

Restricția de creștere intrauterină - o nouă abordare

A new approach of intrauterine growth restriction

Roxana Elena Bohilțea¹,
Monica Cirstoiu¹,
Costin Berceanu²,
Elvira Brătilă¹,
Natalia Turcan¹,
Claudia Mehedințu¹,
Simona Vlădăreanu¹

1. Departamentul Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

Autor de corespondență:
Șef lucrări dr.
Costin Berceanu
e-mail: dr_berceanu@yahoo.com

Abstract

Intrauterine growth restriction is defined as the fetal failure of achieving the endorsed growth potential and the diagnosis is made on the basis of ultrasound estimated fetal weight below the 10th centile in the absence of a gold standard for defining this condition. Fetuses with growth restriction are at risk for perinatal morbidity and mortality and for poor long-term health outcomes. In the last 10 years many algorithms have been developed aiming to prevent these consequences. This year new consensus-based definitions for early and late fetal growth restriction, including cut-off values for parameters, have been agreed. An update in diagnosis and management of intrauterine growth restriction, through a review of the latest publications in the field, presents the arguments for decisions necessary to produce national guidelines and recommendations of clinical practice in order to reduce the perinatal morbidity and mortality due to this condition, whose prevalence is estimated at 6-7% of total births in Romania.

Keywords: intrauterine growth restriction, small for gestational age, consensus

Rezumat

Restricția de creștere intrauterină este definită de imposibilitatea fătului de a-și atinge potențialul de creștere programat; în absența unui gold standard capabil să definească această condiție, diagnosticul se pune pe baza greutății fetale estimate ultrasonografic, situate sub percentila 10. Feții cu restricție de creștere prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate perinatală, precum și un prognostic nefavorabil pe termen lung. De-a lungul ultimilor 10 ani au fost dezvoltate numeroase protocoale de monitorizare, în scopul prevenirii acestor consecințe. Anul acesta au fost elaborate prin consens definiția și valorile-prag ale parametrilor definitorii pentru restricția de creștere intrauterină cu debut precoce și tardiv. Actualizarea diagnosticului și a managementului restricției de creștere intrauterină printr-o recenzie a celor mai noi publicații în domeniu își propune argumentarea decizională necesară elaborării ghidurilor naționale și recomandărilor clinice de practică medicală, în scopul reducerii morbidității și mortalității perinatale datorate acestei patologii, a cărei prevalență este apreciată la 6-7% din numărul total de nașteri în România.

Cuvinte-cheie: restricție de creștere intrauterină, consens

Introducere

Diagnosticul și managementul cazurilor de restricție de creștere fetală rămân o provocare a obstetricii actuale. Criteriile de diagnostic variabile, metodele de monitorizare încă nestandardizate, relativitatea predictibilității, absența soluțiilor terapeutice cu eficiență dovedită și impactul diferit pe care îl au diverși factori de risc la fiecare vârstă gestațională susțin această afirmație, provocarea obstetricianului fiind reprezentată de alegerea momentului nașterii cu cel mai bun prognostic neonatal previzibil. Prematuritatea iatrogenă crește semnificativ mortalitatea și morbiditatea asociate acestor cazuri, vârsta gestațională la naștere fiind un foarte important predictor al prognosticului neonatal; jumătate dintre decesele fetale perinatale inexplicabile la termen au drept cauză restricția de creștere intrauterină nediagnosticată^(1,2). În contextul restricției de creștere, mortalitatea fetală *in utero* crește de 20 de ori. Mortalitatea perinatală a copiilor sub 1500 g este de 70 de ori mai mare. Restricția de creștere se asociază, de asemenea, cu un prognostic nefavorabil pe termen lung, din punctul de vedere al dezvoltării neurologice și

cognitive⁽³⁾, cardiovasculare și metabolice⁽⁴⁾, expunerea cronică la mediul intrauterin ostil alterând programarea dezvoltării fetale. Descrisă în 1963 de Lubchenco, restricția de creștere intrauterină a fost corelată încă de atunci cu riscul crescut de a dezvolta evenimente neprevăzute pe parcursul vieții⁽⁵⁾.

