

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Antônio Reis Ferreira de Lima

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE RESTRIÇÃO  
DO CRESCIMENTO FETAL, PEQUENO PARA IDADE  
GESTACIONAL E RADICAIS LIVRES**

Santa Maria, RS  
2024

José Antônio Reis Ferreira de Lima

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE RESTRIÇÃO DO  
CRESCIMENTO FETAL, PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL E RADICAIS  
LIVRES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta

Santa Maria, RS  
2024

Reis Ferreira de Lima, José Antônio  
ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE RESTRIÇÃO DO  
CRESCIMENTO FETAL, PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL E RADICAIS  
LIVRES / José Antônio Reis Ferreira de Lima.- 2024.  
66 p.; 30 cm

Orientador: Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde, RS, 2024

1. Estresse oxidativo 2. Retardo do crescimento fetal  
3. Gestação 4. Ultrassonografia doppler I. Pancich  
Gallarreta, Francisco Maximiliano II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados  
fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de  
Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável  
Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, JOSÉ ANTÔNIO REIS FERREIRA DE LIMA, para os devidos fins e  
sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de  
conclusão de curso(Dissertação) foi por mim elaborada e que as  
informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras  
fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este  
trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção  
de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade  
da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela  
Universidade, entre outras consequências legais.

**José Antônio Reis Ferreira de Lima**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE RESTRIÇÃO DO  
CRESCIMENTO FETAL, PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL E RADICAIS  
LIVRES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovada em 19 de agosto de 2024.

---

**Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta (UFSM)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tania Denise Resener (HUSM)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angela Regina Maciel Weinmann (UFN)**

Santa Maria, RS  
2024

Dedico este trabalho ao meu pai, que não pode ser testemunha deste momento, mas foi imprescindível para seu acontecimento.

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe Raquel, pelos inúmeros sacrifícios, pelo amor e incentivo.

À minha noiva Eduarda, pelo incessante amor e carinho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta, modelo a ser seguido como médico e professor, por sua ajuda em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho e da minha formação como obstetra.

À Prof.<sup>a</sup> Caroline Mombaque, profissional ímpar, estimulando e balizando o caminho a ser traçado.

Ao Dr. Walter Neme, um exemplo a ser seguido no que tange à avidez pelo conhecimento e à busca por respostas.

A todos os professores envolvidos em minha formação, que dedicaram seu tempo e atenção, estimulando a busca pelo conhecimento.

Aos pacientes que confiaram sua saúde e a de seus filhos ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário de Santa Maria.

A todos os residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia que não só participaram, mas se dedicaram para o sucesso deste trabalho.

A todos os alunos e monitores do curso de Medicina que participaram de todo o processo deste trabalho.

Ao Dr. Wendel Mombaque, pela ajuda na construção deste trabalho.

A todos os professores do Mestrado Profissional em Ciências da Área da Saúde, bem como à coordenação e ao secretariado, pelo apoio oferecido.

“Meça o que pode ser medido e torna mensurável o que ainda não é.”

Galileu Galilei

## RESUMO

### ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL, PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL E RADICAIS LIVRES

AUTOR: José Antônio Reis Ferreira de Lima

ORIENTADOR: Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta

**Introdução:** fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) são encontrados em 10% das gestações. É imprescindível a diferenciação entre PIG constitucional e restrição do crescimento fetal (RCF). Gestações acometidas por RCF apresentam maior incidência de eventos adversos gestacionais, principalmente relacionados ao período periparto. No entanto, ainda hoje, existem poucos estudos avaliando a relação entre os achados dopplerfluxométricos utilizados para diagnóstico e manejo de gestações com RCF e marcadores de radicais livres e estresse oxidativo. **Objetivos:** avaliar perfil de radical livre pós-parto imediato em exame coletado em amostra do sangue materno e do cordão umbilical e a relação com diagnóstico anteparto de RCF/PIG. **Metodologia:** foi realizado um estudo observacional caso-controle prospectivo com gestantes provenientes do serviço de Medicina Fetal do HUSM, com diagnóstico pré-natal de RCF e PIG, no período de outubro de 2021 a setembro de 2023, com aprovação prévia no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 50360621.3.0000.5346. **Resultados:** no total, foram coletados 52 casos, dos quais 32 RCF e 20 PIG, além de 31 controles, totalizando uma amostra de 83 pacientes, no intervalo de outubro de 2021 a setembro de 2023. Identificou-se maiores níveis de TBARS eritrocitário neonatal e materno na amostra RCF e PIG, em comparação com o grupo controle, com o valor de 0,0014 e 0,0045. A amostra exclusivamente composta por RCF também demonstrou aumento dos níveis de TBARS eritrocitário materno e neonatal, em comparação com grupo controle. Além disso, foi identificada diferença quando comparados os grupos PIG e RCF, demonstrando maiores níveis de TBARS eritrocitário materno no segundo grupo. **Conclusão:** o presente trabalho constatou associação entre o diagnóstico de RCF e PIG e níveis de TBARS eritrocitário tanto nas amostras maternas, quanto nas neonatais, além de encontrar as mesmas associações quando comparado o grupo RCF aos controles. São necessários mais estudos para determinar adequadamente a relação entre provas de radicais livres e estresse oxidativo em populações diagnosticadas com PIG e RCF, principalmente adicionando critérios dopplerfluxométricos como variáveis a serem consideradas.

**Palavras-chave:** Estresse oxidativo. Retardo do crescimento fetal. Gestação. Ultrassonografia doppler.



## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION, SMALL FOR GESTATIONAL AGE AND FREE RADICALS

AUTHOR: José Antônio Reis Ferreira de Lima  
ADVISOR: Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta

**Introduction:** Small for gestational age (SGA) fetuses are found in 10% of pregnancies. It is crucial to differentiate between constitutional SGA and fetal growth restriction (FGR). Pregnancies affected by FGR have a higher incidence of adverse peripartum events. However, there are still few studies evaluating the relationship between Doppler findings used for diagnosing and managing pregnancies with FGR and markers of free radicals and oxidative stress. **Objectives:** To assess the profile of free radicals immediately postpartum in blood samples collected from maternal and umbilical cord blood, and their relationship with the antepartum diagnosis of FGR/SGA. **Methodology:** A prospective observational case-control study was conducted with pregnant women from the Fetal Medicine Service of HUSM, with a prenatal diagnosis of FGR and SGA, from October 2021 to September 2023, with prior approval from the Research Ethics Committee and Certificate of Presentation for Ethical Appreciation number 50360621.3.0000.5346. **Results:** A total of 52 cases were collected, of which 32 were FGR and 20 were SGA, plus 31 controls, totaling a sample of 83 patients from October 2021 to September 2023. Higher levels of TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) were identified in both neonatal and maternal erythrocytes in the FGR and SGA samples compared to the control group, with values of 0.0014 and 0.0045, respectively. The FGR sample also showed increased levels of TBARS in maternal and neonatal erythrocytes compared to the control group. Additionally, there was a difference when comparing the SGA and FGR groups, showing higher levels of TBARS in maternal erythrocytes in the RCF group. **Conclusion:** This study found an association between the diagnosis of FGR and SGA and the TBARS erythrocyte profile in both maternal and neonatal samples, as well as similar associations when comparing the FGR group with the controls. Further studies are needed to properly determine the relationship between free radical tests and oxidative stress in populations diagnosed with SGA and FGR, particularly by including Doppler flowmetry criteria as variables to be considered.

**Keywords:** Oxidative stress. Fetal growth retardation. Pregnancy. Doppler ultrasound.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Box plot comparando resultados de TBARS entre casos (PIG e RCF) <i>versus</i> controles.....	40
FIGURA 2 - Box plot comparando resultados de TBARS entre RCF <i>versus</i> controles.....	41
FIGURA 3 - Box plot comparando resultados de TBARS entre PIG <i>versus</i> RCF.....	42
FIGURA 4 - Box plot demonstrando a relação da IG do parto com desfechos adversos dentro do grupo de casos (RCF e PIG) .....	43
FIGURA 5 - Box plot demonstrando a relação entre desfecho maior e TBARS no grupo composto por PIG e RCF.....	45
FIGURA 6 - Box plot demonstrando a relação entre desfecho menor e TBARS no grupo composto por PIG e RCF.....	46
FIGURA 7 - Box plot demonstrando a relação entre via de parto e TBARS no grupo composto por RCF e PIG.....	47

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Critérios e correlação patofisiológica no diagnóstico de PIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF .....	19
TABELA 2 - Critérios diagnósticos de RCF .....	20
TABELA 3 - Monitorização, manejo clínico e via de parto em caso de diagnóstico de PIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF .....	31
TABELA 4 - Manejo clínico e via de parto em caso de diagnóstico de PIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF .....	31
TABELA 5 - Tabela descritiva de diagnóstico e conduta conforme classificação em RCF/PIG adaptada para disponibilidade e preferência dos pesquisadores .....	34
TABELA 6 - Tabela descritiva de diagnóstico e conduta conforme classificação em RCF/PIG adaptada para disponibilidade e preferência dos pesquisadores .....	35
TABELA 7 - Análise descritiva das variáveis quantitativas de cada grupo, PIG <i>versus</i> RCF <i>versus</i> Controle .....	38
TABELA 8 - Análise descritiva das variáveis qualitativas de cada grupo, PIG <i>versus</i> RCF <i>versus</i> Controle .....	38
TABELA 9 - Testes de comparação Mann-Whitney do TBARS com relação aos grupos de casos (PIG e RCF) <i>versus</i> controle .....	40
TABELA 10 - Testes de comparação Mann-Whitney do TBARS com relação aos grupos de RCF <i>versus</i> controle.....	41
TABELA 11 - Teste Mann-Whitney para comparação de TBARS conforme diagnóstico de PIG <i>versus</i> RCF .....	42
TABELA 12 - Testes U de Mann-Whitney para as associações de IG do parto em estudo com relação a desfecho menor e maior.....	43
TABELA 13 - Coeficiente de correlação de Spearmen para avaliação de TBARS e a IG do parto no grupo composto por PIG e RCF .....	44
TABELA 14 - Testes U de Mann-Whitney para associação entre pré-eclâmpsia em relação aos TBARS no grupo composto por PIG e RCF .....	44
TABELA 15 - Testes U de Mann-Whitney para a associação de desfechos maiores e TBARS no grupo composto por PIG e RCF.....	45
TABELA 16 - Testes U de Mann-Whitney para as associações das variáveis em estudo com relação ao Desfecho menor no grupo composto por PIG e RCF.....	46
TABELA 17 - Teste de U de Mann-Whitney para associação entre via de parto e TBARS. no grupo composto por RCF e PIG.....	48

## LISTA DE SIGLAS

AGAR	Acompanhamento de Gestações de Alto Risco
AIG	Adequado para a idade gestacional
Aut	Artéria uterina
CA	Circunferência abdominal
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTG	Cardiotocografia
DACT	Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
ERO	Espécies reativas de oxigênio
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ICP	Índice cérebro-placentário
IG	Idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
ISUOG	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>
MF	Medicina fetal
PBF	Perfil biofísico
PE	Pré-eclâmpsia
PFE	Peso fetal estimado
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RCF	Restrição do crescimento fetal
RN	Recém-nascido
TBARS	<i>Thiobarbituric acid reactive substances</i>
US	Ultrassonografia/ultrassom/ultrassonográfico(a)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
2.1	OBJETIVO GERAL .....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	17
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	18
4.1	CONCEITOS .....	18
4.2	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL E FETO PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL .....	18
4.3	FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO FETAL .....	21
4.4	FISIOPATOLOGIA DA RCF .....	23
4.5	RADICAIS LIVRES, ESTRESSE OXIDATIVO E RCF .....	26
4.6	REPERCUSSÕES MATERNO-FETAIS .....	28
<b>4.6.1</b>	<b>Repercussões maternas</b> .....	28
<b>4.6.2</b>	<b>Repercussões fetais</b> .....	28
4.6.2.1	Mortalidade perinatal .....	28
4.6.2.2	Complicações de curto e longo prazo .....	29
<b>4.6.3</b>	<b>Hipótese de Barker</b> .....	29
<b>4.6.4</b>	<b>Tratamento</b> .....	30
4.7	INTERRUPÇÃO DA GESTAÇÃO .....	30
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	33
5.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA .....	33
5.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	33
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	33
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	34
5.5	COLETA DOS DADOS .....	34
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	37
5.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	37
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	38
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	49
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	51
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	52

<b>APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE D – AUTORIZAÇÕES DACTS .....</b>	<b>66</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O crescimento fetal é um processo fisiológico influenciado por múltiplos fatores, como potencial de crescimento genético, patologias maternas e questões ambientais, e sua normalidade encontra-se relacionada a melhores desfechos gestacionais e perinatais. O acompanhamento do crescimento fetal é passo fundamental para a assistência pré-natal adequada e deve ser feito de forma universal, através da medida da altura uterina ou ultrassonografias (US) obstétricas, conforme a identificação de fatores de riscos ou achados no exame físico e anamnese sugestivos de desvio da normalidade (BRASIL, 2022).

Por outro lado, a restrição do crescimento fetal (RCF) potencialmente influenciada por diversos fatores de risco, como uso de substâncias teratogênicas, ganho ponderal gestacional inadequado (incluindo distúrbios alimentares), privação social, patologias maternas, malformações fetais, infecções e distúrbios placentários, está associada a piores desfechos gestacionais, com aumento do risco de óbito fetal, intercorrências durante a gestação e parto, complicações no período neonatal com aumento do risco de óbito e comorbidades de longo prazo (VAYSSIÈRE, 2015).

A etiologia de RCF pode ser amplamente classificada em materna, fetal e placentária. Apesar do mecanismo fisiopatológico primário dessas condições serem diferentes, elas costumam ter o mesmo desfecho: perfusão uteroplacentária e nutrição fetal subótima (ACOG, 2021). Condição frequentemente definida como o feto que não atinge seu potencial genético de crescimento, a RCF é usualmente identificada de forma seriada, pois, como permanece hipotético o potencial de crescimento genético, este não pode ser estimado através de uma única avaliação biométrica do tamanho fetal, apesar dos esforços de alguns pesquisadores em estabelecer parâmetros para estimá-lo de maneira precisa (LEES *et al.*, 2020).

A distinção entre gestações afetadas por RCF e aquelas com crescimento fetal adequado conservou-se desafiadora por um longo período, até a introdução da US e de estudos subsequentes que incorporaram a biometria fetal (CAMPBELL; DEWHURST, 1971; DONALD; MAVIGAR; BROWN, 1958; HADLOCK *et al.*, 1985). Com o desenvolvimento da tecnologia dopplerfluxométrica, a capacidade de identificação e categorização de riscos foi aprimorada, não só refinando a diferenciação de fetos adequados para idade gestacional (AIG) e portadores de RCF, mas também auxiliando na distinção entre estes últimos e fetos pequenos para idade gestacional (PIG), condição em que há potencial de crescimento reduzido na ausência de evento patológico ou de aumento de desfechos adversos (WLADIMIROFF; TONGE; STEWART, 1986).

Esses esforços somados resultaram na criação de diversos protocolos destinados a padronizar o diagnóstico e a classificação de casos que apresentam desvio no crescimento (LEES *et al.*, 2020). Um dos primeiros protocolos a organizar e categorizar achados biométricos e dopplerfluxométricos foi proposto por Francesc Figueras e Eduard Gratacós (2014), que definem fetos PIG como tendo um peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 10 em relação ao peso para idade gestacional. O principal passo clinicamente relevante é a distinção entre RCF, associada a sinais de função fetoplacentária anormal e desfechos perinatais piores, e PIG, com desfechos perinatais próximos de fetos com peso AIG, em que o PFE se encontra entre o percentil 10 e 90 (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014).

