Ginecologia e Obstetrícia

Edição XXV

Capítulo 1

DISFUNÇÃO PLACENTÁRIA E RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO: PREDIÇÃO, VIGILÂNCIA E PREVENÇÃO PERINATAIS

VITORIA FURHMANN BARBIERO[1]
RAFAELA ALTENFELDER VERNUCCI[1]
ISABELLA WUILLAUME MARINO[1]
MARIA LUIZA RINALDI FONTANA[1]
GIULIANA MANALI ROSON[1]
CLARA PATRINHERI TROIS[1]
LETICIA QUINTANA HERREN[1]
GIULIA HIGUCHI[1]
INAH LAUPMAN LIMA FERREIRA NASCIMENTO[1]

[1]Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas).

Palavras-chave: *Restrição de Crescimento Fetal; Insuficiência Placentária; Biomarcadores.*

EDITORA PASTEUR

DOI: 10.59290/6001206162

INTRODUÇÃO

O crescimento fetal adequado depende da disponibilidade de nutrientes e oxigênio provenientes do organismo materno, transportados pela via transplacentária, bem como do potencial genético e biológico intrínseco do feto. Nesse contexto, a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) caracteriza-se pela incapacidade de o feto atingir seu potencial de crescimento esperado. Sua etiologia é multifatorial e abrange desde anomalias congênitas e alterações genéticas até infecções materno-fetais e disfunções placentárias, sendo a insuficiência placentária uma das principais causas dessa condição (DALL'ASTA *et al*., 2023).

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) destaca que a RCIU acomete aproximadamente 10% das gestações, sendo a insuficiência placentária responsável por cerca de 80% dos casos. Essa condição representa um importante fator associado ao aumento da morbimortalidade perinatal, em razão de sua relação com desfechos adversos materno-fetais e neonatais.

A identificação precoce dessa condição, todavia, é limitada quando baseada apenas no exame físico do pré-natal - mensuração seriada da altura uterina, palpação uterina e ganho ponderal inadequado - e avaliação ultrassonográfica, como preconiza o Ministério da Saúde (BRASIL, 2022). Esses parâmetros frequentemente detectam o comprometimento fetal tardiamente, quando a reserva fisiológica já está exaurida, por isso, a identificação de biomarcadores preditivos confiáveis é essencial para o diagnóstico precoce, estratificação de risco, individualização da vigilância materna e definição do momento ideal do parto, equilibrando os riscos de prematuridade contra os da exposição prolongada do feto a um ambiente intrauterino adverso (VILLALAÍN *et al*., 2025).

O presente capítulo tem como objetivo abordar a disfunção placentária e sua relação com a restrição do crescimento intrauterino, destacando os mecanismos fisiopatológicos, os marcadores clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos de predição e identificação precoce dessas condições e sua aplicabilidade na prática obstétrica. Discutem-se ainda a vigilância materno-fetal (vitalidade fetal e Doppler uteroplacentário e fetoplacentário), os critérios para o momento e a via de parto e as intervenções preventivas e terapêuticas disponíveis, enfatizando o diagnóstico oportuno, o acompanhamento individualizado e a assistência baseada em evidências para reduzir a morbimortalidade periantal e otimizar os desfechos materno-fetais.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS/ LILACS e Cochrane Library no período de outubro a novembro de 2026. A busca combinou, com os operadores AND e OR, termos em português e inglês sobre restrição do crescimento intrauterino, restrição de crescimento fetal, insuficiência placentária, biomarcadores e diagnóstico. Foram obtidos 860 estudos, dos quais, após análise cautelosa baseada nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 160.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de setembro de 2020 a setembro de 2026 (artigos anteriores foram analisados e integrados como estudos seminais), disponíveis na integra e que abordassem as temáticas propostas, incluindo diretrizes e consensos de sociedades científicas e organismos internacionais, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais relevantes. Foram excluídos resumos

sem texto completo, cartas ao editor, relatos de caso, estudos experimentais ou em animais, publicações duplicadas e trabalhos sem relação direta com a temática abordada.