Ultrasonografia prenatală este metoda imagistică de elecție în diagnosticul, monitorizarea și managementul cazurilor cu restricție fetală de creștere. Studiile Doppler ale ultimilor 10 ani stau la baza progreselor realizate în profilaxia, clasificarea și standardizarea monitorizării expectativei și în îmbunătățirea prognosticului perinatal și pe termen lung.

În mod clasic, restricția de creștere intrauterină este definită de diferența semnificativă între unii sau între toți parametrii biometrici fetalii și valorile lor corespunzătoare vârstei gestaționale. Aprecierea corectă a vârstei gestaționale grevează major diagnosticul și poate fi element de confuzie în cazul pacientelor cu sângerare uterină anormală sau al sarcinilor nedispensarizate; variabilitatea aprecierii predictive a vârstei gestaționale pe baza măsurătorilor ultrasonografice este de 20%,

Primit: 01.12.2016
Acceptat: 15.01.2017

iar curbele de creștere diferă substanțial în funcție de populația studiată. Având în vedere toate aceste aspecte, definirea și managementul acestei patologii trebuie să fie ghidate de o evaluare ultrasonografică seriată, în cadrul căreia să fie analizată dinamica coroborată a numeroși parametri: studii Doppler în teritoriul matern (artere uterine) și fetal (arteră ombilicală, arteră cerebrală medie, duct venos, istm aortic, venă ombilicală), biometrie și scor biofizic fetal.

Definiție și clasificări

Fără a exista până în prezent un diagnostic gold standard, restricția de creștere intrauterină (IUGR) este clasic definită de greutatea estimativă la naștere sub percentila 10 a curbei de creștere specifică populației, corespunzătoare vârstei gestaționale date; utilizând acest cutoff, aproximativ 10% din populația obstetrică ar trebui încadrată în această patologie. Severitatea restricției este cuantificată prin utilizarea ca repere comparative a centilelor 5 și 3 ale valorilor de referință specifice populației și vârstei de gestație.

De asemenea, definitorie pentru această condiție este imposibilitatea fătului de a-și atinge potențialul de creștere corespunzător vârstei gestaționale, din cauza unuia sau mai multor factori determinanți ai disfuncției placentare⁽⁶⁻⁸⁾.

Europa folosește drept criteriu de definire a IUGR scăderea cu peste două deviații standard a greutății estimate la naștere, ceea ce reprezintă 5% din numărul total de nou-născuți. În realitate, doar a treia parte dintre copiii cu greutate sub 2500 g la naștere constituie reale restricții de creștere, cu variații largi între țările dezvoltate (cu prevalență de 4-7%) și cele în curs de dezvoltare, în care IUGR poate atinge până la 30%⁽⁹⁾.

Termenul „small for gestational age” descrie populația fetală a cărei greutate se află sub percentila 10, fără referire la cauză; astfel, această categorie cuprinde două entități dificil de diferențiat: restricția de creștere și greutatea mică constituțională, care reprezintă aproximativ 70% dintre copiii cu greutate mică, ce reflectă particularitățile materne ale etnicității, parității și indicelui de masă corporală⁽¹⁰⁾. Printre caracteristicile care susțin o creștere necorespunzătoare de cauză constituțională se numără greutatea aflată între centilele 5 și 10, valori normale ale velocitometriei Doppler pe parcursul sarcinii, dezvoltare normală cu creștere proporțională pe tot parcursul sarcinii, valoarea circumferinței abdominale aflată constant peste valoarea celei mai mici centile și dimensiunile fătului concordante cu caracteristicile materne⁽¹¹⁾.

