

Índice

I – Introdução	2
II – Objectivo	4
III – Metodologia	5
IV – Desenvolvimento	6
1 - Definição e Conceitos	6
2 – Etiologia	11
3- Identificação clínica e ecográfica	19
4 – Caracterização e avaliação	25
4.1 - Ecografia	25
4.2 – Estudo genético	27
4.3 – Estudo infeccioso	27
4.4 – Fluxometria Doppler	28
4.4.1 – Artéria Uterina	28
4.4.2 – Artéria Umbilical	29
4.4.3 – Territórios arteriais	33
4.4.4 – Retorno Venoso	35
4.4.5 – Ecocardiografia fetal	40
V – Conclusão	42
VI - Referências bibliográficas	43

I – Introdução

O normal crescimento fetal é um componente essencial de uma gravidez saudável, e influencia a saúde a curto e longo prazo do novo ser. Este normal crescimento depende de uma complexa cascata de processos, que requer a coordenação de factores maternos, fetais e placentários. Uma avaliação objectiva do crescimento fetal é, portanto, de enorme utilidade no período pré e pós-natal, e tem sido alvo de investigação continuada ao longo dos anos (Jun Zhang *et al.*, 2010).

A restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) é actualmente entendida com a falha do feto em atingir o seu potencial de crescimento, definição que exclui, naturalmente, os fetos constitucionalmente pequenos, mas saudáveis. Assim a identificação do feto “pequeno” é o primeiro passo da abordagem clínica (Giampolo *et al.*, 2008). No entanto, conforme referido no boletim prático nº. 12 da ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) em 2000, a RCIU é um dos problemas mais comuns e complexos da obstetrícia moderna, sendo o seu diagnóstico e orientação clínica dificultados pelo uso de uma terminologia ambígua e carência de critérios uniformes (ACOG: Practice bulletin no. 12, 2000). Actualmente, reconhece-se que a restrição de crescimento fetal deixou de ser uma preocupação exclusiva do obstetra ou pediatra, para ser considerado um antecedente crucial na vida do indivíduo (Wendy *et al.*, 2008).

A RCIU tem um contributo importante para a morbidade e mortalidade perinatal, estando implicada em cerca de 50% das mortes perinatais pré-termo, e em 20% de termo (Kady S. e Gardosi J., 2004). Esta condição está também associada com *stress* intraparto, acidose metabólica, paralisia cerebral, e outras alterações cognitivo-comportamentais que persistem na criança (Leitner *et al.*, 2003). Finalmente, há uma relação evidente entre a RCIU e o síndrome metabólico do adulto (Hipótese de Barker) (Godfrey *et al.*, 2007).

O intuito último do diagnóstico pré-natal da restrição de crescimento intra-uterino é a redução da morbidade e mortalidade, a esta, associadas, pela vigilância e intervenção adequadas e atempadas.

II – Objectivos

O presente trabalho de revisão bibliográfica foi realizado com os seguintes objectivos:

- Clarificação de conceitos e definições actuais de restrição de crescimento intra-uterino em gestações de feto único;
- Revisão das causas e factores de risco associados à RCIU, salientando a insuficiência placentária como factor etiológico major;
- Descrição da eficácia dos métodos de rastreio e diagnóstico actualmente disponíveis;
- Definição do estado de arte no que respeita à utilização da fluxometria Doppler placentária e fetal na caracterização e avaliação das situações de RCIU.

III – Metodologia

Foi realizada uma pesquisa *online*, na *Pubmed*, utilizando como palavras-chave *restrição de crescimento intra-uterino*, combinadas com *definição, etiologia, causas não placentárias, diagnóstico, fluxometria Doppler, vigilância, e insuficiência placentária*, e na base de dados *UpToDate* usando como palavras-chave *restrição de crescimento intra-uterino*.

Analisaram-se os artigos constantes na bibliografia, tendo em conta a data de publicação, tipo de publicação, revista ou jornal em que foram publicados, e à frequência e relevo da sua referenciação na literatura.

As publicações referentes à gravidez múltipla foram excluídas da análise.

IV - Desenvolvimento

1 - Definição e Conceitos

De modo a avaliar de modo objectivo os riscos, presentes e futuros, associados à RCIU é necessário usar definições claras e critérios diagnósticos consistentes. Infelizmente, devido à grande variação biológica nos seres humanos, a identificação do feto cujo crescimento se encontra aquém da sua programação genética pode ser difícil.

O desenvolvimento e crescimento fetal reflectem a interacção de um potencial de crescimento pré-determinado com condicionantes maternas, fetais e placentárias. O processo de crescimento fetal compreende três fases consecutivas: a primeira fase, de hiperplasia (multiplicação celular), ocorre, principalmente, nas primeiras 16 semanas; a segunda fase, onde ocorre, concomitantemente, hiperplasia e hipertrofia (aumento do número e tamanho celular) entre as 16 e 32 semanas; e a fase final ou terceira fase, caracterizada pela hipertrofia (aumento do tamanho celular), das 32 semanas até ao termo.

Classicamente, a RCIU, tem sido definida com base no peso ao nascimento, sendo o critério mais utilizado o peso ao nascer inferior ao percentil 10 para uma dada idade gestacional, com inclusão de cerca de 10% dos recém-nascidos (RN) neste critério. Esta definição, no entanto, não distingue RNs constitucionalmente pequenos, leves para a idade gestacional (LIG), mas que satisfizeram plenamente o seu potencial, daqueles cujo baixo peso é devido a um processo patológico, do qual resulta uma restrição do seu crescimento *in utero*. Mais se acrescenta, que sendo este um critério baseado em dados neonatais, “peso ao nascer”, é insuficiente para aplicação à vida fetal (Jouannic *et al.*, 2006).

Uma definição obstétrica satisfatória de RCIU foi avançada pelo *ACOG* em 2000, e corroborada pelo *RCOG* (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) no ano 2002, descrevendo-a como “uma falha do feto em atingir o seu potencial de crescimento”. Embora,

em termos semânticos, este conceito resolva algumas das limitações, a sua aplicabilidade prática é restrita, dado que a identificação destes fetos é difícil, pois não há, como vai ser exposto, um critério universal que possa ser aplicado no seu reconhecimento.

Dado que a maior parte dos fetos com restrição de crescimento são também “pequenos para a idade gestacional” estes dois conceitos são, por vezes, utilizados indiscriminadamente. A designação “pequeno para a idade gestacional” refere-se a um feto que não atingiu um valor considerado como limite inferior, de um parâmetro biométrico específico ou uma dada estimativa de peso fetal, para a sua idade gestacional. Estes são um grupo heterogéneo, que compreende tanto os fetos que não atingem o seu potencial de crescimento, como os “pequenos normais”. Estes últimos compreendem cerca de 50 a 70% do grupo. Vários limites têm sido utilizados, sob a forma de percentis ou desvios padrão (DP) em relação à média, estando os percentis 3, 5, ou 10, entre os mais vulgarmente encontrados. Na actualidade o limite considerado, para definição no feto, é o percentil (p) 10 para a estimativa de peso fetal (EPF) ou perímetro abdominal (PAB), para uma dada idade gestacional (RCOG Guideline No. 31, 2002).

É facto que a maioria dos fetos com EPF inferior ao percentil 10 não apresentam necessariamente restrição de crescimento (os pequenos saudáveis), e que uma EPF superior ao referido limite, não assegura, por si só, um crescimento fetal normal. Esta última situação pode ser observada num feto com uma diminuição patológica da taxa de crescimento apenas no último trimestre, que apesar de ter uma EPF superior ao percentil 10, foi alvo de restrição do seu crescimento e apresenta um risco aumentado de mortalidade e morbilidade perinatal (Jun Zhang *et al.*, 2010).

Independentemente dos “limites” utilizados, são necessárias, para comparação, referências populacionais ou medidas estandardizadas. As referências populacionais são, geralmente, estabelecidas tendo como base uma amostra significativa, idealmente da

população em estudo, incluindo gestações de baixo e alto risco e com resultados perinatais normais e patológicos; por seu lado, as medidas estandardizadas são baseadas em gestações de baixo risco com resultados perinatais normais. Quando são aplicadas ao feto/RN a estudar, a interpretação difere. Nas referências populacionais confrontam-se dos dados destes com o total da população, e nas medidas estandardizadas comparam-se com os que apresentam crescimento normal. A estandardização poderá ter uma utilidade clínica superior às referências populacionais (Jun Zhang *et al.* 2010).

Numerosas curvas e tabelas, baseadas em exames ecográficos, têm sido publicadas desde os anos 80. A maior parte delas tem por base estudos transversais, prospectivos ou retrospectivos, e, apesar de os primeiros terem uma melhor qualidade científica, relativamente aos segundos, ambos traduzem apenas o “tamanho”. Em resposta a isto surgem estudos longitudinais, com medições seriadas nos mesmos fetos, permitindo a análise da “velocidade” de crescimento. Muitos destes estudos têm sido realizados, principalmente, na Europa com amostras significativas.

Encontra-se bem determinado que o peso ao nascer varia significativamente com a raça/etnia, sexo, paridade, altura e peso maternos, bem como outros factores genéticos e fisiológicos. Segundo uma revisão realizada por *F. Figueras* e *J. Gardosi*, publicada em Setembro de 2009, estes factores podem ser usados para calcular um peso ao nascer optimizado e individualizado, realizando assim a “customização” de valores standard, melhorando a distinção entre os pequenos constitucionais e os patológicos. A evidência actual, baseada em estudos observacionais, aponta para que estes achados possam ser extrapolados para o período fetal. Embora, na avaliação do crescimento intra-uterino, mais investigação seja necessária de modo a estimar e quantificar a eficácia do uso de curvas customizadas fetais em detrimento das curvas convencionais, no diagnóstico e redução de resultados perinatais adversos (Figueiras F. e Gardosi J., 2009).

Ao longo dos anos, outras tentativas de individualização do crescimento fetal foram propostas. O método de regressão merece alguma atenção. Este usa como metodologia a regressão linear multivariável, para prever o peso ao nascer, baseando-se nas características maternas e fetais. O valor obtido, após a aplicação estatística, seria considerado como o potencial de crescimento desse feto. Um dos pontos fortes deste método é que pode ser ajustado por um número ilimitado de variáveis, apesar de ainda não se ter chegado à conclusão de quais e qual a sua potencial influência. Tal como foi supradito, ainda está por evidenciar a utilidade clínica desta sofisticada metodologia (Bukowski *et al.*, 2008).

