



ISUOG

Virtual World Congress
ON ULTRASOUND IN OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

16-18 OCTOBER 2020

3 DAY EVENT

5 streams — 170+ expert talks — 1200+ abstracts

Register to access a high tech virtual space
enabling you to learn and interact with

200+ world leading experts

and global community

● **Watch Live** OR  **On Demand**

Earn CME/CPD points
for attending

Benefit from reduced
registration fees

[Explore scientific program & register here](#)





Protocolos de Prática ISUOG: diagnóstico e conduta do feto pequeno para a idade gestacional e com restrição do crescimento fetal

Tradução: Danielle Sodré Barmpas, MD, MSc, TEGO, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK)

Revisão: Prof Dr Fabricio Costa, MD, MSc, PhD, FRANZCOG, COGU, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK)

Comitê de Padroniza o Clínica da ISUOG

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG)   uma organiza o científica que incentiva a prática clínica, ensino e pesquisa para diagnóstico por imagem na área da saúde da mulher. O Comitê de Padroniza o Clínica (CPC) da ISUOG tem a missão de desenvolver Protocolos Práticos e Consensos sobre recomenda es educacionais que forneçam aos profissionais de saúde uma abordagem baseada em consenso de especialistas para diagnóstico por imagem. A inten o   que reflitam o que   considerado pela ISUOG como a melhor prática no momento de sua elabora o. Apesar de a ISUOG fazer o máximo possível para garantir que as orienta es sejam acuradas no momento de sua publica o, nem a sociedade nem seus funcionários ou membros assumem qualquer responsabilidade pelas consequências de quaisquer dados imprecisos ou enganosos, opiniões ou declara es emitidas pelo CPC. Os protocolos não têm a inten o de estabelecer padrão legal de assistência, porque a interpreta o das evidências em que se baseia pode ser influenciada por circunstâncias individuais, protocolos locais e recursos disponíveis. Protocolos aprovados podem ser distribuídas gratuitamente com a permissão do ISUOG (info@isuog.org).

INTRODU O

A avalia o do crescimento fetal   um dos objetivos principais da assistência pré-natal. O crescimento fetal depende de inúmeros fatores, incluindo fun o uteroplacentária, doença materna, fun o cardiovascular materna ou cardiopatia, nutri o materna, altitude, tabagismo e uso de drogas ilícitas e presença de altera es patológicas, como infec o, aneuploidias e algumas doenças genéticas. Entretanto a insuficiência ou disfun o uteroplacentária representa uma das causas mais frequentes de crescimento anormal em um feto sem outras altera es. O crescimento fetal anormal está associado com risco aumentado de mortalidade e morbidade perinatal e desfecho neonatal adverso em longo termo¹. De forma geral, fetos com restri o de crescimento têm maior taxa de complica es associadas com a prematuridade², têm pior resultado de desenvolvimento neurológico e têm risco aumentado de doenças não-comunicáveis na vida adulta, como

hipertensão, síndrome metabólica, resistência   insulina, diabetes mellitus tipo 2, doença coronariana e vascular cerebral³. O reconhecimento pré-natal da restri o de crescimento fetal (RCF)   um fator importante e identificado nas estratégias para preven o de natimortalidade, já que até 30% dos casos ocorrem em fetos com RCF ou fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) no final do terceiro trimestre^{4,5}. Este Protocolo d  defini es de RCF, previamente citadas como restri o de crescimento intrauterino, e de PIG, e descreve as melhores op es possíveis de conduta baseadas nos dados e conhecimento atuais. Neste Protocolo nós assumimos que a gesta o   de feto único, que a data o da gesta o foi feita corretamente (preferencialmente no primeiro trimestre por ultrassonografia) e que não há patologias como aneuploidias, malforma es ou infec es cong nitas. Detalhes dos graus de recomenda o usados neste Protocolo são fornecidos no Apêndice 1. O relato dos níveis de evidência não se aplica neste Protocolo.

PROTOCOLO

Defini o de feto pequeno para a idade gestacional e de restri o de crescimento fetal e a distin o entre eles

O crescimento fetal   um processo dinâmico e sua avalia o requer múltiplas observa es do tamanho fetal ao longo do tempo. O tamanho fetal   determinado através da avalia o da biometria da circunferência cefálica, diâmetro biparietal, circunferência abdominal (CA) e comprimento do f mur e/ou a deriva o do peso estimado fetal (PEF) computado por diferentes fórmulas. Os Protocolos da ISUOG de avalia o ultrassonográfica da biometria e crescimento fetal e descrever metodologia, faixas de referência, padrões de crescimento e processos de controle de qualidade para a avalia o adequada da biometria fetal e o diagnóstico de problemas no crescimento fetal⁶. Controvérsias em rela o às faixas de referência e outras questões relacionadas   avalia o da biometria fetal são descritas neste Protocolo.

Um feto   considerado PIG quando seu tamanho (avalia o biométrica) fica abaixo de um limiar pré-definido para sua idade gestacional. A defini o mais comum de PIG   PEF abaixo do percentil 10 para a faixa de referência especificada. No entanto, outros limites foram descritos, como os percentis 5 e 3 (o último se aproxima de 2 DP) ou um Z-score de -2.

RCF é uma condição frequentemente definida, mas de maneira não muito útil, como o feto não conseguir alcançar seu potencial de crescimento genético pré-determinado. A identificação da RCF frequentemente não é fácil já que o crescimento fetal não pode ser avaliado através de uma avaliação biométrica do tamanho fetal, e o potencial de crescimento é hipotético.

A principal distinção entre PIG e RCF é que um feto PIG pode ser pequeno, mas não ter risco aumentado de desfecho adverso perinatal, enquanto um feto com tamanho acima do percentil 10 pode ter RCF e ter risco aumentado de desfecho adverso perinatal e em longo termo⁷⁻¹¹.

Fetos com peso ao nascimento abaixo do percentil 10 têm risco aumentado de natimortalidade¹² e mortalidade perinatal¹³⁻¹⁵, com aqueles cujo peso está abaixo do percentil 3 sendo os de maior risco^{12,13}. Por esta razão o tamanho fetal no extremo inferior dos gráficos de crescimento, por exemplo CA ou PEF abaixo do percentil 3 para os gráficos de referência, pode ser utilizado como critério isolado para definir RCF em qualquer momento da gravidez¹⁶. No entanto, o tamanho ideal ao nascimento que é associado à menor mortalidade perinatal parece ser substancialmente maior do que a mediana do peso ao nascimento de uma coorte normal¹³. Na verdade, uma coorte populacional encontrou mortalidade perinatal aumentada mesmo em fetos com peso ao nascimento dentro da faixa de normalidade. Os fetos com peso ao nascimento entre os percentis 70 e 90 foram o que tiveram o menor risco e uma associação inversa entre mortalidade perinatal e peso ao nascimento abaixo do percentil 80¹³. Um grande estudo de coorte populacional escocês demonstrou um aumento progressivo do risco de natimortalidade em gestações com peso ao nascimento previsto abaixo do percentil 25¹⁷.

Para diferenciar entre PIG e RCF em casos em que o tamanho fetal está abaixo do percentil 10, parâmetros biofísicos adicionais são requeridos. Muitos métodos foram propostos com este objetivo, como a avaliação da velocidade de crescimento fetal, uso de gráficos de crescimento customizados, avaliação Dopplerfluxométrica das circulações placentária e fetal e o uso de biomarcadores. Alguns destes parâmetros biofísicos também são usados para monitorizar o bem-estar fetal e/ou como critérios de decisão quanto ao parto (por exemplo: Doppler da artéria umbilical (AU)). Ferramentas biofísicas, como o fluxo no ducto venoso, perfil biofísico fetal (PBF) e avaliação cardiotocográfica (CTG) da variabilidade de curto prazo da frequência cardíaca fetal (VCP, *short-term variation*, STV), não são usadas como critérios diagnósticos para RCF, mas para vigilância e conduta em gestações já diagnosticadas como RCF, e são discutidas abaixo.

Ferramentas para o diagnóstico, vigilância e conduta na restrição de crescimento fetal

Velocidade de crescimento fetal

Há vários métodos para avaliar o crescimento fetal, incluindo o uso de gráficos de crescimento longitudinal¹⁸, avaliação do desvio dos gráficos de velocidade de crescimento¹⁸ e avaliação do individualizada do crescimento¹⁹. De forma geral, o objetivo é avaliar a trajetória de crescimento do feto e identificar os fetos que se desviam de sua trajetória individual, indicando uma falha em alcançar seu potencial de crescimento. Não há

evidência de que uma velocidade de crescimento reduzida no terceiro trimestre está associada a aumento do risco de desfecho adverso^{11,20}. A velocidade de crescimento reduzida normalmente é definida como uma queda de > 50 percentis no CA ou, mais frequentemente, no PEF, em exames consecutivos⁶.

Gráficos de crescimento customizados

Nos gráficos customizados, o peso e o crescimento fetal são ajustados por variáveis que sabidamente têm impacto no tamanho fetal. Estas podem incluir altura materna, peso, idade, paridade, etnia e o sexo do feto. O ajuste por essas variáveis parece permitir a melhor identificação de fetos PIG com risco de complicações perinatais⁶. Métodos para avaliar a velocidade de crescimento fetal e a aplicação de gráficos de crescimento customizados com esta finalidade são descritos em mais detalhes no Protocolo ISUOG sobre avaliação ultrassonográfica da biometria e crescimento fetais⁶.