Utilizând cutoff-ul centilei 10, studiile au arătat că, alături de includerea excesivă fals-positivă în grupul restricției de creștere a unui număr mare de feți mici constituționali, are loc o subdiagnosticare a restricțiilor reale situate peste percentila 10, a căror creștere în dinamică este restricționată față de potențialul adecvat, dar care nu au atins încă pragul diagnostic, însă care au un risc crescut din punctul de vedere al prognosticului perinatal⁽¹²⁾.

Utilizând criteriile diferite, restricția de creștere intrauterină cunoaște o serie de clasificări:

■ O clasificare a restricției de creștere intrauterină are la bază creșterea simetrică sau asimetrică. Astfel, feții cu IUGR simetrică au dimensiuni proporționale mici ale capului și abdomenului, cauza acestei forme de restricție fiind frecvent reprezentată de factorii intrinseci (infecții congenitale sau anomalii cromozomiale) și având de obicei debut în sarcina incipientă⁽¹³⁾. IUGR asimetrică reprezintă aproximativ 70-80% dintre cazuri și se caracterizează prin scăderea disproporționată a circumferinței abdominale, această formă având frecvent debutul la sfârșitul trimestrului al doilea sau în trimestrul al treilea, iar cauza dominantă fiind insuficiența placentară⁽¹³⁾. Dat fiind faptul că disfuncția placentară survenită precoce în sarcină conduce în final la un pattern simetric al deficitului de creștere fetală, această clasificare și-a pierdut în ultima vreme utilitatea clinică.

■ Tot mai acut este discutat, astăzi, conceptul etiopatogenic diferit al restricțiilor de creștere precoce și tardivă, care au drept cutoff vârsta de 32-34 de săptămâni, caracteristici fenotipice distincte clare din punctul de vedere al severității, asocierii cu preeclampsia și istoriei naturale a deteriorării fetale. IUGR precoce reprezintă 20-30% din numărul total de cazuri⁽¹⁴⁾, are o prevalență de 1-2% și asociază preeclampsie la peste 50% dintre paciente⁽¹⁴⁾, insuficiența placentară severă și hipoxie fetală cronică cu fenomene de adaptare cardiovasculară sistemică evidente, a cărei deteriorare survine rapid, în câteva săptămâni. Caracteristice sunt anomaliile de flux pe arterele uterine⁽¹⁵⁾, hipoxia și acidoza fetală fiind relevate prin creșterea indicelui de pulsilitate pe artera ombilicală și prezența anomaliilor de flux pe ductul venos, pe baza căruia decompensarea este optim monitorizată. Rezultatul final este frecvent reprezentat de moartea fetală intrauterină, managementul acestor cazuri fiind deosebit de complex în alegerea momentului optim de extragere a fătului, evaluând riscurile continuării sarcinii în raport cu riscurile complicațiilor prematurității⁽¹⁶⁾. IUGR cu debut tardiv reprezintă 70-80% dintre cazuri⁽¹⁴⁾, afectarea placentară este ușoară, asocierea cu preeclampsia este rară, motiv pentru care Dopplerul pe arterele uterine este normal aproape întotdeauna, dar există o înaltă asociere cu alterarea raportului cerebro-placentar⁽¹⁷⁾. Modificarea fluxului ductului venos nu apare aproape niciodată. Chiar dacă, în comparație cu restricția de creștere intrauterină cu debut precoce, cea cu debut tardiv este considerată a fi benignă, anterior travaliului se poate produce o deteriorare acută, rapidă, care contribuie major la prevalența mortalității fetale prenatale⁽¹⁸⁾.

■ Din punct de vedere neonatologic, clasificarea nou-născuților în normoponderali, cu greutate mică/foarte mică/extrem de mică la naștere, având drept cutoff-uri definitorii 2500 g/1500 g/1000 g, rămâne în actualitate. Tendința de renunțare la termenul de „dismaturitate” devine tot mai evidentă, restricția de creștere neonatală diagnosticată la naștere necesitând a

fi corelată cu cea intrauterină și cu un pattern evolutiv specific ulterior.