No entanto, para diferenciar PIG e RCF, em casos onde o PFE está abaixo do percentil 10, parâmetros adicionais são necessários. Muitos métodos foram propostos com esse objetivo, como avaliação da velocidade de crescimento, tabelas de crescimento individualizadas e avaliação dopplerfluxométrica da circulação feto-placentária. Alguns desses marcadores também são usados para monitoramento do status fetal ou como ferramentas para decisão de interrupção da gestação (por exemplo: dopplerfluxometria de artéria umbilical). Ferramentas biofísicas, como dopplerfluxometria de ducto venoso, perfil biofísico (PBF) e cardiocografia (CTG) com avaliação *short-time-variation* da frequência cardíaca fetal, não são critérios diagnósticos, mas ferramentas de acompanhamento e manejo de gestações já diagnosticadas com RCF (LEES *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o papel da US dopplerfluxométrica na predição de desfecho em gestações com RCF não está completamente elucidado. A grande maioria dos estudos previamente publicados apresentam seus resultados com foco no desempenho diagnóstico de um dado parâmetro em prever desfechos adversos gestacionais. A avaliação combinada de múltiplos parâmetros é fundamental, uma vez que pode representar diferentes entidades e conferir perfis distintos de desfechos adversos (RIZZO *et al.*, 2020).

A correlação entre RCF e radicais livres tem sido sugerida. Isso porque o processo de insuficiência placentária é um dos eventos patológicos que antecedem a doença fetal, resultando em um ambiente de hipóxia e privação de substratos essenciais para o desenvolvimento. Contudo, são limitados os estudos que estabelecem uma conexão entre esse diagnóstico e os resultados laboratoriais em recém-nascidos, e pesquisas que avaliam a utilização de protocolos mais atualizados não foram identificadas. A utilização dessas novas ferramentas na prática clínica pode proporcionar diagnósticos mais precisos, favorecendo a abordagem clínica e potencialmente demonstrando uma correlação entre os achados US e o estresse oxidativo (ASHINA *et al.*, 2021; TOBOLA-WRÓBEL *et al.*, 2020).



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar radicais livres em exame do sangue do cordão umbilical pós-parto imediato, em gestantes com diagnóstico anteparto via US de restrição do crescimento fetal (RCF) e pequenos para idade gestacional (PIG) e classificadas conforme protocolo publicado e adaptado (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar níveis de radical livre pós-parto imediato em exame coletado em amostra do sangue materno e do cordão umbilical, bem como a relação com o diagnóstico anteparto de RCF e PIG;
- b) Avaliar níveis de radical livre pós-parto imediato em exame coletado em amostra do sangue materno e do cordão umbilical, conforme a classificação anteparto de gravidade de RCF e PIG;
- c) Avaliar níveis de radical livre pós-parto imediato em exame coletado em amostra do sangue materno e do cordão umbilical, conforme idade gestacional e pré-eclâmpsia;
- d) Avaliar níveis de radical livre pós-parto imediato em exame coletado em amostra do sangue materno e do cordão umbilical, associado ao diagnóstico e à classificação anteparto de RCF e PIG e desfechos neonatais.

### 3 JUSTIFICATIVA

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) está localizado na região central do Estado do Rio Grande do Sul, precisamente no município de Santa Maria, cuja população é de 271.735 habitantes, conforme censo de 2022 (IBGE, 2022). Essa instituição abrange uma população de 1,2 milhões de habitantes e caracteriza-se como um hospital de ensino, geral, público, de nível terciário, além de qualificar-se como o maior hospital público do interior do estado. Oferece atualmente 403 leitos de internação e, dentre tantos setores, possui o serviço de obstetrícia, com foco no atendimento à gestação de alto risco e o único com porta aberta para emergência obstétrica na região. Nesse cenário, o serviço de ginecologia e obstetrícia do HUSM tornou-se uma referência no tratamento de diversas patologias gestacionais, incluindo restrição do crescimento fetal (RCF), em suas diversas apresentações.

A RCF é um estado patológico frequente e com complicações e desfechos adversos importantes. Tem comprometimento imediato, levando à morte fetal intrauterina e neonatal precoce, ou tardio, ocasionando dano sistêmico ao recém-nascido, com repercussões no seu desenvolvimento orgânico, e resultando em longas internações, redução da qualidade de vida, comprometimento da sobrevivência e múltiplas comorbidades de longo prazo. Portanto, torna-se importante o estudo dos métodos de rastreio, diagnóstico e manejo utilizados na prática clínica, com vistas à validação dos melhores parâmetros e com o objetivo de refinar os cuidados diante de gestações com maiores riscos de complicações.

O crescente uso dos métodos dopplerfluxométricos no diagnóstico e manejo da RCF torna fundamental a avaliação de alterações bioquímicas, na medida em que fornece subsídios para uma melhor compreensão da fisiopatologia e para o refinamento da prática clínica em casos de suspeita de insuficiência placentária e RCF. Diante disso, este estudo visa focar em tal relação, procurando identificar quais parâmetros US estão mais relacionados com as alterações bioquímicas esperadas da RCF.

Sabe-se que o aumento de radicais livres é uma ocorrência fisiológica verificada durante o período gestacional e no momento do parto, possivelmente correlacionada ao aumento da morbimortalidade fetal e neonatal. Assim, justifica-se a realização de estudos empenhados em elucidar a relação entre radicais livres e RCF, bem como em investigar a capacidade US de prever maior risco de complicações intrauterinas e neonatais.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 CONCEITOS

A gestação engloba um período marcado por alterações fisiológicas nos processos metabólicos. Algumas gestantes acabam por desenvolver condições clínicas e/ou obstétricas desfavoráveis para a sua saúde ou a do feto, configurando gestações de alto risco. De acordo com o Ministério da Saúde, considera-se de alto risco a gestação em que a vida ou saúde da mãe, do feto ou do recém-nascido (RN) estejam sob risco (BRASIL, 2022).

Uma condição relevante em gestações de alto risco é a restrição do crescimento fetal (RCF), patologia associada a diversos desfechos adversos e, frequentemente, a múltiplas comorbidades. É consenso na literatura a necessidade do rastreio e da identificação precoce dessa patologia, uma vez que se encontra relacionada a múltiplas complicações, tanto durante a gestação, quanto no período neonatal, podendo repercutir no desenvolvimento dos neonatos acometidos com inúmeras consequências ao longo da vida (BRASIL, 2022).

Alguns pilares para o manejo dessa patologia devem ser destacados, quais sejam: a identificação de fatores de risco; o rastreamento conforme o risco; o diagnóstico precoce através da ultrassonografia (US) obstétrica; a identificação, quando possível, do fundo etiológico, para a qual há diversas ferramentas laboratoriais e de imagem; o acompanhamento pré-natal individualizado ou até mesmo hospitalar, conforme acometimento da patologia e comorbidades associadas; a determinação do plano de intervenção, individualizado e maleável conforme mudanças clínicas, visando principalmente assegurar que cada caso seja atendido adequadamente, de acordo com sua gravidade e em instituições capacitadas; por fim, o manejo neonatal, que possui as suas particularidades.

### 4.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL E FETO PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL

Nos últimos 10 anos, tivemos a publicação dos dois principais protocolos cujo objetivo é diferenciar clinicamente gestações com fetos adequados para a idade gestacional (AIG), pequenos para a idade gestacional (PIG) e com RCF, a fim de determinar o manejo conforme a gravidade do quadro. Trata-se do já mencionado protocolo de Figueras e Gratacós (2014) e o desenvolvido pela *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* - ISUOG (LEES *et al.*, 2020). Cabe ressaltar que, apesar do diagnóstico e manejo serem quase

hegemonicamente ditados por achados US, não se deve subestimar a importância do rastreamento com aferição de altura uterina seriada e da identificação de fatores de risco na prática clínica (BRICKER; MEDLEY; PRATT, 2015; VAYSSIÈRE *et al.*, 2015).

De acordo com Figueras e Gratacós (2014), fetos AIG são aqueles com peso fetal estimado (PFE) entre o percentil 10 e 90 para idade gestacional (IG), em avaliação US bidimensional. É importante destacar que o protocolo publicado pela ISUOG descreve a possibilidade de RCF mesmo em fetos com PFE ou circunferência abdominal (CA) entre o percentil 10 e 90, considerando que estes tenham uma redução marcada na velocidade de crescimento associada a achados dopplerfluxométricos (LEES *et al.*, 2020). Quanto a fetos FIG, são considerados, por ambos os protocolos, aqueles com o PFE entre o percentil 3 e 10, na ausência de alterações dopplerfluxométricas. O protocolo ISUOG lança mão da avaliação biométrica da CA, utilizando o ponto de corte entre o percentil 3 e 10 (LEES *et al.*, 2020).

Já fetos RCF são diagnosticados quando o PFE ou CA encontram-se abaixo do percentil 10, associado a alterações dopplerfluxométricas, ou PFE e CA abaixo do percentil 3, independentemente de demais achados. O protocolo ISUOG ainda distingue a RCF segundo a IG de apresentação, subclassificando em precoce e tardia quando a apresentação ocorre antes ou depois da trigésima segunda semana de gestação. Os diferentes graus de comprometimento, segundo Figueras e Gratacós (2014) e Lees *et al.* (2020), são descritos nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Critérios e correlação patofisiológica no diagnóstico de FIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF

(continua)

<b>Estágio</b>	<b>Correlação patofisiológica</b>	<b>Critério</b>
FIG	Ausência de marcadores de insuficiência placentária ou acidose fetal	PFE <p 10 e >p3 Ausência de alterações dopplerfluxométricas ou cardiotocográficas
I	Crescimento restrito Insuficiência placentária leve	PFE < p3 ICP >p95 AU IP >p95 ACM IP <p5 AUt IP >p95
II	Insuficiência placentária severa	AU velocidade de diástole terminal ausente ou istmo aórtico reverso
III	Baixa suspeita de acidose fetal	AU velocidade de diástole terminal reversa ou DV >p95

(conclusão)

Estágio	Correlação patofisiológica	Critério
IV	Elevada suspeita de acidose fetal	DV com onda "a" reversa, cCTG <3ms* ou desacelerações frequentes não provocadas em MAP

IG= idade gestacional; PFE= peso fetal estimado; ICP= índice cérebro-placentário; IP= índice de pulsatividade; AU= artéria umbilical; p= percentil; ACM= artéria cerebral média; AUt= artéria uterina; DV= Ducto venoso; cCTG= cardiocografia computadorizada; MAP= mapeamento anteparto.

Fonte: Figueras; Gratacós (2014).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de RCF

RCF precoce IG <32 semanas, na ausência de malformações congênicas	RCF tardia IG ≥ 32 semanas, na ausência de malformações congênicas
CA/PFE < percentil 3 ou AU com diástole terminal ausente Ou 1. CA/PFE < percentil 10 associado a 2. AUt-IP > percentil 95 e/ou 3. AU-IP > percentil 95	CA/PFE < percentil 3 ou pelo menos 2 ou mais dos seguintes 1. CA/PFE < percentil 10 2. CA/PFE ultrapassando 2 quartis na avaliação seriada 3. RCP < percentil 5 ou AU-IP > percentil 95

RCF= restrição do crescimento fetal; IG= idade gestacional; CA= circunferência abdominal; PFE= peso fetal estimado; AU= artéria umbilical; AUt= artérias uterinas; IP= índice de impedância; RCP= relação cérebro placentária.

Fonte: Lees *et al.* (2020).

É importante ressaltar que achados como malformações maiores, diagnóstico de doença genética ou cromossômica fetal, contato com teratógenos, infecções maternas por sífilis, *Toxoplasma gondii*, rubéola vírus, herpes vírus e citomegalovírus não excluem o diagnóstico de RCF, no entanto, interferem diretamente no manejo. Cada uma dessas patologias tem manejo individualizado, de acordo com protocolos específicos (PAYRON *et al.*, 2019; PERILLAUD-DUBOIS *et al.*, 2021).

Ao adicionar a avaliação dopplerfluxométrica, quando se identifica um dos parâmetros alterados – índice cérebro-placentário (ICP) ou índice de pulsatividade (IP) da artéria uterina (AUt) –, há um aumento nos eventos adversos. Em estudos recentes incluindo 500 fetos PIG e 500 fetos com PFE adequado, o risco de parto cesariano por situação fetal não tranquilizadora ou acidose neonatal foi de 8% nos controles e 11% no grupo, sem alterações nos índices dopplerfluxométricos e peso entre o percentil 10 e 3. Em compensação, o grupo com alterações apresentou 36% de eventos adversos. Portanto, a definição de RCF deve incluir esses três

parâmetros. É necessário, todavia, conduzir um maior número de estudos para confirmar essa noção e desenvolver valores normativos ajustados para IG (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014).

Provavelmente, nos próximos anos, marcadores biológicos no sangue materno sejam incorporados aos critérios de diagnóstico de RCF, como marcadores de função placentária. Pesquisas recentes sugerem que fatores angiogênicos são preditores de desfechos perinatais em fetos pequenos, com valor preditivo similar ao ICP e à AUt, mas aparentemente sem valor adicional (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014).

O protocolo ISUOG tem algumas perspectivas e recomendações distintas das descritas por Figueras e Gratacós (2014). São elas:

- Biometria fetal não é suficiente para o diagnóstico de RCF, a não ser que a CA ou o PFE esteja abaixo do percentil 3;
- Queda na velocidade de crescimento (por exemplo: redução da CA ou PFE: 2 quartis ou delta de percentis superior a 50) é fator de alerta para o médico assistente quanto à presença de RCF;
- Análise multimodal é recomendada para a avaliação de gestantes com suspeita de RCF. CTG computadorizada ou PBF devem ser usados em combinação com a dopplerfluxometria (LEES *et al.*, 2020).

RCF é provavelmente uma das entidades obstétricas com maior variação no manejo clínico. Isso resulta em uma conjunção de adversidades que inclui a falta de suporte de evidências consistentes, a complexidade das variáveis e índices que precisam ser incorporados para a avaliação da deterioração fetal e o risco variável associado à prematuridade nas diferentes IG (LEES *et al.*, 2020).

Cabe ressaltar que não é consenso na literatura o uso de diversos marcadores dopplerfluxométricos para o diagnóstico e manejo de RCF. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia restringe o uso do doppler na artéria umbilical como parâmetro complementar único para diagnóstico e manejo, não configurando demais vasos, a exemplo da artéria cerebral média e do ducto venoso, como variáveis úteis (ACOG, 2021).

#### 4.3 FISILOGIA DO CRESCIMENTO FETAL

O conjunto atual de evidências aponta principalmente para dois fatores envolvidos no desenvolvimento fetal: a capacidade do complexo materno-útero-placentário de fornecer substratos e o potencial de crescimento do conceito, o último majoritariamente estabelecido pelo genoma. Contudo, esse processo não é completamente conhecido, possuindo influência

multifatorial. O desenvolvimento na interface placentária, que possibilita a troca coordenada entre mãe e feto ao longo da gravidez, é dividido em estágios, caracterizando os três trimestres. A progressão bem-sucedida por esses marcos permite ao feto alcançar o seu potencial de crescimento e desenvolvimento, possibilitando uma transição exitosa para a vida extrauterina (BASCHAT, 2004).

