



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA MATA LEAL MARTINS

***Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

DRA. IOLANDA JOÃO MORA CRUZ FREITAS FERREIRA

JANEIRO/2023



## **PREVENÇÃO DA RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL**

Ana Margarida Mata Leal Martins<sup>1</sup>

Iolanda João Mora Cruz Freitas Ferreira<sup>1,2</sup>, MD

Ana Luísa Fialho Amaral de Areia<sup>1,2</sup>, MD, PhD

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2. Serviço de Obstetrícia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Universidade de Coimbra, Pólo III (Pólo das Ciências da Saúde) – Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: [ammlmartins@gmail.com](mailto:ammlmartins@gmail.com)

## Índice

Resumo

Abstract

Lista de Siglas e Acrónimos

1. Introdução.....	1
2. Metodologia .....	2
3. Restrição do Crescimento Fetal.....	3
3.1. Definições.....	3
3.2. Complicações .....	5
3.3. Prevenção.....	6
3.3.1. Fatores de Risco Não Modificáveis .....	6
3.3.2. Fatores de Risco Modificáveis .....	7
4. Ácido Acetilsalicílico .....	9
4.1. Mecanismo de Ação.....	9
4.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal.....	9
5. Heparina de Baixo Peso Molecular.....	13
5.1. Mecanismo de Ação.....	13
5.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal.....	13
6. Pravastatina.....	18
6.1. Mecanismo de Ação.....	18
6.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal.....	18
7. Sildenafil.....	21
7.1. Mecanismo de Ação.....	21
7.2. Utilização no Tratamento da Restrição do Crescimento Fetal.....	21
8. Conclusão.....	26
9. Agradecimentos .....	28
10. Referências Bibliográficas .....	29

## Resumo

**Introdução:** A restrição do crescimento fetal é uma complicação da gravidez responsável por desfechos obstétricos adversos, como morte fetal *in útero*, morte neonatal e outras comorbidades pré e pós-natais. A prevenção farmacológica da restrição do crescimento fetal constitui, atualmente, um desafio, uma vez que nenhum fármaco se encontra aprovado para esse efeito.

**Materiais e métodos:** Realizou-se uma pesquisa da literatura publicada nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, através da aplicação das palavras-chave. Foram selecionados artigos publicados entre 2016 e 2022, que relacionassem a utilização de terapêutica farmacológica com a diminuição da incidência da restrição do crescimento fetal ou de eventos adversos associados a esta patologia.

**Resultados:** Vários estudos demonstraram que a administração de 100 a 150 mg de ácido acetilsalicílico antes das 16 semanas de idade gestacional diminui significativamente a restrição do crescimento fetal. A administração de heparina de baixo peso molecular antes das 16 semanas de idade gestacional tem mostrado resultados bastante díspares na prevenção da restrição do crescimento fetal, mas uma ação promissora na melhoria da circulação materno-fetal. Os estudos com pravastatina têm demonstrado uma ação benéfica deste fármaco ao nível dos biomarcadores pró-angiogénicos e de outros *outcomes* secundários, como a idade gestacional e o peso fetal ao nascimento. A utilização do sildenafil apresenta alguma controvérsia pelo facto de, em ensaios clínicos realizados, ter ocorrido aumento dos casos de hipertensão pulmonar neonatal associada a este fármaco. Alguns estudos demonstram melhoria na circulação materno-placentária e em *outcomes* obstétricos, como a idade gestacional e peso fetal ao nascimento, com a administração de sildenafil após o diagnóstico de restrição do crescimento fetal.

**Conclusão:** A restrição do crescimento fetal é uma complicação obstétrica que apresenta uma prevalência entre 3 a 7% e uma recorrência de cerca de 25% e, por isso, é fundamental fazer uma abordagem individual do seu risco. O ácido acetilsalicílico e a heparina de baixo peso molecular são fármacos já utilizados de forma segura na prática clínica em algumas patologias obstétricas. A sua ação promissora na prevenção da restrição do crescimento fetal e na melhoria da fluxometria *doppler* da circulação materno-fetal evidencia que, poderão vir a ser fármacos eficazes na profilaxia da restrição do crescimento fetal. A pravastatina e o sildenafil, apesar de usados apenas em estudos, têm demonstrado resultados benéficos em *outcomes* obstétricos para gravidezes de alto risco.

**Palavras-chave:** Restrição do Crescimento Fetal; Aspirina; Heparina de Baixo Peso Molecular; Pravastatina; Sildenafil

## **Abstract**

**Introduction:** Fetal growth restriction is a pregnancy complication responsible for adverse obstetric outcomes, such as in utero fetal death, neonatal death and other prenatal and neonatal comorbidities. Nowadays, the pharmacological prevention of this disease is a challenge since no medication is approved for this purpose.

**Methods:** A literature review of Pubmed and ScienceDirect databases was performed by applying the abstract's keywords. Articles published from 2016 to 2022 and evaluating the association between pharmacological treatment and its effect on fetal growth restriction or adverse effects were selected.

**Results:** Several studies demonstrated a significant decrease in fetal growth restriction with the administration of 100 to 150 mg of acetylsalicylic acid before 16 weeks of gestational age. Low-molecular-weight heparin before 16 weeks showed debatable results on fetal growth restriction prevention, but a promising action on maternal-fetal circulation. Pravastatin appeared to have a beneficial action on pro-angiogenic biomarkers and other secondary outcomes, such as gestational age and fetal weight at birth. The use of sildenafil is controversial as some clinical trials have shown an increase of neonatal pulmonary hypertension associated with this drug. However, it was also associated with an improvement in maternal-placental circulation and obstetric outcomes, like gestational age and fetal weight at birth, when sildenafil was administered after the diagnosis of fetal growth restriction.

**Conclusion:** Fetal growth restriction is an obstetric complication with a prevalence of 3 to 7% and a recurrence of 25%. Evaluating the individual risk of fetal growth restriction in an early stage of pregnancy is essential. Aspirin and low-molecular-weight heparin are used safely in some obstetric pathologies. Because of their promising effects in the prevention of fetal growth restriction and in the improvement of maternal-fetal circulation doppler, these drugs can be a potential prophylactic therapy for fetal growth restriction. Although the use of pravastatin and sildenafil is limited to clinical trials, they have shown good results in obstetric outcomes for high-risk pregnancies.

**Keywords:** Fetal Growth Restriction; Aspirin; Low-Molecular-Weight Heparin; Pravastatin; Sildenafil

## Lista de Siglas e Acrónimos

**AAS:** Ácido Acetilsalicílico

**ACM:** Artéria Cerebral Média

**ATIII:** Antitrombina III

**AU:** Artéria Umbilical

**AUt:** Artéria Uterina

**COX1:** Ciclo-oxigenase 1

**COX2:** Ciclo-oxigenase 2

**EPF:** Estimativa de Peso Fetal

**FDE-5:** Fosfodiesterase tipo 5

**FIGO:** Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

**HBPM:** Heparina de Baixo Peso Molecular

**HTP:** Hipertensão Pulmonar

**iFDE-5:** Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5

**IG:** Idade Gestacional

**IMA:** Idade Materna Avançada

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**IP:** Índice de Pulsatilidade

**IR:** Índice de Resistência

**LIG:** Leve para a Idade Gestacional

**MeSH:** *Medical Subjects Heading Terms*

**ON:** Óxido Nítrico

**OR:** *Odds Ratio*

**PAB:** Perímetro Abdominal

**PE:** Pré-eclâmpsia

**PIGF:** *Placental Growth Factor*

**PPT:** Parto Pré-termo

**P3:** Percentil 3

**P5:** Percentil 5

**P10:** Percentil 10

**RAM:** Reação Adversa Medicamentosa

**RCF:** Restrição do Crescimento Fetal

**RN:** Recém-nascido

**RR:** Risco Relativo

**rS/D:** *Ratio* Sistólico/Diastólico

**SAF:** Síndrome Antifosfolípídica

**sFlt-1:** *Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1*

**STRIDER:** *Sildenafil Therapy in Dismal Prognosis Early-Onset Intrauterine Growth Restriction*

**VEGF:** *Vascular Endothelial Growth Factor*

## 1. Introdução

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma complicação da gravidez na qual o feto não atinge o seu potencial genético de crescimento. [1,2] Na RCF existe um mecanismo patológico que é responsável pelo crescimento deficitário do feto e que se traduz clinicamente por uma estimativa de peso fetal (EPF) ou perímetro abdominal (PAB) inferior ao percentil 3 (P3), ou ao percentil 10 (P10) para a idade gestacional (IG), associado a alterações fluxométricas. [2-4] Por sua vez, o termo leve para a idade gestacional (LIG) refere-se a todos os recém-nascidos (RN) com peso ao nascimento inferior ao P10 para a IG e a todos os fetos com uma EPF ou PAB inferior ao P10 para a IG, mas sem alterações no *doppler* fetal. [3-5] Estima-se que cerca de 10% dos RN sejam LIG, contudo a maioria diz respeito a RN saudáveis e apenas fisiologicamente mais pequenos, enquanto uma percentagem menor apresenta uma verdadeira RCF. [1,3,6]

A procura de uma terapêutica eficaz na profilaxia da RCF assume-se como um tema de extrema importância, uma vez que a RCF se tem afirmado como uma importante causa de complicações pré-natais e neonatais, estando relacionada com desfechos adversos como pré-eclâmpsia (PE), parto pré-termo (PPT), na sua maioria iatrogénico, morte neonatal e morbidade neonatal a curto e longo prazo. [1-3] Diversos fármacos têm sido estudados com esse intuito, contudo os resultados obtidos revelam-se controversos. [7] Ensaio clínicos randomizados e meta-análises demonstram uma ação favorável do ácido acetilsalicílico (AAS) relativamente à prevenção da RCF, estando este efeito dependente da dose de AAS e da IG em que a terapêutica é iniciada. [7,8] Contudo, muitos destes estudos apresentam como principal objetivo a avaliação da ação do AAS na PE, sendo o seu papel na RCF um *outcome* secundário, conferindo uma menor significância clínica sobre estes dados. [7] A ação da heparina de baixo peso molecular (HBPM) na prevenção da RCF tem mostrado resultados contraditórios, bem como a toma de pravastatina durante a gravidez, que apesar de ter demonstrado resultados positivos no perfil angiogénico da grávida, revela resultados ambíguos sobre a RCF. [5,7,9] Ensaio clínicos randomizados demonstraram que os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iFDE-5), como o sildenafil, podem ter potencial na prevenção da RCF, por diminuírem a resistência da circulação feto-placentária. [7] Apesar dos vários estudos já desenvolvidos, não existe, ainda, nenhuma medicação com aprovação e consenso científicos para a profilaxia da RCF. [1,2]

Através desta revisão e da análise dos diferentes ensaios clínicos já realizados e publicados acerca do papel do AAS, da HBPM, da pravastatina e do sildenafil na profilaxia da RCF, o nosso principal objetivo é avaliar a eficácia, as limitações e as reações adversas dos fármacos supramencionados, de modo a aferir acerca da sua aplicabilidade clínica.