Os achados foram sintetizados descritivamente em cinco eixos temáticos — fisiopatologia, marcadores preditivos, vigilância obstétrica, manejo, prevenção de desfechos adversos e lacunas de pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Insuficiência placentária na fisiopatologia da restrição de crescimento intrauterino

A insuficiência placentária é um quadro patológico que compromete o desenvolvimento fetal. Em condições fisiológicas, o desenvolvimento da placenta inicia-se no endométrio decidualizado e envolve diferentes etapas. Na primeira fase, denominada placentação histotrófica, ocorre a implantação do embrião no endométrio decíduo materno, com a utilização de secreções das glândulas endometriais para o fornecimento inicial de nutrientes. Nesse período, a nutrição embrionária ocorre predominantemente por meio dessas secreções, antes do estabelecimento da circulação materno-placentária efetiva (DALL'ASTA *et al*., 2023).

Entre a décima e a décima segunda semanas de gestação, ocorre a transição para a placentação hemocorial, caracterizada pelo estabelecimento progressivo do contato entre o sangue materno e as vilosidades coriônicas. Os trofoblastos, camada celular mais externa do blastocisto, diferenciam-se em citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto, além de originarem o trofoblasto extraviloso, responsável pela invasão do endométrio e pela participação na remodelação das artérias espiraladas (HOFFMAN, 2023). Nesse processo, as células *natural killer* (NK) uterinas também desempenham um papel importante, auxiliando na regulação da invasão trofoblástica e da remodelação vascular. Essas alterações permitem a transformação das artérias espiraladas em vasos de baixa resistência e alta capacidade de fluxo, favorecendo o estabelecimento da circulação uteroplacentária e o suprimento adequado de oxigênio e nutrientes para o feto.

Quando essa remodelação vascular não ocorre de maneira adequada, em decorrência de falhas na invasão trofoblástica ou na interação entre as células maternas e fetais, o fluxo sanguíneo uteroplacentário pode ser comprometido, reduzindo a capacidade de fornecimento de oxigênio e nutrientes ao feto. Consequentemente, pode ocorrer insuficiência placentária, com prejuízo às trocas materno-fetais e ao desenvolvimento fetal (DALL'ASTA *et al*., 2023). A disfunção placentária também pode estar associada ao aumento da apoptose e a outras alterações degenerativas das células trofoblásticas e do tecido viloso, comprometendo a integridade e a funcionalidade da placenta. Como consequência, podem ocorrer alterações na perfusão placentária, hipóxia e isquemia tecidual.

Nesse cenário, também ocorre o estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade dos mecanismos antioxidantes de neutralizá-las. A má perfusão placentária, associada a episódios de hipóxia e reoxigenação, pode favorecer a produção excessiva dessas espécies, intensificando as lesões no tecido placentário. Esse processo pode provocar danos às membranas celulares, às proteínas e ao DNA, comprometendo o funcionamento celular e a atividade metabólica da placenta. Além disso, o estresse oxidativo pode contribuir para a ativação de processos inflamatórios, com aumento da produção de citocinas e de outros mediadores inflamatórios. Esse ambiente inflamatório, associado à liberação de fatores antiangiogênicos, pode agravar a disfunção endotelial

e comprometer ainda mais a circulação uteroplacentária. Em decorrência dessas alterações, as áreas de troca entre a mãe e o feto podem ser prejudicadas, favorecendo a hipóxia fetal crônica e a restrição do crescimento fetal (POLÓNIA, 2016).

