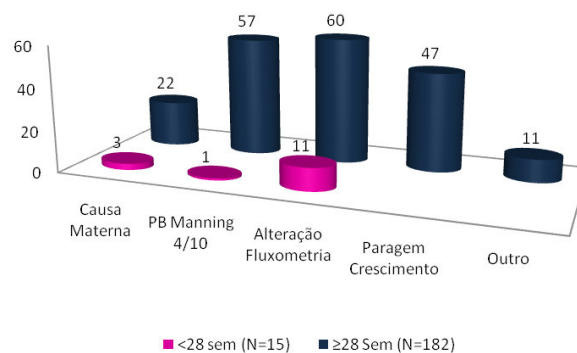


Figura 2: Indicações para parto antecipado – Frequência absoluta de eventos (n=197)

A amostra não possui poder estatístico para avaliação individual das alterações doppler (ex: ductos venoso) como preditoras de morbilidade e mortalidade perinatal. Pelo que, se formaram dois grupos de estudo, um de fetos com disfunção placentária ligeira (IP da AU>P95 mantida) e não progressiva, havendo 1 caso com IG parto <28 semanas e 65 casos com IG parto ≥ 28 semanas; e um segundo grupo com disfunção placentária progressiva (Fluxo diastólico da AU ausente ou invertido, IP ACM <P5 e/ou DV patológico), havendo 13 casos com IG parto <28 semanas e 43 casos com IG parto ≥ 28 semanas. A disfunção placentária progressiva esteve associada ao aumento da mortalidade e morbilidade perinatal major (p<0.001) [OR 13,2 (6,3-27,5)].

Constatou-se ainda que o aumento de IG (semanas) esteve associado à diminuição do risco de morbilidade e mortalidade [OR 0,6 (0,53-0,68)]; e que o aumento do peso de RN (por cada 100g de incremento) esteve associado à

Quadro I - Caracterização dos casos de morte perinatal

IG parto (semanas)	Motivo de parto antecipado	Peso do RN (g) (percentil) ^{14*}	Causa da morte
25	Deterioração doppler fetal (DV patológico) e oligoâmnios	366 (P<3)	Extrema prematuridade
26	Deterioração doppler fetal (DV patológico)	509 (P<3)	Extrema prematuridade Hemorragia pulmonar grave, HIV grave
27	Deterioração doppler fetal (DV patológico)	577 (P<3)	Hipertensão pulmonar grave
28	Deterioração doppler fetal (artéria umbilical com fluxo diastólico ausente) e oligoâmnios	621 (P<3) SDR	Extrema prematuridade
28	Deterioração doppler fetal (DV patológico)	460 (P<3)	Sepsis tardia
28	Deterioração doppler fetal (ACM patológica)	540 (P<3)	Extrema prematuridade
36	Oligoâmnios	1702 (P<3)	Sépsis; Enterocolite necrosante com peritonite

IG: idade gestacional; RN: recém-nascido; DV: ductos venoso; ACM: artéria cerebral média; P: percentil; HIV: hemorragia intraventricular; SDR: síndrome de dificuldade respiratória.
*aferido de acordo com idade gestacional e sexo do RN

diminuição do risco de morbidade e mortalidade [OR 0,73 (0,67-0,79)].

Num modelo multivariado de regressão logística, introduzindo as variáveis de IG e disfunção placentária progressiva, apenas a IG teve associação estatisticamente significativa a aumento de mortalidade e morbidade neonatal major [OR 0,555 (0,455-0,678)].

DISCUSSÃO

É globalmente aceite que os fetos com restrição do crescimento são uma população de risco para aumento da mortalidade e morbidade a curto e longo prazo^{1,2}.

A patologia hipertensiva na gravidez, associada à RCF em 20 a 30% dos casos⁹, também na nossa casuística foi a principal patologia materna associada à RCF.

Muitos desafios permanecem por esclarecer em relação ao seguimento desta patologia e à definição do melhor

momento para nascer; o balanço entre o risco associado à prematuridade iatrogénica e o risco de compromisso intrauterino nem sempre é fácil de estabelecer.

No presente estudo optou-se pela avaliação dos casos de RCF dividindo-os em precoce ou tardio, em função da IG do parto <28 ou ≥28 semanas, respectivamente.