A questão, sobre que tipo de curvas devem ser utilizadas na definição de RCIU, se as neonatais ou as fetais, foi levantada por variados autores. *Zaw et al.* mostraram que as curvas fetais standardizadas eram superiores na identificação de RNs prematuros com risco aumentado de morbidade respiratória ou cerebral, quando comparadas com os standards neonatais (*Zaw et al.*, 2003). Um estudo prospectivo foi realizado por *Anna Maria Marconi et al.* em 2008, em 53 grávidas com presença de RCIU acompanhada de alterações do índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical (AU), com o objectivo de comparar as curvas neonatais e fetais na predição do *outcome* neonatal. Os autores concluíram que os resultados neonatais dependiam da severidade clínica detectada na avaliação intra-uterina, independentemente da sua classificação como LIG ou AIG (apropriados para a idade gestacional), pelas curvas neonatais. Estas mostraram-se inferiores às perinatais na detecção de restrição de crescimento, e apenas se deve recorrer as curvas neonatais na ausência de valores fetais (*Anna Maria Marconi et al.*, 2008).

Salienta-se, também, que uma vez que os fetos que nascem prematuramente tendem a apresentar um peso ao nascer inferior aos fetos que permanecem em útero, para uma mesma idade gestacional, o uso de um standard fetal aumenta a identificação de RCIU longe do termo (*Hutcheon et al.*, 2008).

Conclui-se que “pequeno para a idade gestacional” e RCIU não são sinónimos. O termo RCIU deve ser reservado para um feto com diminuição da sua velocidade de crescimento, tornando a “função” crescimento mais importante que o seu resultado final (peso ao nascer), uma vez que a primeira é mais útil na determinação prognóstica.

Pode descrever-se a RCIU como apresentando um padrão simétrico ou assimétrico. O primeiro ocorre em 20% a 30% dos casos, e caracteriza-se por uma diminuição proporcional de todos os órgãos e sistemas, uma vez que o factor precipitante actua na fase precoce de hiperplasia celular. O padrão assimétrico é representado por uma diminuição maior no perímetro abdominal (em relação com o fígado e tecido celular subcutâneo), do que no perímetro cefálico ou comprimento do fémur, e é encontrado em 70 a 80% dos casos de RCIU. O crescimento assimétrico resultará maioritariamente da adaptação fetal a um ambiente hostil, com redistribuição do fluxo sanguíneo a favor de órgãos vitais (Resnik *et al.*, 2002). De notar que ao padrão de restrição assimétrico, se atribuía uma causa essencialmente placentária, e, ao simétrico causas fetais intrínsecas, nomeadamente infecções, aneuploidias ou malformações congénitas (J. P. Moura e N. Montenegro, 1994). No entanto, com as investigações subsequentes, ficou claro que a insuficiência placentária de instalação precoce pode resultar num padrão simétrico, e, por seu lado, um padrão assimétrico de crescimento pode sobrevir em situações de aneuploidias (K. Haram *et al.*, 2005). A existência de RCIU assimétrica no início do segundo trimestre sugere a existência de triploidia (Snijders *et al.*, 1993).

Esta abordagem clássica de RCIU foi abandonada na actualidade, sendo escassas as referências, a esta, em artigos publicados na última década.

2 - Etiologia

O conhecimento e identificação etiológica da RCIU é essencial para a avaliação e caracterização destas gestações, bem como para estimar potenciais riscos de recorrência.

Tabela I – Causas / Factores de risco associados a RCIU	
Fetais	Doenças genéticas Infecções Malformações Gestação múltipla
Maternas	HTA crónica Diabetes Mellitus com vasculopatia Doenças autoimunes Cardiopatias Outras doenças maternas (não controladas) Exposição a tóxicos / Radiação Desnutrição / Má progressão ponderal Residência em altas altitudes Baixo nível socioeconómico Raça / Etnia História anterior ou familiar de RCIU Extremos da idade reprodutiva Infertilidade / PMA Paridade
Placentárias	Placentação anómala DPPNI Enfartes Inflamação crónica (Vilite) Corioangiomas Artéria umbilical única Inserção velamentosa do cordão

“Adaptado de S. Sankaran et al. (2009)”

As causas e factores de risco associados a RCIU, que podem então ser divididos em três grandes grupos, fetais, maternos e placentários, encontrando-se resumidos na tabela I.

A insuficiência placentária, nas suas diferentes formas e expressões, está associada à maioria dos casos de RCIU, no entanto, há todo um conjunto etiológico não relacionado primariamente com a insuficiência placentária que indirectamente pode levar a esta.

No que respeita às causas fetais, estas podem ser divididas em doenças genéticas, malformações, infecções e existência de gestação múltipla. As doenças genéticas podem ser encontradas em 5 a 20% dos casos (Sabogal *et al.*, 2007), nestas a RCIU é geralmente precoce, resultando num padrão simétrico, embora casos de assimetria possam também surgir, como anteriormente referido. Até 25% dos fetos com RCIU de início precoce apresentam alterações cromossómicas (Snidjers *et al.*, 1993). As aneuploidias são frequentemente implicadas como factor etiológico. A RCIU é mais grave na Trissomia 18 do que na Trissomia 13 e 21 (Droste *et al.*, 1990), estando presente, também, no Síndrome de Turner (45, XO) e triploidias. A trissomia 16, geralmente letal na ausência de mosaicismo, pode causar restrição de crescimento, quando o mosaicismo está confinado à placenta (Kalousek *et al.*, 1993). As alterações estruturais cromossómicas podem também ser responsáveis, nomeadamente a deleção parcial 4q (Síndrome de Wolf-Hirschhorn) ou a deleção parcial 5q (Síndrome do “Miado do Gato”). As alterações monogénicas, mais frequentemente associadas, incluem o síndrome de Cornelia de Lange, o síndrome de Brachmann de Lange, o síndrome de Mulibrey, o síndrome de Rubenstein-Taybi, o síndrome de Russell-Silver, o síndrome de Dubowitz, o síndrome de Seckel, o síndrome de Bloom, o síndrome de Johanson-Blizzard, o síndrome de Fanconi, o síndrome de Roberts, o síndrome de De Sanctis-Cacchione e outros incluindo displasias esqueléticas (Gross SJ *et al.*, 1997)”. A disomia uniparental para os cromossomas 6, 14 e 16 foi associada à restrição de crescimento. A

existência de determinados polimorfismos fetais e maternos implicados na RCIU é alvo de investigação activa actual.

As malformações congénitas, na ausência de alterações genéticas, representam 1 a 2% dos casos, estas podem incluir malformações cardíacas, hérnias diagramáticas, defeitos da parede abdominal como onfalocelo e gastrosquisis, anencefalia entre outras. A probabilidade de encontrar RCIU aumenta com o número de malformações presentes no recém-nascido (Nancy Hendrix *et al.*, 2008). A associação de alterações genéticas e estruturais é comum.

As infecções fetais estão implicadas em 5 a 10% das causas de RCIU. Dentro do grupo TORCH, os agentes mais frequentemente encontrados, nos países desenvolvidos, são o toxoplasma e o citomegalovírus (Redline RW *et al.*, 2007). A malária é predominantemente encontrada na África e Sudoeste asiático (Gardner P *et al.*, 2006). Há menor evidência relacionando as infecções bacterianas com a RCIU, no entanto, determinadas infecções maternas, como por exemplo a infecção por listeria, clamídia ou micoplasma e a tuberculose, têm sido apontadas como possíveis factores de risco.

Embora não sendo objectivo deste trabalho, refere-se, apenas, que as gestações múltiplas estão associadas a RCIU, constituindo cerca 3% destas.

A RCIU de causa materna tem por base diferentes mecanismos, como a redução do fluxo útero-placentário, a redução do volume plasmático, a redução da capacidade de transporte de oxigénio, a diminuição do aporte calórico, o consumo de teratogéneos ou toxinas, ou outros.

As doenças maternas, que afectam o fluxo uteroplacentário, são responsáveis pela maioria de casos. Estas incluem doenças hipertensivas, diabetes pré gestacional com vasculopatia, insuficiência renal crónica, lúpus eritematoso sistémico, síndrome dos anticorpos antifosfolípidicos, entre outros. A presença de anticorpos anticardioplipina e/ou

anticoagulante lúpico está relacionada com mau prognóstico da gravidez, nomeadamente com início precoce de pré-eclâmpsia e/ou RCIU.

A redução do volume plasmático, provocada por exemplo, por mutações genéticas, nomeadamente, no gene da angiotensina, pode ser responsável pelo comprometimento do fluxo placentário devido à fraca expansão plasmática na gravidez, sendo esta uma área em estudo (Zhang XQ *et al.*, 2003).

As grávidas que vivem em altas altitudes, as portadoras de cardiopatias cianóticas, doenças do parênquima pulmonar, hemoglobinopatias ou anemias graves têm decerto uma diminuição da capacidade de transporte de oxigénio podendo estas entidades funcionar como factores etiológicos (Nancy Hendrix *et al.*, 2008).

Uma diminuição da ingestão calórica severa, a má progressão ponderal e baixo peso maternos estão associados a RCIU (Okah FA *et al.*, 2005). As doenças gastrointestinais como a doença de Crohn, colite ulcerosa ou o *bypass* cirúrgico podem causar baixo peso ao nascer, no entanto, a RCIU não está necessariamente relacionado com estas patologias (Baschat AA *et al.*, 2007).

O uso de certos medicamentos como a varfarina, anticonvulsivantes, antineoplásicos ou antagonistas do ácido fólico, está associado com a presença de dismorfismos e restrição de crescimento fetal (Nancy Hendrix *et al.*, 2008). O consumo de álcool, drogas e tabaco pode ser causa de RCIU, não só, por efeito citóxico directo, como também por fracas condições socioeconómicas aliadas a estes consumos. Fumar durante o 3º trimestre parece ter impacto mais significativo no peso ao nascer (Lieberman *et al.*, 1994). O uso de heroína ou cocaína está associado a RCIU em 50% e 30% dos casos, respectivamente (Fulroth R *et al.*, 1989).

Outras causas ou factores de risco, relacionados com a vertente materna, podem estar implicados na RCIU, como um curto intervalo entre gestações (Zhu BP *et al.*, 1994), a raça/etnia, os extremos da idade reprodutiva, principalmente a gravidez na adolescência

(Strobino *et al.*, 1995), um baixo nível socioeconómico, a residência em países subdesenvolvidos, e a sujeição a tratamentos com radiações, nomeadamente na existência de alterações na anatomia pélvica (Nancy Hendrix *et al.*, 2008). O stress materno crónico tem sido apontado como factor etiológico, sendo esta uma área sob investigação actual (Wadhwa PD *et al.* 2004).

O uso de técnicas de procriação medicamente assistida, no tratamento da infertilidade, é um factor de risco independente de RCIU. Salienta-se também que destes tratamentos resultam frequentemente gestações múltiplas (Jackson RA *et al.*, 2003).

A susceptibilidade para a RCIU tem um componente hereditário. Em estudos epidemiológicos, foi evidenciado que mulheres que ao nascer apresentaram baixo peso, tinham um risco duas vezes superior de RCIU na prole. Após ter um filho LIG, a mulher tem um risco de 25% de recorrência, e este risco aumenta com o número de descendentes afectados (Selling KE *et al.*, 2006).