Dopplerfluxometria

A lógica por trás da aplicação de Dopplerfluxometria na avaliação do crescimento fetal é que ela consegue identificar a função uteroplacentária através da avaliação das artérias uterinas e umbilicais. A insuficiência uteroplacentária é supostamente mediada pela má adaptação das artérias espiraladas e alterações na árvore vascular vilosa. No lado fetal, a Dopplerfluxometria permite a avaliação da artéria cerebral média (ACM) e do ducto venoso, enquanto a adaptação cardiovascular fetal progride da hipóxia para a acidemia.

Uma falta de transformação fisiológica das artérias uterinas de vasos de alta para baixa resistência parece refletir a invasão trofoblástica inadequada das artérias espiraladas, deixando a circulação com alta resistência. A persistência do índice de pulsatilidade médio alto (IP) (acima do percentil 95) está associada com insuficiência placentária e má perfusão vascular materna da placenta²¹.

O aumento progressivo no IP da AU corresponde à redução progressiva na área de superfície placentária disponível para trocas de gases e nutrientes e resistência aumentada na pós-carga fetal, e está associado com insuficiência vascular placentária, refletida por fluxo diastólico final ausente (FDF) e, no estágio final, reverso na AU²².

O IP diminuído na ACM é consequência da vasodilatação, o chamado efeito de redistribuição "poupador do cérebro". Isso representa uma resposta hemodinâmica à hipoxemia fetal, via sensores vasculares diretos de tensão de oxigênio no circuito cerebral. Em outros leitos vasculares uma consequente redistribuição do débito cardíaco ocorre preferencialmente para as artérias coronárias e glândulas adrenais²³.

Alterações na onda de fluxo do ducto venoso, especialmente com a onda-a ausente ou reversa, são causadas pela dilatação progressiva do istmo do ducto venoso para aumentar o fluxo sanguíneo para o coração, numa tentativa de compensar a extrema privação de oxigênio²⁴. Outros consideram que a onda-a ausente ou reversa no ducto venoso é uma consequência da pressão intra-atrial aumentada devido à alta pós-carga cardíaca (resistência vascular placentária aumentada) e/ou um efeito direto da acidemia na função das células miocárdicas fetais²⁵.

A Dopplerfluxometria tem um papel central na identificação, acompanhamento e conduta da RCF, porque permite a identificação da insuficiência uteroplacentária e/ou a adaptação cardiovascular fetal à hipoxemia. Importante ainda, os dois fenótipos de RCF, precoce e tardia, são caracterizados por padrões diferentes de Dopplerfluxometria, como discutido abaixo.

Perfil biofísico fetal

O PBF consiste em uma avaliação combinada do tônusfetal, movimentação corporal fetal, movimentos respiratórios, líquido amniótico e reatividade cardíaca fetal. O PBF pode prever tanto pH fetal como desfecho^{26,27}. A relação entre PBF alterado e pH fetal parece ser constante em diferentes idades gestacionais²⁶. Uma pontuação ≤ 4 está associada com pH fetal $\leq 7,20$, enquanto uma pontuação < 2 tem sensibilidade de 100% para acidemia²⁷. Esta correlação permanece altamente significativa mesmo quando usado o PBF simplificado, baseado apenas na frequência cardíaca fetal e volume de líquido amniótico²⁸.

Cardiotocografia e variabilidade de curto-prazo

Um CTG reativo praticamente exclui hipoxemia fetal. A variabilidade de curto prazo (VCP) da frequência cardíaca fetal é um parâmetro biofísico obtido por CTG computadorizado (CTGc) que reflete a função do sistema nervoso autônomo. No contexto da RCF e da presença concomitante de hipoxemia ou hipóxia graves, as atividades simpática e parassimpáticas fetais ficam alteradas, resultando em variação reduzida da frequência cardíaca fetal, e, portanto, VCP reduzido.

CTGc e avaliação de VCP foram validados com testes invasivos em hipoxemia e acidemia fetais e representam a única medida objetiva da frequência cardíaca fetal²⁹. A inspeção visual do CTG convencional não fornece a mesma informação do CTGc, já que o CTG representa uma avaliação muito subjetiva com baixa reprodutibilidade intra e interobservador.

Biomarcadores

Biomarcadores placentários têm um papel potencial no rastreamento, diagnóstico e terapia da doença placentária ligada às doenças hipertensivas da gravidez e/ou RCF³⁰. Inúmeros fatores placentários foram investigados, incluindo proteínas placentárias bem como microRNAs. Algumas proteínas placentárias, como a proteína plasmática associada à gravidez-A (PAPP-A), são biomarcadores de função placentária no primeiro trimestre, apesar de sua capacidade preditiva ser limitada^{31,32}.

A razão entre a tirosinocinase solúvel-1 semelhante a fms (sFlt-1) e o fator de crescimento placentário (PIGF) foi proposta como preditor de curto prazo para excluir pré-eclâmpsia com suspeita clínica da doença³³. Apesar de alguns relatos sugerirem que o uso da razão sFlt-1/PIGF pode ser útil na conduta e diferenciação entre PIG e RCF³⁴⁻³⁸, a falta de dados de estudos intervencionais impede a recomendação desses testes como adjuvantes da ultrassonografia. A discussão que evolui rapidamente

sobre o uso de biomarcadores para o rastreamento para PIG e RCF está fora do escopo deste Protocolo.

Recomendações

- O tamanho fetal isoladamente não é suficiente para identificar RCF, a não ser que o CA ou PEF estejam abaixo do percentil 3 (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Uma queda na velocidade de crescimento fetal, isso é, queda do CA ou PEF > 2 quartis ou > 50 percentis (por exemplo, do percentil 70 para o percentil 20 ou menor), deve alertar o médico para uma possível RCF (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Dopplerfluxometria das circulações uteroplacentária e fetoplacentária pode ser usada para distinguir entre PIG e RCF (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Recomenda-se avaliação de múltiplas maneiras das gestações com suspeita de RCF. O CTGc ou PBF devem ser usados em combinação com a Dopplerfluxometria (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).

Definição de restrição de crescimento fetal de início precoce e tardio

Existem dois fenótipos principais de RCF, que diferem significativamente em muitos aspectos, como prevalência, predição pela ultrassonografia no primeiro trimestre, idade gestacional na apresentação, achados histopatológicos placentários, perfil Dopplerfluxométrico, doença materna associada, gravidade e desfecho perinatal. A tabela 1 apresenta as principais características dos dois fenótipos, que são definidos como RCF de início precoce e de início tardio com base na observação que um fenótipo é mais frequente na gestação precoce e o segundo próximo ao termo³⁹⁻⁴².

A distinção entre RCF precoce e tardio normalmente é baseada no diagnóstico antes ou depois de 32-34 semanas de gestação. Apesar de a avaliação do Doppler de AU parecer discriminar melhor os dois fenótipos de RCF do que a idade gestacional, no tangente à associação com pré-eclâmpsia e desfecho perinatal adverso^{39,40}, 32 semanas parece ser o ponto de corte ideal da idade gestacional no diagnóstico e fornece uma classificação razoável entre os dois fenótipos de RCF⁴⁰. Portanto existe ampla concordância sobre o uso deste limiar de idade gestacional como o principal critério para diferenciar entre RCF precoce e tardia¹⁶ e ele será usado para distinguir entre RCF precoce e tardia neste Protocolo.

A definição de RCF varia entre diferentes protocolos e grupos de autores⁴³. Os critérios propostos por um consenso Delphi internacional representam a definição mais reconhecida de RCF (Tabela 2)¹⁶. Em um estudo de validação recente, o desempenho desses critérios foi comparado a uma definição de RCF como PEF $<$ percentil 10, usando o padrão de crescimento de Hadlock, para a predição de desfecho adverso neonatal⁴⁴. A coorte de estudo englobou uma ampla faixa de idades gestacionais e as duas definições tiveram desempenho comparável, apesar de os critérios de Delphi terem se associado com melhor predição de desfechos neonatais adversos.

Tabela 1 – Principais características clínicas da restrição de crescimento fetal (RCF) de início precoce e tardio

Característica	RCF de início precoce	RCF de início tardio
Principal desafio clínico	Conduta	Deteção
Prevalência	30%	70%
Idade gestacional na apresentação	< 32 semanas	≥32 semanas
Achados ultrassonográficos	Feto muito pequeno	Feto não necessariamente muito pequeno
Dopplerfluxometria	Espectro de alterações Doppler envolve artéria umbilical, artéria cerebral média e ducto venoso	Redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral
Perfil biofísico	Pode estar anormal	Pode estar anormal
Doenças hipertensivas da gravidez	Frequente	Infrequente
Achados histopatológicos placentários	Implantação placentária ruim, anormalidades nas artérias espiraladas, perfusão vascular materna ruim	Achados placentários inespecíficos, principalmente difusão alterada
Mortalidade perinatal	Alta	Baixa
Estado hemodinâmico cardiovascular materno	Baixo débito cardíaco, alta resistência vascular periférica	Achados cardiovasculares maternos menos importantes

Tabela 2 – Definições de restrição de crescimento fetal (RCF) de início precoce e tardio baseado no consenso internacional Delphi, na ausência de anomalias congênitas

RCF precoce:	RCF tardio:
IG < 32 semanas, na ausência de anomalias fetais	IG ≥ 32 semanas, na ausência de anomalias fetais
CA/PEF < 3º percentil ou FDFA-AU	CA/PEF < 3º percentil
<i>Ou</i>	<i>Ou pelo menos 2 dos 3 seguintes</i>
1. CA/PEF < 10º percentil combinado com	1. CA/PEF < 10º percentil
2. IP AU > 95º percentil e/ou	2. CA/PEF cruzando >2 quartis nos percentis de crescimento*
3. IP AU > 95º percentil	3. ICP < 5º percentil ou IP AU > 95º percentil

*Percentis de crescimento são percentis não-customizados. CA, circunferência abdominal fetal; FDFA, fluxo diastólico final ausente; ICP, índice cerebroplacentário; PEF, peso estimado fetal; IG, idade gestacional; IP, índice de pulsatilidade; AU, artéria umbilical; AUt, artérias uterinas. Reproduzido de Gordjin *et al*¹⁶.

