



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA INÊS MARQUES SAPAGE

***A influência dos estilos de vida na restrição do crescimento
intra-uterino***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

JANEIRO 2018

**A influência dos estilos de vida na restrição do crescimento
intra-uterino**

SARA INÊS MARQUES SAPAGE¹

PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA AREIA²

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO³

^{1,2,3} Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹ sara.m.sapage@gmail.com

² ana.areia@uc.pt

³ apinto@uc.pt

JANEIRO/2018

Índice

| | |
|---|----|
| I – Resumo | 2 |
| II – Introdução | 3 |
| III – Objetivos | 5 |
| IV – Metodologia | 6 |
| V – Desenvolvimento | 7 |
| 1 – Definição e conceitos | 7 |
| 2 – Etiologia | 10 |
| 3 – Fisiopatologia | 18 |
| 3.1 Tabagismo | 18 |
| 3.2 Consumo de bebidas alcoólicas | 25 |
| 3.3 Consumo de drogas ilícitas | 29 |
| 3.4 Nutrição materna | 35 |
| 4 – Diagnóstico | 45 |
| 5 – Tratamento | 51 |
| VI – Discussão/Conclusão | 54 |
| VII - Bibliografia | 59 |

I – Resumo

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma patologia que apresenta uma elevada morbidade e mortalidade, pelo que é de extrema importância prevenir a sua ocorrência, saber detetá-la e atuar de modo adequado. Deste modo, com este trabalho pretendeu-se realizar uma revisão da etiologia, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico e abordagem da RCF.

Atualmente, apesar da grande variedade de etiologias possíveis para esta patologia, sabe-se que os fatores comportamentais maternos apresentam uma grande influência. Assim, com esta revisão verificou-se que o tabagismo, alcoolismo, consumo de drogas ilícitas e uma nutrição materna deficiente durante a gestação apresentam riscos para o crescimento e desenvolvimento fetais. No entanto, os principais mecanismos fisiopatológicos ainda não se encontram bem esclarecidos.

Palavras-chave: “fetal growth retardation”, “smoking”, “alcohol”, “nutrition” e “drugs”

II – Introdução

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma condição cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos, ocorrendo em 5 a 10% das gestações.(1, 2)

Considera-se que a RCF ocorre quando um feto não atinge o seu potencial de crescimento e desenvolvimento intra-uterino como consequência de um comprometimento na função placentária.(2, 3)

Fetos com RCF apresentam um risco elevado de morbidade e mortalidade perinatais e de alterações na saúde a longo prazo, com comprometimento do desenvolvimento neurológico, cognitivo, doenças cardiovasculares e endócrinas na idade adulta. A RCF é considerada a segunda causa de mortalidade perinatal e é responsável por 30% dos recém-nascidos prematuros, sendo a primeira causa de partos prematuros.

Atualmente, ainda não existe um *gold standard* para o diagnóstico da RCF, sendo geralmente definida através do desvio estatístico em relação ao tamanho fetal de uma população de referência, com limites de percentis de 10, 5 ou 3. (3, 4) De um modo geral, quanto menor for o percentil utilizado para o ponto de corte, melhor será detetada a RCF (4).

A etiologia da RCF é multifatorial e pode ser dividida em causas maternas, causas fetais, causas placentárias e causas genéticas.(3, 5)

Em relação aos fatores maternos, de salientar os fatores relacionados com o estilo de vida, nomeadamente, o tabagismo, nutrição e o consumo de álcool e drogas, uma vez que estes, dentro de tantas as outras possíveis causas de RCF, são aqueles que as mulheres podem modificar de forma a aumentar as suas possibilidades de ter uma gestação bem sucedida, com um feto saudável. No entanto, apesar de estes hábitos serem modificáveis, muitas vezes é necessário o apoio da família e pessoas próximas à grávida, bem como do

sistema de saúde e sociedade para cessar estes hábitos, pois o termo destas adições de longo prazo requer mais do que apenas o autocontrole.(6)

Assim, o reconhecimento destes fatores comportamentais, seus mecanismos fisiopatológicos, aconselhamento e apoio às grávidas para suspender esses hábitos é fundamental para diminuir a incidência de problemas gestacionais com eles relacionados, como a RCF.

III – Objetivos

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

- Clarificação do conceito atual de RCF em gestações de feto único;
- Revisão de causas e fatores de risco associados à RCF;
- Descrição da fisiopatologia da RCF associada a fatores comportamentais maternos;
- Revisão dos critérios de diagnóstico e tratamento da RCF.

IV – Metodologia

Para a realização desta revisão os artigos foram obtidos na base de dados PubMed inserindo, individualmente ou utilizando o marcador booleano “AND”, as seguintes palavras-chave, de acordo com os termos MesH “fetal growth retardation”, “tobacco”, “alcohol”, “drugs”, “nutrition”, “diagnosis” e “treatment”.

Os artigos apresentados na bibliografia foram selecionados e analisados tendo em consideração a data de publicação, tipo de publicação e idioma de escrita, sendo que foram considerados artigos de revisão e originais, publicados nos últimos 10 anos (entre 2007 e 2017) e cujos idiomas de escrita fossem inglês ou português.

Foram encontrados 1563 resultados, dos quais foram lidos 274 *abstracts*, tendo sido 104 lidos integralmente.

Foram excluídas publicações referentes a gravidez múltipla.

V – Desenvolvimento

1 – Definições e conceitos

A literatura perinatal inclui inúmeros termos e conceitos controversos sobre o crescimento e desenvolvimento fetal, sobretudo quando está relacionado com os padrões de crescimento fetal e referências de crescimento fetal. (7)

O crescimento fetal normal reflete a interação entre o potencial de crescimento pré-determinado e a saúde fetal, placentária e materna. Qualquer alteração nestas interações pode conduzir a anomalias do crescimento fetal e levar a uma eventual RCF.

A RCF é uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatais. No entanto, a verdadeira definição de RCF é ainda polémica devido à variabilidade das apresentações clínicas, gerando controvérsia. No entanto, é muitas vezes definida como uma falha do feto em atingir o seu potencial de crescimento. (3)

Na prática clínica, a RCF é definida com base no percentil de peso ajustado à idade gestacional. A Organização Mundial de Saúde define a RCF como um peso fetal estimado abaixo do 3º percentil. No entanto, o *American College of Obstetrics and Gynecology* define-a como um peso fetal estimado abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, sendo esta última a classificação mais comumente utilizada a nível mundial.(3) Contudo, esta definição apresenta um problema, uma vez que não permite distinguir os fetos pequenos para a idade gestacional (SGA) dos fetos com RCF, sendo essa a principal dificuldade.(4, 7)

Um feto é considerado SGA se o seu tamanho (peso fetal estimado ou perímetro abdominal) fica abaixo do percentil para a idade gestacional utilizado como ponto de corte. (7) De acordo com a OMS, um feto é descrito como SGA se o seu peso neonatal

de termo for inferior a 2500 gramas, uma definição que elimina o impacto de uma data de gravidez precisa e permite sua utilização em países em desenvolvimento.(4) Assim, os fetos SGA são fetos constitucionalmente pequenos para idade gestacional, mas normais, sem patologia subjacente que leve a essa redução de crescimento.

Por outro lado, fetos com RCF são aqueles cujo potencial de crescimento foi comprometido por um processo patológico.

Assim, tal como todos os fetos SGA podem não ser fetos com restrição do crescimento (a maioria serão constitucionalmente pequenos), os fetos com restrição do crescimento podem ou não ser pequenos para a idade gestacional. (7)

Deste modo, é muito importante no seguimento de uma gestação, em primeiro lugar, identificar fetos pequenos para a idade gestacional e depois procurar diferenciar se se trata de uma RCF ou de um “feto pequeno”.(8)

Outro parâmetro que deve ser avaliado é se se trata de uma RCF precoce ou tardia, uma vez que está relacionado com os desfechos perinatais. Sendo que a classificação mais utilizada apresenta como *cut-off* as 32 semanas de gestação.

A RCF precoce ocorre antes das 32 semanas e representa uma alteração substancial na implantação da placenta, o que conduz a um aumento da resistência nas artérias uterinas e a um risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Assim, existe um elevado grau de hipóxia fetal que requer uma adaptação cardiovascular por parte do feto. Como mecanismo de defesa, o feto exhibe uma elevada tolerância a baixos níveis de oxigénio e hipoxémia. Nestes casos, as taxas de morbilidade e mortalidade são muito elevadas.

Por sua vez, a RCF de início tardio (depois das 32 semanas de gestação) apresenta deficiências ligeiras da placentação, conduz a hipóxia moderada e requer uma pequena

adaptação cardiovascular por parte do feto. No entanto, o grau de tolerância a hipóxia é baixo e o feto não é capaz de a tolerar por muito tempo.(3)

2 – Etiologia

A etiologia da RCF é multifatorial e pode ser subdividida em causas maternas, placentárias, fetais e genéticas.(5)

A natureza, o momento de ocorrência e a gravidade apresentam uma grande influência no tipo de RCF, bem como no prognóstico perinatal.

Dentro dos fatores maternos, as doenças hipertensivas, como a hipertensão crónica, a hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia são as condições maternas mais comuns e geralmente aumentam o risco de RCF em três a quatro vezes.(7)

À semelhança do que se verifica nas doenças hipertensivas, muitas outras doenças afetam a circulação sanguínea, resultando numa diminuição do fluxo sanguíneo útero-placentário, conduzindo a uma RCF. Estas doenças incluem: diabetes associada a vasculopatia; doença renal crónica; lúpus eritematoso sistémico e síndrome anti-fosfolipídico.

O tabagismo é, também, um fator associado, sendo que a exposição ambiental à nicotina pode estar associada a um baixo peso à nascença. Assim, fumar reduz o peso ao nascimento em cerca de 150 a 200 gramas, tendo sido demonstrada uma relação linear dose-dependente dos níveis de cotinina, um metabolito da nicotina, o peso e comprimento fetais ao nascimento. Uma grávida que seja fumadora passiva também apresenta um risco mais elevado em relação à população em geral. (3)

Por sua vez, a ingestão marcada de bebidas alcoólicas durante a gravidez pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome fetal alcoólica, na qual um consumo moderado pode estar associado a RCF. O mesmo se verifica em relação a alguns medicamentos como a varfarina, esteroides, anticonvulsivantes, agentes antineoplásicos, antimetabolitos

e antagonistas do ácido fólico e com algumas substâncias ilícitas, nomeadamente com a marijuana e cocaína.

Uma nutrição deficiente prévia à gestação está associada a 40% dos casos de recém-nascidos com baixo peso. (3)

A etnia e extremos da idade materna (menos de 16 anos e mais de 35 anos) são fatores de risco para RCF. Um baixo nível socioeconómico e residência em países em desenvolvimento também constituem fatores de risco independentes. Pensa-se que o nível socioeconómico baixo está, provavelmente, relacionado com a nutrição materna ou abuso de substâncias que podem conduzir a RCF.

Mulheres que residem em elevadas altitudes apresentam um compromisso no fluxo sanguíneo placentário devido à redução do fluxo sanguíneo e, assim, apresentam uma reduzida taxa de oxigenação, podendo resultar em RCF.

O recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida também é um fator de risco para RCF, independentemente de se tratar de uma gestação de feto único ou de resultar em gestações múltiplas. (5)

| Causas maternas |
|--|
| Doenças hipertensivas |
| Doenças auto-imunes (síndrome anti-fosfolipídico, lúpus eritematoso sistémico) |
| Doença renal severa |
| Diabetes mellitus associada a vasculopatia |
| Doença cardíaca cianótica |
| Pneumopatia restritiva |
| Trombofilia hereditária ou adquirida |
| Anemia severa |
| Hiperhomocisteinémia |
| Infeções maternas |
| Estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool e drogas, abuso de fármacos, má nutrição) |
| Outros: idade materna, técnicas de reprodução medicamente assistida, aumento de peso insuficiente durante a gestação, altitude de residência, nível socioeconómico e etnia |

Tabela 1: Causas maternas de restrição do crescimento fetal (3, 5, 7)

Por outro lado, nas causas placentárias, a redução da perfusão uteroplacentária é responsável por 25-30% dos casos de RCF (3) . Qualquer alteração entre o suprimento da placenta e as necessidades nutricionais e respiratórias do feto resultam num crescimento fetal inadequado.