## 2. Metodologia

Na base de dados Pubmed, foi criada uma equação de pesquisa, com recurso aos *Medical Subjects Heading Terms* (MeSH): ("Fetal Growth Retardation"[Mesh]) AND ("Aspirin"[Mesh]) OR ("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR ("Pravastatin"[Mesh]) OR ("Sildenafil Citrate"[Mesh])). Num total de 122 resultados obtidos, selecionaram-se 23 artigos. Estabeleceu-se como critérios de inclusão artigos publicados entre janeiro de 2016 e dezembro de 2022, escritos em inglês, francês ou português. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos coorte, estudos caso-controlo e estudos transversais. Foram excluídos estudos com animais, protocolos de estudos, comentários e artigos sem versão completa disponível.

Foram, adicionalmente, selecionados 11 artigos das bases de dados PubMed e ScienceDirect, face à sua pertinência em relação ao tema do trabalho. As *guidelines* da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o Protocolo do Hospital Universitário *Sant Joan de Déu* da Universidade de Barcelona foram igualmente incluídos na lista de referências.

A partir da leitura do título, *abstract* e texto completo foram excluídos todos os artigos cujos objetivos eram díspares ao de esta revisão.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão supramencionados, selecionou-se um total de 36 artigos que foram o suporte literário desta revisão narrativa.

### 3. Restrição do Crescimento Fetal

#### 3.1. Definições

De acordo com as *guidelines* da FIGO, a RCF é uma patologia definida pela incapacidade de o feto atingir o seu potencial de crescimento. [1] O diagnóstico diferencial entre a RCF e LIG é feito através da determinação da EPF ou do PAB para a IG e da pesquisa de possíveis alterações fluxométricas na artéria umbilical (AU), artéria uterina (AUt) ou artéria cerebral média (ACM). [1,4,5] As definições de RCF e LIG estão apresentadas na tabela 1, de acordo com o protocolo da Medicina Fetal de Barcelona. [4]

**Tabela 1:** Definição de LIG e RCF de acordo com o Protocolo da Medicina Fetal de Barcelona. [4]

<b>LIG</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• EPF ou PAB &lt;P10 sem anomalias no doppler fetal</li></ul>
<b>RCF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• EPF ou PAB &lt;P3: <u>RCF Severa</u></li><li>• EPF ou PAB &lt;P10 com alterações fluxométricas:<ul style="list-style-type: none"><li>a) IP da AUt &gt;P95 e/ou incisura protodiastólica presente; e/ou</li><li>b) IP da AU &gt;P95 ou fluxo telediastólico ausente na AU (ou, <u>se IG &gt;32 semanas</u>: IP da ACM &lt;P5 ou ICP &lt;P5).</li></ul></li></ul>

ACM: Artéria Cerebral Média; AU: Artéria Umbilical; AUt: Artéria Uterina; EPF: Estimativa de Peso Fetal; ICP: Índice Cérebro Placentário; IG: Idade Gestacional; IP: Índice de Pulsatilidade; LIG: Leve para a Idade Gestacional; PAB: Perímetro Abdominal; P3: Percentil 3; P10: Percentil 10; P95: Percentil 95; RCF: Restrição do Crescimento Fetal.

A grande maioria destes fetos são constitucionalmente pequenos, ou seja, o desvio estatístico na EPF (inferior ao P10 para a IG), está de acordo com o seu potencial genético de crescimento, que é atingido. Por isso, designam-se como fetos LIG. [1,3,6,10] Devido ao facto de não ser um processo patológico, o risco de ocorrência de eventos adversos durante ou após a gravidez é inferior, quando comparado com o dos fetos com RCF. Contudo, uma mulher que tenha antecedentes de gravidez com feto LIG, apresenta 20% a 30% de probabilidade de recorrência numa futura gravidez. [3]

A etiologia da RCF pode ser dividida em 3 grandes grupos: etiologia materna, fetal e placentária. [1] A RCF de **causa materna** pode ocorrer perante a presença de fatores que

vão comprometer a nutrição e oxigenação do feto, como idade materna avançada (IMA), anemia materna, tabagismo, baixo peso materno no período pré-concepcional e durante a gravidez, hipóxia materna provocada, por exemplo, por doença pulmonar crônica, exposição a toxinas, como metais pesados, hipertensão crônica, diabetes gestacional, diabetes mellitus e o consumo abusivo de substâncias, como álcool e drogas ilícitas. [1,2,6] A RCF de **etiologia fetal** engloba anomalias genéticas, cromossomopatias, malformações fetais congênitas, infecções com afeção fetal, como a infecção pelo citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, vírus zika e malária. [1,2,6,7] Por sua vez, a **disfunção placentária** é a causa mais frequente de RCF e pode ocorrer, por exemplo, por mosaïcismo placentário, alterações inflamatórias da placenta e anomalias da placentação. [1,6] Durante a gravidez, ocorre um conjunto de alterações na circulação uterina e na angiogénese que permite uma correta placentação. [5] A invasão das artérias espiraladas do útero materno pelo trofoblasto causa a disrupção do seu músculo liso. [5,7] A produção placentária de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e de fator de crescimento placentário (PIGF) promove a angiogénese e, ainda, a produção de óxido nítrico (ON), que é um agente vasodilatador. A simbiose entre a invasão das artérias espiraladas e a estimulação da angiogénese e vasodilatação facilita a criação de uma circulação uterina de baixa resistência e alto fluxo, com um aporte otimizado de oxigénio e nutrientes ao feto. [5] Por oposição, a incorreta placentação é devida a uma invasão anormal por parte do trofoblasto, que resulta num *remodeling* deficitário das artérias espiraladas do miométrio, na redução do VEGF, do PIGF e no aumento da forma solúvel da tirosina quinase-1 do tipo fms (sFlt-1) e, por consequência, a circulação uterina torna-se de alta resistência e de baixo fluxo. [5,7] Face à diminuição do fluxo da circulação uterina e ao aumento da sua resistência, verifica-se uma anormal perfusão placentária e, consequentemente, isquémia placentária e *stress* oxidativo, que comprometem o normal crescimento do feto. Clinicamente, esta disfunção placentária é a base fisiopatológica de diferentes eventos adversos da gravidez, como a RCF e a PE. [7,11] Por outro lado, como consequência da alta resistência da circulação uterina, aumenta a propensão para um estado de hipercoagulabilidade da circulação materna, com maior risco de fenómenos de coagulação focal no espaço interviloso, deposição placentária de fibrina, trombose e enfarte placentários. As lesões placentárias de trombose e enfarte são as mais frequentemente encontradas nas gravidezes com RCF. [11]

A RCF pode ser classificada em **precoce** e **tardia**, de acordo com a IG aquando do diagnóstico. Quando a RCF é diagnosticada antes das 32 semanas é definida como RCF precoce, sendo tardia quando é detetada a partir das 32 semanas, inclusive. [12] A RCF precoce apresenta uma prevalência de 0,5 a 1% e associa-se mais frequentemente a alterações na circulação da AU, uma vez que se relaciona intimamente com a insuficiente perfusão da circulação materno-placentária. Por conseguinte, é mais fácil de diagnosticar,

mas, por oposição, mais difícil de abordar, uma vez que é preciso balancear os prós e os contras entre o PPT e o sofrimento fetal. Por cada dia a mais no útero, há um aumento de 2% na sobrevivência global do feto, contudo a exposição ao ambiente uterino adverso típico da RCF também causa dano ao feto. [13] A RCF tardia tem uma prevalência de 5 a 10% e cursa geralmente com fluxometria doppler da AU normal, mas com alterações no fluxo e resistência da ACM. O seu diagnóstico é tipicamente mais difícil, mas a abordagem pode ser facilitada por ser diagnosticada mais próximo do termo da gestação. [1] Deste modo, a RCF tardia apresenta melhor prognóstico e menor probabilidade de complicações associadas quando comparada com a RCF precoce. [2]