Com o comprometimento da perfusão placentária, também pode ocorrer um desequilíbrio na produção e na disponibilidade de fatores angiogênicos, responsáveis pela formação e pela manutenção dos vasos sanguíneos. Entre essas alterações, destaca-se o aumento da produção de sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), um fator antiangiogênico que atua como receptor solúvel, ligando-se ao VEGF (vascular endothelial growth factor) e ao PlGF (placental growth factor). Dessa forma, reduz a disponibilidade desses fatores para seus receptores de membrana, prejudicando a sinalização angiogênica e a manutenção da função endotelial. Em condições patológicas, especialmente na pré-eclâmpsia, a relação sFlt-1/PlGF encontra-se frequentemente elevada, evidenciando o desequilíbrio entre fatores pró e antiangiogênicos (POLÓNIA, 2016).

A disfunção placentária, evidenciada por alterações na invasão trofoblástica, na remodelação das artérias espiraladas, na perfusão e na angiogênese, associa-se a diferentes síndromes obstétricas, como a pré-eclâmpsia, a RCIU, o descolamento prematuro de placenta (DPP) e, em casos extremos, o óbito fetal (HOFFMAN, 2023). A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica na qual a disfunção endotelial materna, associada à liberação de fatores placentários antiangiogênicos, provoca hipertensão arterial e lesões de órgãos maternos; embora dependa também da resposta materna, relaciona-se à redução da perfusão uteroplacentária (HOFFMAN, 2023). O DPP, separação prematura de placenta previamente implantada, geralmente por hemorragia na decídua basal, pode relacionar-se a alterações vasculares e à placentação anômala, enquanto a RCIU decorre da redução crônica da perfusão uteroplacentária, que limita o aporte de oxigênio e nutrientes ao feto.

A disfunção placentária compromete as trocas materno-fetais, reduzindo a oferta de oxigênio e nutrientes ao feto e podendo resultar em hipoxemia crônica. Diante dessa condição, o organismo fetal desenvolve adaptações metabólicas e cardiovasculares para preservar suas funções vitais. Entre essas respostas, destaca-se a redistribuição circulatória, também denominada centralização fetal, caracterizada pelo direcionamento preferencial do fluxo sanguíneo para órgãos essenciais, especialmente cérebro, coração e suprarrenais, acompanhado de redução da perfusão de tecidos periféricos. Esse mecanismo ocorre por meio de alterações na resistência vascular, incluindo vasoconstrição periférica e vasodilatação cerebral, buscando manter a oxigenação dos órgãos vitais apesar da menor disponibilidade de oxigênio (RAMIREZ ZEGARRA *et al*., 2022).

A centralização fetal pode ser identificada pela dopplervelocimetria, principalmente pela redução do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média (ACM), que reflete a diminuição da resistência vascular cerebral. Essa alteração pode estar associada ao aumento da resistência placentária, evidenciado pelo Doppler da artéria umbilical (AU), e à redução da relação cerebroplacentária (RCP). Embora represente inicialmente um mecanismo compensatório, a redistribuição circulatória não garante proteção completa contra os efeitos da hipoxemia prolongada, podendo estar associada a alterações do desenvolvimento neurológico e cardiovascular fetal (MELAMED *et al*., 2021).

Com o agravamento da insuficiência placentária, a oferta de oxigênio pode se tornar insuficiente para atender às necessidades me-

tabólicas fetais, favorecendo maior dependência do metabolismo anaeróbio, produção de lactato e desenvolvimento de acidose metabólica. Esse quadro representa um comprometimento mais avançado da oxigenação tecidual e está associado a maior risco de desfechos perinatais adversos. Entretanto, a evolução da hipoxemia crônica para acidose metabólica não ocorre obrigatoriamente em todos os casos de restrição do crescimento fetal, variando conforme a gravidade da disfunção placentária e a capacidade de adaptação fetal (RAMIREZ ZEGARRA *et al*., 2022; MELAMED *et al*., 2021).