Recomendações

- Os dois principais fenótipos de RCF, precoce e tardio, se diferenciam por suas características clínicas, ultrassonográficas e patológicas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).
- Os autores deste protocolo ISUOG recomendam os critérios do consenso Delphi¹⁶ para a definição de RCF (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Dopplerfluxometria

Apesar de a Dopplerfluxometria ter sido usada na prática obstétrica por quase quatro décadas, não há um consenso universal sobre que índices, limite e/ou faixas de referência usar. Essas considerações não se aplicam à avaliação qualitativa, tal como a avaliação de onda-a ausente/reversa no ducto venoso ou fluxo diastólico final (FDF) ausente/reverso na AU, mas elas afetam a avaliação quantitativa da Dopplerfluxometria. Diretrizes internacionais sobre como realizar Doppler útero-placentário e fetal são fornecidas pela ISUOG⁴⁵.

Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Existe uma heterogeneidade metodológica considerável em estudos que relatam faixas de referência para índices de Doppler de ACM e AU e sua relação, que pode, pelo menos em parte, explicar as diferenças nas faixas de referência relatadas⁴⁶. Mesmo entre estudos com alta pontuação de qualidade metodológica, há diferenças significativas na definição de “normalidade” e faixas de normalidade⁴⁶. Um estudo recente que avaliou os 10 artigos mais citados que fornecem faixas de referência para IP-ACM, IP-AU e índice cerebroplacentário (ICP) encontrou amplas discrepâncias nos valores de referência de Doppler, que resultaram numa variabilidade de até 50% no valor do ponto de corte do percentil 5 do IP-ACM, no termo⁴⁷. Da mesma forma, o estudo encontrou diferenças significativas no ponto de corte para IP-AU acima do percentil 95 (20–40%) e ICP abaixo do percentil 5 (15–35%)⁴⁷. Grandes discrepâncias foram referidas nas faixas de referência usadas para biometria, parâmetros de Doppler e peso ao nascimento, mesmo em nível nacional em centros especializados no manejo de RCF, que pode ter impacto significativo no diagnóstico e conduta da RCF⁴⁸.

Outra razão para a falta de padronização na Dopplerfluxometria quantitativo é que não há uniformidade nos índices Doppler usados, especialmente em pesquisa. Por exemplo, a redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral pode ser definida como IP-ACM abaixo de diferentes limites de percentil (percentil 5 ou 10), Z-scores ou múltiplos da mediana (MoM), ou pode ser definido como razão umbilicocerebral (RUC) ou ICP acima ou abaixo de diferentes limites de percentil, Z-scores ou MoM, respectivamente⁴⁹. O procedimento de consenso Delphi identificou o ICP abaixo do percentil 5 e IP-AU acima do percentil 95 como os critérios de Doppler para definir RCF¹⁶. A razão por trás da aplicação das razões de IP-ACM e IP-AU (ICP e RUC), ao invés dos componentes individuais, é que eles mostraram ser mais sensíveis para hipóxia fetal⁵⁰ e estão mais fortemente associados com desfecho perinatal adverso^{49,51}. O ICP é mais utilizado nos estudos do que a RUC. Um estudo recente sugeriu que a RUC pode diferenciar melhor os casos anormais no RCF precoce, se comparado como ICP⁵². No entanto, devemos enfatizar que não há evidências em favor de nenhuma das duas relações.

A alta variabilidade nas faixas de referência de Doppler e índices usados tem grande impacto no diagnóstico pré-natal, monitoramento, decisão sobre o momento do parto, reprodutibilidade e comparação de achados entre pesquisas, eficácia de políticas clínicas e protocolos, e muitos outros aspectos⁴⁶. A discussão sobre quais referências usar para o diagnóstico e conduta da RCF está além do objetivo deste Protocolo. No entanto, essas diferenças devem ser reconhecidas e é necessário agir para homogeneizar a adoção de índices Doppler, pontos de corte e faixas de referência na prática clínica e de pesquisa. A tabela S1 resume os estudos mais relevantes que relatam índices da ACM e suas razões.

Restrição de crescimento fetal de início precoce

O RCF precoce é particularmente associado com má perfusão vascular materna da placenta, caracterizada por transformação anormal das artérias espiraladas, características patológicas dos vilos placentários e infarto multifocal; esses componentes da doença resultam na chamada "insuficiência placentária" e formam a base mais comum para a RCF mediada pela placenta^{53,54}. A isquemia crônica dos vilos placentários prejudica a secreção de PIGF e leva ao excesso de liberação de sFlt-1 pelos nós sinciciais, resultando numa razão sFlt-1/PIGF aumentada que tipifica a RCF precoce e as doenças hipertensivas gestacionais associadas³⁴⁻³⁸. O IP-AU elevado tipicamente precede uma cascata de alterações Doppler, mudanças na frequência cardíaca fetal e alterações no PBF, com deterioração cardiovascular final causada por hipoxemia grave seguida por acidose⁵⁵⁻⁵⁷. Anormalidades no Doppler das artérias uterinas, AU e ACM representam mudanças precoces na RCF precoce e podem estar presentes por muitas semanas antes de a deterioração grave, cardiovascular e metabólica, ocorrer. Apesar de o FDF ausente na AU representar uma deterioração progressiva da função uteroplacentária, ele ainda precede a deterioração fetal crítica, e a progressão para FDF reverso na AU pode ser lenta. No entanto, o índice e rapidez da alteração no Doppler de AU, de aumento na

resistência ao fluxo para FDF ausente, determina o ritmo de deterioração fetal^{56,58}. A deterioração tardia na RCF precoce caracterizada por insuficiência placentária grave é refletida pela reversão do FDF na AU e pela piora cardiovascular generalizada e falência metabólica refletida pelas alterações no ducto venoso (onda-a ausente ou reversa)^{57,59}. Esta deterioração cardiovascular pode preceder ou ocorrer em paralelo com a alteração na STV, eventualmente se manifestando como PBF anormal, desacelerações espontâneas repetitivas no CTG e natimortalidade^{39,60}.

No momento, não existe tratamento para RCF precoce, apesar de o reconhecimento eficiente e conduta na pré-eclâmpsia grave poderem prolongar algumas gestações com RCF precoce. O uso dos corticoides no momento adequado, seguido por sulfato de magnésio, transferência para um centro terciário e consideração em relação à forma mais segura de parto, são conceitos-chave na conduta de RCF precoce⁶¹. Em última instância, o parto representa a única opção terapêutica na RCF precoce, com o fim de prevenir as consequências graves da hipoxemia e acidose que podem levar à morbidade e mortalidade perinatal. Por outro lado, a decisão de fazer o parto deve ser contraposta ao possível dano causado pela prematuridade^{62,63}. Isso é ainda mais complicado pelo fato de o feto estar sofrendo de restrição de crescimento, que é um fator de risco independente para desfechos adversos associados com a prematuridade, desta forma torando o desfecho ainda mais desfavorável^{64,65}. Isso é realçado pelo fato de que, em fetos com RCF precoce, a sobrevivência neonatal só excede 50% após 26 semanas de gestação, que é 2 semanas depois do que ocorre nos fetos adequados para a idade gestacional (AIG)⁵⁵. Sob este ponto de vista, o monitoramento ideal e o momento do parto são de importância crucial no manejo da RCF precoce.

Como acompanhar

Uma vez que se suspeita/diagnostica a RCF precoce, a gestação deve ser monitorizada e acompanhada em uma unidade de medicina fetal e unidade neonatal de nível terciário, de acordo com um protocolo de conduta uniforme⁶⁶. É importante o aconselhamento multidisciplinar por especialistas em medicina materno-fetal e neonatologia. Evidência de um estudo randomizado (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE)) mostra que a monitorização e momento do parto de acordo com um protocolo específico, incluindo Doppler do ducto venoso e CTGc fornece desfechos melhores do que os esperados⁶⁶. Deve ser levado em consideração que o CTGc não está disponível nem é usado universalmente. Neste caso, além da avaliação por Doppler, devem ser avaliados o CTG convencional e PBF²⁷. A perda dos movimentos corporais grosseiros do feto em associação com alterações no índice Doppler do ducto venoso podem predizer pH < 7,20 no cordão umbilical fetal, enquanto a perda do tônus fetal está associada com pH < 7,00 ou com base excess < -12 mEq/L²⁷.