A RCF pode, também, ser classificada em RCF simétrica e assimétrica. Para tal, são avaliados diferentes parâmetros biométricos: perímetro cefálico, diâmetro biparietal, PAB e comprimento do fêmur. [6] Na **RCF simétrica**, todos os parâmetros biométricos enunciados são proporcionalmente inferiores ao P10, enquanto na **RCF assimétrica**, o PAB é desproporcionalmente inferior ao P10, em comparação com os restantes parâmetros, que estão usualmente dentro de valores normais. [6,10] A RCF simétrica representa 20 a 30% dos fetos com RCF, e é devida a um evento adverso que ocorre numa fase inicial da gravidez, geralmente no primeiro trimestre, estando por isso associada à RCF precoce e a pior prognóstico. [2,6] Geralmente tem por base uma causa materna ou fetal, como o tabagismo, anemia, consumo de drogas e malnutrição presentes no início da gravidez, aneuploidias e infeções. [6] A RCF assimétrica representa 70 a 80% dos casos de RCF e ocorre, preferencialmente, no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre, o que justifica a sua associação preferencial com a RCF tardia. A principal causa de RCF assimétrica é a presença concomitante de PE, que é responsável pela alteração do *remodeling* vascular do miométrio, o que provoca isquémia placentária e défice do aporte de oxigénio e nutrientes. O oxigénio que chega ao feto é preferencialmente usado para a oxigenação dos órgãos nobres, nomeadamente o cérebro e coração, em detrimento dos restantes órgãos fetais. [6,10]

### 3.2. Complicações

A RCF é uma importante causa de complicações pré-natais e neonatais. [1] Durante a gravidez, pode causar complicações como PPT, PE e, *in extremis*, morte fetal *in útero*. As complicações neonatais podem ser complicações precoces e tardias. Como complicações neonatais precoces destacam-se a mortalidade neonatal, hipoglicemia, hipotermia, hiperbilirrubinemia, dificuldade respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante. [1,3] Um RN LIG apresenta um risco de mortalidade perinatal 5 a 10 vezes

superior. [1] Todas as morbidades referidas são importantes causas de aumento de internamentos em unidades de cuidados intensivos. [3] A longo prazo, destacam-se alterações do neurodesenvolvimento, paralisia cerebral, síndrome metabólica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença cardiovascular. [1,3] Como consequência de todas estas complicações, as crianças e RN LIG necessitam de especiais cuidados de saúde e educacionais, sendo que cerca de 10% de todos os custos de saúde com crianças estão associados a cuidados relacionados com baixo peso ao nascimento. [14]

### **3.3. Prevenção**

Vários estudos descrevem uma percentagem de recorrência de 20 a 30% de RN LIG. [3] Em relação à RCF, estima-se que o risco de recorrência desta complicação obstétrica seja de 25%, sendo que esse risco será usualmente proporcional à gravidade da RCF anterior. [1] Contudo, é importante interpretar esses dados com precaução. *Outcomes* utilizados, como por exemplo RN LIG ou complicações perinatais associadas ao baixo peso, podem sobrevalorizar a percentagem de recorrência da RCF, uma vez que muitos dos RN LIG são apenas constitucionalmente mais pequenos e muitas das complicações da RCF não são exclusivas da mesma (por exemplo, no caso de PE). [1,3]

O ponto inicial na prevenção da RCF assenta na avaliação do risco de RCF, que permite classificar a gravidez como sendo de alto ou baixo risco para RCF. Consoante a classificação do risco, são adotados diferentes planos de monitorização e acompanhamento clínico, ecográfico e farmacológico. [1]

A abordagem da prevenção da RCF pode ter como base a avaliação e otimização de vários fatores de risco para a RCF: IMA, consumo de tabaco, álcool e drogas ilícitas, anemia materna, baixo peso materno, hipertensão arterial, doença renal crónica, diabetes mellitus, obesidade, síndrome antifosfolípida (SAF), entre outros. [1,3,5]

#### **3.3.1. Fatores de Risco Não Modificáveis**

A IMA, definida como idade materna igual ou superior a 35 anos à data do parto aumenta 1,2 vezes o risco para RN LIG. Apesar desta associação, a avaliação da idade materna em subgrupos apenas mostrou uma associação significativa quando esta é igual ou superior a 40 anos (*odds ratio* (OR) de 1,20), enquanto idade materna entre os 35 e 39 anos apenas demonstrou uma tendência não significativa de maior risco de RN LIG. [3]

### 3.3.2. Fatores de Risco Modificáveis

A exposição, ativa ou passiva, ao tabaco durante a gravidez parece ser um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para RCF, estando esta ação dependente da dose. [1,3] A cessação tabágica durante o período pré-concepcional tem um OR de 1,25 para RN LIG e a cessação tabágica no primeiro trimestre tem um OR de 2,0 para RN LIG, ambos estatisticamente significativos. Dados interessantes de um estudo demonstraram, que, se a cessação tabágica ocorrer apenas no segundo trimestre de gravidez, o risco de RN LIG continua elevado (2,46 superior). [3] A cessação tabágica é benéfica em qualquer período da gravidez, contudo o risco de RN LIG é maior quando esta acontece tardiamente. [3,5]

O consumo de drogas ilícitas, como maquiagem, cocaína e anfetaminas, bem como de elevada quantidade de álcool durante a gravidez, aumenta o risco de baixo peso ao nascimento. [1,5] Contudo, uma recente meta-análise mostrou que, para um consumo máximo 10 g de álcool puro por dia, não se verifica aumento do risco de RN LIG, quando comparado com abstinência alcoólica. [5]

A presença de baixo peso materno pré-concepcional e durante a gravidez, principalmente quando associado a baixo índice de massa corporal (IMC) aumenta o risco de baixo peso fetal, mortalidade perinatal, PPT e de complicações neonatais. [1,3,5] Estudos mostram que a cirurgia bariátrica pré-concepcional apresenta um OR estatisticamente significativo de 1,87 para RN LIG. [3]

Por outro lado, a obesidade e a diabetes mellitus, apesar de favorecerem o crescimento fetal, também aumentam o risco de disfunção da circulação uteroplacentária e de insuficiência placentária. [3]

Relativamente ao papel das trombofilias na RCF, os resultados demonstram alguma controvérsia. Estudos mais recentes mostram não existir associação estatisticamente significativa entre trombofilias hereditárias e o desenvolvimento de complicações placentárias, como a RCF. [1,3,7] Uma meta-análise recente demonstrou que as trombofilias hereditárias (principalmente o fator V de Leiden) apenas aumentam significativamente o risco de morte fetal, mas não o de RCF. Pelo contrário, um importante estudo caso-controlo concluiu que as trombofilias hereditárias apresentam maior risco, estatisticamente significativo, de RCF e de outras complicações placentárias (OR 1,4). [15] Em relação à SAF, as *guidelines* da FIGO identificam esta trombofilia adquirida como um importante fator de risco para RCF. [1] Estudos mostram que mulheres diagnosticadas com SAF apresentam uma incidência de RCF de 6,7% a 16,0%. [16] Por outro lado, analisando a correlação entre

RCF e a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos, os resultados são divergentes entre estudos e entre anticorpos. [3] Numa meta-análise composta por 22 estudos, 10 demonstraram associação estatisticamente significativa para RCF (OR 1,26), 9 estudos mostraram associação positiva sem significância, e 3 mostraram ausência de associação. [16] Estudos com análise em subgrupos para cada anticorpo - anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anticorpo anti-B2-glicoproteína - apresentam disparidade nos resultados: alguns com associação positiva e significativa e outros com ausência de associação para RCF. [3,16]

A ferropenia aumenta 2,2 vezes o risco de LIG, de forma significativa. Contudo, estudos mostram que a suplementação intermitente com ferro oral não diminui o risco de RCF, e a suplementação oral diária com ferro, apesar de mostrar uma ligeira diminuição do risco, não apresenta resultados estatisticamente significativos. [3]

No que diz respeito à alimentação, diversos estudos já realizados não mostraram relevância significativa na diminuição do risco da RCF. [3] Apesar de não ter um impacto estatisticamente significativo na prevenção da RCF, o aconselhamento para uma dieta equilibrada e diversificada, na qual se privilegia o consumo de fruta, vegetais e carnes magras, em detrimento de carnes vermelhas e comida com alto teor de gordura, deve ser feito com o intuito de atingir outros benefícios médicos. [3,5]

Idealmente, todas as mulheres deveriam ter um acompanhamento pré-concepcional que visasse a prevenção da RCF, focada na otimização farmacológica, mas também, do estilo de vida, no qual se inclui os fatores de risco modificáveis. [1,3] A promoção da cessação tabágica e alcoólica no período pré-concepcional, a otimização do IMC e de doenças crónicas maternas, como diabetes mellitus, obesidade, hipertensão arterial são fatores relevantes. [1,3,5]

A intervenção farmacológica constitui, atualmente, um foco importante, uma vez que até à data nenhum fármaco foi aprovado cientificamente para a prevenção da RCF. [1,3]

## 4. Ácido Acetilsalicílico

### 4.1. Mecanismo de Ação

O AAS é um fármaco cuja segurança durante a gravidez se encontra comprovada. [1,17,18] Não existe evidência de complicações fetais secundárias à toma diária de AAS, durante a gravidez, em doses inferiores a 150 mg. Contudo, a toma de doses superiores, (como 325 a 600 mg diárias) durante a última semana antes do parto parece alterar o encerramento do ductus arterioso e, por isso, o AAS deve ser evitado após as 37 semanas de IG. [19]

Este fármaco é responsável pela inibição irreversível das enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX1) e ciclo-oxigenase 2 (COX2). [17] A COX1 é uma enzima que converte o ácido araquidónico em tromboxano A<sub>2</sub>, que por sua vez tem uma ação vasoconstritora e pró-agregante plaquetar. [3,7,17] A COX2 é uma enzima que apenas é expressa em situações inflamatórias e que participa na metabolização do ácido araquidónico em prostaglandina I<sub>2</sub>, também, denominada por prostaciclina, responsável pela vasodilatação endotelial e antiagregação plaquetar. [17]