As anomalias placentárias ou funiculares como tumores placentários (corioangioma entre outros), acretismo placentário, presença de enfartes, descolamento placentário parcial, placenta prévia, placenta circunvalada, ou inserção velamentosa do cordão são factores conhecidos na patogenia da RCIU, com o efeito final de diminuição do fluxo uteroplacentário (Nancy Hendrix *et al.*, 2008). O mosaicismo confinado à placenta, tal como supracitado, e a presença de artéria umbilical única estão também associados a restrição do crescimento fetal (Predanic *et al.*, 2005).

Na maior parte das gestações não é possível estabelecer uma causa específica para a RCIU, e, embora no passado estes casos fossem definidos como “idiopáticos”, sabe-se actualmente, que, na sua maioria, resultam de *insuficiência placentária* (Cetin I. e Alvino G., 2009).

O crescimento e desenvolvimento fetais óptimos são alcançados quando a transferência de oxigénio e nutrientes é suficiente, permitindo uma utilização ideal pelo feto. O transporte e metabolismo placentário são os principais agentes envolvidos na nutrição e metabolismo fetal, uma vez que determinam a disponibilidade de substratos e oxigénio. Numa interface entre três compartimentos, a placenta é o órgão-chave entre a mãe e o feto. A função desta não é passiva, mas comporta-se como um sensor entre o estado nutricional, metabólico endócrino e vascular da mãe e as necessidades fetais (Jansson T. *et al.* 2006).

Durante o primeiro trimestre de gravidez, o trofoblasto invade as artérias espiraladas maternas, substituindo o músculo liso, presente na camada média desses vasos, por uma matriz não contráctil, primeiro a nível da decídua e mais tarde no segmento miometrial, originando vasos com lúmen tortuoso e dilatado. O resultado desta mudança fisiológica é a criação uma circulação de alto fluxo e baixa resistência, disponível para a perfusão do espaço intervilositário, optimizando as trocas feto-maternas. A ausência de uma correcta placentação origina a manutenção de vasos de alta resistência a nível materno, com persistência de músculo liso nas artérias espiraladas, identificável em estudos histológicos, predispondo para a hipoperfusão, hipoxia, lesões de re-perfusão, stress oxidativo entre outras (Christina *et al.*, 2009).

O leito vascular placentário, no normal desenvolvimento da árvore vilositária, é caracterizado por uma baixa resistência, traduzindo-se pela presença, na artéria umbilical, de um fluxo positivo contínuo na diástole e diminuição dos índices fluxométricos ao longo da gravidez. A redução do fluxo nas artérias uterinas pode originar uma fraca ramificação da árvore placentária, que se manifesta, histologicamente, por uma hipoplasia vilositária distal e clinicamente por um aumento da resistência vascular. Com a progressão da gravidez, podem sobrevir alterações estruturais regressivas, que incluem lesões obstrutivas, vilite, deposição de

fibrina perivilositária, e *abrutio* placentário crónico. Estes padrões são facilmente reconhecidos na RCIU (Redline R. W., 2008).

As alterações no desenvolvimento placentário, acima descritas, resultam numa elevação da resistência que se reflecte no padrão de onda da AU (Artéria umbilical), com aumento dos índices fluxométricos, diminuição do fluxo telediastólico, e ausência (AFTD) ou inversão do fluxo telediastólico (IFTL) nos estádios mais avançados de compromisso fetal.

Na hipoxémia fetal, há um aumento do fluxo para o cérebro, miocárdio e supra-renais, acompanhado com diminuição na perfusão renal, gastrointestinal, e extremidades. O conhecimento, sobre os factores e mecanismos de acção, que governam estes ajustamentos circulatórios, é, ainda, incompleto. A investigação sugere que a acção nos quimiorreceptores, das pressões parciais de oxigénio e de dióxido de carbono, possa ter um papel. Este mecanismo adaptativo de “centralização” permite o desvio de nutrientes e oxigénio para os órgãos nobres, compensando a escassez dos recursos placentários, levando a uma diminuição dos índices fluxométricos quando se efectua o estudo Doppler desses vasos.

A nível cardíaco ocorre um aumento da pós-carga no ventrículo direito, explicado pela vasoconstrição periférica e elevação da resistência placentária, com elevações nos índices fluxométricos a nível na aorta torácica e abdominal e artéria umbilical. Verifica-se, por outro lado, uma diminuição da pós-carga no ventrículo esquerdo, subsequente à diminuição da resistência a nível cerebral.

O ductus venoso (DV) estabelece a ligação entre a veia umbilical (VU) e a aurícula direita. A velocidade de circulação do fluxo no DV é diferente da existente na veia cava inferior, fruto, também das características da parede do DV, e, é essa diferença, que determina que os dois fluxos sanguíneos não se misturem, sendo o fluxo venoso oxigenado do DV, orientado para o foramen ovale e aurícula esquerda (Rizzo G. *et al.*, 1999).

Com o agravamento da disfunção placentária, o aumento da pós-carga nos ventrículos, e as dificuldades de oxigenação do próprio miocárdio, contribuem para um aumento de pressão na aurícula direita que se repercute ao longo do retorno venoso (veia umbilical, ductus venoso, fluxos aurículo-ventriculares e regurgitação tricúspide).

Nesta fase de compromisso fetal pode ocorrer uma reversão do processo de centralização, sendo este um estado pré-terminal correspondendo a uma descompensação grave (Loughna P., 2006).

O feto vai desenvolvendo diversas respostas adaptativas à insuficiência placentária, não só vasculares, acima descritas, mas também metabólicas, endócrinas, hematológicas, e comportamentais. As respostas vasculares são as mais relevantes clinicamente pela sua acessibilidade de estudo.

A nível metabólico, a hipoglicémia fetal, leva ao aumento da glicogenólise a partir das reservas hepáticas de glicogénio, no entanto, uma vez que estas são limitadas, o deficit progressivo e persistente de nutrientes resulta num maior grau de hipoglicémia, com limitação pelo feto em manter o metabolismo oxidativo. Com o deteriorar da função placentária sobrevém a acidémia, hipoaminoacidémia, hipercapnia, hiperlactémia e hipertrigliceridémia.

A nível endócrino há uma elevação do glucagon e estimulação do eixo adrenal promovendo a mobilização do glicogénio hepático e a neoglicogénese periférica. Os níveis de cortisol, ACTH e CRH estão elevados, podendo também ocorrer distúrbios na função tiroideia e metabolismo ósseo (Baschat A.A., 2004).

A nível hematológico, a hipoxémia fetal origina um aumento da libertação eritropoietina com estimulação da produção de glóbulos vermelhos (policitémia), modificação dos índices eritrocitários e diminuição da contagem plaquetária, mostrando também diminuição da resposta imunitária celular e humoral (Srividhya *et al.*, 2009).

3 – Identificação clínica e ecográfica

Um dos objectivos da vigilância pré-natal é a determinação de quando é que um feto está em risco de restrição do seu crescimento e a identificação diagnóstica clara desta entidade, uma vez que o aumento de mortalidade e morbidade perinatal, associadas à RCIU, estão bem definidas.

A investigação diagnóstica deve iniciar-se pela correcta identificação dos factores de risco, assim uma anamnese cuidada é fundamental. A existência de factores associados pode levar o obstetra à vigilância, mais próxima, de uma determinada gestação, dentro da população em geral.

A maioria das medidas ecográficas, obtidas durante a gravidez, depende da idade gestacional (IG), logo uma IG correctamente determinada é necessária na identificação de fetos com RCIU.

A palpação abdominal, complementada pelas manobras de Leopold, é o método de avaliação mais antigo, no entanto, a sua capacidade para predizer o peso fetal é limitada, com sensibilidade de 30% na detecção de LIG (Bais LM *et al.*, 2004), (Rosenberg *et al.*, 1982). Geralmente a palpação abdominal é realizada na consulta pré-natal de rotina, no entanto a sua eficácia como teste de rastreio é baixa.

A medição da altura do fundo do útero (AFU) apresenta uma sensibilidade que varia entre os 17% a 86%, uma especificidade de 64% a 88%, e um valor preditivo positivo (VPP) de 29% a 79% na predição de LIG (Haram K. *et al.*, 2006). O uso deste método no rastreio ou diagnóstico da RCIU é controverso. A sua baixa sensibilidade, a taxa considerável de falsos positivos, e a variação inter e intra observador ditam a sua insuficiência diagnóstica. Uma revisão da *Cochrane* publicada em 2004, com o objectivo de avaliar os efeitos, no *outcome* da gravidez, da medição da AFU, concluiu pela ausência de prova na sua utilização no seguimento pré-natal (Neilson *et al.*, 2004). As medições seriadas parecem aumentar a sua

sensibilidade e especificidade (RCOG, Guideline No. 31, 2002). Estas medições deveriam ser realizadas sempre pelo mesmo observador, e com uma fita não marcada no seu lado visível a fim de reduzir o viés. Uma revisão francesa, publicada em 2006, apresenta a medição da AFU como parte integrante do exame obstétrico de rotina, associando-a a uma sensibilidade de despistagem de LIG de 40% na população em geral (Joanic JM *et al.*, 2006). Na realização de curvas de referência para a medição da AFU, os primeiros estudos baseavam o cálculo da idade gestacional na data da última menstruação (DUM). Um estudo transversal realizado por *Steingrimsdottir et al.* em 1995, com uma amostra de 1650 grávidas, com idades gestacionais compreendidas entre 20 e 41 semanas, apresenta uma curva de referência, para a AFU, em que a idade gestacional se baseava em critérios ecográficos, resultando em curvas mais precisas do que as anteriores (*Steingrimsdottir et al.*, 1995). Mais recentemente, o uso de curvas customizadas, ajustadas de acordo com as características fisiológicas como o peso, a altura, a etnia/raça ou paridade resultaram num aumento na detecção de LIG, mostrando boa relação custo/benefício (*Gardosi et al.*, 1999).

Os métodos clínicos apresentados, apesar das limitações, podem ajudar na identificação de uma população com risco aumentado de RCIU.

Há um consenso geral que sempre que haja uma suspeita de RCIU, baseada tanto no exame físico como na presença de factores de risco, deve ser oferecido um estudo ecográfico, tentando confirmar ou excluir a sua presença. No entanto a realização sistemática de ecografia para avaliação do crescimento fetal é objecto de discussão. Uma revisão da *Cochrane* de 8 artigos publicados, com inclusão de 27,024 grávidas, concluiu que a realização de um exame ecográfico de rotina após as 24 semanas de gestação, em grávidas de baixo risco ou a uma população não seleccionada, não confere um benefício para a mãe ou RN (*Bricker et al.*, 2008). Uma das limitações na interpretação do valor preditivo da ecografia no diagnóstico de

RCIU, é que esse valor depende da prevalência da RCIU na população estudada, devendo-se ter em conta se é uma gravidez de baixo, médio ou alto risco.