O primeiro trimestre é caracterizado pela migração do citotrofoblasto na decídua, estabelecendo adesão placentária. Posteriormente, há a formação de conexões vasculares entre a circulação uterina e o espaço interviloso, desencadeada por um equilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Costumeiramente, esse processo garante as demandas nutricionais e de oxigênio para o crescimento do trofoblasto e embrião, proporcionando que a placenta estabeleça sua capacidade funcional (PARDI; MARCONI; CETINA, 2002). Com isso, inicia-se a secreção de múltiplas substâncias na circulação materna, como gonadotrofina coriônica humana, hormônio lactogênico placentário, entre outras. No nível do complexo útero-placentário, aparecem diversos hormônios com ação parácrina, como óxido nítrico e endotelina, além de ter início o transporte celular ativo das diferentes classes nutricionais (BASCHAT, 2004). Os substratos são processados com crescente eficiência, para fornecer nutrientes suficientes ao trofoblasto, altamente ativo, além de transportar o excedente para o feto. A autorregulação vascular placentária otimiza a troca de nutrientes entre a mãe e o feto, ao ajustar a perfusão entre ambos os compartimentos. Assim, o substrato é absorvido pela circulação vilosa funcional e distribuído ao feto através da veia umbilical (BATTAGLIA; REGNAULT, 2001; HAGGARTY, 2002).

O início do segundo trimestre é marcado pela invasão do trofoblasto nas artérias espirais maternas, resultando em uma perda progressiva da resistência formada pela túnica média muscular, primeiramente na porção decidual e, em seguida, na porção miometrial desses vasos. Um aumento exponencial no débito cardíaco fetal eleva significativamente a magnitude do fluxo sanguíneo viloso e amplia a capacidade de absorção de substratos pelo feto. Como resultado dessas mudanças, compartimentos vasculares de alto fluxo e baixa resistência são estabelecidos em ambos os lados da placenta (PIJNENBORG *et al.*, 1983).

Já o terceiro trimestre é caracterizado pela contínua diferenciação dos órgãos, uma vez garantidos a adaptação adequada estabelecida no primeiro trimestre e o desenvolvimento da placenta durante o segundo. O aumento no tamanho fetal é tipicamente resultado do crescimento longitudinal acompanhado pela acumulação de reservas corporais essenciais. Estas funcionam como um reservatório de nutrientes durante a vida neonatal, quando a ingestão de alimentos pode fornecer quantidades inconstantes de substratos essenciais (BASCHAT, 2004).

#### 4.4 FISIOPATOLOGIA DA RCF

O mecanismo exato por trás da influência de diversos estados patológicos sobre a função placentária ainda é desconhecido. As repercussões desses distúrbios no crescimento fetal não são exceção, contudo, há uma associação significativa entre etiologias vasculares e imunológicas, levando a teorias propostas quanto à fisiopatologia da doença, em casos onde é excluída influência de fatores externos (por exemplo: teratógenos e infecções com transmissão vertical) ou malformações genéticas (GREER *et al.*, 2012; RUDZINSKI *et al.*, 2013).

A RCF é mais corretamente designada como um sinal físico decorrente de múltiplos fatores do que como uma única doença. A placenta forma a interface entre as circulações fetal e materna e, por esse motivo, doenças fetais, doenças maternas, doenças placentárias primárias e fatores externos podem interferir na eficiência da troca de nutrientes e resíduos, resultando em restrição de crescimento (BASCHAT, 2004).

Em distúrbios hipertensivos maternos, o aumento na formação de nódulos sinciciais indica envelhecimento prematuro da placenta e apoptose. A vasculopatia oclusiva, mais pronunciada nos casos de síndrome antifosfolípídica, afeta as circulações materna e fetal na placenta. Causas placentárias podem resultar em diminuição do fluxo sanguíneo placentário ou em mecanismos de transporte alterados e homeostase celular anormal no nível placentário. Causas fetais podem exercer seus efeitos no crescimento em vários níveis. Das possíveis etiologias, condições que interferem no desenvolvimento vascular placentário representam a maioria das gestações complicadas por RCF (KINGDOM *et al.*, 2000).

No início do primeiro trimestre, mesmo havendo interferência na angiogênese, com manutenção de suprimentos suficientes para a massa placentária, a diferenciação trofoblástica e o desenvolvimento fetal serão possíveis. Caso o efeito patológico seja muito grave, a gestação incorrerá em abortamento. No entanto, a adaptação materna subótima à gravidez e a entrega deficiente de nutrientes impõem limitações em todos os níveis da função placentária. Se a invasão do trofoblasto permanecer restrita à porção decidual do miométrio, as artérias espirais e radiais maternas não passam pela transformação fisiológica em vasos de baixa resistência (MEEKINS *et al.*, 1994).

A resistência ao fluxo fetoplacentário é aumentada em todo o leito vascular, em consequência da oclusão vascular progressiva. Eventualmente, a massa placentária metabolicamente ativa é reduzida. Uma vez desencadeados mecanismos adaptativos que permitam a sobrevivência fetal, desenvolve-se uma restrição de crescimento de início precoce com suas muitas manifestações fetais. Esse espectro de manifestações fetais é determinado pelo



equilíbrio entre respostas compensatórias e o estado patológico em vários sistemas. Em caso de mecanismos compensatórios mal sucedidos, danos fetais permanentes ou morte intraútero podem ocorrer. Com a compensação bem-sucedida, as consequências da escassez de nutrientes podem permanecer em grande parte subclínicas, para serem reveladas apenas por seu efeito restritivo exponencial no crescimento fetal, no segundo e terceiro trimestres. Nesses casos, a manifestação vascular pode ser menos pronunciada e as características físicas mais aparentes. Uma diminuição no tecido adiposo ou proporções corporais anormais no nascimento podem ser as únicas evidências. Uma apreciação das múltiplas manifestações da insuficiência placentária é fundamental para formular uma abordagem diagnóstica uniforme para fetos com suspeita de RCF (BASCHAT, 2004).

A gravidade da disfunção vascular placentária é refletida tanto em vasos maternos, quanto em fetais. Quando cerca de 30% dos vasos vilosos fetais são anormais, a velocidade de fim de diástole da artéria umbilical aparentemente diminui, e os índices de resistência do Doppler aumentam (GILES; TRUDINGER; BAIRD, 1985). A ausência ou, até mesmo, a reversão da velocidade final diastólica da artéria umbilical pode ocorrer quando 60% a 70% da árvore vascular vilosa foi danificada (MORROW *et al.*, 1989). A crescente anormalidade no Doppler, no leito vascular materno, identifica pacientes em risco de pré-eclâmpsia (PE), descolamento de placenta e RCF (PAPAGEORGHIU *et al.*, 2002), enquanto fluxos umbilicais anormais indicam aumento do risco de hipoxemia e acidemia proporcional à gravidade da anormalidade do Doppler (WEINER, 1990).

As respostas circulatórias fetais à insuficiência placentária podem ser subdivididas em precoces e tardias, correspondendo ao grau de comprometimento fetal (FERRAZZI *et al.*, 2002). Essas respostas são, em parte, passivas, produto dos efeitos da pós-carga placentária na distribuição do débito cardíaco; em parte, resultado da autorregulação ativa dos órgãos. O aumento da resistência ao fluxo sanguíneo placentário eleva a pós-carga do ventrículo direito. Em decorrência do arranjo paralelo da circulação fetal, dá-se um desvio do débito cardíaco para longe do lado direito do coração, repercutindo em um aumento relativo no débito cardíaco esquerdo (AL-GHAZALI *et al.*, 1989). Consequentemente, cresce o suprimento sanguíneo para a parte superior do corpo pelo ventrículo esquerdo. Essa redistribuição do débito cardíaco pode ser documentada por uma atenuação na resistência da artéria cerebral média e aumento na resistência da artéria umbilical, levando à redução ou, ainda, à inversão do índice cérebro-placentário (GRAMELLINI *et al.*, 1992).

Além disso, o fluxo sanguíneo cerebral pode aumentar durante períodos de hipoxemia, percebida por uma diminuição na resistência cerebral, do que decorre a perda nos índices de

resistência (“*brain-sparing*” ou “centralização”) (WLADIMIROFF; TONGE; STEWART, 1986). Fetos com essas mudanças precoces no Doppler apresentam maior risco de hipoxemia (BASCHAT, 2003), e mudanças tardias no Doppler configuram agravamento metabólico. Nessas circunstâncias, a função cardíaca decresce gradualmente, em associação à autorregulação anormal dos órgãos. O aumento dos índices de Doppler do ducto venoso é marcador da deterioração circulatória em avanço, pois documentam a incapacidade do coração de acomodar o retorno venoso (HECHER; CAMPBELL, 1996).

O formato do fluxo venoso é trifásico e, portanto, mais complexo do que o formato arterial. Ele consiste em picos sistólicos e diastólicos (ondas “S” e “D”) gerados pelo movimento descendente do anel atrioventricular, durante a sístole ventricular e pelo enchimento ventricular diastólico passivo, respectivamente. O aumento súbito na pressão atrial direita, com a contração atrial no final da diástole, causa uma quantidade variável de fluxo reverso, produzindo após a onda “D” um segundo vale (onda “a”). Em casos extremos, as ondas de pressão atrial são transmitidas até a veia umbilical livre, resultando em fluxo pulsátil. Uma deterioração adicional da função cardíaca resulta em insuficiência tricúspide holossistólica e desacelerações espontâneas da frequência cardíaca fetal, levando finalmente à morte fetal (RIZZO *et al.*, 1994).

As respostas comportamentais fetais à insuficiência placentária também podem ser subdivididas em precoces e tardias. O controle da frequência cardíaca fetal é afetado, causando um atraso na diminuição gestacional na linha de base e no desenvolvimento tardio da reatividade (predominância parassimpática). Apesar do atraso maturacional de alguns aspectos da função do sistema nervoso central, várias respostas centralmente reguladas pelo status ácido-base são preservadas. Uma vez percebida a hipoxemia fetal, uma queda na atividade fetal global precede a perda de variáveis biofísicas individuais e, frequentemente, também é acompanhada por uma diminuição gradual no volume de líquido amniótico (BASCHAT; GEMBRUCH; HARMAN, 2001).

Com o aumento da hipoxemia, o movimento respiratório fetal cessa, e, quando a acidemia se desenvolve, movimentos corporais grosseiros e o tônus diminuem ainda mais e são perdidos (RIBBERT *et al.*, 1993). Geralmente, padrões anormais de frequência cardíaca fetal também são observados nesse momento (MANNING *et al.*, 1993). O PBF, como um escore composto, aplica cortes categóricos para o tônus fetal, o movimento respiratório, o movimento corporal grosseiro e o volume de líquido amniótico, bem como para a análise tradicional da frequência cardíaca fetal. Embora uma diminuição gradual em todos esses parâmetros preceda um PBF anormal, a análise das mudanças percentuais nessas variáveis não oferece vantagens

na predição de acidemia (RIBBERT *et al.*, 1993). O PBF de 5 componentes mostra uma relação confiável e reprodutível com o pH fetal, independentemente da patologia subjacente e da IG (MANNING *et al.*, 1993). A avaliação simultânea de variáveis cardiovasculares e biofísicas fetais indica que a deterioração do Doppler precede um PBF anormal na maioria dos fetos com RCF (BASCHAT; GEMBRUCH; HARMAN, 2001).

#### 4.5 RADICAIS LIVRES, ESTRESSE OXIDATIVO E RCF

A gestação é um processo natural e envolve uma série de eventos complexos, incluindo implantação, placentação e o parto. A placentação é um passo importante, desempenhando diversas funções, e qualquer falha em seu decurso pode repercutir em desfechos adversos, tanto maternos, quanto fetais. A placenta é a fonte de oxigênio e nutrição fetal. Durante a sua oxigenação e desoxigenação, ocorre a inevitável formação de espécies reativas de oxigênio (ERO). Quando há uma desproporção entre a produção de ERO e agentes antioxidantes, ocorre o estresse oxidativo.

O acúmulo de ERO está associado à indução de resposta inflamatória e ao dano celular, incluindo dano aos ácidos nucleicos, levando ao envelhecimento prematuro da placenta. Por sua vez, o envelhecimento prematuro e mudanças degenerativas da placenta encontram-se ligados à disfunção e ao aumento de desfechos adversos, principalmente RCF, parto prematuro e PE (JOO *et al.*, 2021).

Paradoxalmente, em estados iniciais do desenvolvimento coriônico e embrionário, concentrações relativamente baixas de oxigênio protegem a progressão inicial de estresse oxidativo. No entanto, uma vez completo o desenvolvimento placentário, o conteúdo de oxigênio triplica, sendo necessário um nível basal bem controlado de oxigênio para cada período da gestação (POSTON *et al.*, 2011). Agentes antioxidantes também exercem influência, estabilizando os níveis de oxigênio placentários.

O oxigênio é responsável por captar os elétrons gerados pelas atividades metabólicas celulares. Essa atividade primariamente inclui as oxidases, a óxido nítrico-sintetase e a fosforilação oxidativa mitocondrial. Em condições fisiológicas, o dióxigênio é convertido em água pelo processo de redução tetravalente, sendo combinado com dois prótons. No entanto, em condições patológicas, o oxigênio é reduzido incompletamente em outras formas, as ERO. Existem múltiplos mecanismos de ação antioxidante no corpo humano para proteção dos danos causados por essas moléculas com radicais oxidativos livres. Em casos de distúrbio da

homeostase, o desbalanço entre ERO e agentes antioxidantes leva ao estresse oxidativo (KATERJI; FILIPPOVA; DUERKSEN-HUGHES, 2018).

A insuficiência placentária, principal causa de RCF, leva a uma redução de fluxo sanguíneo uteroplacentário. Hipóteses mais recentes apontam que ela surge nas fases iniciais da gestação, quando o trofoblasto invade as artérias espiraladas (MANDO *et al.*, 2013). Marcadores de estresse oxidativo, como malondialdeído e xantina oxidase, encontram-se em maiores níveis plasmáticos maternos nas gestações com RCF, em comparação a gestações de pacientes saudáveis (BIRI *et al.*, 2007).

O estudo das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*, com abreviação “TBARS”) é considerado um bom marcador de estresse oxidativo em amostras biológicas. O processo de peroxidação lipídica, onde radicais livres como ERO e espécies reativas do nitrogênio atacam ligações duplas carbono-carbono em lipídios, resulta em diversos produtos complexos: radicais peroxil-lipídicos e hidroperóxidos, como produtos primários, e malondialdeído, entre outros, como produto secundário. Esse ensaio envolve a reação de produtos da peroxidação lipídica, primariamente de malondialdeído com ácido tiobarbitúrico, levando a formação de TBARS, sendo considerado um marcador genérico desse processo (LEON; BORGES, 2020).

Poucos estudos avaliam a relação de marcadores de estresse oxidativo e radicais livres com a fisiopatologia de RCF e demais quadros patológicos potencialmente associados à insuficiência placentária. Mariko Ashina *et al.* (2021) investigam marcadores de estresse oxidativo, mas exclusivamente baseados em parâmetros biométricos. Em um grupo de 28 casos com peso fetal abaixo do segundo desvio padrão e um grupo controle, os autores identificaram uma correlação entre fetos RCF e estresse oxidativo. Já Kazushi Watanabe *et al.* (2013) examinam uma amostra de pacientes com diagnóstico PE associado à RCF, com dois grupos, um de PE na ausência de RCF e um grupo controle. Watanabe *et al.* (2013) demonstram que, no grupo em que as duas patologias estão associadas, identifica-se maiores índices de estresse oxidativo. Mas, similar ao estudo de Ashina *et al.* (2021), parâmetros dopplerfluxométricos para o diagnóstico de RCF não são utilizados, e a população classificada com a patologia possuía como critério o PFE abaixo do percentil 10.