În septembrie 2016, Gordjin și colaboratorii au publicat în *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* consensul experților de definire a restricției de creștere intrauterină pe baza procedurii Delphi⁽¹⁹⁾. Conform opiniei majoritare, restricția precoce de creștere intrauterină este cea instalată sub 32 de săptămâni vârstă gestațională (VG) și are trei parametri definitorii: măsurarea circumferinței abdominale (AC), estimarea greutateii fetale (EFW) și indicele de pulsilitate (PI) al arterei ombilicale (UA). Pentru definirea restricției tardive de creștere, doi parametri sunt foarte importanți: estimarea AC și EFW. Criteriile diagnostice se aplică exclusiv în absența malformațiilor congenitale. Cutoff-ul măsurătorilor biometrice este percentila 3. În plus, au fost introduși parametri funcționali cu status unic definitor (flux end-diastolic absent pe artera ombilicală UA-AEDF) sau complementar (indicele de pulsilitate pe artera ombilicală UA-PI >percentila 95, indicele de pulsilitate pe artera uterină UtA-PI >percentila 95 sau raport cerebro-placentar CPR <percentila 5). Definițiile consensuale ale restricțiilor de creștere precoce și tardive sunt sistematizate în tabelul 1.

Etiopatogenie

Creșterea intrauterină este dirijată de factori materni, placentari, fetal și externi, combinați cu potențialul de creștere determinat genetic⁽²⁰⁾. Implantarea cu succes a unui embrion normal din punct de vedere genetic cu o placentă normală într-un organism matern sănătos va avea ca rezultat cel mai probabil nașterea unui făt sănătos; afectarea oricărui dintre acești factori influențează în mod negativ prognosticul unei sarcini. Astfel, patogeneza restricției de creștere intrauterină se

dovedește a fi multifactorială, iar calificarea factorului etiologic și identificarea unei patologii de substrat reprezintă pași esențiali în managementul cazurilor grevate de această condiție. Principalii factori fetal sunt reprezentați de anomalii cromozomiale sau structurale, de sarcina multiplă și de infecții, inclusiv cea cu virusul varicelo-zosterian și, mai nou, cu virusul ZIKA. Afecțiunile materne frecvente care determină restricție de creștere intrauterină sunt boala cronică renală, hipertensiunea, bolile vasculare de colagen, trombofilia și condițiile de mediu cu efect negativ asupra sarcinii, cum ar fi fumatul, malnutriția sau consumul de droguri. Multe dintre cauzele fetale sunt decelabile ecografic, totuși insuficiența utero-placentară reprezintă factorul etiopatogenic dominant care afectează semnificativ morbiditatea și mortalitatea feților cu restricție de creștere intrauterină⁽²¹⁾.

Creșterea fetală intrauterină este dependentă de pasajul placentar al nutrienților din circulația maternă, ceea ce necesită un transport transplacentar bidirecțional normal și o perfuzie ombilicală normală. Furnizarea de nutrienți și oxigen către făt este dependentă de perfuzia uterină, zona de schimb fetoplacentară și de afinitatea crescută a hemoglobinei pentru oxigen⁽²²⁾. Orice schimbare a acestor componente se reflectă în rata de creștere intrauterină; schimbări importante ale morfologiei placentei, cum ar fi greutatea placentară, raportul fetoplacentar, tipul de inserție placentară a cordonului ombilical, particularitățile și anomalii de cordon, anomalii structurale și de origine inflamatoare ale placentei sau dezlipirea acesteia, constituie factori care au fost asociați cu restricția de creștere intrauterină^(23,24). Totuși, evenimentele enumerate au o frecvență de apariție mică, ceea ce face insuficientă explicarea majorității cazurilor de restricție de creștere intrauterină.