A inserção velamentosa do cordão, uma artéria umbilical única, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida e um enfarte placentário conduzem a uma redução da transferência de nutrientes para o feto podendo resultar em RCF.

As infecções placentárias podem ser consideradas como causas major de RCF. Nestas infecções, de um modo geral, verifica-se um aumento dos níveis de complemento C5a e dos seus recetores, o que conduz a insuficiência vascular placentária devido a desregulação dos fatores angiogénicos necessários durante a gestação para a remodelação vascular placentária.

Em relação ao padrão de genes, verificou-se que fetos com RCF apresentam uma sobreexpressão do gene da endoglina placentária, resultando em disfunção vascular. Por sua vez, esta disfunção vascular conduz a hipóxia fetal crónica, que secundariamente induz o fator de crescimento do endotélio vascular A (VEGF-A) a estimular a angiogénese. Isto pode ser explicado como sendo uma resposta de feedback para restaurar a circulação fetal placentária.(5) (Figura 1)

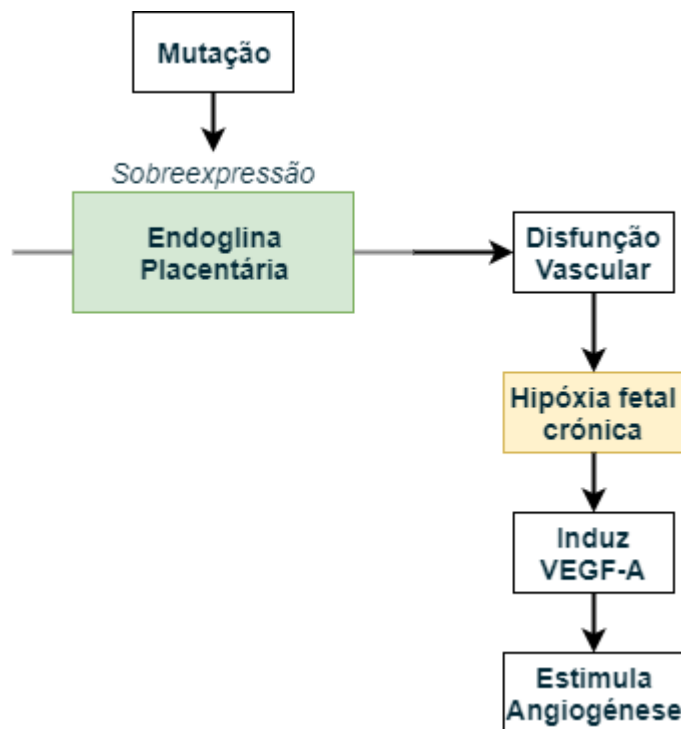


Figura 1: Mecanismo da resposta compensatória à hipóxia perante uma mutação no gene da endogлина placentária. (8)

Uma mutação no gene da endogлина placentária conduz à sua sobreexpressão, resultando em disfunção vascular. Esta disfunção vascular vai diminuir o aporte de oxigénio ao feto conduzindo a uma hipóxia fetal crónica. Perante a hipóxia fetal verifica-se um aumento da atividade do fator de crescimento do endotélio vascular A (VEGF-A) que estimula a angiogénese. Este processo ocorre como uma resposta de feedback à hipóxia, pretendendo restaurar a circulação fetal placentária.

| Causas placentárias |
|---|
| Placenta prévia |
| Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida |
| Hemangioma placentário |
| Inserção velamentosa do cordão umbilical |
| Artéria umbilical única |
| Lesões inflamatórias crônicas |
| Infeções placentárias |
| Vilite infecciosa |

Tabela 2: Causas placentárias de restrição do crescimento fetal (3, 6, 8)

Por sua vez, nas causas fetais, as anomalias cromossômicas contribuem para 5 a 20% dos casos de RCF, sobretudo em casos de início precoce.(3) As cromossomopatias mais comuns são a trissomia 13 (síndrome de Patau), trissomia 18 (síndrome de Edwards) e a trissomia 21 (síndrome de Down). A patogênese proposta está relacionada com a redução do número de pequenas artérias musculares na placenta e no aumento da resistência vascular da placenta.

Anomalias congênitas como a fístula traqueo-esofágica, doença cardíaca congênita, hérnia diafragmática congênita, defeitos da parede abdominal, defeitos do tubo neural e malformação anorretal foram encontradas em fetos com RCF. Verificou-se que a frequência de RCF aumenta com o aumento do número de anomalias no feto, tendo sido sugeridas 3 explicações para esta observação. A 1ª propõe que a RCF pode surgir como

consequência destas malformações, a 2ª que a RCF predispõe o feto a malformações e a 3ª que a RCF e as malformações coexistem por terem fatores etiológicos em comum. (5)

É estimado que as doenças infecciosas estejam presentes em 5 a 10% das RCF. (3) As infecções mais comuns nos países desenvolvidos incluem a toxoplasmose e citomegalovírus. Nos países em desenvolvimento são a malária, sífilis, HIV congênito e rubéola. (5)

| Causas fetais |
|--|
| Anomalias cromossômicas (trissomia 13,18 e 21) |
| Síndromes genéticas (Síndrome de Bloom, Síndrome Russel-Silver, Síndrome Cornelia de Lange, Síndrome Brachmann de Lange, Síndrome de Roberts, Síndrome de Fanconi, entre outros) |
| Anomalias congénitas |
| Infeções congénitas |
| Alterações metabólicas (agenesia do pâncreas, ausência congénita de ilhéus de Langerhans, lipodistrofia congénita, galactosémia, gangliosidose generalizada tipo I e fenilcetonúria fetal) |
| Gestações múltiplas |

Tabela 3: Causas fetais de restrição do crescimento fetal (3, 5)

Por último, existem as causas genéticas, sendo que foi demonstrado que os polimorfismos maternos, genes placentários e fetais que codificam proteínas e hormonas afetam o crescimento fetal.

Como genes placentários com relevância foram descritos os genes *homeobox*, genes SERPINA3, genes Cullin, gene STOX1, gene NEAT1, Fator de crescimento placentário (PIGF), microRNA trofoblástico, gene Bax e Bcl-2, Fator de crescimento da epiderme (EGF), *insulin-like growth factor* (IGF1 e IGF2) e *insuline growth factor binding protein* (IGFBP).

Nos genes placentários pode ocorrer uma mutação no recetor *IGF1*, uma deleção genética do IGF1 e do gene SHOX e alterações nas proteínas S100B e na proteína relacionada com a hormona paratiroideia.

Por outro lado, em relação aos genes maternos, podem ocorrer mutações relacionadas com a trombofilia, nomeadamente mutação do fator V de Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina. São ainda de salientar, os genes da Endotelina-1, leptina e vifastina. (5)

3 – Fisiopatologia

Atualmente, a fisiopatologia da RCF ainda continua sob investigação, sendo um processo complexo sobre o qual ainda se levantam muitas questões, com inúmeros processos por explicar.

No entanto, sabe-se que o mecanismo mais frequentemente envolvido é o fornecimento insuficiente de oxigénio ao feto, levando a hipóxia fetal, impedindo o correto desenvolvimento do feto.

3.1 Tabagismo

Atualmente estima-se que 20% das mulheres fumem durante a gravidez.(9) Pensa-se que existem alguns fatores de risco associados a fumar durante a gestação, nomeadamente a mulher não ser casada com o pai do bebé, mulheres que não tenham habilitações literárias superiores ao ensino secundário, mulheres cuja profissão seja empregada de mesa ou cozinheira. Para além destes grupos de mulheres terem maior propensão a fumar durante a gestação, também apresentam um risco mais elevado de consumir álcool e de negligenciar os cuidados pré-natais precoces. (10)

O fumo do tabaco é uma mistura complexa, dinâmica e reativa contendo aproximadamente 5000 químicos. Trata-se de um aerossol de gotas líquidas (fase particulada) suspensa numa mistura de gases e compostos semi-voláteis.

A fase particulada caracteriza-se pela presença de inúmeros compostos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas específicas do tabaco, fitoesteroides e metais.

A fase gasosa contém, principalmente, azoto e oxigénio, mas também produtos de combustão, como o monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono e óxido nítrico (NO).

A nicotina, um alcalóide produzido nas raízes da planta do tabaco, é um aditivo crucial e o composto farmacologicamente ativo mais importante. Este composto é capaz de atravessar a placenta e entrar na circulação fetal, o mesmo acontecendo com muitas outras substâncias que constituem o tabaco, nomeadamente o CO, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas específicas do tabaco.(11)

A placenta é uma fonte importante de hormonas, agentes pró-oxidantes e enzimas antioxidantes e numa gravidez fisiológica este órgão vital é capaz de controlar a peroxidação de lípidos. Contudo, vários estudos concluíram que o consumo de tabaco pré-natal conduz a distúrbios no equilíbrio entre o sistema oxidativo e antioxidante, causando stress oxidativo e aumento na peroxidação dos lípidos. Deste modo, fumar durante a gravidez aumenta o dano provocado por radicais livres no feto e mesmo na mãe. (10)

Assim, o tabagismo tem efeitos importantes no crescimento fetal, sendo que muitos estudos demonstraram que pode aumentar significativamente o risco de baixo peso ao nascimento (<2500 gramas) e parto pré-termo.(11)

O efeito da exposição ao fumo do tabaco parece ser dose-dependente, tendo sido observada uma redução do peso ao nascimento em recém-nascidos de mulheres que fumam mais de 10 cigarros por dia, quando comparados com os recém-nascidos das grávidas que apresentavam um consumo inferior.(9)

Apesar de tudo, alguns estudos demonstraram que fumar durante a gravidez não está associado a alterações marcadas nos parâmetros de crescimento até às 12 semanas ou mesmo até às 20 semanas de gestação. Contudo, se a grávida continuar a fumar, a partir da 12^a semana de gestação, isso pode estar associado a uma diminuição do crescimento, que se vai refletir nos parâmetros avaliados entre as 20 e 34 semanas.(12)

Assim, existem estudos que defendem que fumar às 12 semanas de gestação está significativamente relacionado de forma positiva com o risco de baixo peso ao nascimento e de ter um feto SGA, mas que se o consumo for suspenso antes das 12 semanas estes riscos não devem ser considerados. (13)

O mecanismo pelo qual a RCF ocorre em mulheres que fumam durante a gestação não está completamente esclarecido. No entanto, sabe-se que os componentes do fumo do tabaco mais prejudiciais são o NO e o CO. O NO é considerado vasoconstritor direto e o CO inibe o transporte de oxigénio e nutrientes para a placenta.

A exposição ao tabaco tem efeitos no desenvolvimento fetal e causa déficit no peso fetal, não apenas por diminuir o transporte placentário, mas também pela redução do calibre das artérias umbilicais que resulta de um aumento da resistência e aumento da diferença sistólico-diastólica nesses vasos. Estas ações podem também diminuir o transporte materno-fetal de nutrientes e de oxigénio através da placenta e assim retardar o crescimento fetal por défices nutricionais e hipóxia. (14)

Os efeitos que ocorrem em idade gestacional mais avançada, quando a grávida mantém os hábitos tabágicos, estão mais relacionados com o dano nos vasos placentários provocados pelo tabaco, que provocam insuficiência placentária e privação de nutrientes ao feto, isto numa fase em que as necessidades nutricionais do feto estão aumentadas.(12)

Vários mecanismos têm sido propostos quanto à forma como o tabagismo induz uma RCF, sendo a hipóxia fetal crónica aquele que provavelmente tem uma maior contribuição. (9)

A nicotina atua no sistema cardiovascular levando à libertação de catecolaminas para a circulação materna, resultando em taquicardia, vasoconstrição periférica e redução

do fluxo sanguíneo placentário, que pode conduzir a um estado nutricional e de oxigenação pobres para o feto.