## 4.6 REPERCUSSÕES MATERNO-FETAIS

### 4.6.1 Repercussões maternas

A despeito da RCF repercutir negativamente, de diversas formas, para o feto, ela não afeta diretamente a mãe. No entanto, é fundamental destacar a íntima relação entre RCF e outras patologias, principalmente PE, com a qual compartilha fundo etiológico.

A PE é atualmente a principal patologia associada à mortalidade no Brasil e uma das principais no mundo. Está intimamente relacionada a descolamento prematuro de placenta, eclampsia, edema agudo de pulmão, acidente vascular encefálico hemorrágico, insuficiência renal aguda e demais complicações potencialmente letais (ACOG, 2020).

Diversas pesquisas têm mostrado a relação entre PE e RCF, principalmente em suas formas precoces, em que é possível identificar a presença da patologia em até 50% dos casos. Já a RCF tardia, quando ocorre após 32 semanas, encontra-se associada à PE em aproximadamente 10% dos casos (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014). Essa correlação é tão importante que a RCF compõe um dos achados para diagnóstico de PE de apresentação atípica e suas complicações são uma das principais indicações de interrupção pré-termo de gestações acometidas por RCF (ACOG, 2020; SIBAI; STELLA, 2009).

### 4.6.2 Repercussões fetais

#### 4.6.2.1 Mortalidade perinatal

A RCF é um importante fator de risco para morte intrauterina inexplicada súbita. Em estudo realizado por Frederic Froen *et al.* (2004), foi o determinante fetal mais importante para tal tipo de morte (odds ratio 7,0, intervalo de confiança de 95% 3,3-15,1). Outro fator de risco relevante na associação entre morte fetal e RCF é sua não identificação durante o período pré-natal. Conforme Jason Gardosi *et al.* (2013), gestações nas quais foi identificada RCF no período pré-natal possuem índice de mortalidade de 9,7/1000 nascimentos, enquanto casos em que não ocorreu a identificação possuem mortalidade de 19,8/1000 nascimentos.

Gestações acometidas por RCF claramente apresentam desfechos neonatais piores do que gestações de fetos com AIG, independentemente da idade gestacional. Dados mais recentes têm demonstrado que o risco de óbito fetal intraparto é duas vezes maior na população de fetos com PFE abaixo do p10, sem discriminação entre RCF e PIG (GETAHUN; ANANTH;

KINZLER, 2007). Em uma análise composta por mais de 91.000 gestantes, os riscos de natimortalidade e morte neonatal foram seis e quatro vezes maiores, respectivamente (MENDEZ-FIGUEROA *et al.*, 2016).

#### 4.6.2.2 Complicações de curto e longo prazo

Em uma análise com RNs, aqueles com peso inferior ao percentil 10 antes da 27<sup>a</sup> semana de gestação apresentaram um risco quase quatro vezes maior de morte neonatal ou comprometimento neurodesenvolvimental. Identificou-se também um risco quase três vezes maior de paralisia cerebral em comparação a recém-nascidos AIG, novamente sem discernimento entre PIG e RCF (DE JESUS *et al.*, 2013).

Em outra análise de gestações sem complicações, RNs com peso ao nascer inferior ao percentil 5 apresentaram um risco maior de dificuldades respiratórias, enterocolite necrosante e sepse neonatal, em comparação a neonatos de peso adequado (MENDEZ-FIGUEROA, 2016).

Por sua vez, em um estudo com mais de 44.561 neonatos, somente 14% dos nascidos com peso abaixo do percentil 1 sobreviveram até a alta hospitalar. É possível concluir, portanto, que neonatos nos percentis mais baixos de peso ao nascer têm o maior risco de eventos adversos (GRIFFIN *et al.*, 2015). Uma das principais dificuldades é determinar se as sequelas neurológicas e a mortalidade são consequência da RCF ou da prematuridade desses fetos, uma vez que aqueles acometidos por RCF têm maior risco de parto pré-termo (VAYSSIÈRE *et al.*, 2015).

#### 4.6.3 Hipótese de Barker

Descrita há mais de trinta anos, a hipótese formulada por David Barker (1990) consiste basicamente em relacionar a mortalidade e morbidade adultas com a saúde nos períodos fetal e infantil. Incluindo não apenas a restrição do crescimento, mas também o excesso.

Evidências recentes sugerem que fetos que apresentam RCF ou baixo peso ao nascer sofrem repercussões do ambiente hostil intrauterino, formando subsequentemente distúrbios metabólicos ao longo da vida, com aumento de risco para o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose e cardiopatia isquêmica (COLELLA *et al.*, 2018; JORNAYVAZ *et al.*, 2016; KANADA-GANTENBEIN; MASTORAKOS; CHROUSOS, 2003).

#### 4.6.4 Tratamento

Até o presente momento, a RCF é uma patologia sem prevenção ou tratamento medicamentoso, cirúrgico, intervenções nutricionais ou suplementação vitamínica (OTA *et al.*, 2021; SMFM, 2020). Há diversas pesquisas cujo objetivo é determinar potenciais intervenções correlacionadas à sua prevenção, levando em conta a complexidade e etiopatogenia da doença, visto que, uma vez instalada a patologia, é improvável a regressão e recuperação do peso fetal e demais achados associados à insuficiência placentária. Para a prevenção de FGR em pacientes com alto risco, há um potencial benefício do uso precoce de ácido acetilsalicílico. Não há evidências suficientes para recomendação de repouso no manejo de RCF (SAY; GULMEZOGLU; HOFMEYR, 2010).

As intervenções prioritárias são: manejo de comorbidades associadas à RCF, como hipertensão ou PE; diagnóstico precoce; monitorização otimizada, com acompanhamento US seriado e demais métodos complementares; internação hospitalar em casos graves; em casos leves, cuidados usuais da gestação, como pré-natal completo; interrupção da gestação conforme gravidade do quadro, a fim de minimizar desfechos adversos perinatais e alcançar um balanço entre as complicações associadas à prematuridade e o óbito fetal intrauterino.

Cabe ressaltar que gestações acometidas por RCF, principalmente quando diagnosticadas antes da 32ª semana, encontram-se associadas à PE em 50% dos casos, podendo a interrupção da gestação ter indicação conforme complicações dessa patologia (LEES *et al.*, 2015; SMFM, 2020).

#### 4.7 INTERRUPÇÃO DA GESTAÇÃO

O principal objetivo do manejo da RCF é, primeiramente, distingui-la de PIG. Em um segundo momento, discriminar se existe risco intrauterino de dano ou óbito (ACOG, 2021). Portanto, o primeiro passo é identificar fetos pequenos no contexto sugestivo de insuficiência placentária, uma vez que eles terão risco aumentado de eventos adversos e morte intrauterina, precisando ser manejados ativamente assim que o termo é alcançado. O segundo passo é identificar a presença de qualquer sinal de gravidade indicando risco de dano fetal ou óbito iminente antes do termo. Apesar da ausência de um corpo de evidências amplo para recomendação do momento de interrupção da gestação, um protocolo integrando a melhor evidência pode ajudar a reduzir a variação na prática clínica e balizar a produção científica.

Em gestações com diagnóstico de PIG, excluindo infecções ou causas cromossômicas e genéticas, o resultado perinatal é bom. A avaliação dopplerfluxométrica bissemanal está recomendada como prática padrão, e a indução do parto, em contexto sem contraindicação, é recomendada com 40 semanas (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014). A interrupção encontra-se indicada nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Monitorização, manejo clínico e via de parto em caso de diagnóstico de PIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF

<b>Estágio</b>	<b>Monitoramento</b>	<b>IG para interrupção</b>	<b>Via de parto</b>
PIG	Semanal	40 semanas	Indução de parto
RCF I	Semanal	37 semanas	Indução de parto
RCF II	2x/semana	34 semanas	Parto cesariano
RCF III	1/1 ou 2/2 dias	30 semanas	Parto cesariano
RCF IV	12/12 horas	26 semanas	Parto cesariano

IG= idade gestacional; PIG= pequeno para idade gestacional; RCF= restrição do crescimento fetal.

Fonte: Figueras; Gratacós (2014).

Tabela 4 - Manejo clínico e via de parto em caso de diagnóstico de PIG e os diferentes graus de comprometimento de RCF

(continua)

<b>IG</b>	<b>Achados</b>	<b>Manejo</b>	<b>Via de parto</b>
24 + 0 a 25+6 semanas	Desacelerações não provocadas frequentes Complicações maternas DV onda a zero ou negativa	Discutir CTC e interrupção	Parto cesariano
26+0 a 28+6 semanas	Qualquer achado acima PBF < 4 pontos DV onda a zero ou negativa cCTG STV <2,6 ms	CTC e interrupção	Parto cesariano
29+0 a 31+5 semanas	Qualquer achado acima cCTG STV <3,0 ms	CTC e interrupção	Parto cesariano
32 + 0 a 33 + 6 semanas	Qualquer achado acima AU Diástole reversa cCTG STV <3,5 ms	CTC e interrupção	Parto cesariano



(conclusão)

<b>IG</b>	<b>Achados</b>	<b>Manejo</b>	<b>Via de parto</b>
34+0 a 35 +6 semanas	Qualquer achado acima AU Diástole zero cCTG STV <4,5 ms	Interrupção	Parto cesariano
36 + 0 a 37 +6 semanas	Qualquer achado acima AU IP >p95 PFE/CA <p3	Interrupção	Considerar indução de parto
38 + 0 a 39 + 0	Qualquer achado acima PFE < p10 e >p3	Interrupção	Indução de parto

IG= idade gestacional; PFE= peso fetal estimado; p= percentil; IP= índice de pulsatividade; AU= artéria umbilical; p= percentil; DV= Ducto venoso; cCTG= cardiocografia computadorizada; ms= milissegundo; CTC= corticoterapia.

Fonte: Lees *et al.* (2020).

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi realizado um estudo observacional caso-controle prospectivo, com gestantes provenientes do serviço de Medicina Fetal do Hospital Universitário de Santa Maria (MF-HUSM) com diagnóstico pré-natal de restrição do crescimento fetal (RCF) e pequeno para a idade gestacional (PIG), no período de outubro de 2021 a setembro de 2023, com aprovação prévia no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 50360621.3.0000.5346.

Os controles foram coletados de forma prospectiva, no intervalo entre outubro de 2017 e maio de 2018, e adquiridos através de um banco de dados do grupo de pesquisa, com aprovação prévia no CEP e com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 61974816.3.0000.5346, onde foi excluído RCF e PIG de forma retrospectiva.

### 5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população é composta por gestantes em acompanhamento, advindas da 4ª Coordenadoria Regional de Saúde (4ª CRS) e encaminhadas para o serviço de MF-HUSM.

A amostra dos casos foi recrutada por conveniência, composta por gestantes com diagnóstico US de RCF/PIG realizado no serviço de MF-HUSM e que aceitaram participar do estudo. Os pacientes-controle foram recrutados da mesma forma, sendo o diagnóstico de RCF/PIG excluído em um segundo momento.

Todas as participantes foram orientadas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) fornecido pelos pesquisadores (APÊNDICE B).

### 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Gestantes com feto único, independentemente da presença de patologias obstétricas, com diagnóstico de RCF/PIG por US no serviço de MF-HUSM, que estejam com idade gestacional (IG) entre 20 e 41 semanas e com desejo de participar do estudo. Os controles foram incluídos conforme ausência de diagnóstico de RCF e critérios de exclusão.

## 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Gestantes com diagnóstico de malformação fetal, aneuploidias, gestação múltipla, infecção materna por patógeno teratogênico e exposição a medicações teratogênicas, bem como as pacientes em que todos os passos da coleta de dados não foram completos.

## 5.5 COLETA DOS DADOS

Após aprovação do trabalho pelo CEP da instituição, os dados foram coletados no serviço de MF e no Centro Obstétrico (CO-HUSM). As gestantes com suspeita de RCF/PIG que concordaram em participar da pesquisa, após orientação dos procedimentos e intervenções realizadas, assinaram o TCLE, recebendo seguimento pré-natal na instituição, seja de forma ambulatorial ou com internação, conforme gravidade do quadro. Tais gestantes foram classificadas segundo o grau de gravidade do protocolo de Figueira e Gratacós (2014), o qual foi adaptado em virtude dos métodos disponíveis no serviço e da preferência dos autores (Tabela 5).

Tabela 5 - Tabela descritiva de diagnóstico e conduta conforme classificação em RCF/PIG adaptada para disponibilidade e preferência dos pesquisadores

Estágio	Correlação patofisiológica	Critério	Monitoramento	IG para interrupção	Via de parto
PIG	Ausência de marcadores de insuficiência placentária ou acidose fetal	CA/PFE <p 10 e >= p3 Ausência de alterações dopplerfluxométricas ou cardiotocográficas	Semanal	39 semanas	Indução de parto
I	Crescimento restrito Insuficiência placentária leve	CA/PFE < p3 ou CA/PFE <10 e IPC >= 1,0	Semanal	37 semanas	Indução de parto
II	Insuficiência placentária severa	AU velocidade de diástole terminal ausente	2x/semana	34 semanas	Parto cesariano
III	Baixa suspeita de acidose fetal	AU velocidade de diástole terminal reversa ou IP DV >p95	1/1 ou 2/2 dias	30 semanas	Parto cesariano
IV	Elevada suspeita de acidose fetal	DV com onda “a” reversa, ou desacelerações frequentes não provocadas em MAP	12/12 horas	26 semanas	Parto cesariano

IG= idade gestacional; PFE= peso fetal estimado; ICP= índice cérebro-placentário; IP= índice de pulsatividade; AU= artéria umbilical; p= percentil; ACM= artéria cerebral média; Aut= artéria uterina; DV= Ducto venoso; cCTG= cardiotocografia computadorizada; MAP= mapeamento anteparto.

Fonte: Adaptado de Figueras; Gratacós (2014).

O estudo ultrassonográfico e dopplerfluxométrico foi realizado no aparelho ultrassonográfico GE P6, no aparelho ultrassonográfico Philips Affiniti 70 (pertencentes ao serviço de MF-HUSM) e no aparelho Samsung HM70 EVO. Em todos eles, foi utilizada sonda convexa com faixa de frequência entre 2 e 6 MHz.

Em atenção ao grau de gravidade e ao acometimento materno-fetal, foi optado por internação na Enfermaria Obstétrica do HUSM ou atendimento ambulatorial no serviço de Acompanhamento de Gestações de Alto Risco (AGAR) do HUSM. Todas as pacientes da amostra seguiram acompanhamento US com critérios biométricos (HADLOCK, 1985), para estimar peso fetal em relação a curvas de normalidade, conforme IG, a cada 2 semanas.

O seguimento com avaliação dopplerfluxométrico foi realizado segundo a gravidade do quadro e, como descrito na Tabela 6, determinando frequência de acompanhamento, além de via de parto e momento da interrupção. Pacientes em que o US biométrico de seguimento demonstrou PFE dentro da faixa de normalidade em última US pré-parto foram excluídas da amostra.