A frequência do monitoramento deve ser baseada na gravidade da RCF e nas anormalidades da AU. A deterioração progressiva do Doppler da AU garante monitoramento mais intensivo a cada 2–3 dias, quando há FDF ausente ou reverso na AU. Não há consenso sobre a frequência da monitorização, no entanto, estratégias de condutas sugeridas foram descritas em outras publicações^{29,42,67}.

O Doppler da ACM é um dos primeiros parâmetros a ficar anormal na RCF precoce. Parece haver uma associação fraca entre IP-ACM baixo e desfecho neonatal adverso em curto prazo e entre RUC alta e desfechos adversos do desenvolvimento neurológico com 2 anos de idade⁵². No entanto, a idade gestacional no parto e o peso ao nascer têm o impacto mais importante nesses desfechos⁵². Desta forma, o Doppler da ACM parece guiar o monitoramento antes de 32 semanas de gestação, mas não há evidência de que ele deve ser usado para determinar o momento do parto.

Cerca de 70% das mulheres com RCF precoce desenvolvem doenças hipertensivas da gestação, principalmente pré-eclâmpsia⁶⁸. Assim, recomenda-se avaliação regular da pressão arterial e monitoramento da razão proteína/creatinina urinária e função hepática e renal basais em mulheres com RCF precoce. Mesmo que provavelmente seja útil testar o PIGF materno⁶⁹, o valor dos biomarcadores no diagnóstico e conduta da RCF na ausência de hipertensão materna permanece indefinido.

Profilaxia com corticosteroides

Todos os protocolos sobre RCF precoce disponíveis recomendam profilaxia com corticosteroides para prevenir síndrome de angústia respiratória neonatal se for provável que o parto aconteça antes de 34 + 0 semanas^{43,67,70–74}. No entanto o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomenda profilaxia com corticoides até 35 + 6 semanas⁶⁷. Apesar desta recomendação, devemos ressaltar que não foi realizado nenhum estudo randomizado para estabelecer se os benefícios dos corticoides em fetos prematuros também se aplicam a fetos pré-termo com restrição de crescimento, nos quais o metabolismo reduzido dos corticoides por uma placenta menor e os altos níveis de corticosteroides adrenais endógenos podem causar ainda mais dano à massa branca cerebral e mielinização⁷⁵. Fetos com FDF ausente ou reversa na AU, devem ser submetidos a alta vigilância diária durante a administração de corticoides⁷⁶.

Profilaxia com sulfato de magnésio

Existe boa evidência sobre a eficácia do sulfato de magnésio para neuroproteção fetal no contexto do parto pré-termo, no entanto, a idade gestacional exata em que esse efeito começa a cair permanece incerta⁷⁷. Muitos protocolos e estudos recomendam a profilaxia com sulfato de magnésio para neuroproteção em fetos com restrição de crescimento, mas o momento de início varia entre < 32–33 semanas⁷³, < 32 semanas^{70,72}, < 30 semanas⁷⁸ ou < 29 semanas de gestação⁷⁹. Na ausência de evidência contundente a respeito da idade gestacional ótima para a profilaxia com sulfato de magnésio que permitiria a

aplicação uniforme entre países, nós recomendamos que os serviços se baseiem em protocolos locais ou nacionais.

Quando e como fazer o parto

Um grande estudo prospectivo internacional multicêntrico obteve evidências de que a idade gestacional precoce no parto e o baixo peso ao nascer são os principais parâmetros quantificáveis de impacto adverso no desfecho neonatal de fetos com RCF de início precoce⁵⁵. Na verdade, na prematuridade extrema (< 27 semanas) e baixo peso ao nascer extremo (< 600g), cada dia de prolongamento da gestação aumenta a sobrevivência neonatal em 2%. Após 27 semanas, os parâmetros Doppler do ducto venoso emergiram como os principais preditores de desfecho neonatal⁵⁵.

O primeiro estudo randomizado controlado sobre o momento do parto em RCF foi o Estudo de Intervenção em restrição de crescimento (Growth Restriction Intervention Trial, GRIT)^{80,81}. O estudo avaliou o efeito do parto imediato comparando com a conduta expectante quando os médicos estavam inseguros quanto ao melhor momento para o parto de um feto comprometido. O tempo médio para o parto foi de 4,9 dias no grupo na conduta expectante comparado com 0,9 dias no braço de parto imediato e não houve diferença significativa no desfecho de desenvolvimento neurológico aos 2 anos de idade ou em idade escolar entre os dois grupos⁸².

O estudo TRUFFLE é o maior estudo randomizado sobre decisão do momento do parto no RCG precoce e foi baseado em três braços de randomização: alterações precoces no Doppler do ducto venoso (IP > percentil 95), alterações tardias no Doppler do ducto venoso (onda a na linha de base/ausente ou reversa) e redução da variação de curto prazo (VCP) do batimento cardíaco fetal no CTGc (< 3,5 ms antes de 29 semanas e < 4,0 ms depois disso)⁸³. Adicionalmente, em todos os braços, critérios de resgate/segurança foram aplicados como indicações absolutas para o parto e foram definidos como desacelerações da frequência cardíaca fetal espontâneas e repetidas persistentes, nos três braços ou por VCP < 2,6 ms com 26 + 0 a 28 + 6 semanas e < 3,0 ms com 29 + 0 a 31 + 6 semanas, nos braços do ducto venoso. O protocolo recomendava parto em caso de FDF reverse na AU após 30 semanas ou FDF ausente na AU após 32 semanas. De forma geral, o estudo TRUFFLE forneceu evidências sobre como a decisão do momento do parto baseado nas medidas do Doppler do ducto venoso em conjunto com critérios de resgate/segurança por CTGc pode melhorar o desfecho de desenvolvimento neurológico em longo prazo (2 anos) dos neonatos sobreviventes. O limiar do critério de resgate/segurança do VCP no CTGc foi deliberadamente estabelecido em um nível abaixo daquele dos dois grupos randomizados para o ducto venoso. A figura 1 apresenta o protocolo recomendado pelo estudo TRUFFLE para monitoramento e conduta em gestações com RCF precoce⁶⁶. Apesar de os dados do estudo TRUFFLE terem mostrado resultados melhores que o esperado em termos de sobrevivência neonatal sem lesão neurológica (82% das crianças), a idade gestacional na entrada no estudo e no parto e o peso ao nascer foram fortemente relacionados

com os desfechos adversos. É importante realçar que desfechos semelhantes com os do estudo TRUFFLE só podem ser obtidos se forem utilizados a estratégia de monitoramento e os critérios de decisão de parto baseados no Doppler do ducto venoso e no CTGc em conjunto.

Se o CTGc não estiver disponível ou não for usado, o momento do parto deve se basear numa combinação de índices Dopplerfluxométricos (principalmente do ducto venoso antes de 30 semanas) e CTG convencional ou PBF, onde este for realizado. A presença de desacelerações espontâneas repetidas é indicação de parto. No entanto, quando a reatividade da frequência cardíaca fetal no CTG convencional CTG for visualmente interpretada, a idade gestacional e a maturidade fetal correspondente devem ser consideradas. Da mesma forma, uma indicação absoluta de parto é a doença materna (por exemplo: pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, síndrome HELLP) ou emergências obstétricas, como descolamento prematuro de placenta.

Considerando a forte associação com insuficiência placentária grave e hipoxemia/hipóxia fetais, está indicada cesariana eletiva na maioria dos casos de RCF precoce. Importante também é que o parto pode ter indicações maternas que podem ter impacto negativo nos desfechos perinatal e materno, principalmente doenças hipertensivas da gestação⁶⁸.

Recomendações

- Gestações com RCF precoce devem ser monitorizadas e conduzidas em serviços de nível terciário com unidades de terapia neonatal de alto nível (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Está indicado o manejo multidisciplinar com especialistas em medicina materno-fetal e neonatologia (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Recomenda-se avaliação com diferentes métodos, incluindo CTG e avaliação Doppler de AU, ACM e ducto venoso (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).
- Quando o CTGc estiver disponível, a VCP deve ser o principal parâmetro avaliado (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).
- O monitoramento deve ser marcado com base na gravidade do RCF e das alterações no Doppler da AU (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- O parto deve ser baseado em avaliação biofísica ou indicação materna, a saber:
 - Em qualquer idade gestacional: presença de indicação materna (por exemplo: pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP) ou emergência obstétrica que requeira o parto (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

◦ 24 + 0 a 25 + 6 semanas: conduta individualizada (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

◦ $\geq 26 + 0$ semanas, fazer o parto se qualquer dos seguintes estiver presente:

- Desacelerações espontâneas persistentes não provocadas da frequência cardíaca fetal (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**);
- Alteração do PBF (pontuação ≤ 4) (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

◦ 26 + 0 a 28 + 6 semanas: parto se a onda a do ducto venoso estiver na linha de base ou reversa (abaixo da linha de base) ou VCP < 2,6 ms (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**);

◦ 29 + 0 a 31 + 6 semanas: parto se a onda a do ducto venoso estiver na linha de base ou reversa (abaixo da linha de base) ou VCP < 3,0 ms (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**);

◦ 32 + 0 a 33 + 6 semanas (permitido após 30 + 0 semanas): parto se FDF reverso na AU ou VCP < 3,5 ms (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

◦ $\geq 34 + 0$ semanas (permitido após 32 + 0 semanas): parto se FDF ausente na AU ou VCP < 4,5 ms (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Recomenda-se profilaxia com corticoide se o parto for planejado antes de 34 + 0 semanas de gestação (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Recomenda-se parto cesáreo eletivo se um ou mais dos seguintes estiver presente: VCP anormal no CTGc, alteração no Doppler do ducto venoso, FDF ausente ou reverso na AU, PBF alterado, indicação materna (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