A cotinina, um metabolito da nicotina, aumenta a ação vasoconstritora da prostaglandina E2 e a sua acumulação no sangue fetal pode contribuir para um parto prematuro e aborto espontâneo em fumadoras. (Figura 2A)

Para além disso, o CO tem uma grande afinidade para se ligar à hemoglobina fetal, interferindo com a oxigenação dos tecidos devido à diminuição da capacidade de transporte de oxigénio pelo sangue e pela alteração da curva de saturação da oxihemoglobina para a esquerda, resultando em hipoxémia e associando-se a RCF.(15) (Figura 2B)

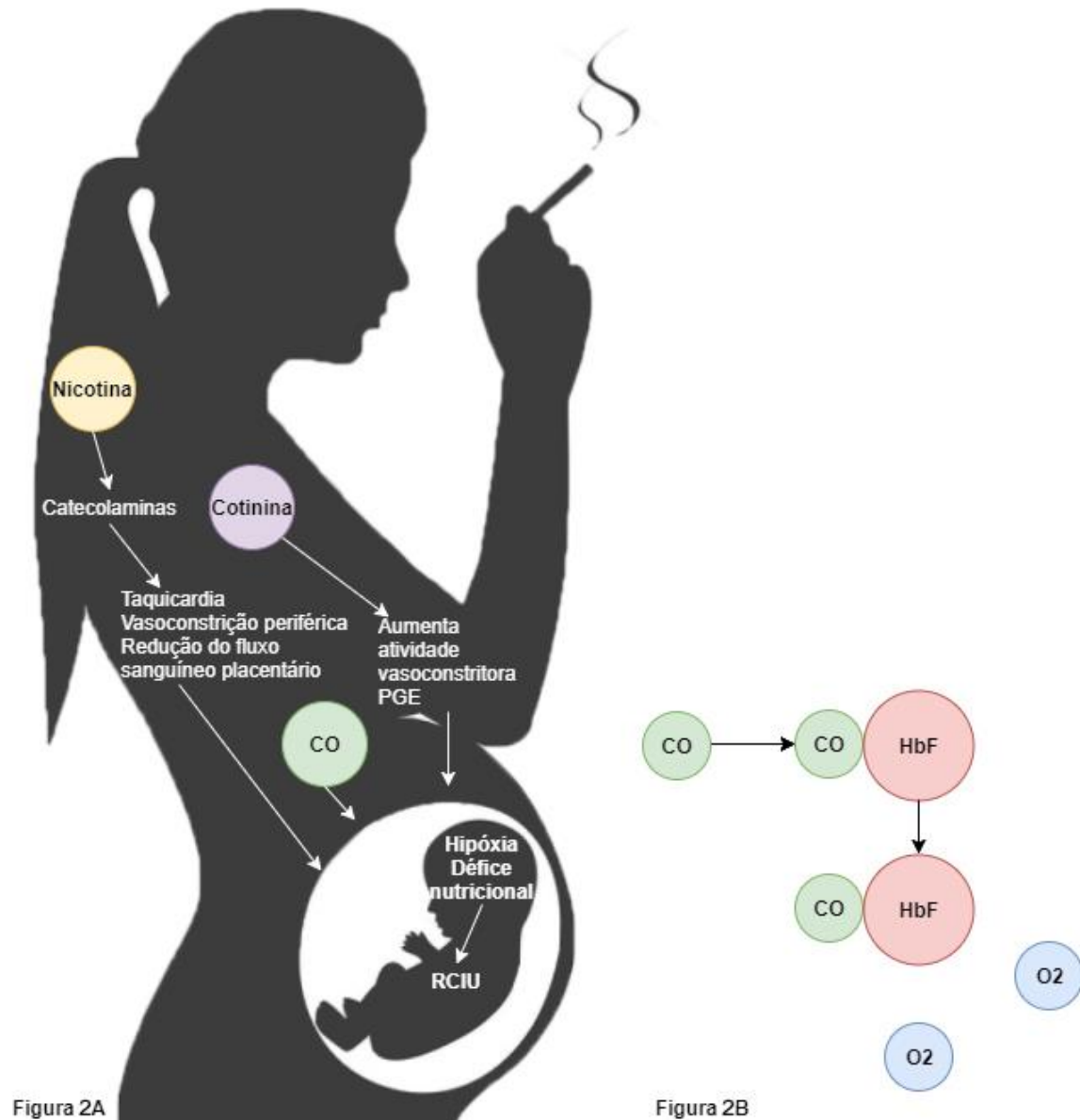


Figura 2: Mecanismos envolvidos na restrição do crescimento fetal associada ao tabagismo. (9,15)

Figura 2A: O tabagismo durante a gravidez faz com que várias substâncias sejam capazes de atravessar a placenta, como a nicotina, a cotinina e o monóxido de carbono (CO), sendo que todos estes compostos vão estar na origem de uma possível RCF, uma vez que todos eles acarretam um aporte de nutrientes e/ou oxigénio pobre ao feto. A nicotina estimula a libertação de catecolaminas pelo sistema cardiovascular materno que vão induzir taquicardia, vasoconstrição periférica e redução do fluxo sanguíneo placentário, ficando comprometido o aporte nutricional e de oxigénio (O₂). Por outro lado, a cotinina, um metabolito da nicotina, aumenta a atividade vasoconstritora da Prostaglandina E (PGE), levando também a hipóxia fetal.

Figura 2B: O monóxido de carbono (CO) também é um composto do fumo do tabaco com um papel importante na hipóxia fetal, pois apresenta uma grande afinidade para a hemoglobina fetal (HbF) e esta, ao ligar-se ao CO, já não é capaz de transportar o oxigénio, pelo que o oxigénio que chega ao feto é insuficiente.

Por sua vez, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos também influenciam o crescimento fetal. Estes são outro composto do tabaco que são metabolizados em 2 passos por 2 enzimas diferentes. A enzima de fase I reconhece-os e transforma-os num intermediário ativo, que depois é processado pela enzima de fase II que produz um metabolito excretável.

Assim, quando um xenobiótico entra na célula, é reconhecido pelo recetor hidrocarboneto de arila (AhR). Uma vez ligado ao xenobiótico, o AhR associado à proteína do translocador nuclear de AhR, liga genes com um elemento de resposta xenobiótica no promotor e inicia a expressão dos genes de Fase I e Fase II, necessários para o processamento do composto.

Recentemente, alguns estudos têm-se focado na possibilidade de polimorfismos genéticos contribuírem para a RCF.

Os polimorfismos genéticos associados ao tabagismo durante a gravidez e a RCF melhor estudados são da enzima CYP1A1 (enzima de fase I) e da enzima GSTT1 (enzima de fase II). O gene CYP1A1 apresenta um polimorfismo bem estudado na região 3' não codificante, que origina um sitio de restrição MspI, que se encontra bem estudado para o cancro do pulmão, mas também está implicado na RCF. Se o genótipo materno for homozigótico para o polimorfismo MspI (aa), a redução média do peso ao nascimento é de 520g em mães fumadoras durante a gestação, em comparação com aquelas que são homozigóticas para o alelo WT (AA) que apresentam uma redução de 252g no peso ao nascimento. (Figura 3)

Muitos outros estudos dos genótipos CYP1A1 e GSTT1 maternos concluíram que esses polimorfismos contribuem para um baixo peso à nascença em gestações associadas a tabagismo.

No entanto, não são apenas os polimorfismos maternos que podem estar associados, mas também polimorfismos fetais. Os fetos com uma deleção homozigótica no locus GSTT1 (fenótipo nulo) mostraram uma redução do peso médio ao nascimento de 262g quando comparados com fetos que apresentam o alelo GSTT1.(9)

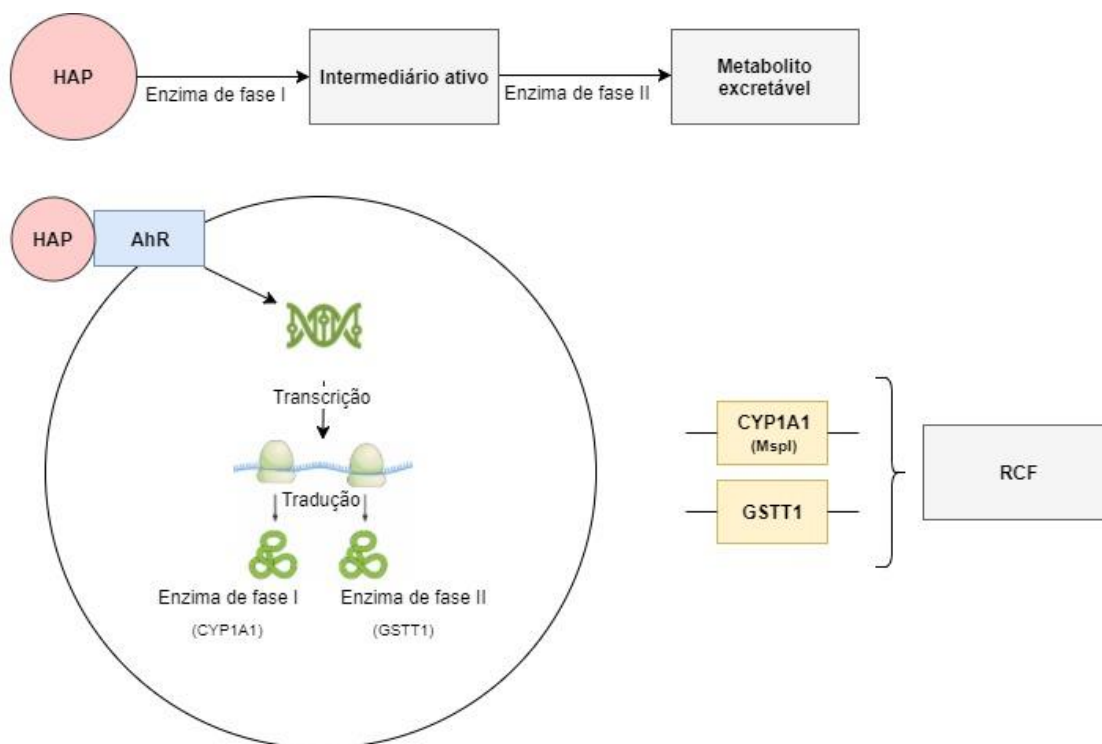


Figura 3: Metabolização dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos do tabaco e polimorfismos genéticos associados a RCF. (9)

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) são metabolizados em dois passos, pela enzima de fase I que o transforma num intermediário ativo e pela enzima de fase II que o torna num metabolito excretável. Quando o HAP entra em contacto com o recetor hidrocarboneto de arila (AhR), este associa-se à proteína do translocador nuclear de AhR e liga genes com um elemento de resposta xenobiótica no promotor e inicia a expressão dos genes de Fase I e Fase II, necessários para o processamento do composto.

Os polimorfismos genéticos melhor estudados na RCF são das enzimas CYP1A1 (enzima de fase I) e GSTT1 (enzima de fase II). O gene CYP1A1 apresenta um polimorfismo estudado envolvido na RCF que se localiza no sítio de restrição MspI.

3.2 Consumo de bebidas alcoólicas

O consumo de álcool durante a gravidez mantém-se uma realidade, com pelo menos 12% das mulheres grávidas a consumir bebidas alcoólicas, apesar de estar associado a uma grande variedade de desfechos fetais adversos. (16, 17)

De salientar que esta elevada taxa de consumo de álcool durante a gravidez associada a um elevado número de gestações não planeadas, pode resultar de uma ingestão não intencional durante o período gestacional inicial. (16)

Pensa-se que existem alguns fatores de risco associados ao consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação, nomeadamente a idade materna avançada, nacionalidade irlandesa, tabagismo e história de utilização de drogas ilícitas. (18)

De acordo com o *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, para uma mulher saudável e não grávida, considera-se um consumo moderado se esta consome 1 bebida por dia e um consumo elevado se esse consumo for superior a uma unidade. Por outro lado, devemos nos referir a *binge drinking* quando esse consumo é superior a 3 unidades por sessão. No entanto, qualquer quantidade de bebida numa mulher grávida coloca sob risco a mulher e o feto. (17)

A metabolização materna do etanol é realizada no fígado através da enzima álcool desidrogenase, que através de oxidação converte o álcool em acetaldeído. No entanto, a cinética de metabolização do álcool é diferente consoante se trate de uma mulher grávida ou não grávida e também é diferente na circulação materna e na fetal.

O etanol rapidamente atravessa a placenta e entra na circulação fetal, mas a concentração máxima de etanol no líquido amniótico é cerca de 60% inferior à concentração no sangue materno. No entanto, a depuração do etanol no líquido amniótico

ocorre mais lentamente que no sangue materno, ficando o feto exposto durante mais tempo a este composto, conduzindo a alterações no seu desenvolvimento.(16)

Vários estudos associaram o consumo moderado a elevado de bebidas alcoólicas durante a gestação com parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e RCF. (18)

O *binge drinking*, em particular, mostra uma grande ameaça para o desenvolvimento fetal, sendo que os efeitos incluem a síndrome fetal alcoólica, com o característico dismorfismo facial e atraso do crescimento e desenvolvimento. (17)

As mulheres que suspenderam o consumo de álcool após o início da gestação, apresentam desfechos perinatais semelhantes às mulheres que não consomem este tipo de bebidas. Pelo contrário, comparado com as mulheres que não bebem álcool, aquelas que o fazem durante a gestação apresentam um risco aumentado de RCF.