A nível ecográfico, uma série de parâmetros biométricos podem ser avaliados, sendo os mais comuns no 2º e 3º trimestres, o diâmetro biparietal (DBP), o perímetro cefálico (PC), o comprimento do fémur (CF) e o perímetro abdominal (PAB), com posterior cálculo da estimativa de peso fetal (EPF).

Na presença de restrição do crescimento fetal, o perímetro abdominal é menor do que o esperado, devido, em parte, à depleção do tecido adiposo abdominal e, principalmente, à redução do armazenamento de glicogénio no fígado. Uma diminuição do perímetro abdominal avaliada por ecografia é o parâmetro biométrico com maior sensibilidade na predição de RCIU. O PAB dentro do normal exclui a existência de restrição de crescimento com uma taxa de falso negativos inferior a 10%. O valor deste parâmetro foi demonstrado por um estudo de *Warsof et al.* (1986), com uma amostra de 3616 grávidas com idades gestacionais superiores a 25 semanas, e com uma única medição do PAB, constatando-se que a medição do PAB apresentava uma sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (valor preditivo negativo) de 61%, 95%, 86% e 83%, respectivamente, na predição de um RN LIG, mostrando-se superior à medição do PC ou DBP (*Warsof et al.*, 1986).

Uma meta-análise realizada por *Chang et al.*, em 1992, incluindo 117 publicações, como o objectivo de determinar que parâmetro ecográfico seria o mais apropriado na predição de um RN LIG, mostrou que a o PAB inferior ao p10 apresentava a sensibilidade mais alta, cerca de 70% a 90%, e a EPF inferior ao p10 apresentava um valor de *Odds ratio* (OR) mais elevado, com uma sensibilidade de 45% a 85%, quando aplicados a gestações de alto risco (*Chang TC et al.*, 1992).

Diversos factores afectam a sensibilidade do PAB, sendo este mais sensível na restrição de crescimento assimétrico, em idades gestacionais mais avançadas e quando o

intervalo entre duas medidas é superior a 2 semanas. Idealmente as medidas seriadas deveriam ser realizadas pelo mesmo obstetra, no mesmo aparelho ecográfico com o fim de minimizar o viés.

A EPF tem sido cada vez mais usada na identificação de fetos com restrição de crescimento, uma vez que os pediatras/neonatalogistas usam o peso ao nascer como a sua variável primária ao definir o RN com RCIU. Esta apresenta *a priori* algumas limitações como a variação inter e intraobservador na obtenção das medidas ecográficas, o combinar de medidas bidimensionais (2D) afim de calcular um parâmetro de volume tridimensional (3D) e o próprio uso do volume fetal para estimar o peso, que é uma medida de massa (volume x densidade).

Em 1975 *Campbell e Wilkin* publicaram uma equação de regressão para a estimativa de peso fetal baseada na medição do PAB e CF. Subsequentemente outras têm sido publicadas, na tentativa de aumentar sua capacidade em prever o peso fetal. As equações que incorporam o PAB, DBP, e CF parecem ser as mais precisas (*Guidetti et al.*, 1990).

As fórmulas usadas devem ser apropriadas para o cálculo da EPF num determinado feto, sendo que a maior destas fornece EPF mais precisa, quando o peso ao nascer se encontra entre as 2500-3500g, tendo tendência para o sobrestimar quando este é menor que 2500g.

Tabela II – Fórmulas para cálculo da EPF
Fórmula Shepard $\text{LogEPF} = 1,2508 + (0,166 \times \text{BDP}) + (0,046 \times \text{PAB}) - (0,002646 \times \text{PAB} \times \text{BDP})$
Fórmula de Aoki $\text{EPF} = (1,25647 \times \text{DBP}^3) + (3,50665 \times \text{AAF} \times \text{FL}) + 6,3$
Fórmula de Hadlock $\text{Log}_{10}\text{EPF} = 1,3596 - 0,00386 (\text{PAB} \times \text{CF}) + 0,0064(\text{PC}) + 0,00061 (\text{DBP} \times \text{PAB}) + 0,0425 (\text{PAB}) + 0,174 (\text{CF})$

“Adaptado de RCOG, Guideline No. 31, (2002)”

(EPF – estimativa de peso fetal; DPB – diâmetro biparietal; AAF – área abdominal fetal; CF – comprimento do fêmur; PAB – perímetro abdominal)

A tabela II exemplifica algumas das fórmulas usadas para o cálculo da EPF.

Diversos estudos têm sido realizados com vista à comparação das diferentes fórmulas, a de Hadlock parece ser a mais apropriada quando um feto se espera muito pequeno (Kaaij *et al.*, 1999).

Independentemente da idade gestacional, o incremento no valor do PAB e EPF é menor na RCIU, quando comparado com fetos com peso apropriado para a idade gestacional. Assim o uso de medidas seriadas é superior para predizer a existência RCIU associada a um mau prognóstico (K. Haram *et al.*, 2005).

Outros índices têm sido usados na identificação de RCIU, no entanto a sua capacidade diagnóstica é inferior às medidas anteriormente citadas. A razão PC/PAB diminui linearmente ao longo da gravidez e um valor superior a 2DP em relação à média para a idade gestacional é considerado anormal. Esta relação tem um valor acrescido na identificação de RCIU relacionada com insuficiência placentária. Contudo, nem todos os fetos com esta relação alterada têm restrição do seu crescimento, como por exemplo, na presença de macrocefalia e é também conhecido que a insuficiência placentária não é sinónimo de assimetria, principalmente, quando é severa e de instalação precoce na gravidez (Divon M.Y., 1988).

A razão CF/PAB superior a 23,5 tem uma sensibilidade e especificidade variando de 56-64% e 74-90% na identificação de RCIU com padrão assimétrico (Hadlock *et al.*, 1983). Esta razão é independente da idade gestacional na segunda metade da gravidez, podendo ser uma mais-valia quando esta é desconhecida, no entanto, falha na identificação de fetos que apresentam um padrão simétrico de RCIU.

O índice ponderal fetal baseado na EPF e CF é uma tradução para a vida fetal do índice ponderal neonatal, no entanto a correlação entre estes dois valores é fraca (Vintzileos *et al.*, 1986).

O diâmetro transverso do cerebelo (DCerb) não é afectado pela restrição de crescimento, servindo, portanto, como um bom indicador da idade gestacional. Após a sua determinação podem-se comparar as restantes medidas biométricas, no desconhecimento da IG. A razão DCerb/PAB é constante ao longo da gravidez, e um valor superior a 2DP em relação à média, é potencialmente preditivo de RCIU assimétrica, no entanto, a sua valia é controversa e limitada necessitando de mais estudos (Wendy L. *et al.*, 2008).

A ecografia tridimensional, disponível na última década, tem sido testada na identificação de fetos com RCIU. É disso exemplo um estudo prospectivo e transversal de Chang *et al.*, publicado em 2005, realizado com o objectivo de analisar a eficácia da avaliação do volume do braço por ecografia 3D na identificação de RCIU (definido pelos autores como um peso ao nascer inferior ao p10), demonstrando que, utilizando um *cutoff* igual ao p10, a sensibilidade do volume do braço para prever RCIU foi de 97,5%, com um especificidade, VPP e VPN de 92,8%, 54,9% e 99,8%, respectivamente (Chang CH *et al.*, 2005). Outros estudos têm sido publicados, por este e outros autores, avaliando a eficácia do volume da coxa, úmero, fémur e outros na predição de RCIU, com a finalidade de esclarecer o seu lugar na avaliação ecográfica. A ecografia 3D parece ser promissora na identificação de fetos com RCIU, uma vez que parece fornecer informações mais precisas da morfologia fetal, volumetria de órgãos, EPF, e oligoâmnios do que a 2D. A acessibilidade à ecografia 3D não é, contudo, universal, e estudos com inclusão de um maior número de grávidas são ainda necessários a testar estes achados (Chang CH *et al.*, 2006), (Chang CH *et al.*, 2007).

A selecção de um determinado limite com finalidade de detecção ou diagnóstico de RCIU parece ser uma tentativa de tradução fetal das curvas pós-natais, não sendo inteiramente desejável, já que este limite pode não incluir fetos que apresentam restrição de crescimento, mas com uma biometria acima desse limite. Um critério uniforme para definir um feto com restrição de crescimento baseado apenas nos parâmetros biométricos não está disponível. De

relembrar, neste ponto da exposição, o que anteriormente foi referido na secção definição e conceito, a propósito da importância da velocidade de crescimento, da standardização e customização / individualização das curvas na avaliação do feto pequeno.

4 – Caracterização e avaliação

A caracterização e avaliação da RCIU constituem um problema complexo para o obstetra. Este deverá ter presente, na estruturação da sua abordagem, a multiplicidade de causas, a fim de seleccionar os exames complementares a realizar, retirando, de cada um, informações possíveis e válidas.

As etiologias fetais intrínsecas como aneuploidias, malformações congénitas, infecções, entre outras, apresentam um prognóstico mais reservado, dependendo, quase inteiramente, da causa subjacente. No entanto, a restrição de crescimento que ocorre por um défice de substrato, após correcta caracterização e avaliação, apresenta melhor prognóstico. Assim o desafio para o obstetra, após a identificação de um crescimento fetal inadequado, será o reconhecimento da sua causa e gravidade, monitorização, e selecção do *timing* adequado para o parto.

Com a realização, cuidada, de uma anamnese completa e exame físico, podem ser identificados factores de risco/causas fetais, maternos ou placentários, que possam estar na base da restrição de crescimento fetal.

4.1 – Ecografia

Para além da identificação do “feto pequeno” o estudo ecográfico pode fornecer esclarecimentos adicionais. Um exame morfológico é recomendado em todos os casos, dada a relação existente entre a presença de malformações e RCIU (RCOG Guideline No. 31, 2002),

(ACOG, Practice bulletin no. 12, 2000). Entre os fetos que apresentam malformações fetais a RCIU pode estar presente em cerca de 20 a 60% dos casos (Khoury MJ *et al.*, 1988).

Como já foi referido, as medidas seriadas traduzem “velocidade” de crescimento e não apenas tamanho. A eficácia da biometria fetal na avaliação aumenta quando o intervalo entre as duas medidas é de 14 dias ou superior. Um estudo publicado em 1998, com o objectivo de estimar a taxa de falsos positivos (FP) na detecção de RCIU (definido pelos autores como ausência de crescimento entre duas determinações do PAB consecutivas), considerando o tempo de intervalo entre a biometria ecográfica, conclui que a taxa de FP para intervalos de uma, duas ou quatro semanas era respectivamente de 31%, 17% e 3%, quando a primeira ecografia era realizada às 32 semanas (Mongelli *et al.*, 1998). Não é aconselhado, no entanto, basear as decisões clínicas apenas velocidade de crescimento, uma vez que o obstetra dispõe de métodos de avaliação com maior validade prognóstica.