A RCIU precoce é classificada como aquela diagnosticada antes das 32 semanas de gestação. Segundo Dall'Asta *et al*. (2023), sua fisiopatologia está frequentemente relacionada à invasão trofoblástica inadequada e ao remodelamento insuficiente das artérias espiraladas, resultando em aumento da resistência vascular uteroplacentária, redução da perfusão placentária e comprometimento das trocas materno-fetais. Em contraposição, a RCIU tardia, classificada como aquela diagnosticada a partir das 32 semanas de gestação (LEES *et al*., 2020), apresenta menor associação com distúrbios hipertensivos durante a gestação e geralmente está relacionada a comprometimentos placentários menos acentuados, embora também possa decorrer de insuficiência placentária.

O rastreamento e o diagnóstico desse quadro ainda representam um desafio, existindo, assim, diferentes práticas clínicas para seu manejo. O diagnóstico permite a identificação dos fetos sob maior risco de complicações e o estabelecimento de estratégias de acompanhamento, contribuindo para melhores desfechos fetais e neonatais. Na RCIU tardia, esse processo é especialmente desafiador, pois as alterações podem ser menos evidentes. Assim, a ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas e umbilicais, associada à avaliação da circulação cerebral e fetal, constitui uma ferramenta importante para a investigação e o acompanhamento da RCIU.

Nos quadros precoces, identificam-se, pelo exame Doppler, alterações na AU e, em casos mais avançados, no ducto venoso (DV). Na AU, pode ocorrer aumento da resistência vascular, com diminuição, ausência ou reversão do fluxo diastólico, o que representa comprometimento vascular placentário mais acentuado. Em estágios avançados, também podem surgir alterações no DV, como aumento do índice de pulsatilidade ou ausência e reversão da onda A, relacionadas à deterioração da função cardiovascular fetal (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

Nos quadros tardios, o fluxo na AU nem sempre apresenta alterações significativas. Entretanto, podem ocorrer alterações na circulação cerebral fetal, decorrentes da redistribuição hemodinâmica em resposta à redução da disponibilidade de oxigênio. Nesse mecanismo, conhecido como brain-sparing, ocorre vasodilatação das artérias cerebrais, especialmente da ACM, reduzindo a resistência vascular e favorecendo a manutenção da perfusão cerebral. Essa adaptação pode ser identificada pela redução do índice de pulsatilidade da ACM e pela diminuição da relação cerebroplacentária (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

A distinção entre fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) e aqueles com RCIU é importante para a avaliação do crescimento intrauterino e para a identificação de gestações com maior risco de complicações perinatais. Tradicionalmente, essa avaliação baseava-se principalmente em parâmetros biométricos, como o peso fetal estimado (PFE) e a circunferência abdominal (CA) abaixo do percentil 10. Entretanto, o tamanho fetal isoladamente não permite diferenciar um feto constitucionalmente pequeno de outro cujo crescimento esteja

comprometido. Enquanto o feto PIG constitucional apresenta dimensões inferiores às esperadas para a idade gestacional, mas mantém seu potencial individual de crescimento, a RCIU caracteriza-se pela incapacidade de atingir esse potencial, frequentemente em decorrência de disfunção placentária. Essa diferença apresenta relevância clínica, uma vez que a RCIU está associada a maior risco de morbimortalidade perinatal e de repercussões neurológicas, cardiovasculares e metabólicas a longo prazo. Além disso, fetos com RCIU podem apresentar peso estimado acima do percentil 10, especialmente quando ocorre redução da velocidade de crescimento, o que demonstra as limitações da utilização exclusiva dos parâmetros biométricos para o diagnóstico.

Diante dessas limitações, a avaliação do crescimento fetal passou a considerar, além da biometria, parâmetros relacionados à função placentária e à circulação fetal. Enquanto o PFE e a CA permitem avaliar o crescimento ao longo da gestação, a dopplervelocimetria fornece informações sobre a resistência vascular placentária e as adaptações hemodinâmicas fetais. Essas alterações podem ser identificadas antes que uma redução importante do crescimento se torne evidente. Nesse sentido, o consenso internacional elaborado por Gordijn *et al*. (2016), por meio do método Delphi, estabeleceu critérios diagnósticos para a RCIU, diferenciando as formas precoce e tardia a partir de 32 semanas de gestação, na ausência de anomalias congênitas.