Assim, mulheres que ingerem álcool durante a gestação que têm um consumo baixo (1 a 5 unidades por semana) apresentam desfechos semelhante àquelas que não bebem. No entanto, as mulheres que consomem álcool em excesso durante a gravidez (> 5 unidades por semana) ou que tenham um episódio ou mais de *binge drinking*, têm um risco de RCF 2 vezes superior (18).

A fisiopatologia da RCF em mães expostas ao álcool é complexa e intrinsecamente relacionada com a função placentária (19).

O etanol inibe o transporte através da placenta de cofatores críticos como a biotina 19 e a vitamina B6. Para além disso, também provoca uma diminuição dos níveis de óxido nítrico e induz uma rápida vasoconstrição na placenta humana, diminuindo assim a quantidade de oxigénio fornecida ao feto. Por outro lado, a veia e artérias umbilicais, quando expostas ao etanol também sofrem vasoconstrição, apesar de esta não ser demasiado marcada. (16) (Figura 4)

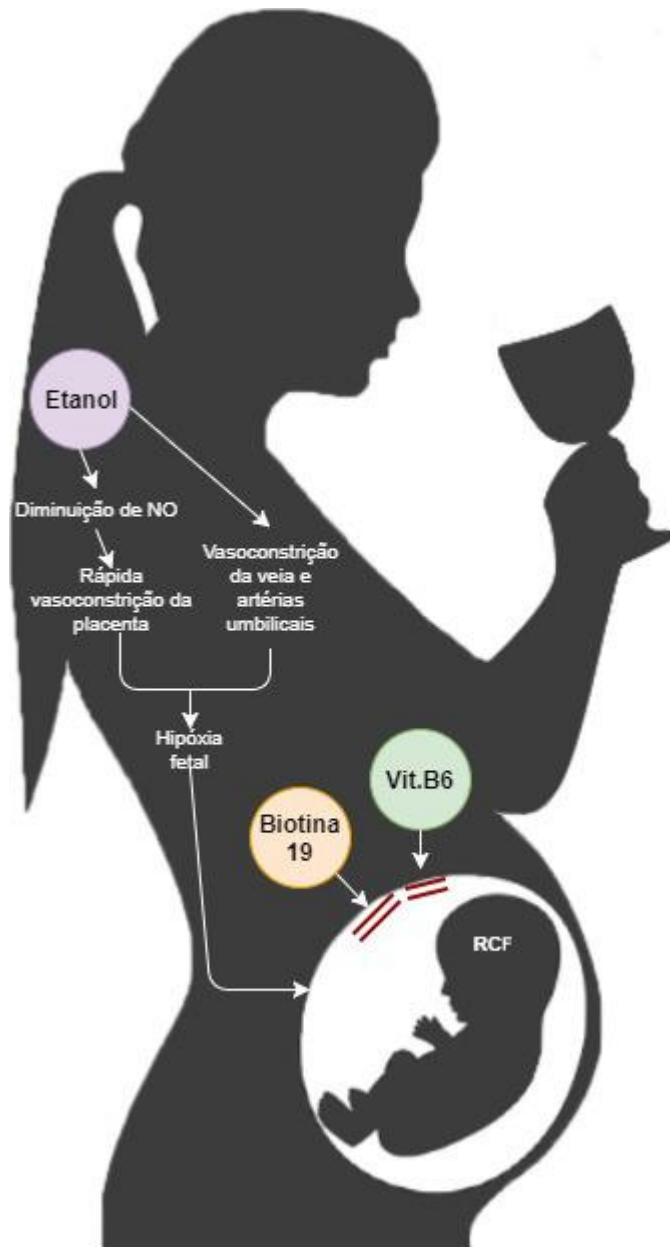


Figura 4: Mecanismos envolvidos na restrição do crescimento fetal associada ao consumo de bebidas alcoólicas. (16)

A ingestão de etanol durante a gestação contribui com vários mecanismos para o aumento da possibilidade do feto vir a ter uma RCF.

O etanol ingerido pela grávida vai provocar uma diminuição do óxido nítrico (NO) levando a uma rápida vasoconstrição da placenta e vai, também, provocar uma vasoconstrição das artérias e veia umbilical, apesar de esta ser menos marcada. Ambos os fatores citados contribuem para uma menor disponibilidade de oxigénio para o feto, levando a hipóxia fetal.

Por outro lado, o etanol interfere no transporte da biotina 19 e da vitamina B6 (Vit. B6) através da placenta e sendo estes fatores importantes para o desenvolvimento fetal, esta alteração pode estar associada a uma RCF.

Atualmente sabe-se que uma mutação no gene CYP17 localizado no cromossoma 10 e que codifica a enzima P450c17 α está relacionado com a RCF. Esta enzima é responsável por catabolizar a atividade esteroide da 17 α - hidroxilase em pontos-chave da via de biossíntese dos estrogénios, o que pode influenciar o crescimento fetal. O mecanismo subjacente pode ser a alteração dos níveis de androgénio, diretamente pelo papel da enzima na criação de dehidroepiandrosterona e androstenediona, ou indiretamente através do efeito da enzima nos níveis de estrogénios. (19) (Figura 5)

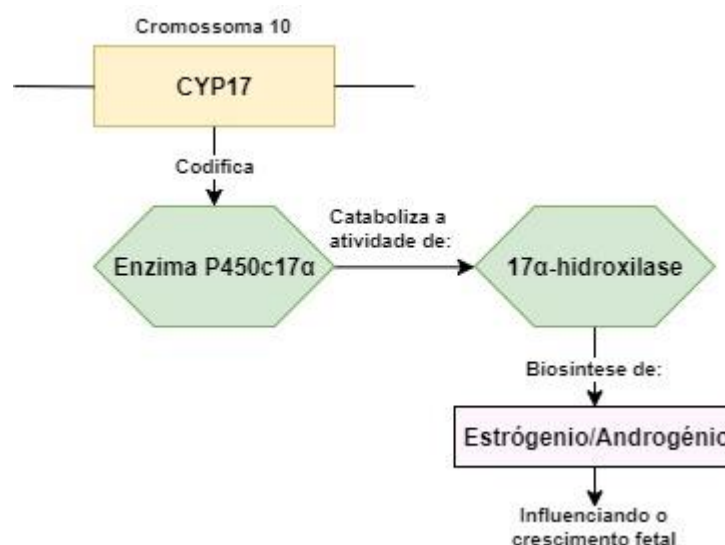


Figura 5: Papel da mutação no gene CYP17 na restrição do crescimento fetal. (19)

O gene CYP17, localizado no cromossoma 10, codifica a enzima P450c17 α e quando sofre uma mutação pode dar origem a RCF, sendo que esta pode ocorrer de forma direta ou indireta.

A forma direta surge pelo papel direto da enzima na criação de dehidroepiandrosterona e androsterona e a forma indireta através do efeito da enzima nos níveis de estrogénio.

Por fim, é de salientar que existe uma forte associação entre o consumo de álcool e o tabagismo durante a gravidez e que estes fatores combinados têm um efeito profundo no crescimento fetal, com um risco de RCF 4 vezes maior (18).

3.3 Consumo de drogas ilícitas

Atualmente é estimado que 14,7% da população americana com 12 anos ou mais consomem drogas ilícitas. (20) Estas incluem marijuana, cocaína, heroína, alucinogênicos, inalantes ou prescrições terapêuticas utilizadas de forma abusiva. (21)

Em 2012 um questionário realizado a mulheres grávidas mostrou que 4,4% destas tinham consumido drogas ilícitas nos últimos 30 dias. (20) Assim, uma grande proporção de mulheres em idade reprodutiva e fetos estão expostos a drogas. (21)

Os riscos fetais resultam dos efeitos farmacológicos destes agentes juntamente com as consequências dos comportamentos maternos de risco e associados a um ambiente social adverso (pobreza, desemprego e cuidado pré-natal limitado). O efeito farmacológico no feto depende do agente usado, da dose e da idade gestacional aquando da exposição. (21)

Mesmo que ocorra uma redução do consumo durante a gestação, algumas mulheres não alteram o seu padrão de consumo até a gravidez ser confirmada. Por esta razão, um grande número de fetos está exposto a drogas ilícitas, incluindo durante períodos críticos, como a organogénese. (20)

Qualquer droga ilícita não ligada a proteínas pode atravessar livremente a placenta do compartimento materno para o compartimento fetal e as concentrações séricas fetais podem ser iguais ou mesmo superiores às maternas. Os efeitos no desenvolvimento do embrião e feto dependem da idade gestacional aquando da exposição, a extensão da distribuição da droga, perfusão uteroplacentária e a quantidade de droga ou metabolito.

Contudo, associar o consumo de drogas ilícitas a eventuais desfechos desfavoráveis da gestação é difícil, uma vez que é frequente haver um consumo de várias

substâncias em simultâneo, dificultando a avaliação dos efeitos de cada uma isoladamente.(20)

É difícil estimar a taxa atual de utilização de marijuana durante a gestação. (21)
No entanto, sabe-se que é a droga mais comumente consumida pelas grávidas. (22)

O fumo da marijuana contém inúmeros compostos, mas o melhor estudado e o mais ativo é o 9-delta-tetrahidrocanabinol (THC) que se liga aos recetores canabinóides do sistema nervoso central. (20)

A marijuana e o seu composto ativo são lipossolúveis e podem levar dias a serem excretados, com um tempo de semi-vida tecidual de aproximadamente 6 dias, prolongando, assim, a exposição fetal. Para além disso, o THC modula genes que codificam o crescimento celular, morfologia, vias de troca de iões e apoptose no desenvolvimento da placenta. (21)

A exposição no útero a níveis elevados de THC pode resultar em risco para o desenvolvimento fetal, resultando num baixo peso ao nascimento. Estes efeitos podem ser explicados pela capacidade da THC e seus metabolitos atravessarem a placenta e entrarem na circulação fetal. (22)

O mecanismo exato responsável pela farmacodinâmica da marijuana é desconhecido. (21) Contudo, atualmente existem 2 mecanismos que podem explicar o papel deste composto na RCF.

Em primeiro lugar, sabe-se que a marijuana produz um nível mais alto de carboxihemoglobina que o fumo do tabaco e que estes níveis elevados de carboxihemoglobina podem afetar a oxigenação fetal e conseqüentemente o crescimento e desenvolvimento fetais. (21, 22)

Em segundo lugar, o sistema recetor de canabinóides está presente e funcional desde o início da gravidez e os metabolitos de canábis podem afetar diretamente o cérebro e corpo por alterar o sistema canabinóide e recetor relacionado ou o sistema endócrino. Os endocanabinóides ligam-se a recetores canabinóides nas células β pancreáticas e regulam a concentração intracelular de cálcio, diminuindo conseqüentemente a secreção de glucose dependente da insulina. Os principais fatores de crescimento fetal são a IGF-1 e 2, que são regulados pela insulina. Assim, este pode ser o mecanismo pelo qual fetos expostos a marijuana apresentam níveis mais reduzidos de insulina e isso pode conduzir a RCF.(22) (Figura 6)

Os achados acerca dos efeitos da marijuana no crescimento fetal são controversos. Contudo, o consumo materno desta droga ilícita durante a gestação parece estar associado a uma redução do crescimento no segundo e terceiro trimestre da gestação e a baixo peso ao nascimento. Uma análise de regressão múltipla mostrou que mulheres que consomem marijuana durante a gestação têm fetos 0,5 cm mais pequenos e 79 gramas mais leves quando comparadas com mulheres sem consumo. (21) Mesmo uma exposição de curta duração durante a gestação parece poder conduzir a RCF.(22)