Tabela 6 - Tabela descritiva de diagnóstico e conduta conforme classificação em RCF/PIG adaptada para disponibilidade e preferência dos pesquisadores

Estágio	Correlação patofisiológica	Critério	Monitoramento	IG para interrupção	Via de parto
PIG	Ausência de marcadores de insuficiência placentária ou acidose fetal	CA/PFE <p 10 e $\geq$ p3 Ausência de alterações dopplerfluxométricas ou cardiotocográficas	Semanal	39 semanas	Indução de parto
I	Crescimento restrito Insuficiência placentária leve	CA/PFE < p3 ou CA/PFE <10 e IPC $\geq$ 1,0	Semanal	37 semanas	Indução de parto
II	Insuficiência placentária severa	AU velocidade de diástole terminal ausente	2x/semana	34 semanas	Parto cesariano
III	Baixa suspeita de acidose fetal	AU velocidade de diástole terminal reversa ou IP DV >p95	1/1 ou 2/2 dias	30 semanas	Parto cesariano
IV	Elevada suspeita de acidose fetal	DV com onda "a" reversa, ou desacelerações frequentes não provocadas em MAP	12/12 horas	26 semanas	Parto cesariano

IG= idade gestacional; PFE= peso fetal estimado; ICP= índice cérebro-placentário; IP= índice de pulsatividade; AU= artéria umbilical; p= percentil; ACM= artéria cerebral média; Aut= artéria uterina; DV= Ducto venoso; cCTG= cardiotocografia computadorizada; MAP= mapeamento anteparto.

Fonte: Adaptado de Figueras; Gratacós (2014).

Todas as gestantes em acompanhamento da pesquisa receberam orientações quanto à interrupção da gestação, esta ocorrendo no CO, na enfermaria ou no ambulatório AGAR-HUSM. As pacientes foram contatadas pela equipe para dúvidas acerca da interrupção ou em caso de sintomatologia. A equipe do CO-HUSM foi treinada para realizar, notificar e tirar dúvidas sobre a coleta de exames com a equipe MF-HUSM.

Independentemente da via de parto, foram coletadas amostras entre 5 e 10 mL para TBARS (marcador indireto de ERO) de sangue fetal, tanto venoso, quanto arterial, coletado por ordenha, a partir do coto do cordão umbilical na porção placentária, após clampeamento do mesmo, em até 5 minutos após a extração fetal completa para análise de TBARS plasmático e eritrocitário. As amostras maternas foram constituídas de 5 a 10 mL de sangue venoso e coletadas em até 15 minutos após o parto, sendo avaliados os mesmos marcadores de ERO do sangue neonatal. A coleta sanguínea foi realizada pela equipe do CO-HUSM, a partir da autorização do responsável da unidade. Todas as amostras foram processadas no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) do Centro de Ciências da Saúde (CCS).

Após a obtenção das amostras de sangue total, plasma e eritrócitos, foi estudado o TBARS como marcador de radicais livres (LAPPENA *et al.*, 2001). Demais radicais livres e marcadores de estresse oxidativo serão utilizados em estudos subsequentes.

Depois do parto ultrapassar os 28 dias do período neonatal, foi realizada uma revisão de prontuário para coleta de dados do RN, como peso, sexo e IG, assim como avaliação de complicações e desfechos no período neonatal, até o 28º dia de vida.

Desfechos neonatais foram agrupados e divididos conforme a gravidade, do modo descrito abaixo:

- Desfechos maiores: internação em unidade de tratamento intensivo neonatal, morte neonatal, síndrome do desconforto respiratório do RN, sepse neonatal, enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar, pneumotórax grave, persistência do canal arterial com repercussão hemodinâmica e pressão positiva contínua nas vias aéreas por mais de 48 horas;

- Desfechos menores: icterícia neonatal, hipoglicemia neonatal, persistência do canal arterial sem repercussão hemodinâmica e taquipneia transitória do RN.

A coleta dos controles obedeceu à mesma técnica utilizada nos casos. A avaliação de desfechos adversos foi realizada, também, de forma retrospectiva.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas quantitativamente foram lançadas em planilhas do *Google Sheets* e *Microsoft Excel*, sendo posteriormente importadas ao pacote estatístico do software *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, versão 2023, pertencente aos pesquisadores. Para interpretação, os dados serão analisados e apresentados através de tabelas e gráficos.

Já para a análise estatística, foram utilizados teste exato de Fisher, teste de U de Mann-Whitney e Correlação de Spearman, considerando-se significância para valor de  $p < 0,05$  na comparação dos valores encontrados referentes às variáveis maternas e fetais.

## 5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido para avaliação da Comissão Científica da Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM e, após, para o CEP da Universidade Federal de Santa Maria. A coleta de dados iniciou em outubro de 2021, após a aprovação do CEP, e o projeto foi desenvolvido de acordo com a Resolução 466/2012, que rege a pesquisa em seres humanos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Foi fornecido o TCLE para as gestantes que aceitaram participar do projeto. A coleta dos dados via US não oferece riscos à mãe ou ao feto, uma vez que obedecem a recomendações internacionais de segurança, sem risco de lesões térmicas ou por cavitação. A coleta de radicais livres do RN não oferece complicações, sendo realizada por coleta de sangue arterial e venoso no coto do cordão umbilical ligado à placenta, não ao feto, após o clampeamento e corte do cordão. Quanto à coleta de radicais livres materna, complicações relacionadas ao acesso venoso podem ocorrer, em sua maioria relacionadas a sangramento leve ou tromboflebite superficial de fácil resolução. Ainda assim, com o uso da técnica adequada, são eventos pouco frequentes.

Este trabalho é de muita valia, uma vez que investiga uma das patologias mais importantes associadas à gestação. O desenvolvimento e a aprimoração de métodos adequados para o diagnóstico são os primeiros passos para a identificação de novas intervenções que possam modificar a história natural da doença. Os pesquisadores comprometem-se a manter o sigilo das informações e preservar a identidade dos participantes, a partir da assinatura do Termo de Confidencialidade (APÊNDICE C). O material resultante da pesquisa será utilizado para fins de publicação em periódico médico e armazenado pelo período de cinco anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores.

## 6 RESULTADOS

Foram coletados 52 casos, no intervalo entre outubro de 2021 e setembro de 2023: 32 casos de restrição do crescimento fetal (RCF) e 20 casos de pequeno para a idade gestacional (PIG), além de 31 controles, totalizando uma amostra de 83 pacientes. As características dos casos e controles são descritas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 7 - Análise descritiva das variáveis quantitativas de cada grupo, PIG *versus* RCF *versus* Controle

Variável	PIG	RCF	Controle
<b>Idade (anos)</b>			
Média	25,35	25,2188	24,8
Mediana	24,5	27	23
DP	6,2431	6,5586	6,089
<b>Peso (quilogramas)</b>			
Média	77,42	75,3031	76,4
Mediana	72,6	75,2	74
DP	21,4996	16,9985	14,64
<b>Altura (metros)</b>			
Média	1,58	1,60	1,60
Mediana	1,57	1,62	1,60
DP	0,0346	0,078	0,05151
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Média	30,823	29,4097	29,7
Mediana	29,27	30,005	28,2
DP	7,8226	6,4033	5,021
<b>IG Parto (dias)</b>			
Média	259,35	251,2812	271
Mediana	260	260	273
DP	12,171	20,0793	7,245

PIG= pequeno para idade gestacional; RCF= restrição do crescimento fetal; DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; IG= idade gestacional; kg/m<sup>2</sup> = quilograma por metro quadrado.

Fonte: De autoria própria.

Tabela 8 - Análise descritiva das variáveis qualitativas de cada grupo, PIG *versus* RCF *versus* Controle

Variável	(continua)		
	PIG (n=20)	RCF (n=32)	Controle (n=31)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Centralização</b>			
Não	20 (100)	22 (69)	-
Sim	0 (0)	10 (31)	-
<b>CA%</b>			
< 3%	0 (0)	24 (75)	-
entre 3% e 10%	13 (65)	5 (16)	-
> 10%	7 (35)	3 (9)	-

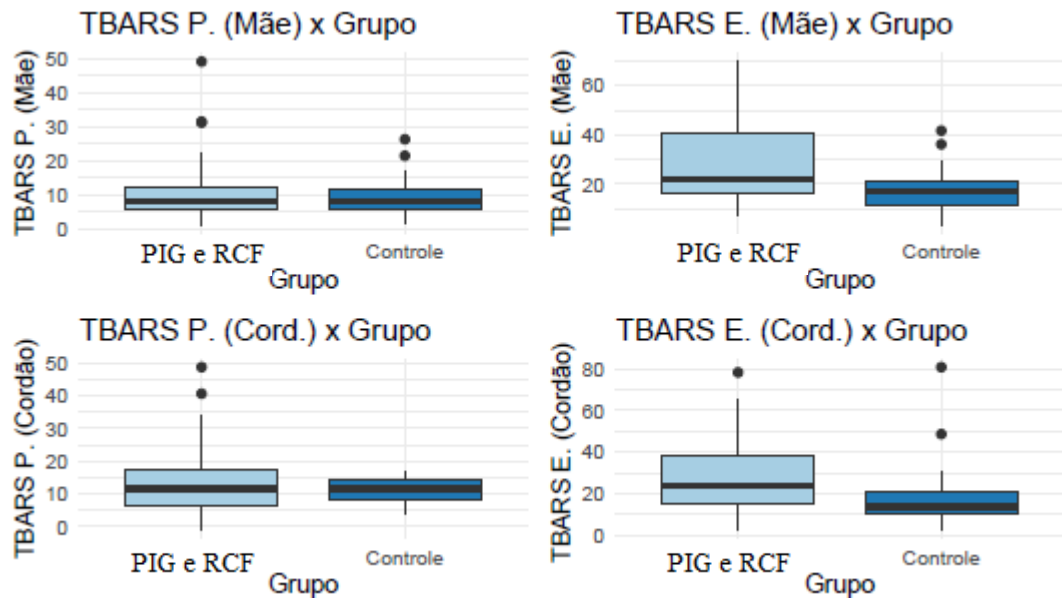
	(conclusão)		
Variável	PIG (n=20)	RCF (n=32)	Controle (n=31)
<b>PFE%</b>			
< 3%	0 (0)	26 (81)	-
entre 3% e 10%	16 (80)	6 (19)	-
> 10%	4 (20)	0 (0)	-
<b>Via de parto</b>			
PC	12 (60)	18 (56)	14 (45)
PV	8 (40)	14 (44)	17 (55)
<b>UTINEO</b>			
Não	17 (85)	23 (72)	31 (100)
Sim	3 (15)	9 (28)	0 (0)
<b>Gestações</b>			
1	10 (50)	16 (50)	-
2	5 (25)	9 (28)	-
3 ou +	5 (25)	7 (22)	-
<b>Tabagismo</b>			
Não	13 (65)	28 (88)	28 (90)
Sim	7 (35)	4 (12)	3 (10)
<b>Comorbidade (PE)</b>			
Não	17 (85)	24 (75)	28 (90)
Sim	3 (15)	8 (25)	3 (10)

PIG= pequeno para idade gestacional; RCF= restrição do crescimento fetal; CA%= percentil da circunferência abdominal; PFE%= percentil do peso fetal estimado; PC= parto cesariano; PV= parto vaginal; UTINEO= Internação do recém-nascido em unidade de tratamento intensivo neonatal; e PE= pré-eclâmpsia.

Fonte: De autoria própria.

1- Tendo em vista o nosso primeiro objetivo específico, de avaliar o perfil de radical livre pós-parto imediato e a relação com o diagnóstico anteparto de RCF/PIG, a análise demonstrou que houve associação entre o diagnóstico de RCF/PIG e o perfil de TBARS eritrocitário, tanto na amostra materna, quanto na neonatal. Os resultados de TBARS materno e neonatal plasmático não demonstraram diferença estatística entre as amostras. Os achados são descritos em detalhes na Figura 1 e na Tabela 9.



Figura 1 - Box plot comparando resultados de TBARS entre casos (PIG e RCF) *versus* controles

TBARS P. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. Intervenção= grupo composto pela amostra PIG e RCF

Fonte: De autoria própria.

Tabela 9 - Testes de comparação Mann-Whitney do TBARS com relação aos grupos de casos (PIG e RCF) *versus* controle

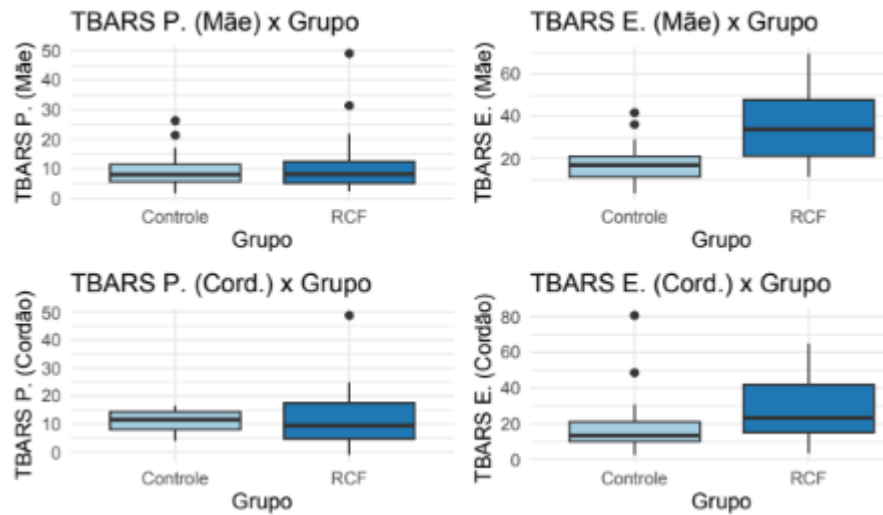
Variáveis	Testes	P-valor	Conclusão
TBARS P. (Materno)	Mann-Whitney	0,7668	Amostras Iguais
TBARS E. (Materno)	Mann-Whitney	0,0014	Amostras dif.
TBARS P. (Cordão)	Mann-Whitney	0,6353	Amostras Iguais
TBARS E. (Cordão)	Mann-Whitney	0,0045	Amostras dif.

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. RCF= restrição do crescimento fetal. PIG= pequeno para idade gestacional.

Fonte: De autoria própria.

Podemos identificar uma diferença nas amostras, quando comparadas ao TBARS E. materno e TBARS E. do cordão umbilical, com P-valor de 0,0014 e 0,0045, respectivamente.

Comparando o grupo RCF com o grupo controle, identificou-se associação entre o TBARS E. materno e neonatal e o grupo RCF, conforme achados descritos na Figura 2 e na Tabela 10.

Figura 2 - Box plot comparando resultados de TBARS entre RCF *versus* controles

TBARS P. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. RCF= restrição do crescimento fetal.

Fonte: De autoria própria.

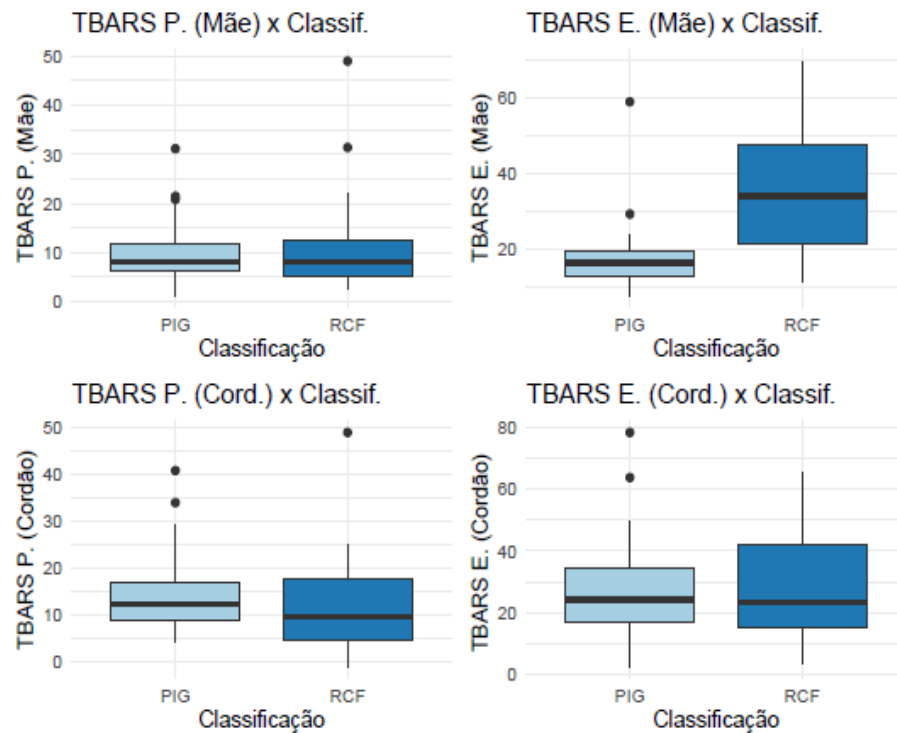
Tabela 10 - Testes de comparação Mann-Whitney do TBARS com relação aos grupos de RCF *versus* controle

Variáveis	Testes	P-valor	Conclusão
TBARS P. (Materno)	Mann-Whitney	0.7886	Amostras Iguais
TBARS E. (Materno)	Mann-Whitney	< 0.0001	Amostras dif.
TBARS P. (Cordão)	Mann-Whitney	0.9597	Amostras Iguais
TBARS E. (Cordão)	Mann-Whitney	0.0214	Amostras dif.

