

Prevention of fetal growth restriction

Prevenção da restrição do crescimento fetal

Margarida Leal Martins^{1,2}, Iolanda Ferreira^{1,2}, Ana Luísa Areia^{1,2}

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Abstract

Fetal growth restriction is a pregnancy complication responsible for adverse obstetric outcomes. This review aims to evaluate the clinical applicability and the limitations of acetylsalicylic acid, low molecular weight heparin, pravastatin and sildenafil in the prevention of fetal growth restriction. The literature shows that these drugs have a promising profile in preventing fetal growth restriction, improving ultrasound Doppler and other obstetric outcomes, such as gestational age and fetal birth weight. However, no drug is yet approved for the prophylaxis of fetal growth restriction.

Keywords: Fetal growth retardation; Aspirin; Low-molecular-weight heparin; Pravastatin; Sildenafil.

Resumo

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma complicação da gravidez responsável por desfechos obstétricos adversos. Esta revisão apresenta como objetivo avaliar a aplicabilidade clínica e as limitações do ácido acetilsalicílico, da heparina de baixo peso molecular, da pravastatina e do sildenafil na prevenção da RCF. A literatura mostra que estes fármacos apresentam um perfil promissor na profilaxia da RCF, na melhoria da fluxometria *Doppler* e de outros desfechos obstétricos, como a idade gestacional e o peso fetal ao nascimento. Contudo, ainda nenhum fármaco está aprovado para a profilaxia da RCF.

Palavras-chave: Restrição do crescimento fetal; Aspirina; Heparina de baixo peso molecular; Pravastatina; Sildenafil.

INTRODUÇÃO

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma complicação obstétrica na qual o feto não consegue atingir o seu potencial genético de crescimento^{1,2}. É definida pela presença de uma estimativa de peso fetal (EPF) ou perímetro abdominal (PAB) inferior ao percentil 3 (P3) para a idade gestacional (IG), ou inferior ao percentil 10 (P10) para a IG, associada a alterações fluxométricas²⁻⁴. Pelo contrário, o termo *leve para a idade gestacional* (LIG) refere-se aos recém-nascidos (RN) com peso ao nascimento inferior ao P10 para a IG e aos

fetos com uma EPF ou PAB inferior ao P10 para a IG, sem qualquer alteração na fluxometria *Doppler*³⁻⁵. A maioria dos RN LIG diz respeito a RN saudáveis, fisiologicamente mais pequenos, enquanto que uma percentagem menor apresenta uma verdadeira RCF^{1,3,6}.

A RCF é uma importante causa de desfechos obstétricos adversos pré-natais e neonatais a curto e longo prazo, pelo que a investigação de uma terapêutica eficaz na profilaxia da RCF assume um carácter de extrema importância na área da obstetria¹⁻³. Diversos fármacos têm sido estudados com o intuito de prevenir a RCF. Apesar dos vários estudos já desenvolvidos, não existe ainda nenhuma medicação com aprovação e consenso científicos para a profilaxia da RCF^{1,2}.

O principal objetivo desta revisão é avaliar a eficácia e limitações do ácido acetilsalicílico (AAS), da

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

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

heparina de baixo peso molecular (HBPM), da pravastatina e do sildenafil, de modo a aferir acerca da sua aplicabilidade clínica na profilaxia da RCF.

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))). Esta equação foi limitada ao período temporal de 2016 a dezembro de 2022 e restrita aos artigos publicados nas línguas inglesa, francesa e portuguesa, o que permitiu a obtenção de um total de 122 artigos. 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, artigos sem versão completa disponível e todos os artigos cujos objetivos eram disparem ao de esta revisão. Dos 122 artigos iniciais, foram selecionados 23.

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.

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

DISCUSSÃO

Definições da restrição do crescimento fetal

De acordo com as *guidelines* da FIGO, a RCF é uma patologia definida pela incapacidade do feto atingir o seu potencial de crescimento¹. 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}.