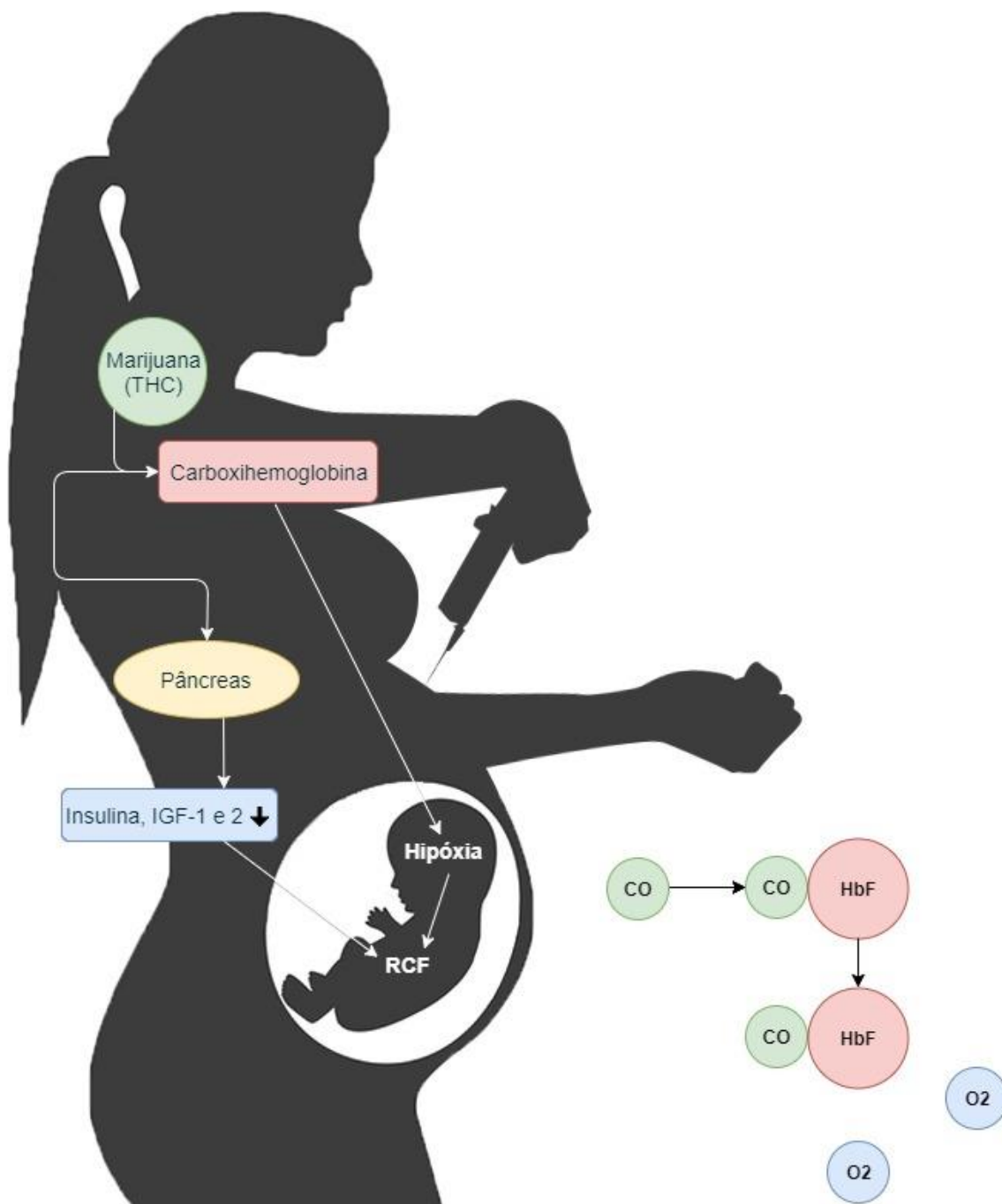


Figura 6: Mecanismos envolvidos na restrição do crescimento fetal associada ao consumo de marijuana. (21,22)

A marijuana e o seu composto ativo 9-delta-tetrahydrocannabinol (THC) podem contribuir para a RCF através de 2 mecanismos diferentes. O primeiro prende-se com o facto de, tal como acontecia com o tabagismo, se formar grande quantidade de carboxihemoglobina e assim a hemoglobina fetal (HbF) diminui a sua afinidade para o oxigénio, conduzindo a hipóxia fetal e conseqüentemente a RCF. O segundo ocorre devido a esta droga ser capaz de se ligar a recetores canabinóides nas células β pancreáticas, diminuindo a secreção de glucose dependente da insulina. Assim, reduz também a concentração de IGF-1 e 2 que são os principais fatores de crescimento fetais e, deste modo, pode levar a uma RCF.

Quanto a outra droga, a cocaína, os efeitos surgem devido à inibição da recaptação das catecolaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina), resultando numa atividade prolongada destas aminas. (21) A cocaína também apresenta um papel anestésico local ao bloquear os canais de cálcio. (20) Como resultado ocorre uma vasoconstrição com redução da perfusão placentária que pode levar a múltiplos desfechos. (20, 21) (Figura 7)

A utilização de cocaína durante a gestação está associada a uma redução média do peso ao nascimento de 495 a 512 gramas quando comparada com fetos cujas mães não apresentavam consumo durante a gestação. Para além disso, também se verificou uma diminuição significativa no comprimento fetal desde 2,17 a 2,57 cm nos recém-nascidos. (21)

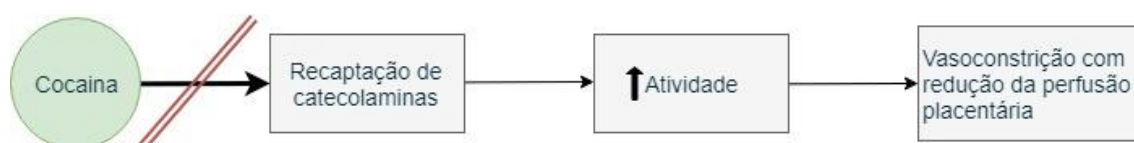


Figura 7: Mecanismos envolvidos na restrição do crescimento fetal associada ao consumo de cocaína. (20,21)

A cocaína apresenta um efeito inibitório na recaptação das catecolaminas, como a serotonina, norepinefrina e dopamina o que faz com que estas aminas tenham um tempo de atividade mais prolongado. Assim, ocorre vasoconstrição da perfusão placentária que pode conduzir a hipóxia e défice de nutrientes no feto conduzindo a RCF.

Os efeitos provocados pelo consumo desta droga são maiores quanto maior o consumo da mesma.

Uma das consequências farmacológicas da cocaína é a redução do transporte placentário de aminoácidos que pode conduzir a uma restrição do crescimento fetal.

Assim, a utilização de cocaína durante a gestação parece estar associada a efeitos adversos no crescimento fetal incluindo: baixo peso ao nascimento, fetos SGA e diminuição no perímetro craniano e comprimento. (21)

Por sua vez, também a utilização de opióides aumentou exponencialmente entre mulheres grávidas. Cerca de 2 a 2,5% das mulheres grávidas afirmam utilizar opióides durante a gestação. (21) Esta utilização de opióides durante a gestação tem sido associada a complicações como a RCF. (20) De facto, o risco de um recém-nascido apresentar baixo peso ao nascimento quando a mãe consome heroína é 4,61 vezes superior ao risco de mãe que não consome. (21)

Por último, a utilização de anfetaminas durante a gestação tem vindo a aumentar, sendo que atualmente ronda os 23,7% nos EUA. A metanfetamina é um potente simpaticomimético e estimulante que causa uma libertação massiva de neurotransmissores no sistema nervoso central (dopamina, norepinefrina) provocando euforia, aumento do estado de alerta, irritabilidade e agressividade.

É de esperar que esta droga apresente efeitos nos fetos, uma vez que é detetada no cordão umbilical e mecónio. O efeito das metanfetaminas no crescimento fetal está relacionado com a dose e em mulheres que reportaram utilizar metanfetaminas via endovenosa durante a gestação, os seus recém-nascidos apresentavam um baixo peso ao nascimento, baixo comprimento e perímetro craniano. (21)

3.4 Nutrição materna

Uma nutrição materna adequada e equilibrada é fundamental durante a gestação, não apenas pela saúde da grávida, mas também para o crescimento e desenvolvimento do feto (23). A nutrição materna desadequada pode resultar em consequências deletérias como RCF, que tal como já se sabe, é uma das principais causas de baixo peso ao nascimento com uma elevada morbidade e mortalidade neonatal (24).

Uma dieta pobre durante a gravidez pode resultar de baixa ingestão de nutrientes ou devido a náuseas e vômitos severos que persistam para além do primeiro trimestre. Para além disso, intervalos curtos entre gravidez também resultam numa depleção materna e grávidas adolescentes competem com os seus fetos por nutrientes.(25)

Alguns estudos com animais demonstraram que o crescimento e desenvolvimento fetais são mais vulneráveis às deficiências de nutrientes maternos numa fase inicial da gestação, mais especificamente durante o período de pré-implantação e o período de desenvolvimento rápido da placenta.

No entanto, não é apenas o défice de nutrientes que pode ser causa de RCF, o excesso de peso e a obesidade também podem aumentar este risco e, conseqüentemente, aumentar a morbidade e mortalidade neonatais.(26)

A disponibilidade fetal de nutrientes está dependente de vários elementos. Estes incluem inter-relações da ingestão de alimentos maternos, disponibilidade de nutrientes na circulação materna e capacidade da placenta para realizar um transporte eficiente de nutrientes.(25) Uma restrição alimentar materna conduz a uma deficiência de macro e micronutrientes no compartimento fetal. (27)

Os mecanismos envolvidos na RCF induzida pela malnutrição materna ainda não estão bem esclarecidos (28). No entanto, pensa-se que os mecanismos mais

frequentemente envolvidos incluem: crescimento e desenvolvimento anormal da placenta, transferência de nutrientes insuficientes da mãe para o feto, alterações endócrinas e distúrbios nos processos metabólicos normais (26).

Crescimento e desenvolvimento anormal da placenta

Uma estrutura e função placentárias alteradas (refletidas pelo peso, morfologia, desenvolvimento muscular e transporte de aminoácidos, glucose e ácidos gordos) pode conduzir a uma alteração no fornecimento de nutrientes ao feto.

O peso placentário está relacionado com a dieta realizada pelas grávidas e varia de acordo com a duração e etiologia da restrição nutricional.

Perante uma reduzida disponibilidade de proteínas numa fase inicial da gestação, para compensar e procurar minimizar a RCF, a placenta aumenta o seu tamanho. Esta resposta adaptativa por parte da placenta melhora a transferência de substratos da mãe para o feto, aumenta a eficiência da utilização de substratos, ou ambos quando o fornecimento de aminoácidos é limitado. Contudo, esta compensação é insuficiente para manter o crescimento fetal até ao final da gestação e a função placentária nem sempre melhora com o aumento do seu peso, uma vez que é a histomorfologia que determina a função placentária (25).

A histomorfologia e ultra-estrutura da placenta altera-se ao longo da gestação em resposta a alterações nutricionais maternas. Modificações na área da superfície de trocas, espessura da barreira e composição celular da placenta nas diferentes idades gestacionais podem afetar a capacidade de transporte placentário. Em gestações com déficit de nutrientes, a placenta tem uma área superfície de trocas diminuída até 70%, enquanto que a espessura da barreira aumenta 40% numa fase avançada da gestação. Assim, estas

alterações histopatológicas contribuem para uma redução de transferência de nutrientes para o feto.(25)

Alguns estudos em ratos demonstraram que perante uma dieta pobre durante a gestação, ocorrem processos apoptóticos da placenta.(25)

Para além disto, a subnutrição materna induz compromisso na vasculogénese e angiogénese placentárias e diminui a capacidade de troca entre a circulação materna e fetal, resultando em fetos com RCF.

O NO derivado do endotélio é um mediador da angiogénese e apresenta um papel na modelação da resistência vascular. Alguns animais com uma nutrição materna pobre mostraram uma diminuição da arginina placentária (um substrato comum para o NO), a diminuição da síntese de NO e a redução da atividade de sintetase de NO, quando comparados com animais que foram sujeitos a uma dieta proteica normal. Estas alterações constituem um dos possíveis mecanismos de disfunção vascular placentária.(25) (Figura 8)

Assim, uma nutrição materna pobre reduz o crescimento fetal pelo comprometimento do desenvolvimento e função placentária. As alterações da placenta variam com o estado nutricional e incluem diminuições ou aumentos no peso da placenta, alterações do desenvolvimento vascular, diminuição da expressão do fator de crescimento angiogénico e redução do transporte placentário de glucose, aminoácidos e lípidos.