Um artigo de revisão, publicado em 2008, salienta, em termos genéricos, que a presença de um índice PC/PAB superior a 2DP em relação à média para a idade gestacional, uma razão CF/PAB superior a 23,5, entre outros aumentam a suspeição de presença de RCIU assimétrico, devido a insuficiência placentária (Jena Miller *et al.*, 2008), no entanto, como já discutido, estes têm limitações, não permitindo a sua presença excluir uma causa intrínseca, nem a sua ausência excluir a insuficiência placentária.

A avaliação do líquido amniótico, qualitativa ou quantitativa, pode constituir uma mais-valia na caracterização dos fetos pequenos, uma vez que o oligoâmnios é uma das consequências da RCIU. O mecanismo proposto para este acontecimento é a diminuição da perfusão renal, devida às respostas vasculares adaptativas, com diminuição da produção de urina. Uma meta-análise, publicada em 1999, com revisão de 18 estudos, com 10,551 grávidas satisfazendo os critérios de inclusão, foi realizada com o objectivo de avaliar o *outcome* perinatal de gestações com índice de líquido amniótico (ILA) superior ou inferior a

5. Este estudo mostrou que o ILA anteparto inferior a 5 está associado com um aumento de cesarianas por estado fetal não tranquilizador (EFNT) (RR = 2.2, IC95%, 1.5-3.4) e um índice de Apgar (IA) inferior a 5 ao 7º minuto (RR = 5.2; IC95%, 2.4-11.3) (Chauhan SP *et al.*, 1999). A ACOG considera o ILA com “um parâmetro de prognóstico importante em fetos com RCIU” (ACOG, Practice bulletin no. 12, 2000).

4.2 – Estudo genético

O estudo do cariótipo fetal é aconselhado na RCIU de início precoce, severa, acompanhada de hidrâmnios ou na presença de malformações estruturais.

Até 19% dos fetos que apresentam um PAB ou EPF inferior ao percentil 5 podem ter alterações cromossômicas, este risco é mais elevado quando associado a anomalias estruturais, líquido amniótico normal ou aumentado, e Doppler AU e AUT (artéria uterina) normais (ACOG, Practice Bulletin no. 12, 2000), (RCOG Guideline No. 31, 2002).

A identificação de um síndrome específico pode ser relevante no estabelecimento prognóstico em futuras gestações, mas o seu reconhecimento é mais provável no período pós-natal.

4.3 – Estudo infeccioso

Quando há uma suspeita clínica de infecção, pela presença de sinais/sintomas maternos ou dados ecográfico fetais, a investigação laboratorial serológica materna deve ser realizada.

Nos casos em que a existência de infecção é confirmada, exames adicionais invasivos são necessários tentando excluir a infecção fetal, embora estes sejam muitas vezes infrutíferos no estabelecimento de um prognóstico (P. Lougna, 2006).

4.4 – Fluxometria Doppler placentária e fetal

Como já sublinhado, o “tamanho” não consegue fornecer uma informação completa sobre um determinado feto. A integração da fluxometria Doppler pode aumentar a eficácia diagnóstica/prognóstica na definição da verdadeira RCIU, identificando os fetos que estão sujeitos a privação intra-uterina com aumento da sua morbidade e mortalidade perinatal, distinguindo-os dos pequenos normais.

A aplicação da fluxometria Doppler revolucionou a prática obstétrica tornando-se num elemento valioso na caracterização e avaliação da RCIU.

4.4.1 – Artéria Uterina

A presença de um padrão de onda de fluxo anómalo nas artérias uterinas tem sido relacionada com maus resultados gestacionais, nomeadamente desenvolvimento de pré-eclâmpsia (PE), RCIU, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI), morte fetal entre outros. Desde cedo, tentou-se atribuir à AUT a função de rastrear as gestações, seleccionando as que ocorriam numa maior probabilidade destes eventos. Uma meta-análise publicada em 2000, com revisão de 27 estudos envolvendo cerca de 12,994 casos, mostrou que o Doppler na AUT isolado apresenta limitações como teste de rastreio na RCIU (*likelihood ratio* = 2,7; IC95% 2,1-34 para um resultado positivo e *likelihood ratio* = 0,7; IC95% 0,6-0,9 para um resultado negativo), (Chein *et al.*, 2000).

No entanto, estudos realizados em grávidas de alto risco reportaram que a presença de um IR aumentado ou persistência de incisura diastólica está relacionado com um aumento da incidência de PE grave, RCIU grave, necessidade de cesariana emergente, DPPNI, e piores resultados perinatais (Trudinger *et al.*, 1985), (Fleischer *et al.*, 1986).

Mais recentemente, em 2008, foi publicado um estudo prospectivo de 353 gestações com suspeita de RCIU (definido pelos autores como uma EPF inferior a 2DP em relação à

média para a idade gestacional), comparando o Doppler AU com Doppler AUT na predição dos resultados perinatais adversos. Os resultados sugerem que o Doppler da AUT pode identificar fetos pequenos com acréscimo de risco relacionado com a existência de insuficiência placentária, mesmo quando o Doppler da AU é normal. Serão necessários estudos randomizados que avaliem protocolos de actuação que incluam o Doppler da AUT, com o fim de estabelecer o valor definitivo deste na vigilância de fetos com RCIU (Ghosh G.S., Gudmundsson S., 2008).

4.4.2 – Artéria Umbilical

O padrão da onda de fluxo da artéria umbilical é primariamente determinado pela arquitectura vascular vilositária (Kingdom J. C. *et al.*, 1997). Neste contexto, o estudo de Giles *et al.* (1985), demonstraram que o aumento dos índices fluxométricos na AU se tornava evidente quando o leito vascular placentário se encontrava obliterado (Giles *et al.*, 1985), e Karsdorp *et al.*(1996) , concluíram que em gestações com ausência ou inversão do fluxo telediastólico na artéria umbilical havia uma redução do peso médio placentário, quando comparadas com as que apresentavam uma onda de fluxo normal (Karsdorp *et al.*, 1996). Estes achados foram corroborados por outros estudos, como um publicado em 1997, que demonstrou que gestações com RCIU e AFTD apresentavam um maior grau de hiperplasia da média arterial e obliteração do lúmen dos vasos vilositários, havendo uma diminuição da vascularização das vilosidades terminais, com fenómenos de hemorragia, endovascularite e anormal espessamento vascular (Salafia C.M. *et al.*, 1997). Uma diminuição do fluxo telediastólico na AU é aparente quando cerca de 30% da placenta se encontra afectada, e progride para uma ausência ou inversão do fluxo telediastólico quando o dano atinge 60% a 70% da placenta.

Os índices mais utilizados na caracterização fluxométrica são o quociente S/D (quociente sístole / diástole), IP e IR (índice de resistência), atribuindo-se ao IP um menor erro de medição, limites de referência mais estreitos e a vantagem teórica de permitir uma análise numérica independente da ausência de fluxo na telediástole (Baschat A.A., 2005).

Variados estudos clínicos, analisando o padrão da onda de fluxo na AU na RCIU forma realizados. *Nicolaidis et al.*, em 1988, efectuaram gasometria dos vasos do cordão umbilical em amostras obtidas por cordocentese em 39 gestações com RCIU (PAB inferior ao percentil 5) nas quais foi também efectuada análise fluxométrica Doppler da AU. O estudo mostrou que em 80% dos fetos com AFTD apresentavam hipoxémia e 46% apresentavam igualmente acidémia, e, em contraste, apenas 12% dos fetos com fluxo diastólico sempre presente apresentavam hipóxia, e nenhum se encontrava acidémico (*Nicolaidis et al.*, 1988). Num estudo multicêntrico, envolvendo 9 hospitais europeus, publicado em 1994, abrangendo gestações de alto risco, as pacientes foram divididas em três grupos de acordo com os achados fluxométricos na AU (Grupo 1 - fluxo telediastólico presente/positivo (FTDP), n=214; Grupo 2 - AFTD, n=178; Grupo 3 - IFTD (n=67). A taxa de mortalidade perinatal foi de 28%, com um aumento de risco relativo de mortalidade perinatal para as gestações com AFTD (OR=4.0) ou IFTD (OR=10,6), quando comparadas com as pertencentes ao primeiro grupo. Uma maior percentagem de RN dos grupos 2 e 3 necessitaram de admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIRN), apresentando um risco mais elevado de hemorragia cerebral, anemia e hipoglicémia (*Karsdorp V.H. et al.*, 1994). Também numa revisão publicada em 2005 por *Maulik et al.*, com o objectivo de clarificar o significado clínico da AFTD ou IFTD no Doppler da AU, incluindo 1126 casos, relataram uma taxa de morte fetal de 170 por 1000 e mortalidade neonatal de 280 por 1000 na presença das referidas alterações, sendo a maioria das mortes relacionadas com a presença de RCIU, prematuridade, malformações fetais e

aneuploidias. Com a exclusão das duas últimas, a taxa de mortalidade perinatal total foi de 340 por 1000 (Maulik *et al.*, 2005).

Uma meta-análise publicada em 1995, com revisão de 12 estudos randomizados e controlados, mostrou evidência no uso do Doppler da AU na monitorização de gestações de alto risco. Este estudo reportou uma diminuição do número de internamentos em 44% (IC 95%, 28%-57%), induções do trabalho de parto em 20% (IC 95%, 10-28%), e cesarianas por estado fetal não tranquilizador em 52% (IC 95%, 24-69%), no grupo submetido ao estudo Doppler. A actuação clínica baseada no Doppler reduziu a probabilidade de mortalidade fetal em 38% (IC 95%, 15-55%), (Alfirevic Z. e Neilson J.P., 1995). Um estudo dinamarquês publicado em 2001, efectua uma meta-análise de 13 estudos randomizados com o objectivo de ilustrar o uso do Doppler AU em gestações de alto risco, e de determinar quais as gestações, de alto risco, que beneficiariam do estudo de Doppler. Os autores concluíram que a maioria dos estudos publicados mostrava diferenças expressivas no desenho do estudo, assim como nas questões técnicas e clínicas não sendo portanto incluídos numa única análise. Após o reagrupamento, verificou-se que o uso do Doppler tem interesse em gestações complicadas por doenças hipertensivas da gravidez ou nas que existia suspeita de RCIU (risco específico) com diminuição do número de internamentos (OR 0.56; IC95%, 0.43-0.72), do número de partos electivos (0.73; 0.61-0.88), induções do trabalho de parto ou cesarianas, quando comparado com o seu uso com gestações de alto risco em geral (Westergaard HB *et al.*, 2001). Já em Janeiro de 2010, uma actualização da revisão de 1995, acima apresentada, com a inclusão de 18 estudos randomizados ou quase-randomizados, compara, igualmente, o uso ou não do Doppler da artéria umbilical no seguimento de gestações de alto risco. O uso deste exame reduziu o risco de morte perinatal (RR 0,71; IC 95% 0,52-0,98) e resultou numa diminuição da intervenção obstétrica, nomeadamente do número de induções do trabalho de

parto (RR 0,89 IC95% 0,8-0,99), e cesarianas por estado fetal não tranquilizador (0,84; IC 95%, 0,84-0,97) (Alfirevic Z. *et al.*, 2010).