Marcadores preditivos de insuficiência placentária

A avaliação clínica é o primeiro nível de rastreio da RCIU por ser acessível em qualquer serviço, inclusive na atenção primária. A FEBRASGO recomenda identificar fatores de risco nos antecedentes obstétricos e na história da gestação atual. Entre os principais estão o antecedente de RCIU, com risco de recorrência de 20%, a idade materna acima de 35 anos, o baixo IMC, o tabagismo, o consumo de álcool e o baixo nível socioeconômico. Somam-se a eles doenças clínicas como diabetes, hipertensão arterial crônica, nefropatia, lúpus eritematoso sistêmico e trombofilias, além da gestação por reprodução assistida. Muitos desses fatores comprometem a vasculatura materna e a placentação, o que explica sua sobreposição com os fatores de risco para pré-eclâmpsia. Identificá-los permite estratificar o risco, indicar vigilância ultrassonográfica e Dopplervelocimétrica nas gestantes de maior risco e selecionar candidatas a medidas preventivas. Esses fatores também melhoram o desempenho de modelos combinados. Em contextos de recursos limitados, modelos baseados em variáveis de fácil obtenção, como características maternas e ultrassonografia de rotina, tendem a ser mais viáveis. A ausência de fatores de risco, contudo, não exclui a RCIU.

A altura uterina, medida com fita métrica da sínfise púbica ao fundo do útero, complementa a anamnese no rastreio da RCIU. Recomenda-se aferi-la a cada consulta e registrá-la em curva, pois a tendência ao longo das medidas tem mais valor do que um valor isolado. A medida é considerada anormal quando está abaixo do p10 ou acima do p90 para a idade gestacional, e esse achado deve motivar avaliação ultrassonográfica. Apesar da simplicidade, seu desempenho é modesto. Em gestações de baixo risco, a sensibilidade para identificar recém-nascidos pequenos varia de 27% a 76%, e a especificidade, de 79% a 92%. A alta taxa de falsos negativos faz com que a altura uterina deva ser interpretada sempre em conjunto com os demais achados clínicos.

Em síntese, os marcadores clínicos são acessíveis, porém pouco sensíveis isoladamente; seu papel principal, portanto, é direcionar a

gestante para métodos de maior acurácia: biometria, Dopplervelocimetria e biomarcadores angiogênicos.

Biomarcadores bioquímicos

Os biomarcadores bioquímicos permitem identificar alterações relacionadas à função placentária antes mesmo das manifestações clínicas de restrição do crescimento fetal (RCF). Entre os principais marcadores, destacam-se o fator de crescimento placentário (PlGF), a tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1) e a proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A).

O PlGF é um fator angiogênico produzido principalmente pela placenta, cuja redução está associada à disfunção placentária e a desfechos como pré-eclâmpsia e RCF. A relação sFlt-1/PlGF também apresenta potencial preditivo, uma vez que concentrações elevadas de sFlt-1 e reduzidas de PlGF refletem desequilíbrio angiogênico. Em metanálise, Chen *et al*. (2022) demonstraram que a relação sFlt-1/PlGF apresenta capacidade diagnóstica para RCF, embora sua sensibilidade e especificidade variem conforme o ponto de corte utilizado, limitando sua aplicação como método isolado de rastreamento.

A PAPP-A, dosada no primeiro trimestre, entre 11 e 14 semanas, também se relaciona à função placentária. Valores inferiores ao percentil 5 (0,415 MoM) estão associados a maior risco de fetos pequenos para a idade gestacional e RCF. Entretanto, apesar dessa associação, sua capacidade preditiva isolada é limitada (MORRIS *et al*., 2017; MORRIS *et al*., 2024). Outros marcadores, como alfafetoproteína e inibina A, quando alterados no rastreamento bioquímico, também podem estar associados a desfechos adversos do crescimento fetal, mas não são recomendados como métodos isolados de rastreamento.