Tabelul 1

Definiția restricției de creștere intrauterină precoce și tardivă. Adaptare după Gordjin et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016

FGR precoce: VG <32 săptămâni, în absența anomaliilor congenitale	FGR tardivă: VG ≥32 săptămâni, în absența anomaliilor congenitale
AC/EFW <percentila 3 sau UA-AEDF	AC/EFW <percentila 3
<i>sau</i>	<i>sau minimum 2 din următoarele 3</i>
1. AC/EFW <percentila 10 combinat cu	1. AC/EFW <percentila 10
2. UtA-PI >percentila 95 și/sau	2. AC/EFW intersectează percentila >2 cvartile
3. UA-PI >percentila 95	3. CPR <percentila 5 sau UA-PI >percentila 95

Reflectarea ultrasonografică a adaptării fetale la hipoxie continuă să rămână în actualitate din 2003, când a fost descrisă de Baschat. Disfuncția placentară este obiectivată ecografic prin velocimetrie Doppler anormală a arterelor uterine sau prin persistența notch-ului după 24 de săptămâni, ceea ce indică un flux cu rezistență crescută în compartimentul matern al placentei. Disfuncția compartimentului fetal este reflectată prin creșterea rezistenței la flux ombilical⁽²⁵⁾. Fluxul ombilical diastolic absent sau fluxul end-diastolic inversat apare atunci când 60-70% din patul vascular vilos este afectat⁽²⁶⁾. Rezistența crescută în patul placentar se reflectă în creșterea impedanței la nivelul aortei descendente toracice; particularitățile circulației fetale „în paralel” stau la baza redistribuției debitului cardiac către teritoriul cardiac și cerebral (brain sparing effect), obiectivată prin fluxul diastolic inversat în istmul aortic și prin scăderea impedanței la flux pe artera cerebrală medie. Scăderea raportului cerebroplacentar stabilit între circulația cerebrală și aorta descendentă toracică sau artera ombilicală reliefează centralizarea circulației în stadiul în care celelalte modificări Doppler sunt subtile. Perfuzia miocardică preferențială se însoțește de creșterea irigației adrenalelor, splinei și ficatului, în paralel cu scăderea fluxului către intestin, plămâni și rinichi. Afectarea perfuziei feto-placentare se reflectă și în scăderea întoarcerii venoase și a volumului venos ombilical care precedă instalarea întârzierii de creștere.

Răspunsul biofizic fetal la insuficiența placentară care determină hipoxemie cronică constă în întârzierea debutului comportamentului organizat și diminuarea răspunsului la stimuli. Scăderea variabilelor comportamentale are loc în paralel cu întârzierea maturării integrării la nivel central a controlului frecvenței cardiace, ceea ce determină o frecvență bazală crescută și o scădere a variabilității pe termen scurt și lung. Hipoxemia progresivă are ca urmare scăderea indexului lichidului amniotic, a respirației fetale, a mișcărilor groșiere, a tonusului fetal și a variabilității cordului fetal. În timp ce afectarea dezvoltării fetale poate fi obiectivată prin anomalii Doppler ale circulațiilor placentară, arterială și venoasă fetale, hipoxemia și acidemia sunt reflectate doar de declinul biofizic care progresează spre decelerații tardive și dispariția variabilității pe termen scurt.

Management

Managementul sarcinilor cu restricție de creștere intrauterină include evaluare ecografică seriată, implicit velocimetrie Doppler, monitorizarea creșterii fetale și evaluarea statusului fetal pe baza scorului biofizic. Scopul unui management corect este identificarea feților cu risc înalt de deces *in utero* și aprecierea riscului de mortalitate și morbiditate neonatală a celor cu indicație de naștere prematură.