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. RCF= restrição do crescimento fetal.

Fonte: De autoria própria.

2- A respeito do nosso segundo objetivo específico, de avaliar o perfil de radical livre pós-parto imediato conforme classificação anteparto de gravidade de RCF/PIG, não foi possível efetuar a análise estatística na comparação entre as diferentes classificações de RCF, devido à baixa incidência de graus maiores: apenas um caso de RCF grau 4, nenhum caso de RCF grau 3 e um caso de RCF grau 2. Em vista disso, foi realizada análise comparativa entre as amostras PIG *versus* RCF, de modo a identificar perfil de TBARS eritrocitário materno aumentado na amostra RCF, em comparação à amostra PIG. Demais provas de radicais livres não tiveram diferença entre as amostras, conforme descrito na Figura 3 e na Tabela 10.

Figura 3 - Box plot comparando resultados de TBARS entre PIG *versus* RCF

PIG= pequeno para idade gestacional; RCF= restrição do crescimento fetal; TBARS P. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. Classif.= Classificação.

Fonte: De autoria própria.

Tabela 11 - Teste Mann-Whitney para comparação de TBARS conforme diagnóstico de PIG *versus* RCF

Variáveis	Teste	P-valor	Conclusão
TBARS P. (materno)	Mann-Whitney	0,8449	Amostras Iguais
TBARS E. (materno)	Mann-Whitney	< 0,0001	Amostras Dif.
TBARS P. (cordão)	Mann-Whitney	0,2785	Amostras Iguais
TBARS E. (cordão)	Mann-Whitney	0,6775	Amostras Iguais

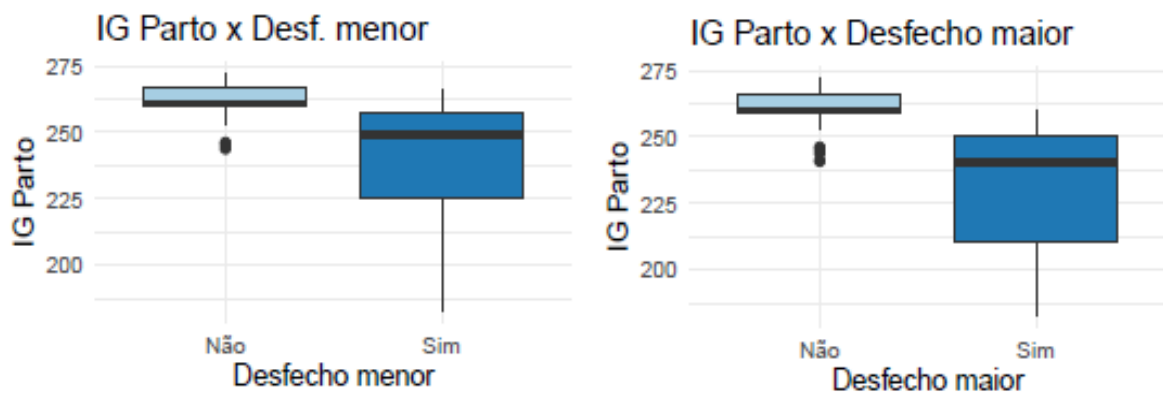
TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

É possível constatar uma diferença nas amostras, quando comparado o TBARS E. materno com P-valor inferior a 0,0001. Demais amostras não apresentaram diferença entre os grupos.

3- Em relação ao terceiro objetivo específico, de examinar o perfil de radical livre pós-parto imediato conforme a IG e PE, constatou-se que a IG do parto encontra-se associada tanto a desfechos menores, quanto a maiores. A Figura 4 e a Tabela 11 demonstram os achados.

Figura 4 - Box plot demonstrando a relação da IG do parto com desfechos adversos dentro do grupo de casos (RCF e PIG)



IG parto= idade gestacional do parto; Desf.= desfecho.

Fonte: De autoria própria.

Tabela 12 - Testes U de Mann-Whitney para as associações de IG do parto em estudo com relação a desfecho menor e maior

Variáveis	Teste	P-valor	Conclusão
Desfecho menor x IG parto	Mann-Whitney	< 0,0001	Amostras dif.
Desfecho maior x IG parto	Mann-Whitney	< 0,0001	Amostras dif.

IG= idade gestacional.

Fonte: De autoria própria.

Em análise utilizando coeficiente de correlação de Spearman no grupo composto por PIG e RCF, foi identificada correlação fraca entre TBARS eritrocitário do sangue neonatal coletado pelo cordão, notando-se maiores índices em pacientes cujo parto ocorreu em menores IGs, com P valor de 0,036. Demais avaliações de TBARS não tiveram correlação com a IG do parto (Tabela 12). Ademais, não houve associação estatística entre as diferentes provas de

TBARS, tanto materno, quanto neonatal, com a comorbidade selecionada pré-eclâmpsia (Tabela 13).

Tabela 13 - Coeficiente de correlação de Spearmen para avaliação de TBARS e a IG do parto no grupo composto por PIG e RCF

Variáveis	P-valor	Conclusão	Corr.(%)
TBARS P. (materno)	0,1475	Não tem correlação	20,37
TBARS E. (materno)	0,7158	Não tem correlação	-5,17
TBARS P. (Cordão)	0,2630	Não tem correlação	15,97
TBARS E. (Cordão)	0,0356	Tem correlação	-29,79

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

Tabela 14 - Testes U de Mann-Whitney para associação entre pré-eclâmpsia em relação aos TBARS no grupo composto por PIG e RCF

Variáveis	P-valor	Conclusão
TBARS P. (materno)	0,0845	Amostras Iguais
TBARS E. (materno)	0,3074	Amostras Iguais
TBARS P. (Cordão)	0,5954	Amostras Iguais
TBARS E. (Cordão)	0,4313	Amostras Iguais

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

4- Quanto ao quarto objetivo específico, de avaliar o perfil de radical livre pós-parto imediato, associado a diagnóstico e classificação anteparto de RCF/PIG e a desfechos neonatais, como houve baixa ocorrência de desfechos adversos no grupo controle, a análise não foi realizada, haja vista o baixo valor estatístico dos resultados. Foi, portanto, feita comparação no grupo de RCF e PIG entre TBARS e desfechos maiores e menores.

Em análise estatística, foram identificados maiores níveis de TBARS plasmático materno, com ausência de eventos adversos neonatais. Não houve diferença estatística entre os demais marcadores TBARS e desfechos adversos maiores. Os resultados são descritos na Tabela 14 e na Figura 5.

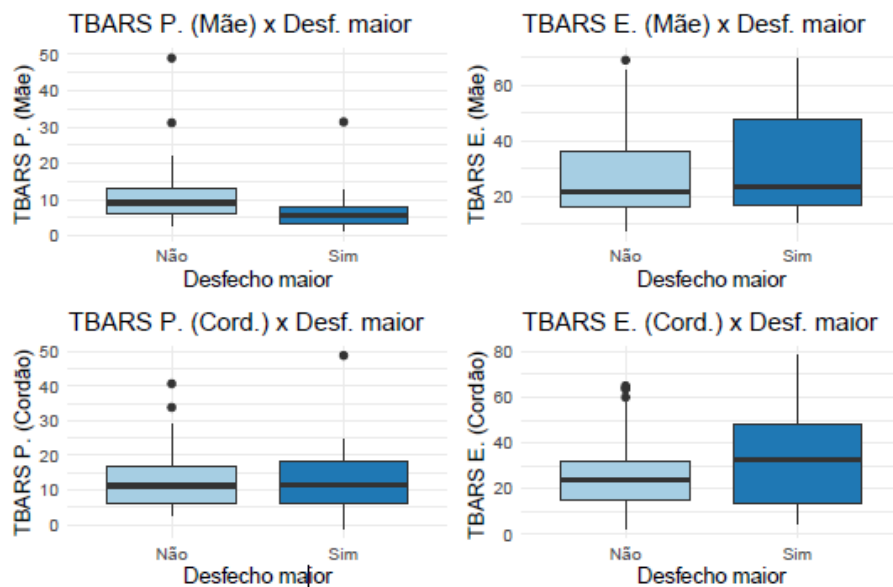
Tabela 15 - Testes U de Mann-Whitney para a associação de desfechos maiores e TBARS no grupo composto por FIG e RCF

Variáveis	Teste	P-valor	Conclusão
TBARS P. (materno)	Mann-Whitney	0,0277	Amostras dif.
TBARS E. (materno)	Mann-Whitney	0,6142	Amostras Iguais
TBARS P. (cordão)	Mann-Whitney	0,9012	Amostras Iguais
TBARS E. (cordão)	Mann-Whitney	0,7472	Amostras Iguais

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

Figura 5 - Box plot demonstrando a relação entre desfecho maior e TBARS no grupo composto por FIG e RCF



TBARS P. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. Desf.= desfecho.

Fonte: De autoria própria.

Em relação aos desfechos menores, não houve diferença estatisticamente significativa na amostra de TBARS, tanto materno, quanto neonatal. Os achados são descritos na Tabela 15 e na Figura 6.

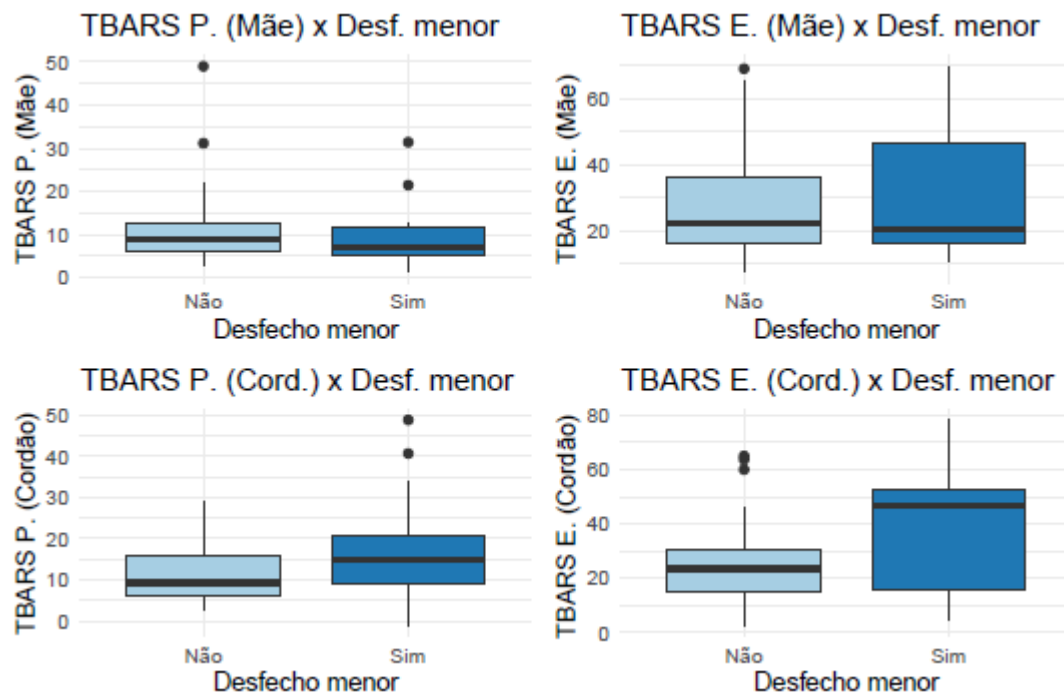
Tabela 16 - Testes U de Mann-Whitney para as associações das variáveis em estudo com relação ao Desfecho menor no grupo composto por PIG e RCF

Variáveis	Teste	P-valor	Conclusão
TBARS P. (materno)	Mann-Whitney	0,2001	Amostras Iguais
TBARS E. (materno)	Mann-Whitney	0,9692	Amostras Iguais
TBARS P. (cordão)	Mann-Whitney	0,1599	Amostras Iguais
TBARS E. (cordão)	Mann-Whitney	0,2065	Amostras Iguais

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

Figura 6 - Box plot demonstrando a relação entre desfecho menor e TBARS no grupo composto por PIG e RCF

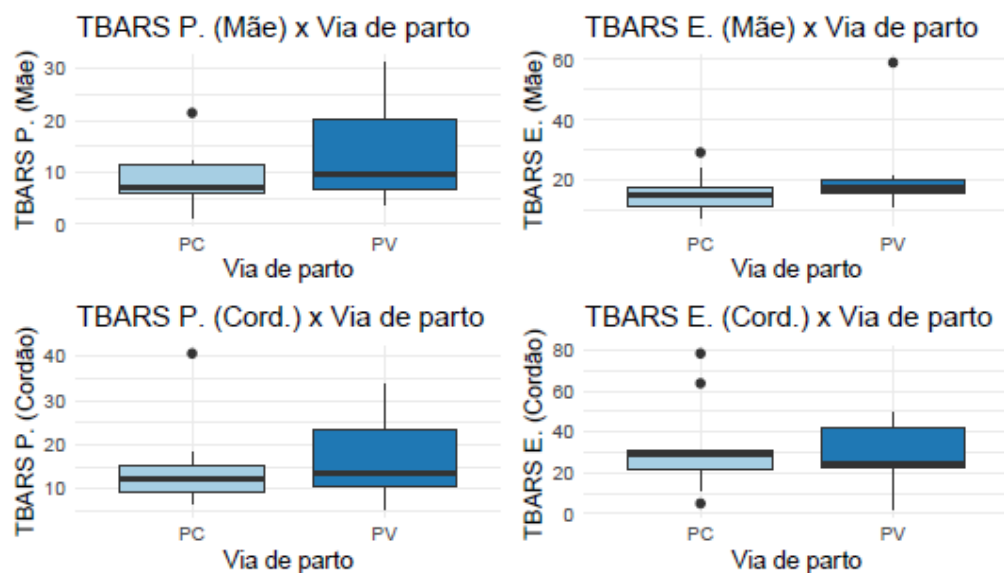


Fonte: De autoria própria.

Finalmente, análises relevantes complementares indicam a influência de outros fatores no estresse oxidativo. Não houve interferência nos testes de radicais livres maternos e neonatais por variáveis como altura, IMC e tabagismo no grupo de casos. Ademais, não foi possível analisar a relação entre APGAR no primeiro e quinto minuto, tampouco encontrar provas de radicais livres em nenhum dos grupos, uma vez que a baixa incidência de APGAR inferior a 8, no primeiro minuto, e a 9, no quinto minuto, limitaram a capacidade do estudo de fornecer estatísticas com adequada correlação clínica.