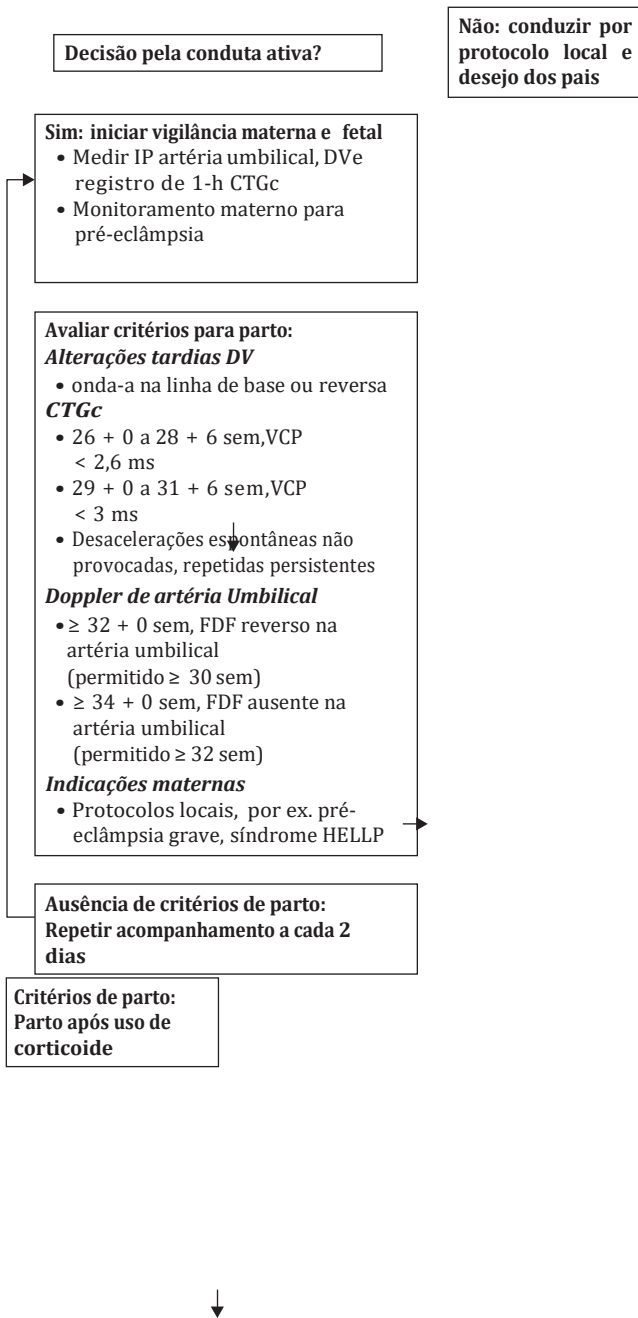


Figura 1 Fluxograma explicando o protocolo recomendado pelo estudo TRUFFLE para monitorização e conduta de gestações com diagnóstico precoce de restrição do crescimento fetal (RCF). CTGc, cardiocotografia computadorizada; DV, ducto venoso; FDF, fluxo diastólico final; IP, índice de pulsatilidade; VCP, variabilidade de curto prazo. Reproduzido de Bilardo *et al.*⁶⁶.

Restrição de crescimento fetal de início tardio

A fisiopatologia da RCF tardia difere daquela da RCF precoce. RCF tardia se caracteriza por lesões placentárias mais discretas e inespecíficas e/ou alterações na difusão de oxigênio e nutrientes^{84,85}. Consequentemente, alterações nos Dopplers de AU e venoso são raras e não conseguem identificar a grande maioria dos casos de RCF tardios nem prever desfechos adversos nesses fetos⁴⁰. Muitos estudos encontraram associação entre a vasodilatação da ACM (ou seja, redução do IP ACM) ou alteração da sua razão com o IP da AU, e pior desfecho perinatal⁸⁶, incluindo natimortalidade³⁹, risco aumentado de cesariana⁸⁷⁻⁸⁹, e risco aumentado de desenvolvimento neurológico ao nascimento⁹⁰ e com 2 anos de idade⁹¹. A justificativa para usar as razões entre IP ACM e IP AU (ICP e RUC) é que elas conseguem identificar mudanças sutis na perfusão placentária e cerebral que podem não ser identificadas através da avaliação de um parâmetro único. Adicionalmente, foi sugerido que a avaliação do ICP pode melhorar a predição de desfechos adversos perinatais nos fetos com restrição de crescimento⁹²⁻⁹⁴.

As alterações biofísicas que caracterizam o RCF tardio incluem alteração dos movimentos respiratórios fetais, redução do volume de líquido amniótico e perda da reatividade da frequência cardíaca fetal no CTG convencional. No entanto, em fetos com RCF tardio, parece que o PBF só se torna anormal muito pouco tempo antes da morte fetal e, portanto, não é útil na determinação dos intervalos de monitorização³⁹.

Apesar de ter apresentação clínica mais branda do que a RCF precoce, a RCF tardia também é associada com desfecho perinatal ruim^{87,95} e pior rendimento escolar em longo prazo^{91,96,97}. No estudo TRUFFLE, o risco de desfecho ruim no desenvolvimento neurológico de bebês de partos com mais de 32 semanas de gestação permaneceu inalterado até o termo⁹⁸. Isto pode ocorrer por diversos fatores. A fisiopatologia da RCF tardia ainda não é completamente compreendida e isso pode determinar a menor identificação de fetos expostos a restrição de crescimento próximos ao termo⁹⁹. Adicionalmente, fetos próximos ao termo parecem ter menor tolerância à hipoxemia¹⁰⁰, possivelmente por causa de seu metabolismo relativamente alto, quando comparados com os fetos restritos desde idade gestacional mais precoce. Sendo assim, o acompanhamento frequente das gestações com RCF tardia deve ser feito da mesma maneira do que naquelas com RCF precoce.

Como acompanhar

No momento, IP ACM e suas razões com o IP AU são os parâmetros Doppler mais importantes na vigilância da RCF tardia. Na presença de IP AU > percentil 95, está indicado o acompanhamento pelo menos uma a duas vezes por semana. Um grande estudo retrospectivo mostrou que, em gestações com RCF após 34 + 0 semanas de gestação, o intervalo médio entre IP ACM baixo e natimortalidade foi ≤ 5 dias, sugerindo que se o parto não tiver sido indicado até esse momento, deve ser feita vigilância com Doppler duas vezes por semana após 34 semanas³⁹. Adicionalmente, no mesmo estudo quase 90% dos casos de natimortalidade ocorreram

menos de 1 semana depois de um PBF normal, na presença de vasodilatação cerebral, sugerindo que o PBF pode ser ruim em determinar a frequência de monitorização fetal³⁹.

Considerando que algumas dúvidas foram levantadas quanto à confiabilidade interobservador da medida do IP ACM, quando encontradas alterações no IP ACM, ICP ou RUC, as medidas devem ser confirmadas dentro de 24 h para evitar resultados falsos-positivos, especialmente quando a indicação do parto for baseada neste achado¹⁰¹.

Profilaxia com corticoides

Não há consenso entre os protocolos em respeito à profilaxia com corticoides entre 34 e 36 semanas de gestação. A maioria dos protocolos de RCF recomenda profilaxia com corticoides se o parto for ocorrer provavelmente antes de 34 + 0 semanas⁷⁰⁻⁷⁴, no entanto RCOG recomenda a profilaxia com corticoides até 35 + 6 semanas⁶⁷.

Quando e como fazer o parto

Não há consenso internacional sobre o momento do parto na RCF tardia, devido à falta de estudos randomizados sobre as condutas de intervenção baseadas nos índices de Doppler nestas gestações. Na verdade, os protocolos nacionais de conduta em RCF são altamente variáveis⁴³.

O único estudo randomizado intervencional de RCF no termo ou próximo ao termo é o Estudo de Intervenção em Crescimento Intrauterino Desproporcional no Termo (*Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term, DIGITAT*)¹⁰². O estudo comparou o efeito da indução do parto com o manejo expectante com vigilância, em gestações únicas com mais de 36 + 0 semanas de gestação e com suspeita de RCF. O estudo não levou em consideração nenhuma avaliação Doppler e o único parâmetro Doppler relatado foi FDF ausente na AU (presente em 14/650 gestações). A política de indução de trabalho de parto, comparada com a conduta expectante, não afetou a taxa de desfecho adverso neonatal ou desfecho de desenvolvimento neurológico ou comportamental com 2 anos de idade, exceto em crianças com peso ao nascimento abaixo do percentil 2,3¹⁰³. Adicionalmente, não afetou as taxas de parto vaginal instrumental e cesariana. No grupo de indução de parto, mais neonatos foram internados no berçário de nível intermediário, mas esse desfecho foi reduzido quando foi considerada apenas indução depois de 38 semanas de gestação¹⁰⁴. Importante que a proporção de neonatos com peso estimado abaixo do percentil 3 foi maior no braço da conduta expectante, assim como a proporção de mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia. Com base nesses achados, parece que a indução do parto por suspeita de RCF após 38 semanas de gestação não está associada com aumento da incidência de parto vaginal instrumental ou cesariana, nem com desfecho neonatal adverso ou desfecho da criança aos 2 anos de idade, ao mesmo tempo em que parece estar associado com incidência reduzida de neonatos com baixo peso extremo e progressão para pré-eclâmpsia. É digno de nota que fetos a termo com peso ao nascimento abaixo do percentil 3 têm o

maior risco de natimortalidade, aproximadamente 1:10.012, desta forma estas gestações não devem exceder 37 + 6 semanas de gestação, independente dos achados Doppler. Todos os casos de natimortos no estudo DIGITAT aconteceram em mulheres que, apesar de preencherem os critérios de inclusão, não quiseram participar do estudo (aproximadamente 1% das convidadas). Isso realça a importância de monitorizar os fetos com restrição de crescimento perto do termo ou no termo e fazer o parto no momento certo.