O AAS favorece a implantação do blastocisto e reduz a apoptose das células do trofoblasto, estimulando a sua proliferação e invasão. [18] A nível endotelial, aumenta a libertação de ON, pela acetilação da enzima óxido nítrico sintetase e diminui o *stress* oxidativo e a inflamação endoteliais, pela ativação da enzima heme-oxigenase-1. [3,7,18] O efeito do AAS a nível vascular, quer no endotélio, quer na agregação plaquetar, atribui um carácter promissor à sua ação no fluxo da circulação uterina e, por consequência, na profilaxia da RCF. [3]

A farmacodinamia do AAS vai estar dependente da dose. Para doses mais baixas (50 mg a 300 mg), o AAS tem uma afinidade preferencial pela COX1, conferindo-lhe uma ação antiagregante plaquetar. Para doses superiores (>1000 mg), tem ligação preferencial pela COX2, prevalecendo uma ação anti-inflamatória. [17]

### 4.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal

Vários estudos já mostraram a eficácia do AAS na prevenção da PE em gestações de alto risco. De facto, a maioria destes estudos apresenta como *outcome* principal a ação do AAS na profilaxia da PE, sendo a prevenção da RCF um *outcome* secundário. [3,5,17] A

eficácia e a significância do AAS estão dependentes de dois fatores: a IG de início da toma e a dose administrada. [8,12]

No que diz respeito à IG de início da prescrição de AAS, diversas meta-análises já realizadas concluem que o início do AAS antes das 16 semanas confere uma diminuição estatisticamente significativa da RCF, enquanto *outcomes* relativos ao início de AAS após as 16 semanas de IG não apresentam diferenças estatisticamente significativas. [3,7,8] Uma meta-análise *Individual Patient Data* de 2018 mostrou que a administração de AAS antes das 16 semanas de IG apresenta uma redução estatisticamente significativa do risco de RN LIG, com Risco Relativo (RR) de 0,76. [7] Uma meta-análise *Study-level* de 2018 revelou resultados semelhantes, com RR de 0,56. [3,7] Em ambas as meta-análises, a administração de AAS após as 16 semanas não teve um efeito estatisticamente significativo. [3,7] No entanto, nem todos os estudos apresentam os mesmos resultados. Bettiol *et al.* mostrou, numa revisão sistemática com meta-análise, que a administração de AAS antes das 16 semanas apresenta papel preventivo na ocorrência de RCF, contudo, sem significância estatística. Pensa-se que a ausência de significância se deve ao facto de nos diferentes estudos se terem administrado doses bastante díspares de AAS. [2] Outra meta-análise realizada em 2019, que englobou 50 estudos, mostrou resultados estatisticamente significativos na diminuição dos casos de RN com peso inferior ao P10 ao nascimento, mas ausência dessa mesma significância para RN com peso inferior aos Percentil 5 (P5) e P3 ao nascimento. [3]

A dependência do efeito do AAS em relação ao momento do início da sua administração ainda não se encontra completamente esclarecida. Contudo, pensa-se que se relaciona com a normal fisiopatologia da placentação. Numa gravidez normal, os processos fisiológicos que regulam o fluxo e resistência das artérias espiraladas uterinas ocorrem até às 16/18 semanas de IG. Como na RCF de causa placentária ocorrem modificações patológicas importantes nesta circulação, com aumento da resistência e diminuição do fluxo da mesma, então a administração de AAS antes da conclusão da placentação, ou seja, antes das 16 semanas, terá maior impacto na redução dos distúrbios vasculares placentários. [8] Esta diferença encontra-se exemplificada na tabela 2.

**Tabela 2:** Importância da IG de início da prescrição do AAS na prevenção da RCF. [3,7]

		Risco Relativo	IC a 95%
<b>Meta-análise IPD de 2018 (outcome: LIG)</b>	<16 semanas IG	0,76	0,61-0,94
	≥16 semanas IG	0,95	0,94-1,08
<b>Meta-análise SL de 2018 (outcome: RCF)</b>	≤16 semanas IG	0,56	0,44-0,70
	>16 semanas IG	0,95	0,86-1,05

IC: Intervalo de Confiança; IG: Idade Gestacional; IPD: *Individual Patient Data*; LIG: Leve para a Idade Gestacional; RCF: Restrição do Crescimento Fetal; SL: Study-level.

Em relação ao momento de término da administração de AAS, num ensaio clínico randomizado, Stanescu *et al.* comparou a administração de AAS em 3 grupos (placebo, administração de AAS até às 32 e até às 36 semanas de IG) em mulheres com gravidez de alto risco. Concluiu haver uma diminuição significativa do número de fetos com EPF inferior ao P10, ao P5 e ao P3 no grupo sob AAS até às 36 semanas, comparativamente ao grupo que suspendeu o AAS às 32 semanas. Este último grupo demonstrou menor número de fetos com EPF inferior aos mesmos percentis do que o grupo placebo. Relativamente ao peso médio ao nascimento, este foi de 3180 g no grupo sob AAS até às 36 semanas, 2950 g no grupo com AAS até às 32 semanas, e 2760 g no grupo placebo ( $p=0,01$ ). Relativamente à IG ao nascimento entre os três grupos, não houve diferença significativa. Verificou-se ainda uma diminuição do índice de pulsatilidade (IP) da AUt em ambos os grupos sob AAS, comparativamente ao grupo placebo. Contudo, esta tendência foi interrompida após a suspensão da toma de AAS, portanto, mais precocemente no grupo que o suspendeu às 32 semanas, comparativamente ao grupo que o suspendeu às 36 semanas, em que a diminuição do IP da AUt continuou até essa IG. O mesmo aconteceu relativamente à EPF, para a qual se constatou uma diminuição do ritmo de crescimento da respetiva curva a partir das 32 semanas, no grupo que suspendeu a toma de AAS nessa IG. [19]

No que diz respeito à eficácia de diferentes doses de AAS na profilaxia da RCF, a literatura mostra-nos que, para AAS iniciado antes das 16 semanas de IG, o efeito preventivo de RCF é maior e significativo para doses de 100 mg e 150 mg, comparativamente a doses inferiores (tabela 3). [8]

**Tabela 3:** Impacto da dose do AAS iniciado  $\leq$  16 semanas IG na prevenção da RCF. [8]

Dose de AAS	Risco Relativo	IC a 95%
50 mg (1 estudo)	1,00	0,22-4,45
60 mg (3 estudos)	0,78	0,53-1,16
75mg (2 estudos)	0,48	0,32-0,72
80 mg (3 estudos)	0,64	0,11-3,74
100 mg (7 estudos)	0,45	0,28-0,71
150 mg (1 estudo)	0,29	0,10-0,82

AAS: Ácido Acetilsalicílico; IC: Intervalo de Confiança.

Numa revisão sistemática com meta-análise, Bujold *et al.* avaliou a administração de AAS em baixa dose (50 a 150 mg), antes e depois das 16 semanas de IG, em mulheres com gravidez de alto risco, definida pela presença de alterações fluxométricas na AUt. O estudo mostrou que o AAS, no seu efeito global, reduziu a prevalência de RCF de um modo não significativo (RR de 0,82;  $p=0,05$ ), mas que no subgrupo que iniciou o AAS antes das 16 semanas, a redução da RCF já foi estatisticamente significativa (RR de 0,51;  $p=0,02$ ). O estudo demonstrou, ainda, que a administração de AAS antes e depois das 16 semanas de IG diminui a prevalência de PPT, mas sem significância. [20]

Turner *et al.* avaliou a ação do AAS relativamente a outros *outcomes*. No que diz respeito ao internamento em unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), o AAS mostrou a sua diminuição, tanto para doses superiores a 100 mg de AAS, como para doses inferiores a 100 mg, e ainda para AAS iniciado antes e depois das 16 semanas de IG. Contudo, nenhuma foi estatisticamente significativa. Relativamente ao índice de Apgar, verificou-se uma diminuição de RN com índice de Apgar inferior a 7 aos 5 minutos para doses de AAS inferiores a 100 mg, superiores a 100 mg e para AAS iniciado antes e depois das 16 semanas de IG. No entanto, só no grupo que iniciou AAS depois das 16 semanas é que essa diminuição foi estatisticamente significativa (RR de 0,02). Em relação à mortalidade perinatal, a sua diminuição foi significativa apenas quando o AAS foi iniciado  $\leq$ 16 semanas IG (RR de 0,47). [18]

## **5. Heparina de Baixo Peso Molecular**

### **5.1. Mecanismo de Ação**

As HBPM englobam um conjunto de fármacos pertencentes à classe dos anticoagulantes. Estes fármacos não atravessam a placenta, são minimamente excretados para o leite materno, têm uma administração (subcutânea) e monitorização fáceis, baixo risco hemorrágico, baixo risco de trombocitopenia e de osteoporose induzidas pela HBPM e uma farmacodinamia expectável, sendo, por isso, fármacos seguros para administrar durante a gravidez. [7,21,22]

Têm ação anticoagulante, anti-inflamatória e imunomoduladora. [22] O seu efeito anticoagulante é devido à sua ligação à antitrombina III (ATIII). Esta ligação altera a normal função da ATIII, que se torna um inativador rápido de vários fatores da coagulação, entre os quais se destacam o fator da coagulação X e a trombina, como sendo os mais suscetíveis. [22,23] De forma independente à sua ação anticoagulante, as HBPM têm ação direta nas células do endotélio vascular e nas plaquetas, com maior risco de hemorragia. [22]