A maioria destes fetos são LIG, ou seja, constitucionalmente mais pequenos, apresentando um desvio estatístico na EPF, mas que está de acordo com o seu potencial genético de crescimento^{1,3,6,7}.

A RCF pode ter etiologia materna, fetal ou placentária¹. De entre as várias causas de RCF, a etiologia placentária é a mais frequente, principalmente devido a anomalias da placentação^{1,2,6,8}. Durante a gravidez, verifica-se um conjunto de alterações na circulação uterina que permite uma correta placentação⁵. Ocorre a invasão das artérias espiraladas do útero materno pelo trofoblasto, o aumento da produção de óxido nítrico (ON) e a promoção da angiogénese pelo aumento da produção de fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do fator de crescimento placentário (PlGF)^{5,8}. Esta simbiose de fatores permite a criação de uma circulação uterina de alto fluxo e baixa resistência, que garante um aporte otimizado de oxigénio e nutrientes ao feto⁵. Por oposição, a incorreta placentação provoca um *remodeling* deficitário das artérias espiraladas do miométrio, redução do VEGF, do PlGF, aumento da forma solúvel da tirosina quinase-1 do tipo fms (sFlt1) e, por consequência, a circulação uterina torna-se de alta resistência e de baixo fluxo^{5,8}. Estas anomalias culminam na anormal perfusão placentária, 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 pré-eclâmpsia (PE)^{8,9}. 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 intervuloso, deposição placentária de fibrina, trombose e enfartes placentários⁹.

A RCF pode ser classificada em RCF precoce ou tardia, consoante a IG em que é diagnosticada (Figura 1)¹⁰. A RCF precoce é aquela que é diagnosticada antes das 32 semanas de IG e tem uma prevalência de 0,5 a 1%. É mais fácil de diagnosticar, mas mais difícil de abordar, uma vez que é necessário balancear os prós e contras entre o parto pré-termo (PPT) e o risco de hipóxia fetal¹¹. A RCF tardia, diagnosticada a partir das 32 semanas de IG, inclusive, tem uma prevalência de 5 a 10% e é, geralmente, mais difícil de diagnosticar, mas mais fácil de abordar pela maior proximidade ao termo da gestação¹.