Em gestações com RCF tardia e IP AU acima do percentil 95, a opinião dos especialistas é que o parto deve ser considerado quando a gestação tem mais de 36 + 0 semanas e nunca depois de 37 + 6 semanas¹⁰⁵.

Apesar de a redistribuição cerebral estar associada com desfechos perinatais adversos em curto e longo prazo^{49,106-108}, atualmente não há evidência de como o Doppler cerebral deve ser utilizado para definir o momento do parto na RCF. No entanto parece razoável que, em gestações com RCF tardio e sinais de redistribuição do fluxo sanguíneo para o cérebro, o parto deve ser considerado com 38 + 0 semanas e nunca depois de 38 + 6 semanas. É importante que cada serviço tenha definido e siga um protocolo específico de vigilância, baseado também na experiência e recursos locais.

Dependendo da situação clínica (paridade, PEF, achados cervicais), pode ser realizada a indução do parto, mas isso não é recomendado no contexto de achados críticos no Doppler da AU (ou seja, FDF ausente ou reverso)^{43,105}. Deve ser feito monitoramento contínuo da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto. A figura 2 resume a conduta proposta para gestações com RCF com base nos achados do CTGc e nos achados da Dopplerfluxometria.

Recomendações

- Em gestações com RCF tardia, o parto deve ser baseado em avaliações biofísicas ou indicação materna, a saber:

- Com qualquer idade gestacional, fazer o parto se um dos seguintes estiver presente:
 - Desacelerações espontâneas repetidas persistentes não provocadas (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);
 - PBF alterado (pontuação ≤ 4) (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);
 - Indicação materna (por ex: pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP) ou emergência obstétrica que indique o parto (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);
 - CTGc com VCP < 3,5ms se 32 + 0 até 33 + 6 semanas e < 4,5ms se $\geq 34 + 0$ semanas (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);
 - FDF ausente ou reverso na AU (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

- 36 + 0 a 37 + 6 semanas: parto se IP AU > percentil 95 ou CA/PEF < 3^o percentil (**PONTO DE BOA PRÁTICA**);

- 38 + 0 a 39 + 0 semanas: parto se houver evidência de redistribuição do fluxo sanguíneo para o cérebro ou qualquer outro sinal de RCF (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Na ausência de contraindicações, a indução do parto está indicada (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Durante o trabalho de parto, recomenda-se monitorização contínua da frequência cardíaca fetal (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Pequeno para a Idade Gestacional

PIG frequentemente é considerado um feto constitucionalmente pequeno, mas saudável; frequentemente a categorização PIG é aplicada a um feto pequeno, mas estruturalmente normal e com achados Doppler normais. Nesses casos, foi sugerida a adoção de gráficos de crescimento customizados para reduzir a proporção de PIG¹⁰⁹. No entanto, existem evidências que sugerem que PIG com Doppler fetoplacentário normal pode estar associado com envelhecimento placentário acelerado¹¹⁰, sinais de subperfusão placentária¹¹¹, menor volume de fluxo sanguíneo na veia umbilical¹¹², hemodinâmica materna alterada¹¹³ e maior incidência de cesariana por sofrimento fetal⁸⁷ se comparados com fetos AIG. Tais evidências nos apresentam a pergunta de se pode haver um subgrupo de fetos PIG que na verdade sofrem de um crescimento prejudicado, mas que se adaptam ao ambiente nutricional pobre e não são identificados pelas ferramentas diagnósticas biofísicas padrão. É necessária mais pesquisa para entender melhor essa hipótese.

Como acompanhar

No momento do diagnóstico de PIG, devem ser avaliados os índices de Doppler fetais (IP AU, IP ACM e suas razões) e o Doppler das artérias uterinas.

No caso de PIG tardio (após 32 semanas), uma vez que o Doppler de artérias uterinas tenha sido avaliado no diagnóstico, não há necessidade de reavaliação do Doppler de artérias uterinas em cada visita porque normalmente ele permanece inalterado do diagnóstico de PIG até o parto¹¹⁴. Recomenda-se avaliação do crescimento fetal a cada duas semanas¹¹⁵. Fetos com PIG-tardio com IP de artérias uterinas anormal no diagnóstico, quando comparados àqueles com uterinas normais, têm maior probabilidade de progredir para redistribuição do fluxo cerebral, em outras palavras, de “evoluir” para RCF. Isso normalmente acontece em idades gestacionais mais precoces. Mesmo fetos PIG-tardios com IP médio normal em artérias uterinas podem evoluir para redistribuição do fluxo, apesar de ser menos frequente e ocorrer 1–2 semanas depois do que em fetos com IP médio anormal nas artérias uterinas¹¹⁴.

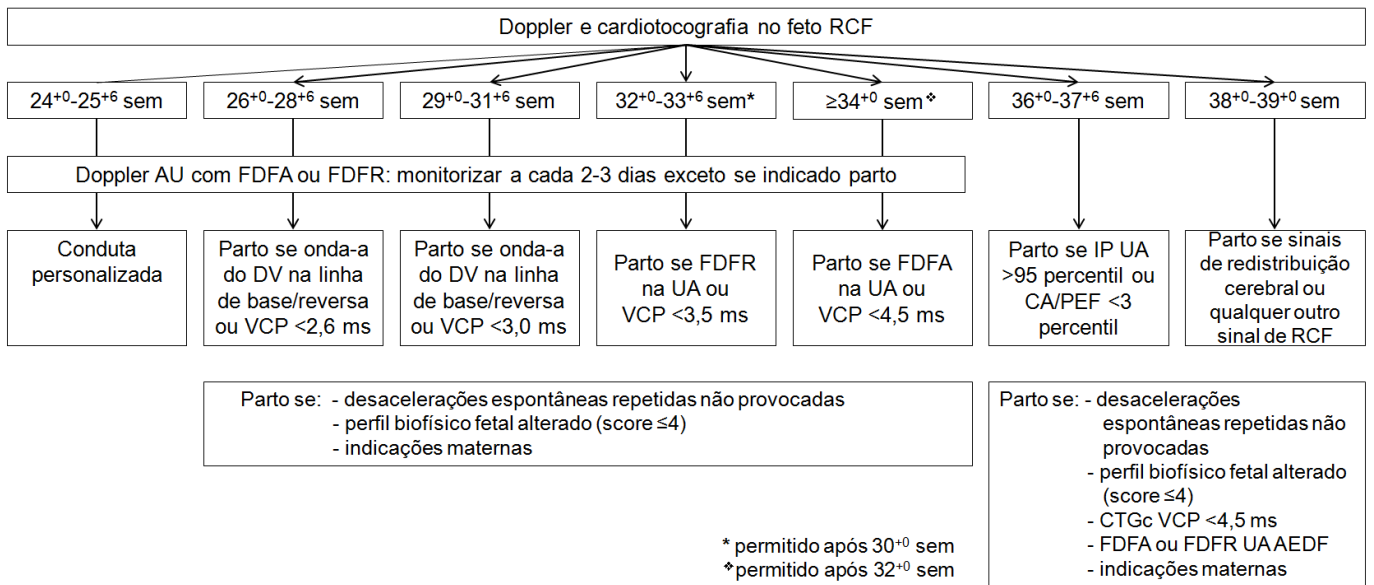


Figura 2 Conduções recomendadas para gestações com restrição de crescimento fetal (RCF), baseadas em achados da cardiotocografia computadorizada e Doppler. CA, circunferência abdominal fetal; FDFA, fluxo diastólico final ausente; DV, ducto venoso; PEF, peso estimado fetal; IP, índice de pulsatilidade; FDFR, fluxo diastólico final reverso; VCP, variabilidade de curto prazo; AU, artéria umbilical; sem, semanas de gestação.

Quando e como fazer o parto

Relatos sugerem que a indução de parto universal no termo pode ser mais benéfica do que a conduta expectante em termos de redução da mortalidade perinatal^{116,117}, sem aumentar a taxa de cesarianas ou partos vaginais operatórios¹¹⁸⁻¹²⁰. Isso se aplica tanto para nulíparas \geq 35 anos de idade^{116,118} como para populações não-selecionadas^{117,119,120}.

Considerando que a maior causa de morte perinatal no termo é a natimortalidade e que alguns fetos PIG podem sofrer de crescimento comprometido que não é adequadamente identificado pelos métodos biofísicos atuais, é razoável considerar o parto após 38 + 0 semanas de gestação e a gravidez não deve exceder 39 + 0 semanas, para reduzir o risco de restrição de crescimento fetal grave ou natimortalidade em fetos identificados como PIG. Esta recomendação também é respaldada pelos achados do estudo DIGITAT^{102,104}. A indução do trabalho de parto é adequada dependendo da situação clínica e nesses casos, deve ser realizado o monitoramento contínuo da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto.