As ações anti-inflamatória e imunomoduladora da HBPM incluem a inativação de enzimas e mediadores inflamatórios, a inibição da proliferação de células do músculo liso vascular envolvidas nos processos de aterosclerose e estenose vascular, a inibição do complemento e da adesão dos monócitos, o aumento da produção endotelial de ON, que promove a vasodilatação, a estimulação da diferenciação do trofoblasto, o aumento dos níveis de PIGF e a diminuição do IP da AUT. [3,7,22-24]

### **5.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal**

Na prática clínica, devido à sua ação anticoagulante, a HBPM é utilizada para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso durante a gravidez e no período pós-parto, bem como no tratamento da SAF e de trombofilias hereditárias. [3,7,22] Uma vez que as complicações placentárias, nas quais se inclui a RCF, poderão ser devidas a trombose e a diminuição do fluxo da circulação uteroplacentária, as ações anticoagulante e pró-angiogénica da HBPM parecem ter potencial na prevenção da isquémia placentária, o que a torna promissora na profilaxia da RCF. [7,22,24]

O PIGF é uma proteína com ação pró-angiogénica cujos níveis aumentam durante a gravidez, até ao início do terceiro trimestre. O aumento dos níveis sanguíneos de PIGF

durante a gravidez refletem o correto crescimento placentário e o normal desenvolvimento da circulação uteroplacentária. Níveis mais baixos de PIGF durante a gravidez associam-se a maior risco de desenvolvimento de patologia vascular placentária como PE e RCF. [23] Ensaio clínico constatam o aumento dos níveis de PIGF e diminuição do *ratio* sFlt1/PIGF em mulheres a tomar HBPM durante a gravidez, comparativamente a grávidas sem HBPM. [5,7] Contudo, na avaliação da prevenção da RCF, os resultados são controversos. [7,22]

Llurba *et al.* realizou um ensaio clínico randomizado que pretendeu avaliar o efeito da administração diária de enoxaparina subcutânea entre as 16 e as 36 semanas de IG, em mulheres com gravidez de alto risco. Neste estudo, a gravidez foi considerada de alto risco de acordo com dois critérios: rastreio de PE no 1º trimestre de alto risco ou história obstétrica de RCF, PE, descolamento placentário e/ou morte fetal inexplicada após as 20 semanas de IG. A dose de enoxaparina foi ajustada ao peso materno. Neste estudo houve uma taxa de RCF ligeiramente superior no grupo sob HBPM (12,5% vs 11,2%, respetivamente), sem significado estatístico (OR de 1,13; p=0,73). No entanto, a toma de HBPM associou-se ao aumento da IG ao nascimento (OR de 0,23), ao aumento do peso médio ao nascimento (OR de 0,72), à diminuição da percentagem e duração de internamentos em UCIN (OR de 0,88 e 0,06, respetivamente) e à diminuição de PPT <37 semanas (OR de 0,34) e <34 semanas (OR de 0,50). Nenhum destes *outcomes* secundários foi estatisticamente significativo. A avaliação isolada do subgrupo de mulheres com antecedentes obstétricos mostrou que a taxa de RCF foi, também, ligeiramente superior no grupo sob HBPM (OR de 2,32), de modo não significativo. Em relação à percentagem de PPT, o grupo sob HBPM apresentou uma percentagem maior de PPT antes das 34 semanas de IG (OR de 1,41), mas uma percentagem menor para PPT antes das 37 semanas de IG (OR de 0,75), ambos sem significado estatístico. [25]

Num outro ensaio clínico randomizado, Groom *et al.* mostrou que grávidas submetidas à administração diária de 40 mg de enoxaparina subcutânea apresentaram uma incidência de 31,9% de RN com peso ao nascimento inferior ao P10, 20,8% inferior ao P5, e 12,5% inferior ao P3. Para os mesmos *outcomes*, o grupo controlo apresentou incidências de 29,9%, 16,9% e 13,0%, respetivamente, todos sem diferença significativa. Na análise de subgrupos, na avaliação de grávidas com antecedentes obstétricos de PE, RCF ou LIG, verificou-se que a administração de enoxaparina também não diminuiu a incidência destes mesmos *outcomes*. Concluiu-se, ainda, que a toma de enoxaparina se associou à diminuição da IG ao nascimento, peso fetal ao nascimento, PPT <37 e <34 semanas de IG, comparativamente ao grupo controlo, contudo sem significância. Neste mesmo estudo, o grupo com HBPM apresentou uma percentagem superior de RN com admissão em UCIN, mas uma duração de internamento inferior, ambos estatisticamente não significativos. Será

importante ressaltar que neste estudo foram administrados concomitantemente 100 mg de AAS até às 36 semanas de IG em 97,3% e 96,4% das mulheres dos grupos experimental e controlo, respetivamente. [26]

Uma revisão sistemática e meta-análise com 30 estudos, realizada por Bettiol *et al.* concluiu que a exposição à HBPM isoladamente durante a gravidez apresenta uma diminuição da RCF, diminuição essa estatisticamente significativa. Contudo, quando feita a análise em subgrupos, mostrou-se que a HBPM apenas mantinha uma diminuição estatisticamente significativa da RCF no subgrupo de mulheres com trombofilia hereditária, enquanto nas mulheres sem *status* de trombofilia, a HBPM, apesar de diminuir a RCF, deixou de o fazer de modo estatisticamente significativo. Este estudo mostrou diminuição estatisticamente significativa de PPT (<37 semanas) no grupo sob HBPM. [2]

Cruz-Lemini *et al.*, numa revisão sistemática com meta-análise que englobou 15 ensaios clínicos randomizados, mostrou uma diminuição estatisticamente significativa dos RN LIG em grávidas de alto risco a tomar HBPM (OR 0,61; IC a 95% de 0,44-0,83). É importante ressaltar que, em 6 dos 15 ensaios clínicos, as grávidas de alto risco estavam a tomar AAS de baixa dose profilático. Este estudo demonstrou, adicionalmente, que a presença ou ausência de trombofilia materna não tem impacto na ação profilática da HBPM relativamente ao nascimento de RN LIG. Em relação à análise de outros *outcomes* obstétricos, concluiu-se que a toma de HBPM com AAS de baixa dose com início antes das 16 semanas demonstrou uma maior redução na incidência de RN LIG comparativamente à terapêutica iniciada após essa IG. Estes resultados podem ser interpretados com base na fisiopatologia da circulação uteroplacentária, tal como no AAS, uma vez que até às 16 semanas ocorre a invasão do trofoblasto pelas artérias espiraladas e, como tal, será até esta fase que estes dois fármacos terão maior impacto da melhoria da circulação e por conseguinte, nos *outcomes* maternofetais. Relativamente a outros *outcomes* obstétricos, Cruz-Lemini *et al.* demonstrou que a administração de HBPM tem efeito preventivo e estatisticamente significativo na morte perinatal (OR de 0,49). Quanto ao PPT, apesar de a toma de HBPM diminuir esta complicação, não foi estatisticamente significativa (OR de 0,93). [24]

Shirazi *et al.* avaliou, num ensaio clínico randomizado, o efeito da administração de 40 mg de enoxaparina subcutânea diária durante a gravidez. No estudo foram incluídas mulheres com gravidez entre as 24 e as 33 semanas e 6 dias de IG com diagnóstico de RCF na gravidez atual. Os resultados deste estudo concluíram que, no grupo experimental, 64% dos fetos apresentaram EPF superior ao P10 ao nascimento e 74% dos fetos do grupo controlo tinham EPF superior ao P10 ao nascimento. Apesar da percentagem de RN com peso superior ao P10 ser superior no grupo não exposto a enoxaparina, estes resultados

não foram estatisticamente significativos ( $p=0,28$ ). Estes resultados corroboram as conclusões do estudo de Cruz-Lemini *et al.* relativamente à idade ideal de início da toma da HBPM. O início da terapêutica após as 16 semanas, tal como aconteceu no estudo de Shirazi *et al.*, parece não alterar positivamente o peso fetal ao nascimento. Em relação à avaliação de outros *outcomes* obstétricos, Shirazi *et al.* mostrou que a terapêutica com HBPM resultou numa ligeira diminuição da IG ao nascimento e do peso médio ao nascimento e num aumento dos internamentos nas UCIN e dos partos <34 semanas de IG, todos não estatisticamente significativos. No que diz respeito a *outcomes* da circulação materno-fetal, no grupo experimental, verificou-se melhoria do IP da AU em 25% dos casos e melhoria do IP da AUt e da ACM em 6,3% dos casos. Os resultados para os mesmos *outcomes* no grupo controlo foram, respetivamente, de 8,19%, 6,55% e 3,27%, contudo a diferença não se revelou estatisticamente significativa ( $p=0,08$ , 0,69 e 0,57, respetivamente). Apesar de neste ensaio clínico randomizado a enoxaparina não ter resultado na melhoria dos *outcomes* clínicos, demonstrou impacto positivo na circulação fetal, ainda que de forma não significativa. [21]

Na tabela 4 é apresentada a ação da HBPM nos diferentes *outcomes* mencionados para cada estudo.