O Doppler da AU apresenta-se como um óptimo teste para aplicação nas populações de risco. A sua utilização está associada a sensibilidades próximas da EPF na predição de um RN LIG, no entanto apresenta uma óptima especificidade e valores preditivos. Contrariamente à ecografia convencional, o Doppler acrescenta elementos à discussão diagnóstica e prognóstica (Jouannic J.M. *et al.*, 2006).

A aplicação do Doppler da artéria umbilical, na população em geral ou gestações de baixo risco, não reduz a morbilidade e mortalidade perinatal. A sua aplicação generalizada como teste de rastreio, não é recomendada (RCOG Guideline No. 31, 2002). Isto é claramente exposto numa revisão de *Bricker et al.*, publicada em 2000, com o objectivo de esclarecer o uso do Doppler (AU e AUT) como instrumento de avaliação de rotina na gravidez. Esta meta-análise inclui 5 estudos, com 14,338 mulheres, concluindo-se que esta aplicação do Doppler não resultou em alteração do *outcome* a curto prazo, nomeadamente da mortalidade perinatal (*Bricker et al.*, 2000).

Os estudos de fluxometria Doppler fetal e placentários podem ser normais em fetos com RCIU devida a anomalias cromossómicas ou estruturais, mesmo na presença de um crescimento assimétrico (Wladimiroff *et al.*, 1987).

A discordância apresentada, na caracterização de alguns fetos, entre a biometria e os estudos fluxométricos Doppler na AU, e entre o Doppler da AUT e da AU, poderá levantar a suspeita ao obstetra da existência de uma causa fetal intrínseca subjacente à RCIU, sugerindo potencial interesse na realização do estudo do cariótipo fetal.

4.4.3 – Territórios arteriais fetais

O estudo de *Karsdorp V.H. et al.* (1994) e outros trabalhos, recomendavam a realização de cesariana na presença de AFTD na AU. Subsequentemente, apareceram outras análises que mostravam que as alterações na AU poderiam não ser os determinantes últimos de resultados perinatais adversos, podendo estar presentes durante alguns dias sem deterioração adicional do estado fetal (*Bashat AA et al.*, 2000). Salientou-se ainda a importância da idade gestacional como determinante major do outcome neonatal em idades gestacionais precoces.

Surgiu, neste contexto, a aplicação do Doppler no estudo de territórios arteriais com o objectivo de corroborar as respostas vasculares adaptativas fetais relacionando-as com os resultados perinatais.

O cérebro é um órgão ímpar na análise do fenómeno de “centralização”, sendo possível a utilização do Doppler para investigar as principais artérias cerebrais, como a carótida interna, cerebral média, e cerebrais anteriores e posteriores. Dentro destas, a artéria cerebral média (ACM) é o vaso mais estudado, já que tem uma metodologia de acesso fácil, fornece informação acerca da circulação cerebral, e apresenta normalmente um IP mais elevado do que as outras artérias cerebrais (*Bashat A.A. et al.*, 2005).

Arduini et al. (1992) publicaram um estudo onde foi efectuada a medição dos índices fluxométricos em diferentes territórios vasculares arteriais e artéria umbilical, com vista à predição dos resultados perinatais, analisando 120 gestações com fetos pequenos para a idade gestacional. Os autores concluíram que o IP da ACM mostrou ser a medida mais eficiente para predizer a existência de resultados perinatais adversos considerando a análise isolada. No entanto, melhores resultados eram obtidos, quando as razões entre os IP nos diferentes territórios periféricos e cerebrais eram realizadas, sendo a mais evidente a razão entre o IP da AU e IP ACM. Os resultados sugerem o interesse deste quociente na diferenciação de fetos

pequenos para a IG com risco de um *outcome* desfavorável (Arduini *et al.*, 1992). Em 1994 foi igualmente publicado um estudo prospectivo, não-randomizado, realizado em 115 gestações de alto risco, em que os autores concluíram que a razão IP ACM / IP AU inferior ou igual 1 identifica, com uma sensibilidade de 57,9%, especificidade de 75,6%, e uma taxa de FP de 24,4%, o subgrupo de pacientes que se encontram em risco de RCIU com morbidade neonatal severa (Arias F., 1994).

Bahado-Singh et al., em 1999, estudaram 203 gestações de alto risco, realizando uma análise de regressão logística para avaliar se a realização do Doppler cerebral (com cálculo do quociente cerebroplacentário C/P), melhorava o *outcome* neonatal, concluindo que o C/P é estatisticamente significativo na predição de um peso ao nascer inferior ao p10 ($p < 0,001$) e de resultados perinatais adversos ($p < 0,0001$). A avaliação desta razão aperfeiçoa a predição de resultados neonatais adversos quando comparada com à análise isolada dos índices fluxométricos na AU, conforme demonstrado pela análise de regressão realizada. No entanto, este valor não foi estabelecido para gestações com idades gestacionais superiores a 34 semanas (Bahado-Singh *et al.*, 1999).

A associação de informações obtidas pelo Doppler na ACM com as obtidas na AU, observando a relação cérebro-placentária, pode aumentar o valor preditivo na identificação diagnóstica e prognóstica da RCIU. A compensação fetal por vasodilatação é limitada a um *plateau* correspondente ao nadir do IP dos vasos cerebrais, conseqüentemente a ACM não é ideal no processo de decisão de extração fetal. As suas alterações indicam no entanto que deve haver um reforço da vigilância (Jouannic J.M. *et al.*, 2006).

Há evidência crescente que o fenómeno de centralização possa estar presente em fetos com RCIU com um padrão de onda de fluxo normal na AU, e que isto possa ter um impacto independente nos resultados perinatais (Harrington *et al.*, 1995). Um estudo observacional, longitudinal e prospectivo, publicado em 2000, incluindo 47 gestações, com idade gestacional

igual ou superiores a 35 semanas, demonstrou que as alterações no Doppler da ACM podem ocorrer com Doppler na AU normal (n=9), ilustrando a importância do Doppler da ACM na avaliação dos fetos pequenos, no termo ou perto deste. Serão necessários, no entanto, mais estudos com vista a definir a real utilidade clínica desta abordagem (Hershkovitz *et al.*, 2000). Em 2002 foi publicado um estudo retrospectivo, analisando 231 registos, de seguimento pré-natal, correspondentes a RN com peso ao nascer inferior ao p10, com o objectivo de clarificar o papel da ACM em prever o *outcome* perinatal de fetos com Doppler da artéria umbilical normal. A realização de análise por regressão logística multivariável demonstrou que o Doppler da artéria cerebral média se correlacionava de modo independente com a realização de cesariana por EFNT (OR=3,12; IC95% 1,35-7,2). Este estudo demonstrou igualmente que a probabilidade de cesariana aumenta quando há alteração do Doppler da AUT e ACM, com probabilidade de cesariana por EFNT atingindo 86% neste estudo, apesar do Doppler da artéria umbilical se mostrar normal “Severi *et al.* (2002)”.

Os estudos fluxométricos na ACM continuam a ter o seu maior interesse quando existe aumento dos índices fluxométricos na AU e a sua realização fora deste contexto carece ainda de fundamentação mais clara, uma vez que os estudos actualmente disponíveis não são randomizados e apresentam um número reduzido de casos incluídos.

Outros territórios arteriais foram analisados, nomeadamente a artéria renal, artéria esplénica, artérias pulmonares periféricas. Estes estudos confirmaram os pressupostos fisiopatológicos, mas não mostraram até hoje uma mais-valia clínica (Rizzo *et al.*, 1995), (Rizzo *et al.*, 1996), (Capponi *et al.*, 1997).

4.4.4 – Retorno venoso

Como já descrito, a propósito da fisiopatologia da insuficiência placentária e adaptações fetais, o estudo fluxométrico Doppler do retorno venoso tem vindo a ocupar um

lugar de destaque na caracterização fetal, já que fornece informações preciosas no auxílio à decisão obstétrica.

Um dos vasos primeiramente estudados neste contexto foi a veia umbilical (VU). A existência de pulsatilidade neste vaso foi descrita como um sinal relativamente tardio de falência cardíaca. Num estudo de *Gudmundsoon et al.* (1996), realizado em 17 gestações com presença de AFTD ou IFTD na AU, com o objectivo de avaliar o impacto clínico da presença de pulsatilidade da VU, 5 dos fetos que apresentavam um fluxo pulsátil da veia umbilical apresentaram morte perinatal ($p < 0,001$), dos restantes 12, todos sobreviveram. Estes resultados sugerem que a presença de pulsatilidade na veia umbilical é um sinal tardio de compromisso fetal severo (*Gudmundsson et al.*, 1996). Salvaguarda-se, no entanto, que estes achados na veia umbilical, principalmente com a existência do Doppler no DV normal, possam ter na sua génese outros factores. Este facto, associado à sua instalação tardia, retiram-lhe importância na aplicação no processo de decisão, nomeadamente na optimização do *timing* de extracção fetal.

Com o aperfeiçoamento da tecnologia Doppler tem sido possível uma quantificação cada vez mais precisa do fluxo da veia umbilical o que levou ao retomar do estudo da relação entre a diminuição de fluxo na veia umbilical e a RCIU. Assim em 2000, *Ferrazzi et al.*, apresentam um estudo prospectivo, com inclusão de 37 casos, com o objectivo de determinar se o fluxo da veia umbilical (por kilograma; ou por medida biométrica, PAB ou PC) estaria reduzido na presença de RCIU. Os autores mostraram a existência de redução do fluxo nos fetos com RCIU ($p < 0,001$), quando comparados com o grupo controlo, sendo o fluxo na veia umbilical tanto mais baixo quanto mais grave fosse a RCIU (traduzida pelos autores como o aumento do IP na artéria umbilical) (*Ferrazzi et al.*, 2000). Dado que a RCIU engloba fetos com fluxos na veia umbilical normais e diminuídos fica por responder qual a aplicação e utilidade clínica desta metodologia.

O estudo Doppler do DV tem actualmente o papel principal dentro do estudo dos territórios venosos. O padrão de fluxo que se obtém ao nível do DV traduz os acontecimentos a nível cardíaco, a onda S coincidindo com a sístole ventricular, a onda D com a fase de enchimento ventricular passivo no início da diástole, e a onda A com a contracção auricular, que corresponde ao ponto mais baixo da onda. Em condições fisiológicas o padrão de onda do DV é sempre positivo. O aumento das pressões telediastólicas no ventrículo direito (VD) por aumento da pós-carga ou início de falência miocárdica, resulta num incremento da pressão venosa central repercutindo-se no padrão de onda de fluxo da veia cava inferior, ductus venoso e veias hepáticas. Numa condição de hipóxia a onda A do DV diminui podendo mesmo aparecer como nula ou negativa nos estádios últimos de compromisso fetal.