A plasticidade da placenta permite que este tecido essencial responda a alterações exógenas e compense as variações no estado nutricional da mãe, mas quando esta resposta é insuficiente para manter o crescimento fetal surge uma RCF.(25)

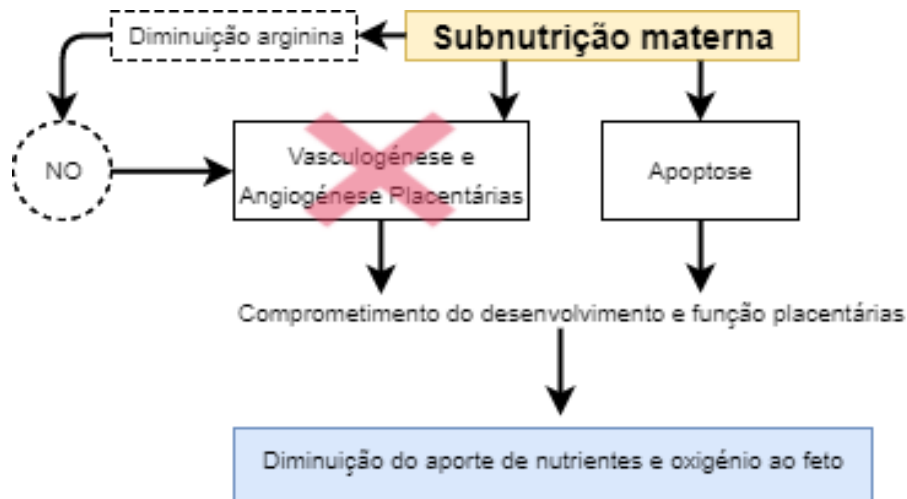


Figura 8: Mecanismos envolvidos na disfunção placentária como consequência da subnutrição materna. (25)

Perante uma dieta materna inadequada verificou-se que ocorriam fenômenos apoptóticos nas células placentárias, em ratos. Para além disso, a subnutrição materna pode conduzir a um déficit de arginina, que sendo um substrato essencial para o óxido nítrico (NO), vai fazer com que este também diminua. A redução do NO, que funciona como modelador da angiogênese, vai levar a uma disfunção da angiogênese placentária com comprometimento da placenta. Admite-se que existam outros fenômenos relacionados com a nutrição materna que conduzem a uma disfunção da angiogênese e vasculogênese placentárias, mas os seus mecanismos ainda não se encontram bem esclarecidos.

Assim, fenômenos apoptóticos e o déficit de arginina são os principais mecanismos propostos para a disfunção placentária e consequente redução do aporte de nutriente e oxigênio ao feto, perante uma dieta materna pobre.

Transferência de nutrientes insuficientes para o feto

O transporte placentário de aminoácidos, ácidos gordos e hidratos de carbono é essencial para o desenvolvimento fetal. O transporte de aminoácidos através da placenta é afetado pela atividade e localização do sistema de transporte de aminoácidos. Nos humanos, observa-se uma redução de concentração de aminoácidos essenciais (como leucina e lisina) em fetos com RCF o que implica que exista uma alteração global da atividade de transporte de aminoácidos na RCF. Em relação aos ácidos gordos, estes também apresentam uma grande importância, pois desempenham múltiplas funções como componentes da membrana celular, fonte de energia e precursores de moléculas de sinalização celular (25). Para além disso, durante a gestação os fetos estão largamente dependentes do suprimento materno para suprir as suas necessidades de lípidos, sobretudo

de ácidos gordos de cadeia longa N-3 e N-6, uma vez que a lipogénese fetal é insuficiente.(29)

O aumento de peso materno nos primeiros dois trimestres de gestação é essencial para o crescimento de tecido adiposo e a atividade lipolítica aumenta neste tecido em caso de restrição alimentar. Esta atividade lipolítica dá origem a corpos cetónicos e glicerol que facilmente atravessam a placenta. No 3ºtrimestre de gestação, a lipólise aumenta em resposta a uma necessidade fetal aumentada. (29)

As placentas de fetos com RCF mostram uma disrupção do metabolismo e uma alteração na atividade da hidrolase lipídica da membrana plasmática, sendo que ambos afetam o fluxo essencial de ácidos gordos para o feto humano.

Assim, uma mulher subnutrida exhibe uma deficiência placentária de ácidos gordos essenciais e isto sugere uma menor fluidez da membrana placentária e conteúdo de ácidos gordos essenciais abaixo do normal em recém-nascidos.(25)

Alterações endócrinas

Em relação ao sistema endócrino fetal, a dieta materna também o afeta, levando indiretamente a alterações no crescimento fetal.

A gravidez normal apresenta uma produção substancial de hormonas nos compartimentos materno, placentário e fetal. A secreção dessas hormonas pode ser afetada por uma dieta pobre e assim afetar o crescimento fetal. Glucocorticoides, fatores de crescimento tipo insulina e leptina tem uma importante função regulatória no desenvolvimento fetal e homeostase.(25)

Uma nutrição materna inadequada resulta numa alteração do metabolismo do eixo IGF-1 levando a uma alteração da distribuição de nutrientes para os compartimentos fetais, privando a placenta e o feto de macronutrientes essenciais para o crescimento. (27)

Os fatores de crescimento tipo insulina (IGF) são uma família de hormonas que atuam de forma autócrina, parácrina e endócrina para modular o crescimento. Os ligandos dos fatores de crescimento tipo insulina (IGF1 e IGF2) são regulados por uma família de proteínas conhecidas como proteínas ligantes de IGF (IGFBPs) e estas interações controlam o crescimento fetal. Numa mulher grávida a concentração de IGFBP1 está negativamente correlacionada com o peso fetal. (25) Uma dieta pobre durante o período gestacional altera o sistema IGF reduzindo os níveis circulantes de IGF-1 e aumentando os níveis de IGFBP. (27) As alterações na cascata de IGF têm um papel no compromisso do crescimento fetal e na programação fetal.(25)

A leptina é um fator saciante que tem um papel chave na regulação da homeostase da energia em adultos e também nos fetos.

Nos humanos, o recém-nascido com RCF apresenta concentrações plasmáticas de leptina baixas, o que melhora o desenvolvimento das vias estimuladoras do apetite e suprimem o desenvolvimento das vias inibidoras anorexígenas.

Assim, estes estudos sugerem que alterações nas hormonas fetais como consequência da má nutrição materna são os principais contribuintes para o crescimento e desenvolvimento fetal subótimo.

Distúrbios nos processos metabólicos normais

Apesar da glucose representar o principal combustível metabólico durante a gestação, os efeitos específicos da restrição de glucose na dieta materna no desenvolvimento fetoplacentar ainda não foram extensivamente estudados.

Por fim, a dieta materna também pode provocar RCF, epigeneticamente, por modular a atividade dos genes.(25)

Existem alterações na expressão de genes nas placentas de fetos com RCF, nomeadamente ao nível da expressão de Wnt2 e Dlk1, sendo que o Wnt2 apresenta uma diminuição enquanto que o gene Dlk1 apresenta um aumento da expressão. (24)

Wnt2 é essencial para a vascularização da placenta em ratos, e a presença de defeitos placentários com uma deficiência de Wnt2 nos ratos, resultam numa redução no peso ao nascimento e na letalidade perinatal. (24)

Hoje em dia, devido à grande variedade de dietas adotadas mundialmente, existem alguns défices nutricionais que se tornaram mais frequentes e que podem ter implicações, não só na saúde da grávida, mas também na saúde do feto.

Atualmente, é bastante frequente mulheres em idade reprodutiva apresentarem deficiência de Zinco (Zn), considerando-se que 17% da população mundial apresenta deficiência deste micronutriente. (30, 31)

Muitos autores reportaram que mulheres que apresentam baixas concentrações plasmáticas de Zn durante o 1º ou 3º trimestres apresentam um risco aumentado de complicações na gestação que podem ir desde infertilidade e teratogénese a RCF e morte do feto (30).

Tal como a deficiência de macronutrientes, a deficiência de Zn pode ter impacto no eixo IGF(27) com alterações do IGF, IGFBP e recetores, contribuindo para a RCF. (27, 30)

Assim, fetos com deficiência de Zn caracterizam-se por apresentarem baixas concentrações plasmáticas de IGFBP1 e de mRNA IGF-1, quando comparados com fetos que apresentam níveis normais.

Quando as células são pobres em Zn a sua habilidade para responder a fontes exógenas de crescimento como o IGF, PDGF e FGF está reduzida, indicando alterações nos eventos pós-recetor ligante que enviam o sinal através dos recetores tirosina cinase. Os defeitos no pós-recetor podem sublinhar a incapacidade do IGF exógeno ou a hormona de crescimento de aumentarem o crescimento em animais com deficiência de Zn. (30)

Foi ainda colocada a hipótese de que uma deficiência de Zn per se é capaz de provocar mais alterações no eixo IGF do que a restrição alimentar isolada. (27)

Atualmente, a cinética do ciclo celular não se encontra extensivamente estudada em embriões, mas culturas de células com deficiência de Zn caracterizam-se por apresentarem uma paragem do crescimento celular na fase G0/G1 e uma redução na progressão para fase S. Para além disso, os níveis de proteínas envolvidas no mecanismo de controlo da fase G1 (p21 e p53) encontram-se aumentadas e os níveis de proteínas que apresentam um papel essencial para a progressão do ciclo celular (ciclina D1 e ciclina E) estão reduzidas, quando comparados com células que apresentam níveis apropriados de Zn. Assim, uma vez que não existe progressão do ciclo celular para além da fase G1, verifica-se uma redução do crescimento celular. (30) (Figura 9)

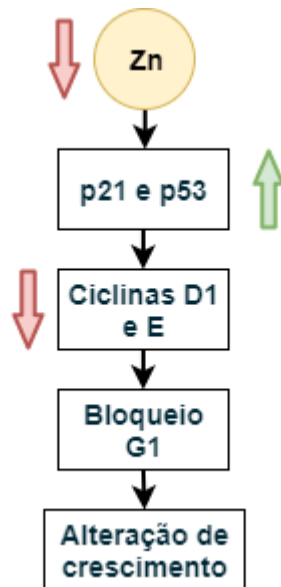


Figura 9: Mecanismo envolvido na alteração de crescimento associado ao déficit de Zinco (Zn). (30) Apesar dos efeitos do déficit de Zn em humanos ainda não se encontrar bem esclarecido, estudos com culturas de células expostas a um ambiente deficitário em Zn mostraram alterações no crescimento. Uma diminuição do aporte de Zn para as células conduz a alterações no ciclo celular, verificando-se um aumento das proteínas envolvidas no mecanismo de controlo da fase G1 (p21 e p53) e uma diminuição das proteínas que apresentam um papel essencial para a progressão do ciclo celular (ciclina D1 e ciclina E), quando comparados com células que apresentam níveis apropriados de Zn. Assim, verifica-se um bloqueio do ciclo celular na fase G1, com alteração do crescimento celular.

Também o sal (NaCl) tem sido associado a RCF, sendo este um nutriente essencial para todas as células; a redução da sua ingestão resulta em colapso da circulação cardiovascular. No entanto, os efeitos da sua ingestão pelas grávidas no crescimento fetal ainda não estão bem esclarecidos.

Atualmente, estima-se que a ingestão mundial de sal seja aproximadamente 9,87g por dia. Uma vez que a ingestão de sal depende da idade, do género e etnia isto pode explicar a falta de consenso em definir a partir de que nível se considera que há restrição ou excesso de ingestão de sal. Contudo a Organização Mundial de Saúde recomenda uma ingestão de sódio de 2 gramas por dia. Alguns estudos associam uma reduzida ingestão de sal a alterações vasculares e conseqüente RCF por hipóxia.(32)

Por fim, a deficiência de vitamina B12 torna-se uma causa de preocupação emergente devido ao aumento do número de pessoas que adotam uma dieta vegetariana,

uma vez que excluindo carne, ovos e peixe, a ingestão de vitamina B12 na dieta é virtualmente inexistente, exceto aquela que é ingerida nos produtos derivados do leite.