No que diz respeito à comparação da eficácia da ação da enoxaparina com a dalteparina, Cruz-Lemini *et al.* mostrou que, apesar de a enoxaparina diminuir a ocorrência de RN LIG (OR de 0,75), não teve um efeito preventivo significativo ( $p=0,15$ ), enquanto que a dalteparina apresentou uma profilaxia estatisticamente significativa (OR de 0,48;  $p<0,01$ ). [24] Mastrolia *et al.* obteve resultados concordantes, apresentando uma diminuição significativa da RCF ( $p<0,01$ ) com a utilização de dalteparina, comparativamente ao efeito não significativo obtido com a enoxaparina ( $p=0,3$ ). [22]

Comparando a ação profilática na RCF entre a toma isolada de AAS e a toma combinada de AAS com enoxaparina, num ensaio clínico randomizado, Haddad *et al.* apresentou resultados semelhantes entre ambas as posologias na prevenção da RCF. [21] Por outro lado, Bettiol *et al.* concluiu que a associação de HBPM com AAS tem ação preventiva significativa na RCF, por oposição à toma isolada de AAS, que não teve significância. [2]

**Tabela 4:** Ação da terapêutica com HBPM em diferentes *outcomes*. [2,21,24–26]

<i>Outcome</i> Estudo	RCF ou LIG	IG ao nascer	Peso fetal ao nascer	PPT (semanas)	Admissão UCIN	Alterações fluxometria <i>doppler</i>
<b>Llurba et al.</b>	↑ RCF OR: 1,13 p=0,73	↑ OR: 0,23	↑ OR: 0,72	<37: ↓ OR: 0,34 <34: ↓ OR: 0,50	↓ OR: 0,88	NA (não avaliado)
<b>Groom et al.</b>	↑ RN LIG <P10 OR: 1,17 ↑ RN LIG <P5 OR: 1,48 ↓ RN LIG <P3 OR: 1,19	↓ p=0,68	↓ p=0,70	<37: ↓ OR: 0,76 <34: ↓ OR: 0,55	↑ OR: 0,93	NA (não avaliado)
<b>Bettioli et al.</b>	↓ RCF p<0,05	NA (não avaliado)	NA (não avaliado)	<37: ↓ p<0,05	NA (não avaliado)	NA (não avaliado)
<b>Cruz-Lemini et al.</b>	↓ LIG OR: 0,61	NA (não avaliado)	NA (não avaliado)	↓ OR: 0,93	NA (não avaliado)	NA (não avaliado)
<b>Shirazi et al.</b>	RN com PF >P10: ↓ p=0,28	↓ p=0,70	↓ p=0,39	<34: ↑ p=0,21	↑ p=0,84	IP AU: melhoria em 25% (p=0,08) IP AUt: melhoria em 6,3% (p=0,69) IP ACM: melhoria em 6,3% (p=0,57)

ACM: Artéria Cerebral Média; AU: Artéria Umbilical; AUt: Artéria Uterina; IG: Idade Gestacional; IP: Índice de Pulsatilidade; LIG: Leve para a Idade Gestacional; NA: Não avaliado; OR: Odds Ratio; PF: Peso Fetal; PPT: Parto Pré-termo; RCF: Restrição do Crescimento Fetal; RN: Recém-nascido; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

## 6. Pravastatina

### 6.1. Mecanismo de Ação

A pravastatina é um fármaco pertencente à classe das estatinas. Alguns estudos já realizados demonstram que a pravastatina é um fármaco aparentemente seguro na gravidez, essencialmente devido às suas propriedades hidrofílicas e à sua limitada capacidade em atravessar a placenta. Contudo, é um fármaco que se encontra classificado na categoria X da *Food and Drug Classification*, o que justifica o facto de existirem poucos ensaios clínicos acerca da ação da pravastatina na prevenção e tratamento da RCF e de outras complicações placentárias. [9]

A sua principal ação é inibir a síntese de colesterol. Além da sua ação hipolipídica, apresenta, também, ação anti-inflamatória, antioxidante e pró-angiogénica. Estudos em animais mostram que a pravastatina aumenta os níveis de VEGF, de PIGF e diminui os níveis de sFlt-1, o *stress* oxidativo e os radicais livres, o que faz com que o seu perfil pró-angiogénico seja encarado como favorável na prevenção e tratamento da RCF. [5,7,27] Estudos em grávidas mostram o potencial efeito da pravastatina no prolongamento da duração da gravidez e do peso médio do feto ao nascimento. [27]

### 6.2. Utilização na Prevenção da Restrição do Crescimento Fetal

A ação da pravastatina foi avaliada maioritariamente em populações de alto risco, sendo que foi analisada a sua eficácia antes de estabelecido o diagnóstico de RCF (ação preventiva), mas também depois de esse mesmo diagnóstico ser feito (ação terapêutica).

Mendoza *et al.*, num estudo prospetivo, avaliou o efeito da pravastatina, na dose de 40 mg por dia, em mulheres grávidas já diagnosticadas com PE e/ou RCF de início precoce. Foram avaliados *outcomes* relativos à evolução do perfil angiogénico e *outcomes* referentes ao desenvolvimento da gravidez. Quanto ao perfil angiogénico, foi analisada a diferença entre o *ratio* sFlt-1/PIGF antes e depois do início da pravastatina. O estudo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) do *ratio* sFlt-1/PIGF no grupo sob pravastatina, comparativamente ao grupo controlo. No que respeita ao desenvolvimento da gravidez, o grupo experimental apresentou uma média de peso fetal ao nascimento superior em 260 g, e um aumento de 16,5 dias na média de duração da gravidez. Contudo, estes não foram estatisticamente significativos. [9]

Kupfermanc *et al.*, num estudo retrospectivo de coorte, concluiu que a inclusão de pravastatina à terapêutica com AAS e HBPM numa fase precoce da gravidez (12 semanas de IG) demonstrou resultados favoráveis e significativos em mulheres com antecedentes de complicações placentárias, comparativamente à terapêutica dupla com AAS e HBPM. As complicações placentárias foram definidas como a presença de pelo menos um dos seguintes: PE com critérios de severidade, RCF com EPF <P5, descolamento da placenta ou morte fetal *in útero*. Neste estudo foram seleccionadas mulheres com uma primeira gravidez com complicações placentárias, à qual se seguiu outra gravidez tratada com AAS e HBPM. Apenas as mulheres com complicações de etiologia placentária na segunda gestação foram incluídas no estudo, tendo sido acompanhadas numa terceira gravidez e tratadas com AAS, HBPM e pravastatina (os dois primeiros com início entre as 5 e 9 semanas e o terceiro com início a partir das 12 semanas) previamente ao desenvolvimento de complicações placentárias. Os resultados mostraram aumento da IG ao nascimento, aumento do peso fetal ao nascimento, diminuição da taxa de RCF inferior ao P5 e da taxa de internamentos em UCIN, todos estatisticamente significativos (tabela 5). Numa análise em subgrupos, foram avaliadas 8 mulheres que tinham em comum o antecedente específico de RCF severa na primeira gravidez. Neste subgrupo, verificou-se aumento da IG ao nascimento e diminuição de complicações obstétricas severas, definidas como PE com critérios de gravidade, RCF com EPF <P5, descolamento da placenta ou morte fetal *in útero*, ambos de forma estatisticamente significativa. O peso ao nascimento também aumentou, mas não de forma significativa (tabela 6). [27]

**Tabela 5:** *Outcomes* do tratamento com AAS, HBPM e pravastatina. [27]

	<b>Primeira gravidez com CPS</b>	<b>Gravidez tratada com AAS e HBPM</b>	<b>Gravidez atual tratada com AAS, HBPM e pravastatina</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>IG ao nascimento</b>	29,6 ± 5,6 S	32 ± 3,6 S	36,5 ± 1,7 S	<0,001
<b>Peso ao nascimento</b>	969 ± 557 g	1436 ± 559 g	2691 ± 462 g	<0,001
<b>RCF &lt;P5</b>	100%	100%	3,1%	<0,001
<b>Internamento UCIN</b>	81%	78%	6,25%	<0,001

AAS: Ácido Acetilsalicílico; CPS: Complicações Placentárias Severas; HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular; IG: Idade Gestacional; RCF: Restrição do Crescimento Fetal; S: Semanas; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

**Tabela 6:** *Outcomes* do tratamento com AAS, HBPM e pravastatina num subgrupo de 8 mulheres com antecedentes de RCF. [27]

	<b>Primeira gravidez com RCF</b>	<b>Gravidez tratada com AAS e HBPM</b>	<b>Gravidez atual tratada com AAS, HBPM e pravastatina</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>IG ao nascimento</b>	33,5 ± 3,5 S	34,3 ± 2,7 S	37,0 ± 1 S	<0,05
<b>Peso ao nascimento</b>	1171 ± 453 g	1347 ± 465 g	2648 ± 212 g	0,05
<b>Complicações severas<sup>a</sup></b>	100%	100%	0%	0,001

AAS: Ácido Acetilsalicílico; CP: Complicações Placentárias Severas; HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular; IG: Idade Gestacional; RCF: Restrição do Crescimento Fetal; S: Semanas.

<sup>a</sup>Pré-Eclâmpsia com critérios de gravidade ou RCF com EPF <P5 ou descolamento da placenta ou morte fetal *in* útero.

## 7. Sildenafil

### 7.1. Mecanismo de Ação

O sildenafil é um fármaco da classe dos iFDE-5 cuja utilização na gravidez é considerada segura, sem registo de efeitos teratogénicos. [7,28] Contudo, apresenta possíveis reações adversas medicamentosas (RAM) para a mãe, como cefaleias, dispepsia, *flushing*, congestão nasal e alterações visuais. [7] Por sua vez, o feto que esteve exposto a iFDE-5 pode ter como reações adversas hipertensão pulmonar (HTP) neonatal. O estudo holandês *Sildenafil Therapy in Dismal Prognosis Early-Onset Intrauterine Growth Restriction* (STRIDER) foi cancelado devido ao aumento estatisticamente significativo de HTP nos RN após o nascimento. Por oposição, o STRIDER do Reino Unido e da Austrália não registaram aumento da HTP neonatal. [3]

Este fármaco é responsável pela inibição seletiva da enzima fosfodiesterase tipo 5 (FDE-5) e, conseqüentemente, impede a inativação do segundo mensageiro do ON, o monofosfato cíclico de guanósina. [3,7,13,29] A nível cardiovascular, é estimulada a vasodilatação, o que provoca a diminuição da resistência vascular periférica, da pressão arterial, com potencial melhoria da circulação e função uteroplacentárias. [7,29]

### 7.2. Utilização no Tratamento da Restrição do Crescimento Fetal

Durante uma gravidez normal, o ON desempenha um papel fundamental no suporte nutricional e de oxigénio ao feto, através da vasodilatação. [30] Na RCF ocorre o aumento da atividade da enzima FDE-5, a diminuição da libertação de ON e a vasoconstrição das artérias espiraladas uterinas, dificultando o suporte supramencionado. O sildenafil é, por isso, uma terapêutica promissora na potenciação da perfusão placentária e no tratamento da RCF. [5,7,29]

A ação do sildenafil foi avaliada essencialmente em populações de alto risco, através da administração deste fármaco após o diagnóstico de RCF. A avaliação da sua ação fica centrada no tratamento da RCF, mas limitada na prevenção desta complicação obstétrica.