O reconhecimento do papel do DV levou à análise da relação entre este e os resultados perinatais. Apesar do estudo Doppler do DV apresentar alguma variabilidade inter e intra-observador, muitos são as publicações que colocam em evidência que uma diminuição na onda A, ou uma onda A nula ou invertida em fetos com RCIU está associada a um risco acrescido de resultados perinatais e neonatais adversos.

Um estudo prospectivo, incluindo 19 fetos com idade gestacional compreendida entre as 26-32 semanas, foi realizado com o objectivo de avaliar as alterações do Doppler arterial e venoso nos resultados perinatais na presença de RCIU grave (definida pelos autores como a presença de EPF inferior ao p5 para a idade gestacional). A ausência ou inversão da onda A do DV foi o único parâmetro com associação estatisticamente significativa à morte fetal, Apgar inferior a 7 ao 5º minuto e morte perinatal ($p < 0,05$). As alterações no DV apresentaram uma sensibilidade de 80%, especificidade de 93%, VPP de 80% e VPN de 93% na predição de morte perinatal (Ozcan *et al.*, 1998).

Um estudo, com um objectivo semelhante, foi realizado por Baschat *et al.* (2000), com inclusão de 121 casos de RCIU (definida como PAB inferior ao p5 para a idade gestacional e

IP da AU superior a 2DP em relação à média). Os autores constituíram três grupos, o grupo 1 – alteração do IP da AU isolada; grupo 2 – presença de centralização; grupo 3 – DV anormal e/ou fluxo pulsátil na veia umbilical. Após análise os autores reportaram que, em geral, os fetos com um DV anormal apresentavam pior *outcome* comparativamente aos que apresentavam apenas alteração na AU e/ou ACM. A única associação estatisticamente significativa obtida relaciona a presença de DV anormal e morte fetal *in utero* ($r^2=0,24$, $P<0,05$), (Baschat *et al.*,2000).

Estes estudos sugerem que em fetos com RCIU, com sinais de redistribuição arterial, o Doppler do DV fornece informação clínica relevante e adicional na predição de resultados adversos. A tabela III, abaixo apresentada, resume de modo descritivo, estes e outros estudos, num total de 8, que mostram a relação entre o Doppler venoso e diversos resultados perinatais. A tabela IV mostra os cálculos das respectivas taxas separando os fetos em dois grupos de acordo com a presença de um padrão normal ou anormal no DV.

Tabela III – Resumo de 8 estudos realizados para a avaliação do Doppler do DV e as variáveis do *outcome* perinatal

Estudo	Grupo	n	Resultados Perinatais (variáveis)						
			MF	MNN	MPN	SDR	DB	ECN	HV
Bilardo et al. (2004) 1	DV Normal	33	0	-	-	-	-	-	-
	Índice DV elevado	37	6	-	-	-	-	-	-
	DV- A/I Onda A	17	5	-	-	-	-	-	-
Muller et al. (2002) 2	A/IFTD AU	23	0	0	0	8	3	1	3
	DV-A/I Onda A	12	2	1	3	8	3	1	5
Baschat et al. (2003) 3	AU A/IFTD	69	6	10	12	-	-	-	-
	Veias anormais	21	11	6	17	-	-	-	-

Tabela III – Resumo de 8 estudos realizados para a avaliação do Doppler do DV e as variáveis do *outcome* perinatal (cont)

Figueras et al. (2003) 4	DV normal	31	0	1	1	-	-	1	2
	Índice DV elevado	27	0	7	7	-	-	0	1
Hofstaetter et al. (2002) 5	AU A/IFTD	9	0	0	0	-	-	-	-
	Veias anormais	28	12	3	15	-	-	-	-
Baschat et al. (2000) 6	DV normal	71	0	1	1	29	8	2	4
	Veias anormais	50	11	7	18	33	12	6	6
Ozcan et al. (1998) 7	DV normal	14	0	2	2	8	3	6	0
	DV- A/I Onda A	5	1	3	4	4	1	0	0
Hofstaetter et al. (1996) 8	DV normal	65	0	0	0	-	-	-	-
	Índice DV elevado	22	0	0	0	-	-	-	-

“Adaptado de Baschat A.A.,2004”

Tabela IV – Outcome perinatal e sua relação com os parâmetros fluxométricos presentes na AU e DV

Nº estudo	Parâmetros	A/IFTD AU (n (%))	Índice elevado no DV (n (%))	DV- A/I Onda A (n (%))
1-8	MF	6/101 (5.9)	51/202 (25.2) ±±	8/34 (23.5) ±±
2-8	MNN	10/95 (10.5)	27/128 (21.1) +	4/14 (28.6) +
2-8	MPN	12/101 (11.9)	64/165 (38.8) ±±	7/17 (41.2) +
2,6,7	SDR		45/53 (84.9) +	
2,6,7	DB		16/53 (30.2) +	
2,6,7	ENC		7/53 (13.2)	
2,6,7	HV		11/53 (20.7) +	

“Adaptado de Baschat A.A.2004”

(+ $Q^2P < 0,05$ quando comparado com Doppler venoso normal; $\pm Q^2P < 0,05$ quando comparado com A/IFTD na AU e Doppler venoso normal)

Um índice elevado ou a ausência ou inversão da onda A no Doppler no DV (DV- A/I Onda A) estão relacionados com taxas de mortalidade perinatal (MPN), neonatal (MNN) e morte fetal *in utero* (MF) semelhantes e significativamente superiores às encontradas em fetos com Doppler venoso normal. Mesmo em fetos com Doppler na AU apresentando A / IFTD, o Doppler venoso anormal identifica aqueles fetos com risco aumentado de morte fetal e mortalidade perinatal. Com a exceção da ECN (Enterocolite necrotizante) a frequência de complicações neonatais está aumentada nos fetos com achados anómalos no Doppler venoso, nomeadamente síndrome de dificuldade respiratória (SDR), hemorragia intraventricular (HV), e displasia broncopulmonar (DB) (Baschat et al., 2004).

As alterações no DV são uma ótima fonte de informação para o obstetra no que diz respeito à deterioração do feto, sendo determinantes no processo de decisão na optimização do *timing* de extracção nos fetos com RCIU, principalmente na prematuridade.

4.4.5 – Ecocardiografia fetal

Na RCIU há um compromisso gradual da função cardíaca que se reflecte na avaliação ecográfica cardíaca fetal.

As modificações na hemodinâmica cardíaca são compatíveis com a mudança preferencial do débito cardíaco a favor do ventrículo esquerdo conduzindo a uma melhor perfusão dos órgãos nobre, para que o suprimento de substratos e oxigénio possa ser mantido em níveis aproximadamente normais, apesar da redução absoluta de transferência placentária (Rizzo G. *et al.*, 1999).

O fluxo cardíaco é influenciado pelas modificações da resistência no fluxo arterial. A vasodilatação cerebral produz uma diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo, enquanto que, o aumento da resistência placentária e sistémica produzem um aumento da pós-carga do ventrículo direito. Com o compromisso da função diastólica, os fetos com RCIU, mostram, ao nível das válvulas mitral e tricúspide, uma alteração do padrão de enchimento ventricular, com um quociente E/A menor do que nos fetos ditos normais (enchimento passivo precoce - E sobre enchimento activo - A) (Tsyvian *et al.*, 1998), no entanto, esta alteração não é unanimemente descrita por todos os investigadores (Figueras *et al.*, 2003).

O fluxo coronário é essencial no metabolismo do miocárdio e tem um papel importante na adaptação fetal à hipoxémia. Um aumento do fluxo coronário pode ser observado nos fetos com RCIU aparentemente coincidindo com as alterações no Doppler venoso (Mert Ozan Bahtiyar *et al.*, 2008).

Estudos longitudinais de fetos com RCIU mostraram que o pico da velocidade e o débito cardíaco diminuem gradualmente, sugerindo um agravamento progressivo da função cardíaca. Similarmente, existe um decréscimo simétrico da força de ejeção ao nível dos dois ventrículos, sugerindo uma disfunção sistólica, apesar das diferenças de condições hemodinâmicas presentes nos respectivos territórios vasculares de ejeção (Rizzo G. *et al.*, 1995). Parece haver uma relação entre os valores da força de ejeção ventricular direita e esquerda e a severidade da acidose (Mert Ozan Bahtiyar *et al.*, 2008).

Um estudo longitudinal, publicado em 2002 por Figueras *et al.*, com o objectivo de descrever a sequência de alterações na função cardíaca em 22 fetos com RCIU (PAB inferior ao p5), mostrou a há um predomínio da disfunção diastólica sobre a sistólica e direita sobre a esquerda, no processo de deterioração da função cardíaca. Os autores apontam a necessidade de estudos longitudinais controlados para avaliar o papel clínico da avaliação da função cardíaca na monitorização fetal (Figueras *et al.*, 2003).

V – Conclusões

Cada feto tem um potencial de crescimento geneticamente determinado. Os fetos com RCIU estão sujeitos a um aumento do risco de mortalidade e morbidade perinatal, assim como atraso de desenvolvimento e problemas de saúde a longo prazo, o que apela a esforços contínuos para otimizar a identificação pré-natal destes fetos e oferecer a investigação e vigilância adequada por parte dos obstetras.

Apesar de 10% dos fetos apresentarem um EPF inferior ao p10 para a idade gestacional, a maioria destes, tem uma taxa de crescimento adequada e apropriada para o seu potencial genético, e a sua classificação como “RCIU” origina intervenção obstétrica, não justificada.

As alterações genéticas, factores externos (como infecções ou toxinas), doenças maternas ou deficiente desenvolvimento placentário podem interferir substancialmente com o desenvolvimento fetal e placentário originando restrição de crescimento intra-uterino. Na presença de aneuploidias, síndromes genéticas ou infecções, os resultados dependem da etiologia específica. Na insuficiência placentária, contudo, o *outcome* perinatal e a longo prazo, é determinado pela interacção entre o feto, a mãe, a idade gestacional e a intervenção obstétrica.

A identificação de RCIU devida a insuficiência placentária requer a exclusão de outras causas possíveis assim como dos “pequenos normais”.

O conhecimento das respostas vasculares adaptativas e a aplicação da fluxometria Doppler arterial e venoso têm um papel primordial na caracterização dos fetos com RCIU, fornecendo informações úteis para vigilância e monitorização destas gestações.

VI – Referências bibliográficas

Alfirevic Z, Neilson JP, (1995): Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*; 172:1379–87.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM, (2010): Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*; 20: CD007529.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2000). Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetricians – gynecologists: practice bulletin no. 12 ACOG.

Arduini D, Rizzo G, (1992): Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetuses: comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. *J Perinat Med*; 20:29-38.