Um nível baixo de vitamina B12, além de estar associada a um maior risco de defeitos do tubo neural do feto, também está fortemente associada a RCF. No entanto, mecanismo subjacente ainda não se encontra bem esclarecido.(33)

4 – Diagnóstico

A RCF está associada a grande taxa de morbidade e mortalidade fetais, pelo que é importante distinguir os fetos com restrição do crescimento daqueles que não apresentam restrição. (34) Para além disso, o diagnóstico precoce da RCF é de importância extrema para a saúde materna e do feto. (35)

Mas para definir os fetos pequenos é necessário definir valores de referência e pontos de corte. Ao longo dos anos, os investigadores procuraram um modelo previsível de crescimento de forma a detetar anomalias do crescimento dos fetos. Contudo, defende-se que estes padrões de crescimento devem ser individualizados a cada feto, tendo em consideração o padrão de crescimento no início da gestação. (36)

Numa primeira abordagem, um dos parâmetros mais importantes a ser avaliado é a idade gestacional correta, através da data da última menstruação e da ecografia, para que se possam calcular de forma fidedigna os percentis. (37)

Assim, atualmente, o diagnóstico do comprometimento de crescimento em recém-nascidos continua largamente dependente de dois parâmetros major: peso ao nascimento e idade gestacional, uma vez que ainda não está disponível nenhum teste que afirme o diagnóstico definitivo *in útero* de RCF. (34)

Desta forma, o diagnóstico da RCF pode ser feito clínica ou ecograficamente.

O diagnóstico clínico da RCF pode ser realizado através da palpação abdominal e da distância fundo-sínfise que permite avaliar a altura do fundo do útero. No entanto, estas técnicas não são as melhores para estabelecer o diagnóstico, uma vez que apresentam uma sensibilidade de apenas 30% e 27 a 86%, respetivamente. (37)

Por outro lado, a ecografia tem emergido como o meio para a deteção da RCF e atualmente considera-se que seja o *gold-standard* para o seu diagnóstico.(36, 38)

De acordo com as guidelines, durante a gestação devem ser realizadas 3 ecografias, uma por trimestre. (35) A ecografia do primeiro trimestre deve ser realizada entre as 11 e as 13 semanas e seis dias, a do segundo trimestre entre as 20 e as 22 semanas e, por fim, a do terceiro trimestre deve ser realizada entre as 30 e as 32 semanas. As guidelines também aconselham a que uma grávida com suspeita de RCF seja submetida a uma fluxometria doppler. (35)

No entanto, a ecografia continua a não ser o método ideal de diagnóstico, uma vez que apesar de vários estudos terem mostrado que a eficácia do rastreio de RCF com ecografia apresenta uma elevada sensibilidade (80 a 90%), na prática clínica, esta ronda apenas os 20 a 30%. (35) Assim, muitos fetos pequenos para idade gestacional permanecem não diagnosticados até ao parto, mesmo tendo sido realizada a ecografia do 3º trimestre. (2)

Os parâmetros avaliados na biometria fetal são: o perímetro abdominal (PAB), comprimento do fémur (CF) e diâmetro biparietal (DBP). Para além destes, pode-se ainda utilizar o peso fetal estimado (PFE).(36) Adicionalmente, também se pode avaliar o perímetro craniano (PC). (38)

O PFE é o parâmetro da biometria fetal mais importante e mais comumente utilizado para detetar alterações do crescimento, sendo calculado através da ecografia. (38) Se este parâmetro se encontrar abaixo do percentil 3 é um preditor de muito mau prognóstico. (2)

Por sua vez, a medição do DBP isoladamente é uma ferramenta pobre para a deteção de RCF. (38) O PAB é o método isolado melhor para detetar uma RCF devido à

sua elevada sensibilidade e por isso, este deve fazer parte de qualquer avaliação ecográfica do crescimento. (38)

Em relação à ecografia doppler que deve ser realizada, de um modo geral, os fetos com RCF apresentam um doppler com sinais sugestivos de redistribuição hemodinâmica, como resultado de uma adaptação fetal a uma deficiente nutrição materna ou hipóxia.(2)

O papel do ecodoppler na RCF é muito importante, uma vez que pode servir como ferramenta de diagnóstico e monitorização. A velocidade do fluxo pode ser obtida através dos leitos vasculares arteriais e venosos do feto. A forma das ondas do doppler arterial fornece informações sobre a resistência vascular a jusante, que pode estar alterada por alterações na vasculatura ou alterações regulatórias do tónus vascular. O ratio sistólico/diastólico, índice de resistência e o índice de pulsatilidade são três índices que devem ser obtidos através do doppler para avaliar a resistência do fluxo arterial. Por sua vez, o doppler venoso complementa a avaliação do estado cardiovascular fetal.

Para o diagnóstico dos fetos pequenos, a avaliação das artérias umbilicais e da artéria cerebral média por doppler são muito importantes para demonstrar a disfunção placentar e explicitar a etiologia provável. Estudos randomizados e meta-análises demonstraram que o uso combinado da biometria fetal e do doppler da artéria umbilical reduzem significativamente a mortalidade perinatal e intervenções iatrogénicas, uma vez que documentam a insuficiência placentar separando, efetivamente, os fetos com RCF que necessitam de intervenção daqueles que são apenas fetos constitucionalmente pequenos. (38)

Outro índice obtido por doppler, que é frequentemente utilizado na clínica para detetar esta condição, é o ratio entre a pulsatilidade da artéria umbilical e da artéria cerebral média, que se denomina ratio cérebro-placentar (RCP). Neste caso, a

pulsatilidade da artéria umbilical representa a vasoconstrição da placenta, enquanto que o da artéria cerebral média representa a vasodilatação do cérebro fetal, que é um marcador de hipóxia. (2, 38).

Em formas suaves de doença placentária, com um aumento mínimo no fluxo sanguíneo da artéria umbilical, o RCP pode estar diminuído. No entanto, é importante salientar que a eficácia desta avaliação está reduzida a partir da 34ª semana de gestação.

Em suma, a avaliação por ecodoppler da função placentária deve incluir as artérias umbilicais e cerebral média. Para a artéria umbilical, um resultado anormal do teste é definido como uma medição do índice por doppler superior a 2 desvios-padrão acima da idade gestacional média e/ou a perda de velocidade diastólica final. Para a artéria cerebral média e o RCP uma diminuição superior a dois desvios-padrão no índice é considerado normal. (38)

Contudo, é importante referir que a definição de apenas um destes critérios não permite realizar o diagnóstico de RCF e atualmente, considera-se que são necessários 3 parâmetros para se considerar que estamos perante um caso de RCF. Esses 3 parâmetros são: o RCP, o índice de pulsatilidade da artéria umbilical e o PFE.

Ainda com recurso à ecografia doppler, pode ser realizada uma avaliação do ductus venoso que traduz o risco de morte a curto prazo em fetos com RCF. Contudo, as ondas de fluxo no ductus venoso tornam-se anormais apenas em fases avançadas de compromisso fetal.(2)

Para além destes métodos considerados como *gold standard* para o diagnóstico de uma RCF, existem outros exames complementares de diagnóstico que podem levantar a suspeita de um destes casos.

Muitos estudos avaliaram o tecido adiposo subcutâneo fetal usando a ecografia, pois independentemente da causa, fetos com uma nutrição inadequada não vão depositar tecido adiposo necessário para as suas necessidades metabólicas básicas. (38) Ou seja, um feto com abundante gordura subcutânea não pode ter estado exposto a uma nutrição deficiente no útero. Assim, com base neste princípio, a avaliação dos depósitos de gordura é um método apropriado para distinguir os fetos com RCF dos fetos sem restrição do crescimento e deste modo, a antropometria foi utilizada durante anos para a sua avaliação. (34)

A deposição de gordura subcutânea pode ser analisada na face, abdómen, braço e coxa; uma redução no armazenamento de gordura facial encontra-se fortemente associada a fetos SGA. No entanto, o método ideal para a determinação do tecido adiposo fetal *in útero* ainda não foi determinado.

A avaliação do volume do líquido amniótico (LA) também pode ser útil para nos colocar na pista de uma RCF, pois a regulação do volume de LA no final do 2º trimestre e 3º trimestre está, primariamente, dependente do volume urinário, produção de fluido pulmonar e deglutição fetal. Assim, uma vez que a disfunção placentária e hipóxia fetal podem resultar numa diminuição da perfusão dos rins e consequente oligúria e diminuição do volume do fluido placentário, o oligohidrâmnios pode ser o primeiro sinal de RCF presente na ecografia. No entanto, a precisão da ecografia para avaliar este volume é, atualmente, limitada. (38)

Apesar de tudo isto, a avaliação do volume de LA é um método de diagnóstico pobre para a RCF. Mas na prática clínica é uma ferramenta de diagnóstico e prognóstico importante, pela possibilidade de auxiliar na realização de um diagnóstico precoce. (38)

Pensa-se que no futuro, biomarcadores sanguíneos maternos poderão ser incluídos nos critérios para realizar o diagnóstico de RCF, como marcador de envolvimento placentar.(2)

5 – Tratamento

Atualmente, não existe nenhuma terapêutica eficaz para o tratamento da RCF. (4) Assim, a sua abordagem durante a gravidez envolve prolongar a sobrevivência fetal e escolher o método e tempo mais adequado para o parto. (35)

Uma abordagem inicial da RCF consiste em eliminar as suas causas, se identificadas. Medidas como uma melhoria da nutrição, cessação dos hábitos tabágicos e de consumo de drogas ilícitas e controlo de doenças maternas como hipertensão e disfunção renal são importantes. Quando presentes, as infeções devem ser tratadas.

Uma revisão Cochrane recente sugere que conselhos nutricionais às mulheres e suplementos energéticos/proteicos podem ser benéficos para melhorar o risco da doença. (4)

Apesar de não existir nenhum tratamento aceite para a RCF, existem alguns estudos que comprovaram a eficácia de algumas substâncias em aumentar o peso fetal, nomeadamente do citrato de sildanefil e IGF-1.

Alguns estudos revelaram que uma injeção intra-amniótica de baixa dose de IGF-1, uma vez por semana, aumenta o crescimento em fetos de ovelhas, que apresentavam restrição de crescimento secundária a alterações placentares. Este tratamento não mostrou aparentes efeitos adversos no feto e o conteúdo de oxigénio no sangue fetal é mantido. Este crescimento associa-se possivelmente ao facto de o IGF-1 intra-amniótico estimular a captação de nutrientes pelo feto através do fluido amniótico. (39)

Por sua vez, o citrato de sildanefil também é capaz de aumentar o crescimento fetal em casos de RCF. (40, 41) Deste modo, este poderá ser um tratamento clínico viável para reduzir a incidência e/ou severidade da RCF, no entanto ainda não foram encontradas

evidências diretas. Alguns estudos demonstraram que a sua utilização é capaz de aumentar o peso fetal em cerca de 14%.(40)

Apesar do mecanismo do citrato de sildanefil no aumento do peso ainda não estar bem esclarecido, sabe-se que este induz vasodilatação através da inibição fosfodiesterase tipo 5, aumentando a vasodilatação. Assim, proporciona um aumento dos níveis de nutrientes disponíveis para o feto e aumenta o seu crescimento. (40, 41)

Em relação à data ideal para a realização do parto, atualmente, não existe nenhum teste isolado que indique qual a data mais adequada para a sua realização. Uma vez que a RCF seja identificada são os sinais de deterioração fetal nos índices biofísicos e ecográficos que ajudam a decidir a data mais adequada. É de salientar que a decisão de realizar o parto de um feto com RCF deve ser individualizada e equilibrada com serviços neonatais e perinatais localmente disponíveis, de acordo com a idade gestacional. (4)

De um modo geral, quando a RCF é diagnosticada num feto com 37 ou mais semanas de gestação é aceitável proceder ao parto. Entre as 34 e as 37 semanas, a incidência de morbidade perinatal significativa é baixa e assim, o momento do parto é uma questão menos complexa. Por outro lado, quando ocorre antes das 34 semanas a decisão é mais complicada e deve ser individualizada.

Um parâmetro estabelecido é que após as 34 semanas a aparência de sinais avançados e agravados de deterioração fetal, como fluxo da artéria uterina ausente ou fluxo diastólico invertido na artéria umbilical, uma inversão da onda “a” do fluxo do ductus venoso ou pulsações na veia umbilical sugerem necessidade imediata da realização do parto.

Por fim, e após decidir o momento mais adequado para a realização do parto, é necessário avaliar qual o tipo de parto ideal, com evidências contraditórias na literatura no que diz respeito ao tipo de parto que deve ser realizado em casos de RCF.

Alguns fatores obstétricos, como idade gestacional, “Score de Bishop”, apresentação fetal e complicações maternas podem influenciar a decisão do tipo de parto mais adequado.