Num ensaio clínico randomizado, Pels *et al.* avaliou o efeito da administração de 25 mg de sildenafil 3 vezes por dia em diferentes *outcomes* obstétricos. As mulheres selecionadas para este ensaio clínico tinham que apresentar um PAB <P3 isolado ou EPF <P5 com alterações fluxométricas da AU, da AUt, da ACM ou distúrbios hipertensivos

associados. A utilização de sildenafil apresentou um risco acrescido de mortalidade e morbidade severa neonatais (*outcome* principal), com RR de 1,11, contudo sem significância estatística. O grupo sob sildenafil apresentou peso médio fetal ao nascimento inferior, IG média ao nascimento inferior, com incidência de PPT antes das 28 semanas inferior, todas sem significância. Este fármaco mostrou ser protetor para a ocorrência de morte fetal *in útero* (RR de 0,79) mas não para a morte neonatal (RR de 1,75), porém sem significância estatística. É importante salientar que o grupo tratado com sildenafil apresentou um RR de 3,67 (estatisticamente significativo) para HTP, comparativamente ao grupo controlo, motivo pelo qual o estudo foi terminado precocemente. [31]

Num ensaio clínico randomizado, Sharp *et al.* mostrou que a administração de sildenafil 3 vezes por dia em mulheres com gravidez complicada por RCF não aumentou o número de dias desde o início da toma do fármaco até ao parto, nem o perímetro abdominal fetal, comparativamente ao grupo controlo. A morte fetal foi inferior no grupo com sildenafil, mas a mortalidade e morbidade neonatais foram superiores no grupo experimental. O grupo sob sildenafil registou maior peso ao nascimento, contudo nesse mesmo grupo, verificou-se um maior número de RN com internamento em UCIN e maior duração desse mesmo internamento. Nenhum destes dados foi estatisticamente significativo. A avaliação de dados fluxométricos mostrou que o grupo medicado com sildenafil teve uma menor percentagem de casos com melhoria do fluxo da AU e da AUt, mas uma percentagem superior de gestações com melhoria do fluxo da ACM, todos sem significância. Já em relação à onda a do ducto venoso, o sildenafil causou uma maior incidência na deterioração da mesma, valor este estatisticamente significativo. Os marcadores angiogénicos PlGF, sFlt-1 e endoglinina solúvel foram doseados nos dois grupos (controlo e experimental) antes e depois da administração do sildenafil ou do placebo. Não houve diferença entre os valores destes biomarcadores na análise entre os dois grupos, nem dentro do mesmo grupo nos doseamentos realizados antes e depois do respetivo fármaco. [13]

Maged *et al.* concluiu, num estudo prospetivo, que o sildenafil se associou a um aumento não significativo do número médio de semanas de IG ao nascimento e a um aumento estatisticamente significativo do peso médio do RN ao nascimento. O grupo sob sildenafil registou uma IG média ao nascimento de 35,3 semanas e um peso fetal médio ao nascimento de 2066,8 g, enquanto o grupo controlo apresentou uma média de 34,8 semanas de IG ao nascimento e um peso fetal médio de 1732,8 g ao nascimento. Não houve diferenças relativamente à morte fetal *in útero* e morte neonatal, mas verificou-se uma diminuição significativa da percentagem de internamentos em UCIN e da duração nos mesmos, no grupo experimental. Em relação à análise fluxométrica, antes do início da administração de sildenafil/placebo não existia diferença significativa entre o IP, Índice de

Resistência (IR) e *ratio* Sistólico/Diastólico (rS/D) da AU. Quatro semanas após a primeira administração, verificou-se a diminuição estatisticamente significativa do IP, IR e S/D da AU no grupo com Sildenafil. [32]

Numa Revisão Sistemática, Ferreira *et al.* concluiu que a toma de Sildenafil na gravidez aumenta, com significância, o peso do RN ao nascimento. No entanto, apesar de aumentar a IG ao nascimento, diminuir o IP da AU e diminuir a mortalidade neonatal, estes resultados não foram estatisticamente significativos. A comparação da incidência de cefaleias entre os grupos experimental e de controlo não detetou diferenças significativas. [28]

Shehata *et al.* realizou um ensaio clínico randomizado no qual avaliou a ação do sildenafil em mulheres grávidas com diagnóstico de RCF. Concluiu que o sildenafil provocou um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) da velocidade de crescimento da circunferência abdominal. Em relação aos eventos perinatais, demonstrou uma diminuição do número de internamentos em UCIN, do número de internamentos em UCIN com mais de 48 horas, um aumento do peso ao nascimento, ausência de diferença entre o número de partos entre as 24 e 28 semanas de IG, diminuição do número de partos entre as 29 e 32 semanas de IG e o aumento do número de partos entre as 33 e 36 semanas de IG. Todos estes resultados não revelaram diferenças estatisticamente significativas. A nível fluxométrico, o estudo avaliou o IP da AU e da ACM antes da administração de sildenafil ou placebo, 2 horas e 2 semanas após essa mesma administração. O estudo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa do IP da AU dentro do grupo experimental ( $p = 0,001$ ), comparando o valor do IP nos três momentos distintos, assim como uma diminuição estatisticamente significativa do IP da AU entre grupos ( $p = 0,035$ ). Registou-se também um aumento significativo do IP da ACM dentro do grupo experimental ( $p < 0,01$ ) e entre os dois grupos ( $p < 0,01$ ). A avaliação de RAM mostrou o aumento estatisticamente significativo da percentagem de mulheres com cefaleias no grupo sob sildenafil. Será importante ressaltar que o grupo experimental fez 20 mg de sildenafil três vezes por dia, omega-3 duas vezes por dia e zinco oral uma vez por dia. [33]

El-Sayed *et al.* demonstrou, num ensaio clínico randomizado, que a administração de sildenafil em gestações com diagnóstico de RCF aumentou o número de semanas de IG ao nascimento e o peso do RN ao nascimento, diminuiu o número de internamentos em UCIN, todos de forma significativa. Nos parâmetros fluxométricos, verificou-se uma diminuição do IP da AU, do IR da AU e do rS/D, diminuição do IP e do IR da AU, diminuição do IP, IR e rS/D da ACM no grupo sob sildenafil. Todas estas alterações foram estatisticamente significativas, exceto o IR da ACM. [34]

A arginina é um aminoácido indispensável para a produção de ON. Chen *et al.* realizou

uma meta-análise para avaliar a ação da arginina e do sildenafil na RCF. Nesta meta-análise, só dois estudos avaliaram o papel do Sildenafil e, apesar de terem mostrado impacto positivo na fluxometria da UA e da ACM, não foi possível obter mais conclusões devido ao número limitado de estudos. Por outro lado, concluiu-se que a arginina aumentou, de modo significativo, o peso do RN e a IG ao nascimento. O IP da AU apresentou uma diminuição significativa no grupo sob arginina após 3 semanas de tratamento. [30]

O Ensaio Clínico STRIDER do Canadá mostrou um aumento da IG ao nascimento e uma maior EPF perinatal (g/dias) no grupo experimental, ambos sem significância estatística. Apesar de não ter mostrado aumento dos casos de HTP neonatal, o estudo foi suspenso devido aos resultados do STRIDER holandês e da ausência de resultados positivos noutros ensaios. [35]

Num ensaio clínico randomizado, Khalil *et al.* avaliou a ação do sildenafil em mulheres grávidas diagnosticadas com RCF precoce. O estudo mostrou que no grupo sob sildenafil a IG média ao nascimento foi inferior em comparação com o grupo controlo (28,1 semanas vs 28,4 semanas). Relativamente ao peso fetal ao nascimento, a percentagem de RN com peso ao nascimento superior a 500 g foi superior no grupo sob sildenafil (45% vs 36,8%). O estudo avaliou alguns *outcomes* cardiovasculares maternos, para os quais apenas se verificou significância estatística sobre a diminuição da pressão arterial sistólica e o aumento da frequência cardíaca 1 a 2 horas após a administração do sildenafil ou do placebo. Estes resultados sugerem que o sildenafil apresenta uma ação significativa principalmente a curto prazo, uma vez que alguns dos efeitos registados 1 a 2 horas após a administração deste fármaco perdem significância após este período temporal. [29]