Marcadores ultrassonográficos

Entre os marcadores ultrassonográficos, destaca-se a avaliação Doppler das artérias uterinas, que permite identificar alterações na perfusão uteroplacentária relacionadas à placentação inadequada. O aumento do índice de pulsatilidade, especialmente acima do percentil 95, e a presença de incisura protodiastólica bilateral podem indicar maior resistência vascular e risco aumentado de disfunção placentária. Entretanto, quando utilizado isoladamente, o Doppler das artérias uterinas apresenta sensibilidade limitada para a detecção de RCF, sendo mais útil quando integrado a outros parâmetros clínicos e bioquímicos (MELAMED *et al*., 2021).

A biometria fetal constitui outro componente essencial da vigilância obstétrica. A circunferência abdominal (CA) e o peso fetal estimado (PFE) são parâmetros fundamentais para avaliar o crescimento, sendo considerados sugestivos de pequenos para a idade gestacional valores inferiores ao percentil 10. Valores abaixo do percentil 3 apresentam associação mais expressiva com restrição patológica do crescimento. Além da avaliação pontual, o acompanhamento longitudinal da curva de crescimento é importante, pois a redução da velocidade de crescimento ou a queda de percentis em avaliações seriadas pode indicar comprometimento placentário, mesmo quando as medidas permanecem inicialmente dentro dos limites de normalidade (LEES *et al*., 2020; MORRIS *et al*., 2024).

Modelos combinados de rastreamento

A combinação de características maternas, pressão arterial média (PAM), Doppler das artérias uterinas e biomarcadores bioquímicos representa uma estratégia promissora para aprimorar a identificação precoce de gestações com maior risco de disfunção placentária. A metodologia desenvolvida pela Fetal Medicine

Foundation (FMF), inicialmente direcionada ao rastreamento de pré-eclâmpsia, integra esses parâmetros para estimar o risco de complicações relacionadas à placentação.

Embora os modelos combinados apresentem resultados promissores, seu desempenho para a predição de RCIU varia conforme a população estudada e os critérios diagnósticos empregados. Romero Infante *et al*. (2021), ao avaliar gestantes de alto risco, observaram aumento da sensibilidade para detecção de RCIU com a inclusão de marcadores bioquímicos ao modelo composto por características maternas e parâmetros biofísicos. Por outro lado, Antunes *et al*. (2021) demonstraram desempenho preditivo limitado para a identificação de fetos pequenos para a idade gestacional, mesmo com a combinação de variáveis clínicas, Doppler uterino e biomarcadores.

Dessa forma, os modelos combinados podem contribuir para a estratificação de risco e para a definição de estratégias individualizadas de acompanhamento, incluindo vigilância obstétrica intensificada e profilaxia com ácido acetilsalicílico quando indicada. Entretanto, não substituem a avaliação clínica, a ultrassonografia seriada e o acompanhamento Doppler durante a gestação.

Vigilância obstétrica

A vigilância obstétrica na restrição do crescimento intrauterino (RCIU) visa identificar precocemente a insuficiência placentária e a deterioração fetal, individualizando o acompanhamento e o momento do parto. A estratificação de risco deve integrar idade gestacional, biometria, alterações hemodinâmicas e condições maternas, não se limitando ao peso fetal estimado (PFE) (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

A avaliação inicial inclui confirmação da idade gestacional, investigação de fatores de risco e análise biométrica. Circunferência abdominal (CA) e PFE abaixo do percentil 10 identificam fetos pequenos para a idade gestacional (PIG), mas não distinguem isoladamente a restrição patológica da pequena estatura constitucional. Assim, a análise longitudinal do crescimento, associada à Dopplervelocimetria, é essencial para a estratificação de risco (LEES *et al*., 2020; FEBRASGO, 2026).