Arduini D, Rizzo G, Romanini C, (1992): Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol*; 79:605–10

Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G, (1999): the Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*; 180:750-756.

Bais JM, Eskes M, Pei M, Bonsel GJ, Bieker OP, (2004): Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 116:164-9.

Baschat AA, (2005): Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development*; 81:877-887.

Baschat AA, (2004): Doppler application in the delivery timing of the preterm growth restricted fetus: another step to the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 23:111-118.

Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. (2007): Predictors of neonatal outcome in early – onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*; 109:253-261.

Baschat AA, Galan HI, Ross MG, et al. (2007): Intrauterine growth restriction in Gable SG, Niebyl JR, Simpson JI, (eds): *Obstetrics: Normal and problem pregnancies* (ed5). Philadelphia, Churchill Livingstone; 771-814.

Baschat AA, Weiner CP, (2000): Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*; 182: 154-8.

Baschat AA, Weiner CP, (2000): Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J obstet Gynecol*; 182:154-8.

Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. (2006): Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 27:41.

Battin MR, McCowan LM, George-Haddad M, Thompson JM, (2007): Fetal growth restriction and other factors associated with neonatal death in New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 47:457.

Bekedam DJ, Visser GHA, van der Zee AGJ, Snijders RJM, Poelmann-Weesjes G, (1999): Abnormal velocity waveforms of the umbilical artery in growth-retarded fetuses: relationship to antepartum late heart rate decelerations and outcome. *Early Hum Dev*; 24:79–89.

Bricker L, Neilson JP, (2000): Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks` gestation). *Cochrane Database Syst Rev*; CD001451.

Bukowski R, Uchida T, Smith GCS, et al. (2008): Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential. *Obstet Gynecol*; 111:1065-76.

Capponi A, Rizzo G, Arduini D, Romanini C, (1997): Splenic artery velocity waveforms in small-for-gestational-age fetuses: relationship with pH and blood gases measured in umbilical at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*; 176: 300-7.

Cetin I, Alvino G, (2009): Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*; 23:77-82.

Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chen CL, Chang FM, (2005): Fetal upper arm volume in predicting intrauterine growth restriction: a three dimensional ultrasound study. *Ultrasound in Med & Biol*; 31:1435-1439.

Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA, (1992): Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 80:1030-8.

Chauhan SP; Cole J, Sanderson M, Magann EF, Scardo JA, (2006): Suspicion of intrauterine growth restriction: use of abdominal circumference alone or estimated fetal weight below 10%. *Matern Fetal Neonatal Med*; 19: 557-62.

Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V, (2009): Intrauterine growth restriction: comparison of American college of obstetricians and gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 200:409.

Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD, (1999): Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta – analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 181:1473-8.

Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC et al. (2003): Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol*; 189:1021-1025.

Chien FW, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS, (2000): How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*; 107:196-208.

Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, et al. (2008): Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*; 178:701-11.

Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ, et al. (1988): Intrauterine growth retardation--a prospective study of the diagnostic value of real-time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry. *Obstet Gynecol*; 72:611.

Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Manson J, et al. (1990): Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 163:153.

Figueras F, Gardosi J, (2009): Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther*; 25:297-303.

Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B, (2004): Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 83: 801-7.

Fulroth R, Philips B, Durand DJ, (1989): Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child* 143:905-910.

Gardosi J, Francis A, (1999): Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol*; 106:309-17.

Garner P, Gulmezoglu AM, (2006): Drugs for preventing malaria in pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 4:CD000169.

Garite TJ, Clark R, Thorp JA, (2004): Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol; 191:481-487.

Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ, (1985): Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol; 92:31–8.

Godfrey KM, Barker DJ, (2000): Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr; 71:1344-1352.

Gonzalez JM, Stamilio DM, Ural S, Macones GA, Odibo AO, (2007): Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol; 196: e48-51.

Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LME, (2007): Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. Am J Obstet Gynecol;197:239.

Gross SJ, (1997): Intrauterine growth restriction: a genetic perspective. Clin Obstet Gynecol 40:730-739.

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al. (1983). A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. AJR Am J Roentgenol; 141:979.

Haley J, Tuffnel DJ, Johnson N, (1997): Randomised controlled trial of cardiotocography versus umbilical artery Doppler in the management of small for gestational age fetuses. Br J Obstet Gynaecol; 104:431-5.

Haram K, Softeland E, Bukowski R, (2006): Intrauterine growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*; 93:5-12.

Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S, (1995): Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational age baby. I Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 6: 19-28.

Hendrix N, Berghella V, (2008): Non placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in perinatology*; 31:161 Elsevier.

Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH, (2000): Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 15:209-212.

Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, et al. (2008): Customized birth weight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG*; 115:1397.

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. (2004): Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:551-563.

Jacobsen G, (1992): Prediction of fetal growth deviations by use of symphysis – fundus height measurements. *Int J Technol Assess Health Care*; 8:152-9.

Jansson T, Powell TL, (2006): Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. *Placenta*; 27:91-7.

Jouannic JM, Chanelles O, Rosenblatt J, Antonetti E, Demaria F, Benifla JL, (2005): Dépistage et programmation de la naissance des fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34: 248-253.

Kady S, Gardosi J, (2004): Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 18:397-410.

Kalousek DK, Langlois S, Barret I, et al. (1993): Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 52:8-16.

Karsdorp VH, Dirks BK, van der Linden JC, van Vugt JM, Baak JP, van Geijn HP, (1996): Placenta morphology and absent or reversed end diastolic flow velocities in the umbilical artery: a clinical and morphometrical study. *Placenta*;17:393–9.

Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T, (1994): Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*; 344:1664–8.

Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P, (1997): Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 9:271-286.

Kinzler WL, Vintzileos AM, (2008): Fetal growth restriction: a modern approach. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 20:125-131.

Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, et al. (1988): Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 82:83-90.

Leitner Y, et al. (2007): Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10 year prospective study. *J Child Neurol* 22:580-587.

Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP, (1994): Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*; 84:1127.

Loughna P, (2006): Intrauterine growth restriction: investigation and management. *Current Obstetrics & Gynaecology*; 16: 261-266.

Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M, (2008): Recommendations and guidelines for perinatal practise (intrauterine restriction). *J Perinat Med*; 36: 277-281.

Marconi AM, Ronzoni S, Bozzetti P, vailati S, Morabito A, Battaglia F, (2008): Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. *American college of Obstetricians and Gynecologists*; 112:1227-1234.

Maulik D, (2005): Absent and Diastolic Velocity In The Umbilical Artery And Its Clinical Significance. In: *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2nd ed, Maulik, D (Ed), Springer-Verlag, New York.

Miller J, Turan S, Baschat AA, (2008): Fetal growth restriction. *Semin Perinatol*; 32: 274-280.

Moura JP, Montenegro N, (1994): Diagnóstico e caracterização do atraso de crescimento intra-uterino: revisão crítica das estratégias clínicas e dos instrumentos disponíveis. *Clínica em Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal*; 2:19-28.

Neilson, JP (2000). Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; CD000944.

Neilson JP, (2004): Symphysis – fundal height measurement in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane Library*; 1-9.

Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S, (1988): Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ*; 1026-1027.

Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, et al. (200): Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 88:350.

Okah FA, Cai J, Hoff GL, (2005): Term – gestation low birth weight and health – compromising behaviors during pregnancy. *Obstet Gynecol* 105:543-550.

Ott WJ, (2000): Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*; 19:661-5.

Ott WJ, (1988): The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 15:237-63.

Perni CS, Chervenak FA, Kalish RB, Margherini-Rothe S, Predanic M, Strelzhoff J, et al.(2004): Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 24: 654-8.

Predanic M, Perni SC, Friedman A, et al. (2005): Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 105:1093-1097.

Redline RW (2007): Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*; 38:1439.

Resnik R, (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*; 99:490.

Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP, (2003): Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *Br J Obstet Gynaecol*; 110: 97-105.

Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C, (1995): The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*; 102: 963-9.

Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, Taddei F, Arduini D, Romanini C, (1996): Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 8: 87-92.

Robertson MC, Murila F, Tong S, et al. (2009): Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol*; 113:636.

Rosenberg K, Grant JM, Hepburn M (1982). Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. *Br J Obstet Gynaecol*; 89:12.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2002): The investigation and management of the small for gestational age fetus. Guideline No. 31.

Sabogal JC, (2007): Fetal growth restriction: maternal – fetal evidence based guidelines (ed. 1). London, Informa healthcare; 286-293.

Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY, (1997): Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*;90:830–6.

Sankaran S, Kyle PM, (2009): Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best practice & research clinical Obstetrics and Gynaecology*; 23:765-777.

Sassoon DA, Castro LC, Davis JL, et al. (1990): Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. *Obstet Gynecol* 75:817-820.

Scifres CM, Stamilio D, Macones GA, Odibo AO, (2009): Predicting perinatal mortality in preterm intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*; 26: 723-8.

Selling KE, Carstensen J, Finnstrom O, Sydsjo G, (2006): Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG*; 113:430.

Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Florio P, Zagonari S, Pilu G, (2002): Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 19: 225-228.

Smith GC, McNay MB, Fleming JE, (1997): The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*; 104: 186-90.

Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH, (1993): Fetal growth restriction: associated malformation and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*; 168:547.

Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH, (1993): Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol*; 100:742-5.

Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R, (1999): Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 13: 225.

Soothill PW, Nicolaides KH, Bilardo KM, Campbell S, (1986): The relationship of fetal hypoxia in growth retardation to the mean blood velocity in the fetal aorta. *Lancet*; 2:1118–20

Steingrimsdottir T, Cnattingius S, Lindmark G, (1995): Symphysis – fundus height: construction of a new Swedish reference curve, based on ultrasonically dated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 74:346-51.

Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, et al. (1995): Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol* 142:504-514.

Tejani NA, (1982): Recurrence of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 59:329-331.

The GRIT Study group, (2003): A randomized trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*; 110:27-32.

Van Eijsden M, Smits LJ, Van Der Wal MF, Bonse GJ, (2008): Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr*; 88:147.

Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, Ghidini A, (2003): Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted at 34 weeks` gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol*; 180:1007-1011.

Vintzileos AM, Lodeiro JG, Feinstein SJ, et al. (1986): Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol*; 67:584.

Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, et al. (2004): Placental corticotrophin – releasing hormone (CHR), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*; 191:1063.

Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell , (1986). Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol*; 67:33.

Wilox AJ, (1983): Intrauterine growth retardation: beyond birth weight criteria. *Early Hum Dev*; 8:189-93.

Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC, (2006): Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn*; 26:428.

Wladimiroff JW, vd Wijnaard JA, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, Tonge HM, (1987): Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol*; 69: 705-9.

Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, et al. (2005): Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 105:80-84.

Zaw W, Gagnon R, da Silva O, (2003): The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*; 111:1273-7.

Zhang XQ, Varner M, Dizon-Townson D, et al. (2003): A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 101:237-242.

Zhang J, Merialdi M, Platt L, Kramer M, (2010): Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *American college of Obstetricians and Gynecologists*; 522-528.

Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, et al. (1994): Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med* 340:589-594.