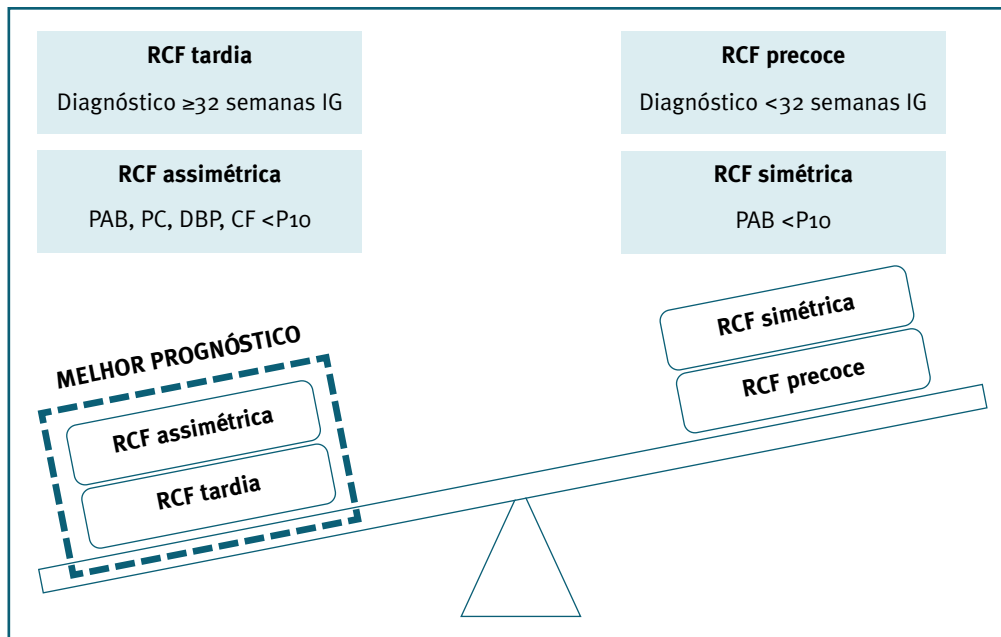


FIGURA 1. Classificação da RCF em precoce e tardia, consoante a IG de diagnóstico e em simétrica e assimétrica, consoante os parâmetros biométricos inferiores ao P10^{2,6,10}.

Quando os vários parâmetros biométricos (PAB, perímetro cefálico, diâmetro biparietal e comprimento do fémur) são proporcionalmente inferiores ao P10, a RCF é classificada como simétrica⁶. Esta representa 20 a 30% dos fetos com RCF e é devida, maioritariamente, a um evento adverso de etiologia materna ou fetal decorrente durante o primeiro trimestre. Está, por isso, associada à RCF precoce e a pior prognóstico^{2,6}. A RCF assimétrica é caracterizada pela presença exclusiva de um PAB inferior ao P10 e representa 70 a 80% dos casos de RCF⁶. Ocorre preferencialmente no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre. A sua principal causa assenta no desenvolvimento de anomalias da placentação, o que justifica a presença concomitante de PE^{6,7}.

Complicações da restrição do crescimento fetal

A RCF é uma importante causa de complicações pré-natais e neonatais¹. Durante a gravidez, pode causar complicações como PPT, PE e, *in extremis*, morte fetal *in utero*. Como complicações neonatais precoces destacam-se a mortalidade neonatal, hipoglicemia, hipotermia, hiperbilirrubinemia, dificuldade respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante. A longo prazo, destacam-se alterações do neurode-

envolvimento, paralisia cerebral, síndrome metabólica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença cardiovascular^{1,3}. Consequentemente a estas complicações, cerca de 10% de todos os custos de saúde com crianças estão associados a cuidados relacionados com baixo peso ao nascimento¹².

Prevenção não farmacológica da restrição do crescimento fetal

Estima-se que após uma gravidez com RN LIG, a percentagem de recorrência seja de 20 a 30%³. Relativamente à recorrência da RCF, esta complicação obstétrica apresenta uma percentagem de recorrência de aproximadamente 25%¹.

Numa fase inicial, a avaliação de fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, adquire um papel fundamental na prevenção da RCF¹. Vários estudos demonstram uma associação entre o desenvolvimento de RCF e a presença de certos fatores de risco, tais como: idade materna avançada, tabagismo, baixo índice de massa corporal, obesidade, diabetes mellitus, ferropenia, consumo de álcool e drogas ilícitas, síndrome antifosfolipídica e trombofilias hereditárias^{3,5,13,14}. Idealmente, todas as mulheres deveriam ter

um acompanhamento pré-concepcional que promove-se uma dieta equilibrada e diversificada, a melhoria do estilo de vida, a cessação tabágica e alcoólica, a otimização do índice de massa corporal e de doenças crônicas maternas. Estas medidas são importantes, não apenas para a prevenção da RCF numa gravidez de risco, mas a sua implementação apresenta, simultaneamente, benefícios médicos para uma gravidez de baixo risco^{1,3,5}.

Tendo em conta as complicações e desfechos obstétricos adversos que podem decorrer secundariamente à RCF e a significativa taxa de recorrência da mesma, a profilaxia farmacológica da RCF adquire um foco importante, visto que nenhum fármaco se encontra aprovado cientificamente para a prevenção da RCF^{1,3}.