Esențiale sunt analiza Dopplerului pe artera ombilicală, a cărei undă diastolică absentă sau inversată precede cu o săptămână deteriorarea fetală acută⁽²⁷⁾, și Dopplerul pe ductul venos care precede alterarea

variabilității pe termen scurt și a profilului biofizic cu 48-72 de ore, la care se pot adăuga Dopplerul pe istmul aortic, artera cerebrală medie, oligoamniosul și, în final, alterarea scorului biofizic fetal⁽²⁸⁾. Dopplerul pe artera ombilicală este unicul element de diagnostic și prognostic în managementul restricției de creștere intrauterină. Monitorizarea pe baza lui a sarcinilor cu risc înalt s-a dovedit a îmbunătăți prognosticul perinatal și a reduce cu 29% mortalitatea perinatală în cazul sarcinilor evaluate sistematic⁽²⁹⁾.

Studiul prospectiv PORTO⁽³⁰⁾ confirmă cele menționate mai sus. Primele semne de insuficiență placentară sunt observate ecografic când 30% din vascularizația vilosă este funcțional alterată; fluxul end-diastolic al arterei ombilicale absent sau inversat este asociat prognosticului nefavorabil prin compromiterea a peste 2/3 din circulația placentară, cu sensibilitate și specificitate de 60%, ceea ce justifică extragerea unui făt cu vârsta gestațională peste 30 de săptămâni al cărui risc de moarte intrauterină depășește riscurile consecutive prematurității⁽³¹⁾. Măsurarea velocimetriei Doppler se recomandă a se face la un interval de două săptămâni dacă greutatea fătului este peste percentila 5, fără alți factori de risc, alterarea indexului de pulsilitate impunând monitorizare săptămânală.

Prin redistribuție către organele vitale, indexul de pulsilitate al arterei cerebrale medii crește. Dopplerul la acest nivel este considerat o manifestare tardivă cu specificitate acceptabilă, dar sensibilitate redusă, îmbunătățită de utilizarea sa în cadrul raportului cerebro-placentar, care reflectă concomitența creșterii impedanței placentare cu scăderea rezistenței cerebrale. Valoarea lui rezidă din identificarea și predicția prognosticului nefavorabil în cazurile de restricție de creștere cu debut tardiv, în care Dopplerul pe artera ombilicală este cel mai adesea normal; modificarea acestui parametru crește de șase ori riscul cezarienei de urgență pentru suferință fetală acută⁽³²⁾, iar dezvoltarea neurocomportamentală a acestor copii la vârsta de 2 ani este afectată⁽³³⁾. În continuarea degradării fetale, indexul arterei cerebrale medii se normalizează sau crește anormal, acesta fiind rezultatul pierderii redistribuției adaptative către organele vitale. Este interesant faptul că alterarea raportului este predictivă pentru subdezvoltarea neurocomportamentală la 18 luni postnatal, inclusiv în populația generală⁽³⁴⁾.

Dopplerul ductului venos este cel mai important element de predicție a riscului iminent de deces fetal în restricția de creștere cu debut precoce. Absența sau inversarea fluxului pe parcursul contracției atriale are semnificația unui risc de 40-100% de mortalitate perinatală, fapt ce justifică extragerea urgentă a fătului după efectuarea curei corticoide, indiferent de vârsta gestațională, supraviețuirea la o săptămână fiind puțin probabilă⁽³⁵⁾. Trialul european TRUFFLE a demonstrat lipsa beneficiului neonatal imediat în caz de amânare a nașterii până la valori anormale ale ductului venos, singurul beneficiu constând în dezvoltarea neuropsihică superioară la vârsta de 2 ani⁽³⁶⁾.

Anomaliile Dopplerului pe istmul aortei sunt asociate cu creșterea mortalității fetale și a morbidității neurologice a cazurilor de restricție de creștere precoce și a unora dintre cele cu instalare tardivă; inversarea fluxului are semnificația deteriorării avansate, precedând cu o săptămână modificarea velocitometriei ductului venos. Includerea acestui parametru de insuficiență placentară severă în protocoalele clinice ar putea justifica nașterea electivă după 34 de săptămâni de gestație.