A RCIU precoce associa-se mais à doença materna e a alterações circulatórias progressivas, podendo exigir acompanhamento terciário; na tardia, a AU pode ser normal, o que não exclui comprometimento fetal (MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

O seguimento considera crescimento, alterações Doppler, vitalidade e comorbidades maternas, especialmente pré-eclâmpsia. Fetos com PFE entre os percentis 3 e 10, crescimento estável e Doppler normal apresentam menor risco que aqueles com PFE abaixo do percentil 3 ou alterações hemodinâmicas progressivas, embora todos necessitem de acompanhamento (SMFM, 2020; FEBRASGO, 2026).

A Dopplervelocimetria avalia a resistência vascular materna e fetal, permitindo identificar insuficiência placentária e mecanismos de adaptação à hipóxia. A AU é o principal parâmetro de vigilância, enquanto a ACM, a relação cerebroplacentária (RCP), o ducto venoso (DV) e as artérias uterinas (AUT) fornecem informações complementares (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

Na AU, o aumento do índice de pulsatilidade (IP) e a redução da velocidade diastólica final, que podem evoluir para ausência ou reversão do fluxo diastólico, indicam maior risco perinatal (SMFM, 2020; LEES *et al*., 2020; FEBRASGO, 2026). A redução do IP da artéria cerebral média (ACM) é especialmente relevante na RCIU tardia, mas não constitui

isoladamente indicação de parto (MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

A relação cerebroplacentária (RCP), calculada pela razão entre o IP da ACM e o IP da AU, integra informações sobre resistência placentária e adaptação cerebral. Valores abaixo do percentil 5 podem identificar fetos sob maior risco. Entretanto, ISUOG e FIGO valorizam sua avaliação em situações selecionadas, enquanto a SMFM não recomenda seu uso rotineiro na condução da RCIU (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021; SMFM, 2020; FEBRASGO, 2026).

O DV avalia a função cardiovascular fetal, especialmente na RCIU precoce grave. O aumento do IP venoso e a ausência ou reversão da onda A indicam comprometimento hemodinâmico e auxiliam na definição do momento do parto (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

As artérias uterinas avaliam a circulação uteroplacentária materna. IP médio acima do percentil 95 pode indicar placentação anômala e maior risco de pré-eclâmpsia e RCIU, mas não substitui a avaliação da AU na vigilância da restrição estabelecida (MELAMED *et al*., 2021; SMFM, 2020; FEBRASGO, 2026).

As recomendações variam entre diretrizes: a SMFM prioriza a avaliação seriada da AU e não recomenda o uso rotineiro do DV, ACM e AUT; a ISUOG propõe avaliação multimodal na RCIU precoce; e a FEBRASGO recomenda integração dos parâmetros conforme gravidade e idade gestacional (LEES *et al*., 2020; SMFM, 2020; FEBRASGO, 2026).

A vitalidade fetal é avaliada por cardiotocografia (CTG), perfil biofísico fetal (PBF) e volume de líquido amniótico. A escolha e a periodicidade dependem da idade gestacional, gravidade da RCIU, achados Doppler e condições maternas (ACOG, 2021; LEES *et al*., 2020; FEBRASGO, 2026).

A cardiotocografia anteparto avalia a frequência cardíaca fetal e sua variabilidade. Redução da variabilidade e desacelerações persistentes podem indicar deterioração fetal. Na RCIU precoce grave, a CTG computadorizada permite avaliar a variabilidade de curto prazo (short-term variation, STV), utilizada no estudo TRUFFLE em associação às alterações do DV para orientar o parto em fetos muito prematuros. Seus critérios quantitativos não devem ser confundidos com a interpretação visual da CTG convencional (ACOG, 2021; LEES *et al*., 2015; LEES *et al*., 2020; FEBRASGO, 2026).