Prevenção farmacológica da restrição do crescimento fetal

Ácido acetilsalicílico

O AAS é um fármaco responsável pela inibição irreversível das enzimas ciclo-oxigenase 1 e 2. Para doses mais baixas (50 mg a 300 mg), tem uma afinidade preferencial pela ciclo-oxigenase 1, o que lhe confere uma ação antiagregante plaquetar. Para doses superiores (>1000 mg) prevalece a ação anti-inflamatória por inibição preferencial da ciclo-oxigenase 2¹⁵. Para além da ação antiagregante plaquetar, o AAS favorece a implantação do blastocisto, reduz a apoptose das células do trofoblasto, aumenta os níveis de ON e diminui o *stress oxidativo*^{3,8,16}. É um fármaco seguro na gravidez, mas deve ser evitado a partir das 37 semanas de IG^{1,15,17}.

Vários estudos já mostraram a eficácia do AAS na prevenção da PE, contudo a sua ação profilática na RCF é, na maioria das vezes, um desfecho secundário^{3,5,15}.

A eficácia e a significância do AAS estão dependentes de dois fatores: a IG de início da toma e a dose administrada^{10,18}.

No que diz respeito à IG de início da prescrição do AAS, diversos estudos mostram que o seu início antes das 16 semanas de IG apresenta uma ação preventiva estatisticamente significativa, por oposição ao seu início após essa IG que, apesar de ter ação profilática na RCF, deixa de o fazer com significância estatística^{3,8,18}. No Quadro I encontram-se os resultados de diversos estudos que mostram a dependência da ação do AAS relativamente à IG de início^{2,3,8,17,19}. Esta dependência ainda não se encontra completamente esclarecida, mas

penza-se que se relaciona com a fisiologia placentária. Os processos que regulam o fluxo e resistência das artérias espiraladas uterinas ocorrem até às 16/18 semanas de IG e, por isso, a administração de AAS antes da conclusão da placentação terá maior impacto na redução dos distúrbios vasculares placentários¹⁸.

Relativamente à dose ideal a administrar, a literatura mostra-nos que a ação profilática do AAS na RCF é maior e significativa para doses entre 100 e 150 mg, comparativamente a doses inferiores (Quadro II).¹⁸

Heparina de Baixo Peso Molecular

As HBPM são um conjunto de fármacos pertencentes à classe dos anticoagulantes. A sua ação anticoagulante é devida à ligação à antitrombina III, tornando-a num rápido inativador de fatores de coagulação, principalmente a trombina e o fator X^{20,21}. Têm, ainda, ação anti-inflamatória e imunomoduladora, que promove o aumento da produção endotelial de ON, a diferenciação do trofoblasto, o aumento da produção de PlGF e diminuição do processo de aterosclerose^{3,8,20-22}. São fármacos seguros na gravidez, com baixo risco hemorrágico, de trombocitopenia e de osteoporose induzidos pela HBPM^{8,20,23}.

Na prática clínica, 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 síndrome anti-fosfolipídico e de trombofilias hereditárias^{3,8,20}. Uma vez que as complicações placentárias, nas quais se inclui a RCF, poderão estar associada a um perfil pró-trombótico e à diminuição do fluxo da circulação uteroplacentária, a HBPM parece ter potencial na prevenção da RCF, devido à sua ação anticoagulante, mas também ao seu perfil pró-angiogénico^{8,20,22}.

Tal como é possível verificar pela análise do Quadro III^{2,22-25}, alguns estudos realizados em mulheres grávidas a tomar HBPM apresentam resultados positivos e benéficos na profilaxia da RCF. Contudo, nem todos os estudos demonstram uma ação preventiva, o que reflete a disparidade entre resultados^{8,20}. Relativamente a outros desfechos obstétricos, os estudos mostram um potencial efeito benéfico, através do aumento do peso e da IG ao nascimento, da diminuição do PPT e ainda pela melhoria do perfil fluxométrico das AU, AUt e ACM. Esta ação na fluxometria *Doppler* pode ser

QUADRO I. AÇÃO DA TERAPÊUTICA COM AAS NA PREVENÇÃO DA RCF.