No grupo de casos, o parto vaginal encontra-se relacionado a maiores níveis de TBARS eritrocitário neonatal, em análise de sangue de cordão. Demais provas TBARS não apresentaram diferença. Os achados são descritos na Figura 7 e na Tabela 16.

Figura 7 - Box plot demonstrando a relação entre via de parto e TBARS no grupo composto por RCF e PIG



TBARS P. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (mãe)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cord.)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical. Desf.= desfecho.

Fonte: De autoria própria.



Tabela 17 - Teste de U de Mann-Whitney para associação entre via de parto e TBARS. no grupo composto por RCF e PIG

Variáveis	Testes	P-valor	Conclusão
TBARS P. (materno)	Mann-Whitney	0,8676	Amostras Iguais
TBARS E. (materno)	Mann-Whitney	0,9680	Amostras Iguais
TBARS P. (cordão)	Mann-Whitney	0,9044	Amostras Iguais
TBARS E. (cordão)	Mann-Whitney	0,0410	Amostras dif.

TBARS P. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma materno; TBARS E. (materno)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário materno; TBARS P. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico do plasma do cordão umbilical; TBARS E. (cordão)= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico eritrocitário do cordão umbilical.

Fonte: De autoria própria.

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo inédito, identificamos uma associação entre casos de restrição do crescimento fetal (RCF) e pequeno para a idade gestacional (PIG) com TBARS, um marcador genérico, mas adequado para avaliação de radicais livres e estresse oxidativo. Ashina *et al.* (2021) e Watanabe *et al.* (2013) já haviam destacado a relação desse distúrbio de crescimento e outros marcadores de estresse oxidativo com o aumento de radicais livres, principalmente advindos da peroxidação lipídica. Ambos os trabalhos lançam mão exclusivamente de critérios biométricos para o diagnóstico de RCF, mas não são empregados os protocolos atuais, utilizados em larga escala na prática clínica.

Em nossa análise secundária, foi possível avaliar níveis de TBARS comparando índices de radicais livres em população PIG e RCF, através de protocolos recentes, que associam biometria e achados dopplerfluxométricos para diferenciar os distúrbios de crescimento fetal, assim como para classificar a gravidade dentro da amostra RCF (FIGUERAS; GRATACÓS, 2014). Não foram encontradas outras pesquisas que utilizassem qualquer um desses protocolos disseminados na prática clínica atual, para avaliação de TBARS ou outras provas, com análise de estresse oxidativo ou índices de radicais livres. Identificou-se uma associação entre TBARS eritrocitário e a amostra RCF, em comparação com a amostra PIG.

Também foi possível detectar uma influência da idade gestacional sobre os níveis de TBARS eritrocitário. Gestações pré-termo tiveram maiores índices em comparação à amostra a termo, na análise entre RCF e PIG. Esse achado já foi descrito em outros estudos e corrobora a associação entre insuficiência placentária e parto pré-termo (JOO *et al.*, 2021).

É importante ressaltar os pontos fortes deste trabalho, que se torna inovador ao utilizar as classificações mais recentes de RCF e PIG e a avaliação de provas de radicais livres. Trata-se de um estudo de casos e controles que seleciona participantes da mesma população, reduzindo vieses de seleção, além de diminuir a influência de vieses de memória e informação, haja vista o seu caráter prospectivo.

Por outro lado, podemos citar o viés de informação como ponto fraco, devido a componentes na coleta dependentes da revisão de prontuário, resultando na determinação incorreta da exposição, do desfecho ou, ainda, de ambos. Foram realizados esforços para que a coleta de todas as amostras fosse similar, de modo a atenuar sua influência. Por razões logísticas, foi optado pela amostra por conveniência, e toda a coleta se deu em ambiente hospitalar, não sendo necessariamente representativa da população.

Há ainda o viés de Berkson, também conhecido como viés da taxa de admissão, que resulta em diferentes taxas de admissão hospitalar para casos e controles. Esse viés compromete diretamente nossos resultados, uma vez que há uma disparidade importante entre o tamanho da amostra de casos e controles, sendo o HUSM um hospital terciário, onde majoritariamente são tratados pacientes com gestações de alto risco, potencialmente portadoras de critérios de exclusão para o presente estudo.

Cabe ressaltar que realizamos a coleta dos casos e controles de maneira assíncrona. Mudanças em diversas condutas, que ocorrem de forma natural, podem impactar em desfechos durante a gestação e período neonatal, limitando a capacidade do estudo de comparar desfechos entre casos e controles. Entretanto, como os controles são compostos por população de baixo risco, as intervenções são majoritariamente de baixa variabilidade, minimizando esse efeito sobre os resultados do estudo.

Outro ponto que deve ser mencionado é a limitação causada pelo tamanho das amostras, tanto em casos, quanto em controles. Em razão da baixa incidência das variáveis APGAR no primeiro minuto abaixo de 7 e APGAR no quinto minuto abaixo de 9, bem como dos múltiplos desfechos adversos individuais, menores e maiores, ficam impossibilitadas análises mais refinadas, com valor e representatividade clínica.

É importante levar em conta que formas graves de RCF apresentam maior taxa de desfechos adversos e maior probabilidade teórica de estresse oxidativo e aumento nas provas de radicais livres. No entanto, tais casos ocorrem muito esporadicamente, em comparação a casos leves. Além disso, a coleta desses casos é minada de complicações, como placenta pequena, com quantidade insuficiente de sangue para exame das provas de radicais livres, além de frequente coagulação precoce do sangue no cordão, impossibilitando análise e levando à sua exclusão da amostra.

## 8 CONCLUSÃO

Esta dissertação evidenciou associação entre os diagnósticos de restrição do crescimento fetal (RCF) e pequeno para a idade gestacional (PIG) e maiores níveis de TBARS eritrocitário, tanto na amostra materna, quanto na neonatal, além de identificar as mesmas relações quando comparado o grupo RCF com os controles. Em análise de amostras PIG *versus* RCF, constatou-se níveis maiores de TBARS eritrocitário materno no segundo grupo, em comparação ao primeiro, e identificou-se correlação entre TBARS eritrocitário do sangue neonatal coletado pelo cordão, notando-se maiores índices em pacientes cujo parto ocorreu em menores idades gestacionais.

## REFERÊNCIAS

ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational Hypertension and Preeclampsia, Practice Bulletin, n° 222. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 135, n. 6, p. e237-e260, 2020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891. Disponível em: [https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2020/06000/gestational\\_hypertension\\_and\\_preeclampsia\\_\\_acog.46.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2020/06000/gestational_hypertension_and_preeclampsia__acog.46.aspx). Acesso em: 25 fev. 2024.

ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal Growth Restriction, Practice Bulletin n° 227. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 137, n. 2, p. e16-e28, 2021. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004251. Disponível em: [https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2021/02000/fetal\\_growth\\_restriction\\_\\_acog\\_practice\\_bulletin.43.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2021/02000/fetal_growth_restriction__acog_practice_bulletin.43.aspx). Acesso em: 25 fev. 2024.

AL-GHAZALI, W. *et al.* Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 96, n. 6, p. 697-704, 1989. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03285.x. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03285.x>. Acesso em: 08 jul. 2024.

ASHINA, M. *et al.* Correlation between severity of fetal growth restriction and oxidative stress in severe small-for-gestational-age infants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 20, article ID 10726, 8 p., 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182010726>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/20/10726>. Acesso em: 25 fev. 2024.

BARKER, D. J. P. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ**, [s. l.], v. 301, n. 6761, p. 1111. DOI: 10.1136/bmj.301.6761.1111. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664286/>. Acesso em: 25 fev. 2024.

BASCHAT, A. A. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1-8, 2003. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.21#:~:text=The%20integration%20of%20multivessel%20Doppler,BPS%20will%20detect%20fetal%20compromise>. Acesso em: 07 jul. 2024.

BASCHAT, A. A. Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. **Obstetrical & Gynecological Survey**, [s. l.], v. 59, n. 8, p. 617-927, 2004. DOI: 10.1097/01.ogx.0000133943.54530.76.

BASCHAT, A. A.; GEMBRUCH U.; HARMAN, C. R. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 18, n.6, p. 571-577, 2001. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x>. Acesso em: 07 jul. 2024.

BATTAGLIA, F. C.; REGNAULT, T. R. H. Placental Transport and Metabolism of Amino Acids. **Placenta**, [s. l.], v. 22, n. 2-3, p. 145-161, 2001. DOI: 10.1053/plac.2000.0612.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014340040090612X?via%3Dihub>.

Acesso em: 01 maio 2024.

BIRI, A. *et al.* Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 187-192, 2007. DOI: 10.1159/000106488.

Disponível em: <https://karger.com/goi/article-abstract/64/4/187/152159/Role-of-Oxidative-Stress-in-Intrauterine-Growth?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 07 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de gestação de alto risco: versão preliminar**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em:

[https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf) Acesso em: 24 fev. 2024.

BRICKER, L.; MEDLEY, N.; PRATT, J. J. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2015, n. 6, article ID CD0014512015, 58 p., 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001451.pub4>.

Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001451.pub4/full>. Acesso em: 25 Fev. 2024.

CAMPBELL, S.; DEWHURST, C. J. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. **Lancet**, [s. l.], v. 298, n. 7732, p. 1002-1006, 1971. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)90324-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90324-2). Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(71\)90324-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(71)90324-2/fulltext). Acesso em: 25 fev. 2024.

COLELLA, M. *et al.* Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. **Current Pediatric Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 2012-2018, 2018. DOI:

10.2174/1573396314666180712114531. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416241/#:~:text=Fetal%20Growth%20Restriction%20\(FGR\)%20is,and%20chronic%20diseases%20in%20adulthood](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416241/#:~:text=Fetal%20Growth%20Restriction%20(FGR)%20is,and%20chronic%20diseases%20in%20adulthood). Acesso em: 25 fev. 2024.

DE JESUS, L. C. *et al.* Outcomes of Small for Gestational Age Infants < 27 Weeks Gestation. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 163, n. 1, p. 55-60, 2013. DOI:

10.1016/j.jpeds.2012.12.097. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)00009-7/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)00009-7/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

DONALD, I.; MAVIGAR, J.; BROWN, T. G. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. **Lancet**, [s. l.], v. 271, n. 7032, p. 1188-1195, 1958. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(58\)91905-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(58)91905-6). Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(58\)91905-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(58)91905-6/fulltext). Acesso em: 25 fev. 2024.

FERRAZZI, E. *et al.* Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 140-146, 2002. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x. Disponível em:

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x>. Acesso em: 08 jul. 2024.

FIGUERAS, F.; GRATACÓS, E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. **Fetal Diagnosis and Therapy**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 86-98, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1159/000357592>.

Disponível em: <https://karger.com/fdt/article/36/2/86/136223/Update-on-the-Diagnosis-and-Classification-of>. Acesso em: 25 fev. 2024.

FROEN, J. F. *et al.* Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, [s. l.], v. 83, n. 9, p. 801-807, 2004. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>. Disponível em:

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>. Acesso em: 25 fev. 2024.

GARDOSI, J. *et al.* Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study.

**BMJ**, [s. l.], v. 346, n. 108, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>. Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f108>. Acesso em: 25 fev. 2024.

GETAHUN, D.; ANANTH, C. V.; KINZLER, W. L. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 196, n. 6, p. 499-507, 2007. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.017>. Disponível em:

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(06\)01213-0/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(06)01213-0/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

GILES, W. B.; TRUDINGER, B. J.; BAIRD, P. J. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 31-38, 1985. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01045.x. Disponível em:

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1985.tb01045.x>. Acesso em: 05 jul. 2024.

GRAMPELLINI, D. *et al.* Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v.79, n. 3, p. 416-420, 1992. DOI:

10.1097/00006250-199203000-00018. Disponível em:

[https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1992/03000/cerebral\\_umbilical\\_doppler\\_ratio\\_as\\_a\\_predictor\\_of.18.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1992/03000/cerebral_umbilical_doppler_ratio_as_a_predictor_of.18.aspx). Acesso em: 08 jul. 2024.

GREER, L. G. *et al.* An Immunologic Basis for Placental Insufficiency in Fetal Growth Restriction. **American Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 533-538, 2012. DOI:

10.1055/s-0032-1310525. Disponível em: [https://www.thieme-](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1310525)

[connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1310525](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1310525). Acesso em: 05 maio 2024.

GRIFFIN, I. J. *et al.* The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 35, p. 503-510, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jp2014233>. Acesso em: 25 fev. 2024.

HADLOCK, F. P. *et al.* Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 151, n. 3, p. 333-337, 1985. DOI: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0002937885902984>. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(85\)90298-4/abstract](https://www.ajog.org/article/0002-9378(85)90298-4/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

HAGGARTYA, P. Placental Regulation of Fatty Acid Delivery and its Effect on Fetal Growth – A Review. **Placenta**, [s. l.], v. 23, n. 16, supl. A, p. S28-S38, 2002.

DOI:10.1053/plac.2002.079. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400402907915?via%3Dihub>. Acesso em: 01 maio 2024.

HECHER, K.; CAMPBELL, S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 68-83, 1996. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1996.07010068.x. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.1996.07010068.x>. Acesso em: 07 jul. 2024.

IBGE. **Panorama do Censo 2022**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>. Acesso em: 25 fev. 2022.

JOO, E. H. *et al.* Effect of Endogenic and Exogenic Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v.22 , n. 18, p. 10122, 2021. DOI: 10.3390/ijms221810122. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10122>. Acesso em: 07 jul. 2024.

JORNAYVAZ, F. *et al.* Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. **Cardiovascular Diabetology**, [s. l.], v. 15, n. 73, 2016. DOI: 10.1186/s12933-016-0389-2. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0389-2>. Acesso em: 25 fev. 2024.

KANADA-GANTENBEIN, C.; MASTORAKOS, G.; CHROUSOS, G. P. Endocrine-Related Causes and Consequences of Intrauterine Growth Retardation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 997, n. 1, p. 150-157, 2009. DOI:

<https://doi.org/10.1196/annals.1290.017>. Disponível em:

<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1290.017?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 25 fev. 2024.

KATERJI, M.; FILIPPOVA, M.; DUERKSEN-HUGHES, P. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 12, n. 2019, p. 1279250. DOI:

10.1155/2019/1279250. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/1279250>. Acesso em: 07 jul. 2024.



KINGDOM, J. *et al.* Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Ireland, v. 92, n. 1, p. 35-43, 2000. DOI: 10.1016/s0301-2115(00)00423-1. Disponível em: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(00\)00423-1/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(00)00423-1/abstract). Acesso em: 05 maio 2024.

LAPENNA, D. *et al.* Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. **Free Radical Biology & Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 331-335, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584901005846?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

LEES, C. C. *et al.* 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. **Lancet**, [s. l.], v. 385, n. 9983, p. 2162-2172, 2015. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62049-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)62049-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)62049-3/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

LEES, C. C. *et al.* ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 298-312, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.22134>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.22134>. Acesso em: 25 fev. 2024.

LEON, A. D.; BORGES, C. R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. **Journal of visualized experiments**, [s. l.], v. 12, n. 159, p. 10.3791/61122, 2020. DOI: 10.3791/61122. Disponível em: <https://app.jove.com/t/61122>. Acesso em: 07 jul. 2024.

MANDO, C. *et al.* Placental mitochondrial content and function in intrauterine growth restriction and preeclampsia. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v.15, n. 4, p.E404-E413, 2014. DOI: 10.1152/ajpendo.00426.2013. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00426.2013>. Acesso em: 07 jul. 2024.