Num importante trabalho de Baschat e seus colaboradores³ foram vigiadas prospectivamente 604 casos de gravidez simples com RCF de causa placentária de IG inferior a 33 semanas e com resistência da artéria umbilical aumentada. Nos seus resultados a IG foi o factor de prognóstico mais importante na extrema prematuridade: a sobrevivência neonatal foi inferior a 50% antes das 26 semanas de gestação, a sobrevivência intacta (ausência de morbidade até à data da alta hospitalar) foi igualmente inferior a 50% se parto ocorresse antes das 28 semanas de gestação; apenas após as 28 semanas de gestação foram obtidos resultados de sobrevivência intacta superiores a 50%. No nosso

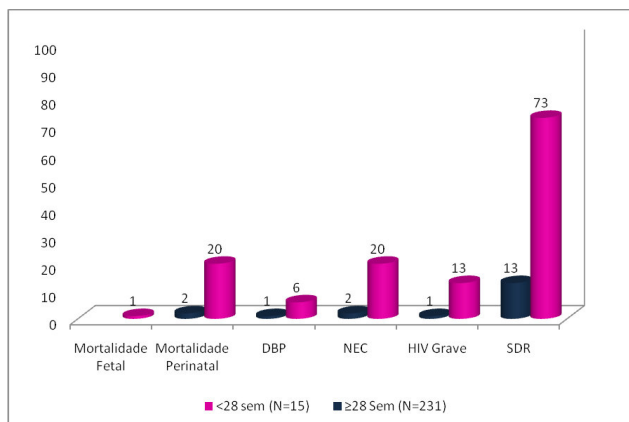


Figura 3: Dados de mortalidade e morbidade perinatal *major* - Proporção de eventos.

SDR: síndrome de dificuldade respiratória; DBP: displasia bronco-pulmonar; NEC: enterocolite necrosante; HIV: hemorragia intraventricular (grave).

estudo também a IG e o peso ao nascimento estiveram associados a aumento do risco de mortalidade e morbidade neonatal *major*.

À semelhança de outros trabalhos^{3,10,11} também no nosso estudo, num modelo de regressão logística, a IG foi o factor preditivo mais importante de mortalidade e morbidade neonatal *major*.

A resposta cardiovascular fetal e a disfunção placentária podem ser aferidas pela avaliação doppler arterial e venosa precordial^{10,11,12}. Embora a nossa amostra não possua dimensão estatística suficiente para poder aferir o papel de cada um destes parâmetros nos resultados neonatais, foi demonstrada uma associação entre a disfunção placentária progressiva e o aumento do risco de mortalidade e morbidade neonatal *major*. De facto a avaliação doppler pode prever o efeito da disfunção placentária no feto, mas uma vez que não existe um tratamento eficaz para impedir a progressão da doença, dependendo da IG em causa, é possível optar por uma atitude expectante que permita uma maior maturação fetal (aceitando o risco de acidémia fetal e morte fetal intrauterina) *versus* uma atitude interventiva (aceitando o risco de prematuridade iatrogénica). A decisão de nascimento nas situações de estado fetal não tranquilizador, principalmente em IG nos limites de viabilidade, não é fácil e necessita de uma abordagem multidisciplinar.

O nosso estudo reflecte os resultados de uma atitude expectante, no seguimento dos casos de RCF precoce, que se baseia na evidência de um aumento de 2% da sobrevida neonatal por cada dia *in utero*³. Nestes casos o tempo de-

corrido entre o diagnóstico, quando este ocorreu antes das 28 semanas de gestação, e o parto foi significativamente maior do que nos casos em que o diagnóstico foi efectuado após as 28 semanas de gestação.

Entre as limitações do estudo destaca-se o facto de ser um estudo retrospectivo, com uma amostra pequena, sem avaliação dos valores de gasimetria da artéria umbilical dos RN e dos dados referentes aos resultados anatomo-patológicos das placentas (dados apenas protocolados a meio do período de estudo). Por outro lado, por não ser um estudo controlado, apesar de a atitude no seguimento desta patologia estar protocolada na nossa instituição, não poderemos aferir a importância das decisões obstétricas nos resultados neonatais.

BIBLIOGRAFIA

1. Torrance HL, Bloemen MCT, Mulder EJH, Nikkels PGJ, Derks JB, Vries LS, Visser GHA. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 171-177
2. Michael G, Ross MPH, Beall MH. Adult Sequelae of Intrauterine Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 213-218
3. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo C, Wolf H, Berg C et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early-onset Placental Dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253-261
4. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-7
5. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birth weight and head circumference centiles for ages 24 to 42 weeks. *Early Human Dev* 1987; 45:45-52
6. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557-77
7. Baschat AA: Fetal responses to placental insufficiency: an update. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:1031-1041
8. Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high risk preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144: 815-820
9. Hendrix N, Berghella V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:161-165
10. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:407-13.
11. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:119-25.
12. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-577.
13. Olsen I, Groveman S, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New Intrauterine Growth Curves Based on United States Data. *Pediatrics* 2010; 125: 214-224.