Testul de non-stres are o rată de fals-positiv de 50%, nu și-a demonstrat eficacitatea în reducerea mortalității perinatale⁽³⁷⁾ și semnalizează prin decelerații un stadiu mult prea tardiv al suferinței fetale.

Pierderea variabilității pe termen scurt se corelează cu acidoza și hipoxia severă, poate avea semnificația unui marker acut, dar în 50% dintre cazuri este precedată de modificarea ductului venos. Alterarea profilului biofizic se corelează cu acidoza, cu mortalitatea perinatală și cu riscul paraliziei cerebrale⁽³⁸⁾, la o rată de fals-positiv similară cardiocografiei. Totuși, studiile observaționale au raportat o scădere a ratei mortalității fetale în sarcinile urmărite prin test de non-stres și profil biofizic față de cele fără monitorizare fetală sau total neinvestigate.

Pe baza acestor markeri, Gratacos și colab.⁽³⁹⁾ au elaborat în 2014 managementul celor patru stadii ale IUGR, în care deteriorarea statusului fetal, care începe din stadiul II, poate impune nașterea înainte de 37 de săptămâni (tabelul 2).

Fluxul diastolic absent pe artera ombilicală (UA AEDV) sau inversat pe istm necesită monitorizare la 2-3 zile, poate dura 2-4 săptămâni și impune nașterea nu mai târziu de săptămâna a 34-a. Inversarea fluxului

diastolic pe artera ombilicală (UA REDV) și creșterea indexului de pulsilitate pe duct peste percentila 95 descrie o condiție severă care caracterizează stadiul III, impune monitorizarea zilnică a celor 10 zile până la deteriorare și extragere electivă între 28-32 de săptămâni, în medie în jurul săptămânii a 30-a. Dacă nașterea nu survine și are loc intrarea în stadiul terminal, moartea intrauterină va surveni în 4-7 zile de la inversarea fazei atriale a ductului venos care apare aproape simultan cu dispariția variabilității pe cardiocografie. Apoi scorul biofizic va scădea sub 6, pentru ca, după 1-2 zile, în decurs de ore, să apară decelerațiile. O teorie integrativă similară a fost publicată în februarie 2004 de Baaschat A. și colaboratorii⁽⁴⁰⁾.

Este ideal ca modificările Doppler definitorii stadiului să fie reconfirmate la interval de 12 ore. Intervalele recomandate de monitorizare sunt valabile în absența preeclampsiei severe, care impune monitorizare fetală permanentă, indiferent de stadiu. Pragul de 26 de săptămâni a fost ales în raport cu datele din literatură care raportează, pentru această vârstă gestațională, 50% supraviețuire neafectată; decizia trebuie să fie în acord cu dorința informată a părinților și cu performanțele terapiei intensive neonatale locale.

În contextul restricției diagnosticate de creștere intrauterină se recomandă profilaxia maturării pulmonare cu corticosteroizi între 24 și 34 de săptămâni de gestație, dovedită a fi eficientă. Decizia nașterii va fi luată având în vedere severitatea restricției de creștere intrauterină, valorile Doppler, patologii asociate, statusul fetal și evoluția nefavorabilă a acestuia. Chiar dacă, pe parcursul timpului, multiple studii au vizat prevenția restricției de creștere intrauterină prin acțiuni

Tabelul 2

Managementul restricției de creștere pe baza clasificării stadiale. Adaptare după Figuera F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a staged-based management protocol. Fetal Diagn Ther, 2014

Stadiu	Fiziopatologic	Criteriu (oricare dintre următoarele)	Monitorizare	VG/modalitate naștere
I	Greutate fetală foarte mică sau insuficiență placentară ușoară	EFW <p3 CRP <p5 UA PI >p95 MCA PI <p5 UtA PI >p95	Săptămânală	37 săptămâni Inducție travaliu
I	Insuficiență placentară severă	UA AEDV Aol flux inversat	Bisăptămânală	34 săptămâni Cezariană
III	Risc scăzut de acidoză fetală	UA REDV DV-PI >p95	1-2 zile	30 săptămâni Cezariană
IV	Risc înalt de acidoză fetală	DV flux inversat cCTG <3 ms BCF decelerații	12 ore	26 săptămâni Cezariană

asupra mamei, nu a fost demonstrată până în prezent eficiența niciunui tratament.