Recomendações

- A Dopplerfluxometria fetal deve ser realizada tanto no momento do diagnóstico de PIG como no acompanhamento (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Em caso de PIG tardio, recomenda-se avaliação do crescimento fetal a cada 14 dias e avaliação semanal do IP AU, IP ACM, ICP e RUC (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Quando se identificar um PIG, o parto deve ser planejado a partir de 38 + 0 semanas e a gravidez não deve exceder 39 + 0 semanas de gestação (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).

- Está indicado monitoramento contínuo da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

O que não se sabe e implicações para pesquisa

O consenso Delphi sobre os critérios diagnósticos de RCF¹⁶ tem importância pois estabeleceu uma definição uniforme de RCF precoce e tardio. No entanto, ainda não está claro se uma proporção de fetos com CA ou PEF abaixo do percentil 10 (chamados PIG) com índices Doppler normais na umbilical e cerebral pode sofrer de crescimento reduzido, como é sugerido por achados recentes^{110,121}. Essa questão merece ser melhor explorada. Existe a hipótese que mesmo antes dos sinais de hipoxemia se estabelecerem, existe uma fase “pré-clínica” durante a qual o feto é exposto a uma redução no suprimento de nutrientes e oxigênio, à qual ele responde com redução do crescimento e do metabolismo oxidativo. Há muitas hipóteses acerca dos processos fisiopatológicos da restrição do crescimento fetal, tais como perfusão materna inadequada do útero, excedendo o potencial de adaptação hemodinâmica materna, excedendo o potencial placentário de resposta às crescentes necessidades fetais, ou envelhecimento placentário devido ao estresse oxidativo. Pode ser que as alterações Doppler da AU e sinais de redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral não sejam sofisticados o suficiente para capturar e discriminar essas disparidades entre as necessidades fetais e o potencial

materno e/ou placentário antes do estabelecimento da hipoxemia. Em relação a isso, mais esforços devem ser feitos para identificar potenciais preditores do subgrupo de fetos PIG que têm risco aumentado de desfechos adversos perinatais e em longo prazo. Novas ferramentas biofísicas e bioquímicas emergentes, como a análise alternativa dos parâmetros de aceleração e desaceleração da frequência cardíaca fetal¹²², avaliação da hemodinâmica materna¹¹³, avaliação do volume de fluxo sanguíneo da veia umbilical^{85,112,123} e mesmo a avaliação do volume de fluxo sanguíneo uterino^{124,125} podem ajudar a esclarecer os diferentes aspectos de PIG e RCF.

O achado de que a razão sFlt-1/PlGF consegue prever a presença ou ausência de pré-eclâmpsia em curto prazo³³ abre a possibilidade que marcadores proteicos da placenta possam oferecer um aumento considerável na precisão dos exames de rastreamento para distinguir um feto PIG saudável de um feto com RCF mediada pela placenta com risco de natimortalidade e morbidade relacionada à asfixia. Em mulheres com doenças hipertensivas, a razão sFlt-1/PlGF é capaz de diferenciar casos com pré-eclâmpsia e PIG daqueles com pré-eclâmpsia e AIG¹²⁶, e isso deve ser mais explorado em gestantes monitoradas para PIG e/ou RCF³⁴.

RCF precoce está associado com complicações relacionadas à prematuridade, uma vez que o parto pré-termo frequentemente é necessário para prevenir a natimortalidade. Há um forte desejo de atrasar a progressão da doença quando é feito o diagnóstico. Diversos grupos de pesquisa tentaram avaliar o papel do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo-5, na melhora dos fetos com RCF precoce (consórcio STRIDER (*SildenafilTheRapy In DismalprognosisEarly-onsetintrauterinegrowthRestriction*)). Acredita-se que seu potencial efeito vasodilatador nos vasos uterinos possa melhorar o crescimento fetal intrauterino. O estudo randomizado controlado com placebo, com base no Reino Unido, demonstrou que a administração desildenafil numa dose de 25 mg três vezes ao dia (n = 70) vs placebo (n = 65) não prolonga a gravidez nem melhora os desfechos em casos de RCF grave e precoce diagnosticados entre 22 + 0 e 29 + 6 semanas de gestação¹²⁷. Um estudo similar na Nova Zelândia e Austrália, incluindo 122 casos de RCF precoce, demonstrou que o uso materno desildenafil não tem efeito na velocidade de crescimento fetal¹²⁸. Preocupações significativas em relação à segurança dosildenafilna gravidez surgiram após um excesso de mortes neonatais por hipertensão pulmonar em um estudo com base na Holanda e atualmente recomenda-se que o sildenafil não seja usado em RCF fora do âmbito de estudos clínicos randomizados de alta qualidade¹²⁹.

Diversas novas abordagens estão sendo estudadas para melhorar os desfechos de gestações com RCF precoce. O grupo EVERREST (doEs Vascular endothelial growth factor gene therapy safely improve outcome in severe Early-onset fetal growth reStriction?)¹²⁵ está planejando um estudo aberto não-controlado em gestações afetadas por RCF precoce para avaliar a eficácia da injeção materna localizada do gene do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) para melhorar o crescimento fetal. Uma

vez que a resistência vascular maternal aumentada e o baixo débito cardíaco são característicos na RCF precoce, foi sugerido que agentes vasodilatadores e o aumento do volume podem melhorar o crescimento fetal e prolongar a gestação¹³⁰. É importante dizer que tratamentos para hipertensão maternal que reduzem o débito cardíaco, como betabloqueadores, foram associados com desfecho perinatal ruim e natimortalidade e devem ser usados com cautela nesses casos.

Além da necessidade da aplicação homogênea dos índices Doppler, pontos de corte e faixas de referência, permanece sem resposta a questão a respeito de suas utilidades clínicas para acompanhar e definir o momento do parto nas gestações com RCF diagnosticada > 32 semanas de gestação. A evidência da associação entre sinais de redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral e desfecho gestacional adverso se baseia principalmente em estudos retrospectivos e observacionais, nos quais a aplicação dos índices Doppler pode ter influenciado a conduta e o desfecho da gestação e, portanto, introduzido um viés. Atualmente não há nenhum estudo randomizado de intervenção sobre a utilidade dos parâmetros Doppler na indicação do momento do parto na RCF tardia. Portanto, a questão chave é se o parto precoce dos fetos com RCF tardia e sinais de redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral é benéfico (por tirar o feto da exposição a um ambiente hostil e à hipoxemia) ou maléfico (por induzir à prematuridade tardia). Um estudo destes deve abordar as questões de morbidade e mortalidade perinatal, assim como os desfechos de desenvolvimento neurológico em longo prazo. Adicionalmente, não está claro qual rotina de acompanhamento é mais benéfica e quais parâmetros e pontos de corte Doppler têm melhor desempenho na RCF tardia. Estudos randomizados controlados sobre isso que estão em curso fornecerão respostas para estas perguntas importantes.

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce, acompanhamento frequente e parto oportuno de gestações com RCF são de importância crucial para os desfechos perinatais de curto e longo prazo. A identificação da RCF não é sempre fácil, por diversas razões. Primeiro, uma única medida da biometria do tamanho fetal não é suficiente para avaliar o crescimento fetal, exceto talvez em casos de fetos extremamente pequenos. Portanto ferramentas biofísicas e/ou avaliações adicionais são necessárias para identificar as RCF. Segundo, há dois fenótipos de RCF que diferem significativamente em muitos aspectos. Conhecimento das manifestações clínicas e progresso das RCF de início precoce e tardio tem importância crucial para todos os aspectos da conduta (do diagnóstico ao parto). No momento, os critérios mais aceitos para definir RCF precoce e tardio são os derivados da pesquisa de consenso internacional Delphi¹⁶.

Uma vez que o diagnóstico é feito, recomenda-se a avaliação com múltiplas modalidades (incluindo Dopplerfluxometria, CTGc ePBF), que pode diferir entre países. A RCF precoce é mais fortemente associada com invasão trofoblástica anormal e consequente insuficiência placentária. O risco de mortalidade e morbidade perinatal e desfecho adverso em longo prazo é muito alto nessas gestações e depende tanto da gravidade da restrição de crescimento como da prematuridade. Por isso, gestações com RCF precoce devem ser conduzidas em serviços de nível terciário por uma equipe multidisciplinar. Apesar da gravidade da RCF precoce, a cascata de alterações Doppler é bem conhecida e estudos randomizados controlados já forneceram um nível de evidência robusto para os critérios de indicação do parto.

RCF tardia tem apresentação clínica mais branda do que a RCF precoce, e por isso não está associada com prematuridade grave, mas ainda pode estar associada com morbidade significativa. Apesar disso, atualmente o diagnóstico e conduta na RCF tardia são complexos, especialmente próxima ao termo. A avaliação do IP da ACM e suas razões com o IP AU têm um papel central na identificação da RCF tardia. No entanto, não há evidência clara se a indicação do parto baseada na avaliação do Doppler com redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral é benéfica em termos de desfecho de desenvolvimento neurológico em curto e longo prazo e qual é a idade gestacional ideal para fazer o parto nessas gestações.