Estudo	Administração de AAS	Outcome	IC a 95% ou valor de p
Bettiol <i>et al.</i> ²	<16 semanas IG	↓ RCF (OR: 0,67)	0,44-1,02
Blue <i>et al.</i> ³	<16 semanas IG	↓ RN com peso ao nascimento <P10 (RR: 0,86)	0,75-0,99
		↔ RN com peso ao nascimento <P5 e P3	
Groom <i>et al.</i> ⁸	<16 semanas IG	↓ LIG (RR: 0,76)	0,61-0,94
	≥16 semanas IG	↓ LIG (RR: 0,95)	0,94-1,08
	≤16 semanas IG	↓ RCF (RR: 0,56)	0,44-0,70
	>16 semanas IG	↓ RCF (RR: 0,95)	0,86-1,05
Stanescu <i>et al.</i> ¹⁷	<16 semanas IG até às 32 semanas IG	↓ fetos com EPF <P10, P5 e P3 no grupo com AAS até às 36 semanas, em comparação com grupo com AAS até 32 semanas	p <0,05
	<16 semanas IG até às 36 semanas IG		
Bujold <i>et al.</i> ¹⁹	< e >16 semanas (efeito global)	↓ RCF (RR: 0,82)	p=0,05
	<16 semanas (subgrupo)	↓ RCF (RR: 0,51)	p=0,02

↑: aumento;

↓: diminuição;

↔: sem diferença.

AAS: Ácido Acetilsalicílico; IC: Intervalo de Confiança; IG: Idade Gestacional; LIG: Leve para a Idade Gestacional; OR: Odds Ratio; P10: Percentil 10; P5: Percentil 5; P3: Percentil 3; RCF: Restrição do Crescimento Fetal; RN: Recém-nascido; RR: Risco Relativo.

QUADRO II. IMPACTO DA DOSE DO AAS INICIADO ≤16 SEMANAS IG NA PREVENÇÃO DA RCF⁸.

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
75 mg (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.

devida ao perfil pró-angiogénico da HBPM, que já mostrou aumentar os níveis de PlGF e diminuir o *ratio* sFlt1/PlGF em mulheres a tomar HBPM durante a gravidez^{5,8}. À semelhança do AAS, também a ação da HBPM parece ter mais impacto quando administrada antes das 16 semanas de IG^{2,22-25}.

Em relação à comparação da eficácia da ação da enoxaparina com a dalteparina, Cruz-Lemini *et al.*, numa revisão sistemática com meta-análise, 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)²². 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)²⁰.

Pravastatina

A pravastatina é um fármaco da classe das estatinas cuja principal ação é a inibição da síntese de colesterol. Apresenta, simultaneamente, ações anti-inflamatória, antioxidante e pró-angiogénica. Estudos em animais mostram que a pravastatina aumenta os níveis de VEGF, de PlGF 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 da RCF^{5,8,26}. Apesar de aparentemente seguro na gravidez, encontra-se classificado na categoria X da *Food and Drug Classification*, o que justifica o baixo

QUADRO III. AÇÃO DA TERAPÊUTICA COM HBPM NA PREVENÇÃO DA RCF E EM OUTROS OUTCOMES OBSTÉTRICOS.

Estudo	RCF ou LIG	IG ao nascer	Peso fetal ao nascer	PPT (semanas)	Admissão UCIN	Alterações fluxometria doppler
Bettioli <i>et al.</i> ²	↓ RCF p<0,05	NA	NA	<37: ↓ p<0,05	NA	NA
Cruz-Lemini <i>et al.</i> ²²	↓ LIG OR: 0,61	NA	NA	↓ OR: 0,93	NA	NA
Shirazi <i>et al.</i> ²³	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 AU: melhoria em 6,3% (p=0,69) IP ACM: melhoria em 6,3% (p=0,57)
Llurba <i>et al.</i> ²⁴	↑ 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
Groom <i>et al.</i> ²⁵	↑ 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

↑: aumento;

↓: diminuição.