O parto vaginal raramente é indicado quando não é realizada uma avaliação do estado biofísico do feto antes do parto, uma vez que este pode exacerbar a hipóxia fetal. Mesmo quando os parâmetros biofísicos do feto são avaliados, os obstetras variam nas suas decisões.

Uma vez que os fetos com RCF requerem cuidados neonatais especializados, particularmente quando o parto é de um recém-nascido prematuro, é prudente transferir o feto para um hospital de apoio perinatal diferenciado. (4)

VI – Discussão/Conclusão

Todos os fetos apresentam *ab initio* um potencial de crescimento pré-determinado com condicionantes maternos, fetais e placentários; quando este não é atingido podemos dizer que estamos perante um caso de RCF.

A RCF apresenta uma etiologia multifatorial, sendo unânime, entre diferentes autores a sua subdivisão em causas maternas, placentárias, fetais e genéticas. (5) Nas causas maternas, as doenças hipertensivas são aquelas que mais comumente se associam a esta patologia fetal, enquanto que nas causas fetais os principais fatores envolvidos são as anomalias cromossômicas. Em relação às causas placentárias, estas relacionam-se em 25 a 30% dos casos com uma redução da perfusão uteroplacentária. (3, 5)

Da literatura ressalva-se que o tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas e a adoção de um regime nutricional pobre são os fatores mais prevalentes do estilo de vida materno que afetam de forma negativa a gestação e conduzem a RCF.

Foi demonstrado que o tabagismo durante a gestação influencia o crescimento fetal, pois os seus principais compostos, CO e NO, são capazes de atravessar a placenta.(14) De acordo com vários autores, os mecanismos envolvidos estão relacionados sobretudo com a ação vasoconstritora do NO e com a capacidade do CO formar carboxihemoglobina, reduzindo a afinidade da hemoglobina para o O₂.(15) Assim, ambos os compostos podem conduzir a hipóxia fetal e conseqüentemente a RCF.

No entanto, outro autor demonstrou que o consumo de tabaco durante a gestação apenas apresenta alterações marcadas nos parâmetros de crescimento se utilizado após as 12 semanas de gestação.(12)

Assim, conclui-se que o tabagismo durante a gestação tem um efeito negativo no crescimento fetal ao expor o feto a um ambiente pobre em oxigénio, sendo que este efeito é tanto maior quanto maior for o número de cigarros que a grávida fuma.

Por outro lado, o consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação também se encontra associado a um maior risco de RCF. Foi demonstrado que o mecanismo envolvido se relaciona com uma redução dos níveis de óxido nítrico e indução de vasoconstrição dos vasos da placenta, reduzindo a quantidade de oxigénio fornecida ao feto. (16)

Alguns autores também defendem que se o consumo de bebidas alcoólicas for baixo (entre 1 a 5 unidades por semana) o risco de vir a ter RCF não está aumentado, sendo igual ao das grávidas que não têm estes hábitos. No entanto, a ocorrência de episódios de *binge drinking* (pelo menos 3 bebidas alcoólicas por sessão) ou consumo excessivo (superior a 5 unidades por semana) aumenta duas vezes o risco de RCF, quando comparado com grávidas que não consomem estas bebidas. (18)

Em suma, o consumo de bebidas alcoólicas também apresenta um efeito negativo no feto, provocando RCF por hipóxia fetal.

Do mesmo modo, o consumo de drogas ilícitas tem demonstrado aumentar o risco de RCF, sobretudo a marijuana e cannabis. A maioria dos autores defende que a marijuana conduz a hipóxia fetal através de um mecanismo semelhante ao do tabaco, ao formar carboxihemoglobina. No entanto, outro mecanismo que tem sido proposto está relacionado com a sua ação no pâncreas materno, reduzindo os níveis de insulina, IGF-1 e 2, podendo afetar o crescimento fetal. Por sua vez, a cannabis provoca vasoconstrição com redução da perfusão placentária, inibindo a recaptação de catecolaminas. (21, 22)

Assim, o consumo de drogas ilícitas pode ser encarado como um fator de risco para RCF que, à semelhança dos anteriores, também expõe o feto a um ambiente de hipóxia crónica.

Por fim, a nutrição materna tem sido avaliada em inúmeros estudos na tentativa de se perceber a sua associação com a RCF. A maior parte dos autores descrevem que uma nutrição materna insuficiente afeta o crescimento e desenvolvimento fetal de forma negativa.

Apesar dos mecanismos relacionados com a alimentação materna ainda não se encontrarem bem esclarecidos, foi proposto que os mecanismos mais frequentemente envolvidos possam ser: o crescimento e desenvolvimento anormal da placenta; a transferência de nutrientes insuficientes da mãe para o feto; alterações endócrinas e distúrbios nos processos metabólicos normais.(25) De uma forma geral, os mecanismos associam-se, essencialmente, a hipóxia fetal, a alterações no eixo IGF-1 e a subnutrição fetal com baixo aporte de aminoácidos e lípidos. (26, 27, 29)

Outros estudos têm proposto que um déficite de Zn também aumenta o risco de RCF e foi mostrado que se associa a uma interrupção do ciclo celular em G1. Para além do déficite de Zn, também a vitamina B12 tem sido relacionada com esta patologia fetal, no entanto os mecanismos envolvidos ainda não se encontram bem esclarecidos. (33)

Deste modo, com este trabalho, foi possível concluir que a nutrição materna pode influenciar o crescimento fetal através de diferentes mecanismos e que esta deve ser equilibrada a todos os níveis, uma vez que pequenas modificações na dieta da mulher grávida podem induzir alterações que exponham o feto a um ambiente pobre em oxigénio e/ou nutrientes.

Com esta revisão concluiu-se, ainda, que o diagnóstico da RCF é geralmente feito com recurso à ecografia que, atualmente, representa o *gold standard*. Através da ecografia determina-se o peso fetal estimado, o ratio cérebro-placentar e o índice de pulsatilidade da artéria umbilical, que correspondem aos parâmetros utilizados para o diagnóstico. (2, 36)

Em relação ao tratamento para esta patologia fetal, a maioria dos autores reconhece que não existe nenhuma terapêutica eficaz. (35) No entanto, alguns estudos mostraram evidências de que a utilização de citrato de sildanefil e injeções de IGF-1 durante a gestação podem aumentar o crescimento fetal, sendo capaz de reduzir a incidência e/ou severidade da RCF. (39-41) As decisões importantes que devem ser tomadas prendem-se com a escolha do momento adequado para a realização do parto e o tipo de parto que deve ser realizado, que devem ser individualizadas a cada caso.

Em suma, existem inúmeras causas para que um feto apresente uma restrição do crescimento e muitas delas estão relacionadas com o estilo de vida adotado pela mãe, nomeadamente o tabagismo, o consumo de álcool e drogas ilícitas ou a adoção de um regime nutricional pobre.

Contudo, por vezes, torna-se difícil avaliar os efeitos destes fatores comportamentais no crescimento fetal de uma forma isolada, pois muitas das vezes eles coexistem, sobretudo no consumo de drogas ilícitas associado ao consumo etílico e/ou tabágico. Deste modo, justifica-se a realização de mais estudos nesta área que procurem eliminar de forma eficaz os fatores confundentes, para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e desfechos que acarretam, quer para a mãe quer para o feto.

Para além disto, também é de extrema importância informar a população geral dos riscos subjacentes ao consumo de álcool e drogas ilícitas, tabagismo e nutrição deficiente

durante a gestação e oferecer apoio na descontinuação desses hábitos. Assim, as grávidas quando contactam os serviços de saúde devem ser aconselhadas a alterar alguns dos seus comportamentos, nomeadamente deixar de fumar, consumir bebidas alcoólicas e drogas ilícitas e devem ingerir alimentos que contribuam para uma nutrição adequada e que permitam um aumento de peso apropriado durante a gestação.

VII - Bibliografia

1. Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2008;61:103-21.
2. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
3. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marcal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-77.
4. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy.* 2011;2011:640715.
5. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3977-87.
6. Chomitz VR, Cheung LW, Lieberman E. The role of lifestyle in preventing low birth weight. *Future Child.* 1995;5(1):121-38.
7. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):136-45.
8. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48-58.
9. Suter MA, Anders AM, Aagaard KM. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(1):1-6.
10. Mund M, Louwen F, Klingelhoefer D, Gerber A. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):6485-99.
11. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med.* 2015;13:327.
12. Iniguez C, Ballester F, Costa O, Murcia M, Souto A, Santa-Marina L, et al. Maternal smoking during pregnancy and fetal biometry: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1067-75.
13. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:157.
14. Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizon A. Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol.* 2014;50:27-35.
15. Sazak S, Kayiran SM, Paksoy Y. Umbilical cord serum erythropoietin levels and maternal smoking in pregnancy. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:420763.
16. Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(1):62-9.
17. Jones TB, Bailey BA, Sokol RJ. Alcohol use in pregnancy: insights in screening and intervention for the clinician. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):114-23.
18. Murphy DJ, Mullally A, Cleary BJ, Fahey T, Barry J. Behavioural change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes--a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:8.

19. Delpisheh A, Topping J, Reyad M, Tang A, Brabin BJ. Prenatal alcohol exposure, CYP17 gene polymorphisms and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):49-53.
20. Holbrook BD, Rayburn WF. Teratogenic risks from exposure to illicit drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(2):229-39.
21. Soto E, Bahado-Singh R. Fetal abnormal growth associated with substance abuse. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):142-53.
22. El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(12):1173-81.
23. Emet T, Ustuner I, Guven SG, Balik G, Ural UM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(1):49-55.
24. Reamon-Buettner SM, Buschmann J, Lewin G. Identifying placental epigenetic alterations in an intrauterine growth restriction (IUGR) rat model induced by gestational protein deficiency. *Reprod Toxicol.* 2014;45:117-24.
25. Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod.* 2010;83(3):325-31.
26. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1:4-26.
27. Hanna LA, Clegg MS, Ellis-Hutchings RG, Niles BJ, Keen CL. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(2):206-14.
28. Pantham P, Rosario FJ, Weintraub ST, Nathanielsz PW, Powell TL, Li C, et al. Down-Regulation of Placental Transport of Amino Acids Precedes the Development of Intrauterine Growth Restriction in Maternal Nutrient Restricted Baboons. *Biol Reprod.* 2016;95(5):98.
29. Picone O, Laigre P, Fortun-Lamothe L, Archilla C, Peynot N, Ponter AA, et al. Hyperlipidic hypercholesterolemic diet in prepubertal rabbits affects gene expression in the embryo, restricts fetal growth and increases offspring susceptibility to obesity. *Theriogenology.* 2011;75(2):287-99.
30. Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010;89(4):313-25.
31. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-51.
32. Sakuyama H, Katoh M, Wakabayashi H, Zulli A, Kruzliak P, Uehara Y. Influence of gestational salt restriction in fetal growth and in development of diseases in adulthood. *J Biomed Sci.* 2016;23:12.
33. Dwarkanath P, Barzilay JR, Thomas T, Thomas A, Bhat S, Kurpad AV. High folate and low vitamin B-12 intakes during pregnancy are associated with small-for-gestational age infants in South Indian women: a prospective observational cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1450-8.
34. Sifianou P. Approaching the diagnosis of growth-restricted neonates: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:6.
35. Ernst SA, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:371.

36. Albu AR, Horhoianu IA, Dumitrascu MC, Horhoianu V. Growth assessment in diagnosis of Fetal Growth Restriction. Review. *J Med Life*. 2014;7(2):150-4.
37. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(1):F62-7.
38. Chia CC, Huang SC. Overview of fetal growth retardation/restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(3):435-40.
39. Wali JA, de Boo HA, Derraik JG, Phua HH, Oliver MH, Bloomfield FH, et al. Weekly intra-amniotic IGF-1 treatment increases growth of growth-restricted ovine fetuses and up-regulates placental amino acid transporters. *PLoS One*. 2012;7(5):e37899.
40. Satterfield MC, Bazer FW, Spencer TE, Wu G. Sildenafil citrate treatment enhances amino acid availability in the conceptus and fetal growth in an ovine model of intrauterine growth restriction. *J Nutr*. 2010;140(2):251-8.
41. Dilworth MR, Andersson I, Renshall LJ, Cowley E, Baker P, Greenwood S, et al. Sildenafil citrate increases fetal weight in a mouse model of fetal growth restriction with a normal vascular phenotype. *PLoS One*. 2013;8(10):e77748.