Concluindo, o diagnóstico e conduta das gestações com RCF ainda apresenta algumas preocupações e dilemas. Na verdade, existe alguma evidência de que mesmo fetos PIG com Dopplernormal podem sofrer algum grau de restrição de crescimento não identificável pelas ferramentas biofísicas padrão. Novas tecnologias e ferramentas podem ser úteis para diferenciar entre PIG e RCF e espera-se que estudos randomizados controlados sobre conduta que estão em curso forneçam evidência clara sobre algumas perguntas ainda sem resposta. O desafio real permanece determinar se intervenções terapêuticas em RCF serão factíveis algum dia.

AUTORES DO PROTOCOLO

Este protocolo foi produzido em nome da International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) pelos seguintes autores e revisado por colegas pelo Comitê de Padronização Clínica.

C. C. Lees, Centre for Fetal Care, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; and Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK; and Department of Development & Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

T. Stampalija, Unit of Fetal Medicine and Prenatal Diagnosis, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy; and Department of Medical, Surgical and Health Science, University of Trieste, Trieste, Italy

A. A. Baschat, Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Departments of Gynecology & Obstetrics and Pediatric Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Clinical Sciences, Monash University, Victoria, Australia

E. Ferrazzi, Department of Woman, Child and Neonate, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; and Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

F. Figueras, Fetal Medicine Research Center, BCNatal Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

J. Kingdom, Placenta Program, Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics & Gynaecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

L. C. Poon, Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

L. J. Salomon, Obstétrique et Plateforme LUMIERE, Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) et Université de Paris, Paris, France

J. Unterscheider, Department of Maternal Fetal Medicine, Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia.

CITAÇÕES

Este Protocolo deve ser citado como: 'Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 298–312.'

REFERÊNCIAS

1. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; **594**: 807–823.
2. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2014; **54**: 354–359.
3. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1802–1809.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; **387**: 691–702.
5. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 621–628.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 715–723.
7. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaidis KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 602–606.
8. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; **240**: 125–129.
9. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 303–310.
10. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 460–464.
11. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 2089–2097.
12. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 274–283.
13. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 162–167.
14. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1234–1238.
15. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; **346**: f108.
16. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 333–339.
17. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, Nelson SM. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002228.
18. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **6**: 307–312.
19. Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: S656–678.
20. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017; **15**: 164.

21. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol* 2017; **34**: 451–457.
22. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; **30**: 473–482.
23. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; **119**: 717–723.
24. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 143–149.
25. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; **98**: 823–829.
26. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 755–763.
27. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 750–756.
28. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 1672–1676.
29. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2018; **49**: 53–65.
30. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta* 2019; **84**: 28–31.
31. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; **15**: 191.
32. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 274–282.
33. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verloren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; **374**: 13–22.
34. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; **2**: 569–581.
35. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, Anumba D, Khalil A, Denbow M, Sau A, Hinshaw K, von Dadelszen P, Benton S, Girling J, Redman CW, Chappell LC, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 182–190.
36. Kwiatkowski S, Bednarek-Jedrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Glaz A, Dolegowska B, Torbe' A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 2018; **14**: 79–85.
37. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalain G, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 631–638.
38. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* 2019; **38**: 32–40.
39. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 669.e1–10.
40. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 99–105.
41. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 117–128.
42. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 655–659.
43. 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**: S855–868.
44. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Obican SG, Rodriguez A, Stout M, Odibo AO. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 61–66.
45. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 233–239.
46. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorgiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 454–464.
47. Ruiz-Martinez S, Papageorgiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 166–172.
48. Stampalija T, Ghi T, Rosolen V, Rizzo G, Ferrazzi EM, Prefumo F, Dall'Asta A, Quadrioglio M, Todros T, Frusca T; on behalf of SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.
49. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 313–322.
50. Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; **2**: 266–271.
51. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 430–441.
52. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C; TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; **216**: 521.e1–13.
53. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; **39**: 641–652.
54. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; **113**: 580–589.
55. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 253–261.
56. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 140–146.
57. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 564–570.
58. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Turan OM. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 66–72.
59. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 571–577.
60. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 1240–1245.
61. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: S818–828.
62. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; **123**: 1083–1096.
63. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; **99**: 978–992.
64. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 171–177.
65. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011; **127**: e874–882.
66. Bilardo CM, Hecher K, Visser GH, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 285–290.
67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
68. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider K, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 400–408.
69. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; **393**: 1807–1818.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019; **133**: e97–109.

71. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34**: 17–28.
72. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. Guideline No 28. Fetal growth restriction - recognition, diagnosis & management. 2017. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>
73. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoïn G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcocelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbone B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **193**: 10–18.
74. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34 weeks' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.
75. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**: 395–409.
76. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 296–304.
77. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16238.
78. Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. Adelaide: University of Adelaide, Australia 2010. <https://cdn.auckland.ac.nz/assets/liggins/docs/Antenatal%20magnesium%20sulphate%20prior%20to%20preterm%20birth%20for%20neuroprotection%20of%20the%20fetus,%20infant%20&%20child,%20National%20clinical%20practice%20guidelines.pdf>
79. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, McDonald SD, Barrett JF, Synnes AR, Monterrosa L, Shah PS; Canadian Neonatal Network; Canadian Neonatal Follow-up Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 606.e1–8.
80. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; **110**: 27–32.
81. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 513–520.
82. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**: 34.e1–9.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvetok JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlenbach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonic A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
84. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013; **34**: 1136–1141.
85. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, Gratacos E, Figueras F. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 189–195.
86. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhida A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Breeze AC, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A, Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Mykkestad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC; on behalf of the TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 173–181.
87. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 618–626.
88. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 225–228.
89. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 209–212.
90. Oros D, Figueras F, Cruz-Martínez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 456–461.
91. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 894–899.
92. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 1223–1228.
93. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; **79**: 416–420.
94. Habek D, Salihagic A, Jugovic D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio and fetal biophysical profile in the assessment of peripartur cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2007; **22**: 452–456.
95. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martínez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **39**: 299–303.
96. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG* 2015; **122**: 1062–1072.
97. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhida A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 267–275.
98. Van Wassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C, Wolf H; TRUFFLE investigators. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG* 2017; **124**: 1072–1078.
99. Caradeux J, Martínez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiropoulos A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **220**: 449–459.e19.
100. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 206–214.
101. Figueras F, Fernandez S, Eixarch E, Gomez O, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Middle cerebral artery pulsatility index: reliability at different sampling sites. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 809–813.
102. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvetok JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; **341**: c7087.
103. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderman ME, Becker JH, Kwee A, Duvetok JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 406.e1–7.
104. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderman ME, Duvetok JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 344.e1–7.
105. Savchev S, Figueras F, Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 129–135.
106. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 398–404.
107. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; **25**: 138–144.
108. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 5–15.
109. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 28.e1–8.
110. Paules C, Dantas AP, Miranda J, Crovetto F, Eixarch E, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Casu G, Rovira C, Nadal A, Crispi F, Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 615–622.
111. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Crovetto F, Botet F, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 149–155.
112. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V, Ohman A, Portnoy S, Sled JG, Kelly E, Yoo SJ, Gross-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan CK, Kingdom JC, Seed M. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 367.e1–17.
113. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 507–514.
114. Cruz-Martínez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the

- prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 273–278.
115. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 81–86.
116. Knight HE, Cromwell DA, Gurol-Urganci I, Harron K, van der Meulen JH, Smith GCS. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002425.
117. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012; **344**: e2838.
118. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, Bradshaw L, Smith GC, Thornton JG; 35/39 Trial Group. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; **374**: 813–822.
119. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K, Thom EA, El-Sayed YY, Perez-Delboy A, Rouse DJ, Saade GR, Boggess KA, Chauhan SP, Iams JD, Chien EK, Casey BM, Gibbs RS, Srinivas SK, Swamy GK, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; **379**: 513–523.
120. Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 502.e1–8.
121. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijns B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 121.e1–9.
122. Stampalija T, Casati D, Monasta L, Sassi R, Rivolta MW, Muggiasca ML, Bauer A, Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG* 2016; **123**: 1947–1954.
123. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 834–838.
124. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011; **32**: 487–492.
125. Spencer R, Ambler G, Brodzski J, Diemert A, Figueras F, Gratacos E, Hansson SR, Hecher K, Huertas-Ceballos A, Marlow N, Marsal K, Morsing E, Peebles D, Rossi C, Sebire NJ, Timms JF, David AL; EVERREST Consortium. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; **17**: 43.
126. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 992–1005.
127. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorgiou AT, Alfirevic Z; STRIDER group. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; **2**: 93–102.
128. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, Sekar R, Dickinson JE, Muller P, Reid RA, Watson D, Welsh A, Marlow J, Walker SP, Hyett J, Morris J, Stone PR, Baker PN. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* 2019; **126**: 997–1006.
129. Groom KM, Ganzevoort W, Alfirevic Z, Lim K, Papageorgiou AT; STRIDER Consortium. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 295–296.
130. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Giorgi G, Verallo P, Galante A, Arduini D. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 55–64.

APPENDIX 1 Levels of evidence and grades of recommendation used in ISUOG Guidelines

Classification of evidence levels

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies or high-quality case–control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and directly applicable to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommended best practice based on clinical experience of the Guideline Development Group

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:



Table S1 Most relevant studies reporting reference ranges for fetal middle cerebral artery (MCA), cerebroplacental ratio (CPR) and umbilicocerebral ratio (UCR). Adapted from Ruiz-Martinez *et al.*⁴⁷