Rasheeddy *et al.* comparou o efeito do sildenafil e da HBPM na RCF. Neste ensaio clínico randomizado, concluiu-se que o grupo com sildenafil apresentou aumento da EPF, IG e PAB ao nascimento, de modo estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  e  $p = 0,048$ , respetivamente). A análise entre grupos mostrou que o grupo com HBPM apresentou um maior aumento da EPF ( $p < 0,001$ ), IG ( $p < 0,001$ ) e PAB ( $p = 0,003$ ) ao nascimento, comparativamente ao grupo com sildenafil. A avaliação de *outcomes* neonatais demonstrou uma menor percentagem de RN prematuros e de internamentos em UCIN no grupo com HBPM do que no do sildenafil, com significância estatística. Em ambos os grupos houve registo de HTP neonatal, mas em nenhum foi estatisticamente significativo. Quanto à avaliação fluxométrica, a HBPM mostrou maior percentagem de melhoria do IP da AU ( $p = 0,04$ ) e do IR da AU ( $p = 0,02$ ). Em nenhum dos grupos se registou melhoria do IP da ACM e do ductus venoso, contudo, neste último, houve maior percentagem de deterioração no grupo sob sildenafil, mas sem significância. Em relação ao *ratio* cerebroplacentário, houve maior incidência de melhoria do mesmo no grupo da HBPM, também sem

significância. [36]

## 8. Conclusão

A RCF é uma complicação obstétrica na qual existe um mecanismo fisiopatológico que impede o feto de atingir o seu potencial genético de crescimento, por oposição aos RN LIG, que são fisiologicamente mais pequenos. Das diversas etiologias de RCF, a mais frequente é a causa placentária, na qual se verifica, fisiopatologicamente o aumento da resistência e diminuição do fluxo da circulação uteroplacentária, presença de estado de hipercoagulabilidade e aumento do *stress* oxidativo. A RCF é uma importante causa de complicações pré e pós-natais, sendo que se estima que apresente uma recorrência de 25% nas mulheres com antecedentes de RCF. Por este motivo, torna-se fundamental a avaliação individual do risco da grávida desenvolver RCF e a necessidade de prevenção farmacológica, numa IG precoce o suficiente que potencie a ação dos fármacos.

A terapêutica farmacológica preventiva desta patologia adquire um papel fundamental na área da Obstetrícia. Os resultados dos diversos estudos para os diferentes tipos de fármacos são, com alguma frequência, controversos. Esta disparidade de resultados pode ser devida essencialmente à grande heterogeneidade populacional e, também, à heterogeneidade de definições existentes para os mesmos conceitos entre os diferentes estudos.

Vários estudos demonstram que a administração de uma baixa dose de AAS antes das 16 semanas de IG, em gravidezes de alto risco, apresenta resultados significativos na redução da RCF. A dose de AAS e o início de administração do mesmo parecem ser fundamentais para a obtenção destes resultados. Doses baixas de AAS (100 a 150 mg) e o seu início antes das 16 semanas apresentam melhores resultados comparativamente a doses superiores de AAS e/ou à sua administração após as 16 semanas de IG. Fisiopatologicamente, as alterações na circulação uteroplacentária ocorrem até às 16/18 semanas de IG, então, será previamente a esta IG que o AAS será mais eficaz. Ainda assim, não existe unanimidade científica acerca da recomendação do AAS na prevenção da RCF.

Existem resultados bastante contraditórios acerca da ação da HBPM na prevenção da RCF, o que pode ser devido a limitações relacionadas com os diferentes estudos realizados, tal como a heterogeneidade populacional e a variedade no tipo de HBPM utilizada (por exemplo, a enoxaparina *versus* a dalteparina). É importante salientar que, apesar de os resultados serem controversos em relação à profilaxia da RCF, a sua ação em *outcomes* da circulação materno-fetal, tal como no IP e IR das AU e AUt, parece ser promissora, o que nos sugere que o benefício da HBPM pode ser devido não à sua ação anticoagulante, mas sim aos seus mecanismos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Tal como verificado no AAS,

também a terapêutica com HBPM parece ter melhores resultados quando iniciada antes das 16 semanas.

Apesar dos estudos com pravastatina serem limitados em termos quantitativos, a sua ação pró-angiogénica tem mostrado resultados benéficos em gravidezes de alto risco, com a diminuição significativa do *ratio* sFlt-1/PlGF e com o aumento significativo da IG ao nascimento e do peso fetal ao nascimento. Adicionalmente, a literatura também nos mostra que a pravastatina, em associação com o AAS e a HBPM apresenta resultados promissores na diminuição da RCF, quando comparado com a terapêutica dupla de AAS e HBPM. Estes resultados podem ser justificados pela ação angiogénica da pravastatina na circulação maternofetal.

A ação do sildenafil na RCF apresenta diversas limitações, principalmente pelo facto de não se saber se o seu início deve ser feito antes de haver um diagnóstico de RCF ou apenas após este estar presente. Os resultados relativos à ação deste fármaco mostram alguma discrepância entre si, contudo, muitos mostram a ação benéfica do sildenafil no aumento da IG e peso fetal ao nascimento, bem como melhoria na circulação maternofetal. Contudo, a ação do Sildenafil parece ser mais significativa a curto prazo. É importante salientar que alguns dos estudos apresentaram HTP neonatal após o uso de sildenafil, possivelmente devida a uma vasoconstrição *rebound*.

O AAS e a HBPM são fármacos já utilizados de forma segura na obstetrícia em algumas patologias, como doenças hipertensivas e em trombofilias. Por outro lado, a pravastatina e o sildenafil são apenas usados em contexto experimental. Os quatro fármacos apresentam um perfil promissor na prevenção da RCF e na melhoria da circulação maternofetal, pelo que poderão ser possíveis terapêuticas a utilizar na profilaxia desta frequente complicação obstétrica, em gravidezes identificadas como sendo de alto risco.

## **9. Agradecimentos**

Agradeço à minha coorientadora, Dra. Iolanda Ferreira, e à minha orientadora, Professora Doutora Ana Luísa Areia, pela disponibilidade e pelo rigor, competência e conhecimento inculcados durante a elaboração do trabalho.

À minha família e amigos por serem o meu maior exemplo de dedicação e altruísmo e por toda a motivação e apoio transmitidos.

## 10. Referências Bibliográficas

1. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
2. Bettiol A, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Emmi G, Urban ML, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention of Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(1):189-199.
3. Blue NR, Page JM, Silver RM. Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction: Management of Subsequent Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):419-436.
4. Figueras F, Gómez L, Eixarch E, Mazarico E, Paulés C, Vellvé K, et al. Guideline: Fetal Growth Defects [document on the Internet]. Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona [updated 2017 June 20] Available from: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/en/fetal-pathology/monochorionic-pregnancy-with-selective-cir.html>.
5. Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:66-78.
6. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. [updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/?report=classic>.
7. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S829-S840.
8. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e6.
9. Mendoza M, Ferrer-Oliveras R, Bonacina E, Garcia-Manau P, Rodo C, Carreras E, et al. Evaluating the Effect of Pravastatin in Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Nonrandomized and Historically Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1472-1479.
10. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S700-S711.e1.
11. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S761.

12. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S855-S868.
13. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(2):93-102.
14. Lewit EM, Baker LS, Corman H, Shiono PH. The direct cost of low birth weight. *Future Child*. 1995;5(1):35-56.
15. Skeith L, Blondon M, Ní Áinle F. Understanding and Preventing Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):356-363.
16. Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4308470.
17. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jego P. Aspirine: indications et utilisation durant la grossesse [Aspirin: Indications and use during pregnancy]. *Rev Med Interne*. 2017;38(12):825-832.
18. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(2):157-169.
19. Stanescu AD, Banica R, Sima RM, Ples L. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. *J Perinat Med*. 2018;46(7):776-779.
20. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(9):818-826.
21. Shirazi M, Naeiji Z, Sharbaf FR, Golshahi F, Fathi M, Nazari F, et al. Therapeutic role of enoxaparin in intra-uterine growth restriction: A randomized clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(8):102070.
22. Zullino S, Clemenza S, Mecacci F, Petraglia F. Low Molecular Weight Heparins (LMWH) and Implications along Pregnancy: a Focus on the Placenta. *Reprod Sci*. 2022;29(5):1414-1423.
23. McLaughlin K, Hobson SR, Chandran AR, Agrawal S, Windrim RC, Parks WT, et al. Circulating maternal placental growth factor responses to low-molecular-weight heparin in pregnant patients at risk of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1145-S1156.e1.

24. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1126-S1144.e17.
25. Llurba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, Diego RD, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824-833.
26. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14.
27. Kupfermanc MJ, Kliger C, Rimon E, Asher-Landsberg J, Skornick-Rapaport A, Gamzu R, et al. Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complications - a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8055-8061.
28. Ferreira RDD, Negrini R, Bernardo WM, Simões R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219732.
29. Khalil A, Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Mousa H, Stock S, et al. Effect of sildenafil on maternal hemodynamics in pregnancies complicated by severe early-onset fetal growth restriction: planned subgroup analysis from a multicenter randomized placebo-controlled double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):198-209.
30. Chen J, Gong X, Chen P, Luo K, Zhang X. Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:225.
31. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, Drongelen J, Boer M, Duvekot H, et al. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205323.
32. Maged M, Wageh A, Shams M, Elmetwally A. Use of sildenafil citrate in cases of intrauterine growth restriction (IUGR); a prospective trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):483-486.
33. Shehata NAA, Ali HAA, Fahim AS, Katta MA, Hussein GK. Addition of sildenafil citrate for treatment of severe intrauterine growth restriction: a double blind randomized placebo controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(10):1631-1637.
34. El-Sayed MA, Saleh SA, Maher MA, Khidre AM. Utero-placental perfusion Doppler indices in growth restricted fetuses: effect of sildenafil citrate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(8):1045-1050.
35. von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Bone JN, Sandhu A, Li J, et al. Halting the Canadian STRIDER randomised controlled trial of sildenafil for severe, early-onset

fetal growth restriction: ethical, methodological, and pragmatic considerations. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):244.

36. Rasheedy R, El Bishry G, Tarek R. Maternal low molecular weight heparin versus sildenafil citrate for fetal growth restriction: a randomized, parallel groups, open-label clinical trial. *J Perinatol*. 2020;40(5):715-723.