ACM: Artéria Cerebral Média; AU: Artéria Umbilical; AU: 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.

QUADRO IV. AÇÃO DA TERAPÊUTICA TRIPLA COM AAS, HBPM E PRAVASTATINA NA PREVENÇÃO DA RCF²⁶.

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

número de ensaios clínicos com pravastatina na profilaxia da RCF²⁷.

Num estudo prospetivo, Mendoza *et al.* avaliou a ação da pravastatina em mulheres grávidas já diagnosticadas com RCF. O estudo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa (p<0,001) do *ratio* sFlt-1/PlGF no grupo sob pravastatina, comparativamente ao grupo controlo, o que salienta o potencial pró-angiogénico da pravastatina. No que respeita ao de-

envolvimento 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 significativos²⁷.

Kupfermirc *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

QUADRO V. AÇÃO DA TERAPÊUTICA COM SILDENAFIL NA PREVENÇÃO DA RCF E EM OUTROS OUTCOMES.

Estudo	Crescimento fetal	IG ao nascer	Peso ao nascer	PPT	Alterações fluxometria doppler
Sharp <i>et al.</i> ¹¹	↓ PAB	↓ dias até ao parto	↑	NA	Melhoria do fluxo da ACM; ↑ deterioração onda <i>a</i> do ducto venoso
Khalil <i>et al.</i> ²⁸	NA	↓	↑	NA	NA
	Outros <i>outcomes</i> : ↓ da tensão arterial e ↑ da frequência cardíaca.				
Ferreira <i>et al.</i> ²⁹	NA	↑	↑	NA	↓ IP da AU
Pels <i>et al.</i> ³¹	NA	↓	↓	<28S: ↓	NA
Maged <i>et al.</i> ³²	NA	↑	↑	NA	↓ do IP, IR e rS/D da AU
Shehata <i>et al.</i> ³³	↑ PAB	NA	↑	24-28S: ↔	↓ do IP da AU e ↑ do IP da ACM
				29-32S: ↓	
				33-36S: ↑	
El-Sayed <i>et al.</i> ³⁴	NA	↑	↑	NA	↓ do IP, IR e rS/D da AU, ↓ do IP e IR da AUt, do IP, ↓ do IP, IR e rS/D da ACM
STRIDER Canadá ³⁵	↑ EPF perinatal	↑	NA	NA	NA
Rasheeddy <i>et al.</i> ³⁶	↑ PAB ao nascimento	↑	NA	↓	Melhoria do IP e IR da AU

↑: aumento;

↓: diminuição;

↔: sem diferença.

ACM: Artéria Cerebral Média; AU: Artéria Umbilical; AUt: Artéria Uterina; EPF: Estimativa de Peso Fetal; IG: Idade Gestacional; IP: Índice de Pulsatilidade; IR: Índice de Resistência; NA: Não avaliado; PAB: Perímetro Abdominal; PPT: Parto Pré-termo; rS/D: Ratio Sistólico/Diastólico; S: semanas; STRIDER: *Sildenafil Therapy in Dismal Prognosis Early-Onset Intrauterine Growth Restriction*.

e significativos em mulheres com antecedentes de complicações placentárias, comparativamente à terapêutica dupla com AAS e HBPM. Neste estudo foram selecionadas mulheres com uma primeira gravidez com complicações placentárias, à qual se seguiu uma segunda 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 previamente ao desenvolvimento de complicações. No Quadro IV encontram-se os resultados deste estudo. Para além da melhoria estatisticamente significativa da IG e peso ao nascimento, a inclusão de pravastatina demonstrou diminuição significativa da ocorrência de RCF, comparativamente à terapêutica dupla com HBPM e AAS²⁶.