MANNING, F. A. *et al.* Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 169, n. 4, p. 755-763, 1993. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90002-z.

MEEKINS, J. W. *et al.* A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 101, n. 8, p. 669-674, 1994. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x>. Acesso em: 05 jul. 2024.

MENDEZ-FIGUEROA, H. *et al.* Small for Gestational Age Infants Among Uncomplicated Pregnancies at Term: A Secondary Analysis of Nine Maternal-Fetal Medicine Units Network Studies. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 215, n. 5, p.628.E-628.E7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.043>. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)30388-X/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)30388-X/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 07 jul. 2024.

MORROW, R. J. *et al.* Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 161, n. 4, p 1055-1060, 1989. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90783-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90783-7). Disponível em: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(89\)90783-7/abstract](https://www.ajog.org/article/0002-9378(89)90783-7/abstract). Acesso em: 05 maio 2024.

OTA, E. *et al.* Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2021, n. 6, CD000230, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000230.pub6/full>. Acesso em: 25 fev. 2024.

PAPAGEORGHIOU, A. T. *et al.* Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 78-88, 2002. DOI: 10.1080/jmf.12.2.78.88. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/jmf.12.2.78.88>. Acesso em: 08 jul. 2024.

PARDI, G.; MARCONI, A. M.; CETINA, I. Placental-fetal Interrelationship in IUGR Fetuses – A Review. **Placenta**, [s. l.], v. 23, supl. A, p. S136-S141, 2002. DOI: 10.1053/plac.2002.0802. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400402908027?via%3Dihub>. Acesso em: 01 maio 2024.

PAYRON, F. *et al.* Maternal and Congenital Toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. **Pathogens**, [s. l.], v. 8, n. 1, 15 p., 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/1/24>. Acesso em: 25 Fev. 2024.

PERILLAUD-DUBOIS, C. *et al.* Current practices of management of maternal and congenital Cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: systematic review. **PloS One**, [s. l.], v. 16, n. 12, 17 p., 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261011>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261011#abstract0>. Acesso em: 25 Fev. 2024.

PIJNENBORG, R. *et al.* Uteroplacental Arterial Changes Related to Interstitial Trophoblast Migration in Early Human Pregnancy. **Placenta**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 397-414, 1983. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(83\)80043-5](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(83)80043-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400483800435>. Acesso em: 05 jul. 2024.

POSTON, L. *et al.* Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 1980S-1985S, 2011. DOI: 10.3945/ajcn.110.001156. Disponível em: [https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165\(23\)02582-0/fulltext](https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(23)02582-0/fulltext). Acesso em: 07 jul. 2024.

RIBBERT, L. S. *et al.* Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. **Early Human Development**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 195-208, 1993. DOI: 10.1016/0378-3782(93)90195-z. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/037837829390195Z?via%3Dihub>. Acesso em: 07 jul. 2024.

RIZZO, G. *et al.* Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 139-142, 1994. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1994.04020139.x. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.1994.04020139.x>. Acesso em: 07 jul. 2024.

RIZZO, G. *et al.* Role of doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 793-798, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.20406>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20406>. Acesso em: 25 fev. 2024.

RUDZINSKI, E. *et al.* Positive C4d Immunostaining of Placental Villous Syncytiotrophoblasts Supports Host-Versus-Graft Rejection in Villitis of Unknown Etiology. **Pediatric and Developmental Pathology**, [s. l.], v.16, n. 1, p. 7-13, 2013. DOI: 10.2350/12-05-1195-OA.1.

SAY, L.; GULMEZOGLU, A. M.; HOFMEYR, G. J. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 1996, n. 6, CD000034, 1996. DOI: 10.1002/14651858.CD000034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061356/#:~:text=Authors'%20conclusions,-Implications%20for%20practice&text=There%20is%20at%20present%20no,with%20any%20degree%20of%20certainty>. Acesso em: 25 fev. 2024.

SIBAI, B. M.; STELLA, C. L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 200, n. 5, p. 481.E1-481.E7, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.048>. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(08\)00866-1/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(08)00866-1/abstract). Acesso em: 25 fev. 2024.

SMFM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 223, n. 4, p. B2-B17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30535-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30535-4/fulltext). Acesso em: 25 fev. 2024.

TOBOLA-WRÓBEL, K. *et al.* Association of oxidative stress on pregnancy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2020, article ID 6398520, 12 p., 2020. DOI: 10.1155/2020/6398520. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7512072/#:~:text=Numerous%20studies%20prove%20that%20oxidative,low%20birth%20weight%2C%20and%20malformations>. Acesso em: 25 fev. 2024.

VAYSSIÈRE, C. *et al.* Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Ireland, v. 193, p. 10-18, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021>. Disponível em: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(15\)00204-3/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(15)00204-3/abstract). Acesso em: 24 fev. 2024.

WATANABE, K. *et al.* Oxidative stress in the fetus of preeclamptic women with fetal growth restriction. **Hypertension Research in Pregnancy**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 98-102, 2013. <https://doi.org/10.14390/jsshp.1.98>. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsshp/1/2/1\\_98/\\_article/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsshp/1/2/1_98/_article/-char/en). Acesso em: 07 jul. 2024.

WEINER, C. P. The relationship between the umbilical artery systolic/ diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 162, n. 5, p. 1198-1202, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90016-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90016-Z).

WLADMIROFF, J. W.; TONGE, H. M.; STEWART, P. A. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 93, n. 4, p. 471-475, 1986. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07932.x>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07932.x>. Acesso em: 25 fev. 2024.

## APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Nome: \_\_\_\_\_ SAME: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Gesta: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Se múltipara - Última gestação há menos de 2 anos ( ) Sim ( ) Não

Primeiro US para datação:

Idade gestacional de Diagnóstico de CIUR: \_\_\_\_\_

Altura materna: \_\_\_\_\_ Peso materno: \_\_\_\_\_

Altura paterna: \_\_\_\_\_

IMC ( ) Desnutrição ( ) Adequado ( )

Histórico de CIUR prévio: ( ) Sim ( ) Não

Comorbidades: ( ) PE ( ) HASp ( ) PE + HASp ( ) DRC ( ) DMp ( ) Doença cardiopulmonar crônica ( ) Doença autoimune ( ) Anemia crônica ( ) Defeito morfológico uterino

Consumo de Cigarro: \_\_\_\_\_ Maços/ano

Consumo na gestação ( ) Não ( ) <10 cigarros/dia ( ) >10 cigarros/dia

Consumo de bebida alcoólica ( ) Sim ( ) Não

Consumo de cocaína ou derivados ( ) Sim ( ) Não

Dados ultrassonográficos diagnóstico:

Apresentação fetal ( ) Cef ( ) Pelv ( ) Transverso

Presença de BCF ( ) Sim ( ) Não

DBP \_\_\_ cm \_\_\_ %IG CC \_\_\_ cm \_\_\_ %IG CA \_\_\_ cm \_\_\_ %IG CF \_\_\_ cm \_\_\_ %IG

PFE: \_\_\_\_\_ g \_\_\_ %IG

ILA: \_\_\_ cm \_\_\_ %IG Maior bolsão \_\_\_ cm

Placenta: \_\_\_\_cm Posição: ( ) Anterior ( ) Posterior ( ) Lateral ( ) Fúndica ( ) Implantação baixa

Achado placentário: \_\_\_\_\_

PBF (critérios ultrassonográficos):

Movimentos Respiratórios: ( ) Sim ( ) Não

Movimentos Membros: ( ) Sim ( ) Não

Tônus: ( ) Sim ( ) Não

Maior bolsão: ( ) >2 cm ( ) <2cm

Perfil hemodinâmico Fetal:

ACM: IR \_\_\_\_ %IG IP \_\_\_\_ %IG S/D \_\_\_\_ %IG

Aumb: IR \_\_\_\_ %IG IP \_\_\_\_ %IG S/D \_\_\_\_ %IG

Centralização fetal: ( ) Sim ( ) Não

DV IR \_\_\_\_ %IG IP \_\_\_\_ %IG S/D \_\_\_\_ %IG

Onda A negativa: ( ) Sim ( ) Não

Presença de pulsação em veia umbilical: ( ) Sim ( ) Não

#### DADOS DO PARTO

Idade gestacional de interrupção da gestação: \_\_\_\_\_

Indicação interrupção da gestação: \_\_\_\_\_

Via de parto: \_\_\_\_\_

Dados da última ultrassonografia prévia à interrupção da gestação:

Apresentação fetal: ( ) Cef ( ) Pelv ( ) Transverso

Presença de BCF: ( ) Sim ( ) Não

DBP \_\_\_\_cm \_\_\_\_%IG CC \_\_\_\_ cm \_\_\_\_%IG CA \_\_\_\_ cm \_\_\_\_%IG CF \_\_\_\_ cm \_\_\_\_%IG

PFE: \_\_\_\_\_g \_\_\_\_%IG

ILA: \_\_\_\_cm \_\_\_\_%IG Maior bolsão: \_\_\_\_cm

Placenta: \_\_\_\_ cm      Posição: ( ) Anterior ( ) Posterior ( ) Lateral ( ) Fúndica ( ) Implantação  
baixa

Achado placentário: \_\_\_\_\_

PBF (critérios ultrassonográficos):

Movimentos Respiratórios: ( ) Sim ( ) Não Movimentos Membros ( ) Sim ( ) Não

Tônus: ( ) Sim ( ) Não or bolsão ( ) >2 cm ( ) <2cm

Perfil hemodinâmico Fetal

ACM: IR \_\_\_\_ %IG IP \_\_\_\_ %IG S/D \_\_\_\_ %IG

Aumb: IR \_\_\_\_ %IG IP \_\_\_\_ %IG S/D \_\_\_\_ %IG

Padrão cardiotocográfico pré-parto: MAP: ( ) Reativo ( ) Não reativo

MIP/ Teste com stress: ( ) Categoria I ( ) Categoria II ( ) Categoria III

Informações neonatais - Hora e data do nascimento: \_\_\_\_\_

Sexo RN: \_\_\_\_\_ Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ APGAR 1 \_\_\_\_ 5 \_\_\_\_ 10 ( ) Não ( ) \_\_\_\_\_

Encaminhado a UTI neo: ( ) Sim ( ) Não

Complicações neonatais \_\_\_\_\_

---

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**Título do projeto:** Associação entre diagnóstico pré-natal de crescimento intrauterino restrito e estresse oxidativo.

**Instituição/Departamento:** Medicina Fetal HUSM/ Departamento De Ginecologia e Obstetrícia.

**Telefone de contato:** Medicina Fetal HUSM, 32131524 / Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, 32208574.

**Endereço de contato:** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFSM – Cidade Universitária – prédio 26A – CCS – sala 1333.

**Local da coleta de dados:** Setor de Medicina Fetal, 2º Andar do HUSM.

Prezada Senhora:

Você está sendo convidada a participar deste projeto de forma totalmente voluntária. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes de você decidir participar. Você tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito neste Hospital. Não haverá qualquer forma de indenização, os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica, também, garantido o seu direito de requerer indenização em caso de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

**Objetivo do estudo:** avaliar o feto com crescimento reduzido no útero e suas consequências ao nascer. A ultrassonografia em obstetrícia é usada há muitos anos e cada vez mais se mostra um método fundamental para os cuidados do pré-natal. Fetos que demonstram crescimento reduzido no útero possuem maiores riscos ao nascer e podem carregar esse risco para o restante da vida. O objetivo do estudo é compreender com novos métodos e classificações essas consequências.

**Procedimentos:** sua participação nesta pesquisa consistirá em passar por exames ultrassonográficos que avaliarão o bem estar do feto com crescimento reduzido. No momento do parto será coletado sangue do cordão umbilical, após o clampeamento do mesmo, na parte junto à placenta. O recém-nascido em nenhum momento passará por coleta de exame por motivos da pesquisa, não inclusos cuidados do período neonatal conforme indicação pediátrica. Será realizada coleta de sangue materno.



**Benefícios:** esta pesquisa não trará nenhum benefício direto a você, porém, ajuda a compreender um processo complexo que acarreta na redução da qualidade de vida e aumento de riscos futuros, sendo sua compreensão fundamental para o desenvolvimento de novas pesquisas que possam gerar intervenções para melhora dos resultados.

**Riscos:** a realização de ultrassonografia não apresenta riscos ao bebê e/ou à mãe e já é um procedimento padrão durante o pré-natal. Pode ocorrer algum leve desconforto abdominal devido ao uso do gel para ultrassom, geralmente frio, mas esse incômodo é facilmente revertido através de aquecimento do mesmo antes do uso. A coleta do sangue do recém-nascido não acarreta riscos, uma vez que é coletada do cordão umbilical (lado que não está ligado ao recém-nascido, mas sim à placenta). A coleta de sangue materno pode ser dolorosa durante sua realização e pode levar a pequenos sangramentos e a um risco mínimo de infecção no local da coleta, que pode, na maioria dos casos, ser tratado com antibioticoterapia, não incorrendo em demais complicações.

**Sigilo:** as informações do seu protocolo de pesquisa terão privacidade garantida pelos pesquisadores responsáveis. Você e seu bebê não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas. Caso a paciente não tenha condições de decidir ou assinar este consentimento, eu \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, responsável pela paciente, firmo e acordo a participação nesta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

Local e data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura de um dos pesquisadores

## APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM – CEP/UFSM  
 Av. Roraima, n. 1000 - Prédio da Reitoria, 7º andar, sala 763 - bairro Camobi - Santa  
 Maria/RS - CEP 97.105-900 Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com -  
 Web: www.ufsm.br/pro-reitorias/prpgp/cep/

### ANEXO III – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**Título do projeto:** Associação entre diagnóstico pré-natal de crescimento intrauterino restrito e estresse oxidativo

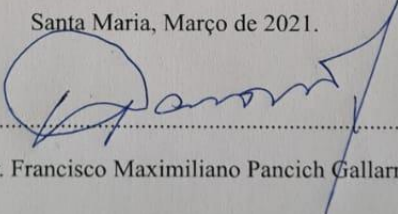
**Instituição/Departamento:** Medicina Fetal HUSM/ Departamento De Ginecologia e Obstetrícia

**Telefone de contato:** Medicina Fetal HUSM, 32131524/ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, 32208574.

**Local da coleta de dados:** Medicina Fetal, HUSM.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários médicos. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala número 2042 da enfermaria de obstetrícia, no 2º andar do Hospital Universitário de Santa Maria - HUSM, Av. Roraima, 1000 - Prédio 22 - Camobi, Santa Maria - RS, 97105-900 por um período de 5 anos sob a responsabilidade do Prof. Pesquisador Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., com o número do CAAE .....

Santa Maria, Março de 2021.

  
 .....  
 Prof. Dr. Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta

## APÊNDICE D – AUTORIZAÇÕES DACTS



Ministério da Educação  
Universidade federal de Santa Maria  
Departamento de Análises Toxicológicas

### CARTA DE ACEITE

Declaramos para os devidos fins, que aceitamos o desenvolvimento no DACT do projeto de pesquisa "Associação entre diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intrauterino restrito e estresse oxidativo" sob responsabilidade da prof<sup>a</sup> Thissiane de Lima Gonçalves Bernasconi. As amostras serão coletadas de gestantes e de seus neonatos no HUSM e encaminhadas para análise no laboratório de pesquisa, localizado na sala 1206, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, CCS, UFSM.

Santa Maria, 31 de agosto de 2021.

  
Marli Mátko Anraku de Campos  
Professora Associada - SIAPN 1351112  
Chefe do Departamento de Análises Clínicas  
e Toxicológicas - CCS / UFSM