Studiile efectuate asupra restricției de creștere intrauterină nu indică monitorizarea obligatorie în spital a acestor sarcini, totuși Lausman și colaboratorii⁽⁴¹⁾ consideră spitalizarea a fi necesară pentru cazurile selectate care impun evaluare zilnică maternă și fetală, în absența datelor care să certifice un prognostic mai bun al cazurilor spitalizate. În aceste condiții, alături de studiul Doppler și biometrie, este recomandată

măsurarea săptămânală a indexului lichidului amniotic care precede deteriorarea acută fetală cu o săptămână în 20-30% dintre cazuri.

Prognosticul perinatal include decesul intrauterin sau neonatal, morbiditate neonatală și dezvoltare neuropsihică alterată. Prognosticul matern include un posibil risc pe termen lung de dezvoltare a bolii cardiace ischemice. Conform unui studiu prospectiv național efectuat în Norvegia, rata de recurență a restricției de creștere intrauterină la o sarcină următoare este de 23%⁽⁴²⁾. ■

Bibliografie

- Clausson B, Cnattignius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births; the role of fetal growth restriction and malformations, *Obstet Gynecol*, 1999;94:758-62.
- M. Ross, Beall M., Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*, 2009;32 (3):213-8.
- Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:398-404.
- Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EA, Gaillard R. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ*, 2014; 348:g14.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1963;32:793.
- Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:117-28.
- Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:35-43.
- Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placental and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:236-56.
- Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD. Intrauterine Growth Restriction. In: *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient*, Sec ed, McGraw-Hill Professional, NY, 2010:857-65.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction. Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*, 1998;92:1044-55.
- Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:449.e1.
- Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 162-7.
- Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed, Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:411.
- Crovetto F, et al. Performance of first-trimester integrated screening for early and late small for gestational age newborns. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 (E-pub ahead of print).
- Turan OM, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;32:160-7.
- Baschat AA, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2007;109:253-61.
- Oros D, et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191-5.
- Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004;18:397-410.
- Gordjin SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;48(3):333-9.
- Gardosi J., Chang A., Kalyan B., et al. Customised antenatal growth charts. *Lancet*, 1992;339: 283-7.
- Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182(1):198-206.
- Meschia G. Placenta respiratory gas exchange and fetal oxygenation. In: R.K. Creasy, R. Resnik (Eds.), *Maternal Fetal medicine: Principles and Practice*, 1987, ed 1:274-85.
- Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses. A review. *Placenta*, 2002;23(Suppl A):136-41.
- Salafia CM., Vintzileos A. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol*, 1992;9(3):179-84.
- Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E. et al. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 2001(185):834-8.
- Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, et al. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1989(161):1055-60.
- Ferrazzi E, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:140-6..
- Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;32:160.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007529.
- O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J, et al. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *Am J Obstet Gynecol*, 2014;211:420.e1.
- Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH, et al. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther*, 2010;28:160.
- Cruz-Martinez R, et al. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for non-reassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*, 2011;117:618-26.
- Oros D, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010;35:456-61.
- Roza SJ, et al: What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*, 2008;168:1145-52.
- Turan OM, Turan S, Berg C, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011;38:295.
- Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;180:750.
- Pattison N, McCowan L: Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000:CD001068.
- Manning FA, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinatals. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;178: 696-706.
- Figuera F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a staged-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 2014;36:86-98.
- Baschat A. Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease, *Seminars in Perinatology*. 2004;28(1):67-80.
- Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012;34:17.
- Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, et al. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208:374.e1.