Sildenafil

O sildenafil é um fármaco da classe dos inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (FDE-5), que potenciam

a ação vasodilatadora do ON^{3,8,11,28}. A nível cardiovascular, verifica-se a estimulação da vasodilatação, a diminuição da resistência vascular periférica, da pressão arterial e a potencial melhoria da circulação e função uteroplacentárias^{8,28}. É um fármaco seguro na gravidez^{8,29}. Contudo, os fetos expostos ao sildenafil parecem ter maior risco de desenvolver hipertensão pulmonar neonatal. Esta reação adversa foi responsável pela interrupção precoce de alguns estudos³.

Durante uma gravidez normal, o ON desempenha um papel fundamental no suporte nutricional e de oxigénio ao feto, através da vasodilatação³⁰. Na RCF ocorre o aumento da atividade da 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^{5,8,28}.

No Quadro V são apresentados os resultados da sildenafil em mulheres grávidas já diagnosticadas com

RCF. Os estudos mostram resultados controversos relativos a desfechos obstétricos secundários, como a IG ao nascimento, peso ao nascimento e PPT. A ação do sildenafil na fluxometria *Doppler* demonstra resultados promissores relativos a estes desfechos, contudo os estudos constataam que essa ação apenas se encontra presente numa fase precoce após a administração do sildenafil e que a sua janela temporal de duração é curta, perdendo o efeito passado algumas horas^{11,28,29,31-36}.

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. É uma importante causa de complicações pré e pós-natais e apresenta uma recorrência de 25%. Por este motivo, a prevenção farmacológica da RCF, numa IG precoce o suficiente que potencie a ação dos fármacos, adquire extrema importância na área da obstetrícia.

A maioria dos estudos mostra que a administração de uma baixa dose de AAS (100 a 150 mg) antes das 16 semanas de IG apresenta resultados significativos na prevenção da RCF.

A administração de HBPM, também antes das 16 semanas de IG, apresenta resultados contraditórios relativamente à profilaxia da RCF, mas efeitos promissores nos desfechos fluxométricos da circulação maternofetal e em desfechos secundários como PPT, IG e peso fetal ao nascimento.

A pravastatina apresenta uma promissora ação pró-angiogénica, por exemplo através da diminuição significativa do *ratio* sFlt-1/PlGF. Os estudos mostram, também, um efeito potencialmente importante na prevenção da RCF e de desfechos obstétricos, principalmente quando associada ao AAS e à HBPM.

Os resultados relativos à administração do sildenafil após o diagnóstico de RCF apresentam alguma discrepância entre si, contudo, muitos mostram uma melhoria de desfechos obstétricos secundários, como IG e peso ao nascimento e dos desfechos fluxométricos da circulação maternofetal. Esta ação parece, contudo, limitada a uma janela temporal restrita.

Em conclusão, o AAS e a HBPM são fármacos já utilizados de forma segura na obstetrícia em algumas pa-

tologias, 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:66-78.
- 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>.
- 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.
- 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.
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S761.
- 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.
- 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.
- Lewit EM, Baker LS, Corman H, Shiono PH. The direct cost of low birth weight. *Future Child.* 1995;5(1):35-56.
- Skeith L, Blondon M, Ni Áinle F. Understanding and Preven-

ting Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):356-363.

14. 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.

15. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jegou P. Aspirine: indications et utilisation durant la grossesse (Aspirin: Indications and use during pregnancy). *Rev Med Interne*. 2017;38(12):825-832.

16. 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.

17. 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.

18. Roberge S, Nicolaides 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra 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.

23. 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.

24. Llubra 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.

25. 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.

26. Kupfermink MJ, Kligler 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.

27. 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 Histori-

cally Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1472-1479.

28. 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.

29. 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.

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.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ana Margarida Martins – Pesquisa e seleção bibliográfica, redação do artigo; Iolanda Ferreira – Supervisão e revisão crítica do artigo; Ana Luísa Areia – Supervisão e revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Margarida Leal Martins

E-mail: ammlmartins@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6589-1308>

RECEBIDO EM: 15/04/2023

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 05/02/2024