O perfil biofísico fetal combina movimentos respiratórios, movimentos corporais, tônus, líquido amniótico e frequência cardíaca fetal pela CTG. Cada componente recebe zero ou dois pontos, totalizando dez. Alterações podem indicar comprometimento funcional e devem ser correlacionadas aos achados Doppler e clínicos, não substituindo a avaliação hemodinâmica (ACOG, 2021; LEES *et al*., 2020; FEBRASGO, 2026).

A redução da atividade fetal pode acompanhar a progressão da hipóxia e da acidemia, enquanto alterações importantes do PBF podem indicar interrupção da gestação. Sua indicação e frequência devem ser individualizadas (FEBRASGO, 2026; ACOG, 2021).

O líquido amniótico também integra a vigilância, pois o oligodrâmnio pode decorrer da redução da perfusão renal fetal na hipóxia. Embora não seja específico para RCIU, reforça a suspeita de insuficiência placentária quando associado a alterações biométricas ou Doppler. Sua avaliação pode ser realizada pelo maior bolsão vertical ou índice de líquido amniótico (MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026; ACOG, 2021).

A frequência do acompanhamento depende da gravidade da RCIU, idade gestacional, alterações Doppler e comorbidades maternas. Nos

fetos PIG, com PFE entre os percentis 3 e 10, crescimento estável e Doppler normal, recomenda-se avaliação do crescimento a cada duas semanas e Doppler em intervalos de uma a duas semanas. Com PFE abaixo do percentil 3, a vigilância deve ser intensificada, incluindo avaliação semanal da AU e monitoramento da vitalidade (FEBRASGO, 2026; SMFM, 2020).

Na presença de alterações Doppler leves, a frequência das avaliações deve aumentar. Na ausência de fluxo diastólico na AU, recomenda-se acompanhamento hospitalar, Doppler diário e CTG pelo menos uma vez ao dia. Diante de fluxo reverso, indica-se vigilância ainda mais rigorosa, com CTG duas vezes ao dia e Doppler diário. Alterações do DV também exigem monitorização hospitalar intensificada (FEBRASGO, 2026; SMFM, 2020; LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

A biometria fetal geralmente deve ser repetida a cada duas semanas, evitando intervalos curtos que dificultem a avaliação da velocidade de crescimento (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021; FEBRASGO, 2026).

Momento e via de parto

A definição do momento do parto deve equilibrar os riscos da prematuridade iatrogênica e do óbito intrauterino, considerando idade gestacional, alterações Doppler e condições materno-fetais. Recomenda-se, em geral, interrupção entre 38 e 39 semanas nos fetos PIG com Doppler normal e entre 37 e 38 semanas nos casos de RCIU grave, com PFE abaixo do percentil 3. Na presença de fluxo diastólico ausente ou reverso na AU, o parto deve ser antecipado, geralmente entre 32 e 34 semanas e entre 30 e 32 semanas, respectivamente (FEBRASGO, 2026; SMFM, 2020).

Alterações graves do DV, CTG ou PBF podem indicar interrupção mais precoce. Condições maternas graves, como pré-eclâmpsia com sinais de gravidade e síndrome HELLP, também devem ser consideradas (LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

A RCIU isoladamente não indica cesariana obrigatória. Na ausência de alterações Doppler críticas ou contraindicações obstétricas, pode-se considerar a indução do parto, com monitorização contínua da frequência cardíaca fetal. Diante de fluxo diastólico ausente ou reverso na AU, alterações importantes do DV ou comprometimento da vitalidade, a cesariana deve ser considerada conforme o quadro clínico (LEES *et al*., 2020; SMFM, 2020; MELAMED *et al*., 2021).

Os limites gestacionais variam entre diretrizes e devem orientar, mas não substituir, a decisão individualizada, especialmente na RCIU precoce grave, em que a manutenção da gestação aumenta o risco de óbito intrauterino, enquanto a interrupção precoce eleva os riscos da prematuridade (FEBRASGO, 2026; LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

Medidas farmacológicas associadas à prematuridade

A corticoterapia antenatal é indicada diante da previsão de parto prematuro, visando reduzir complicações neonatais, especialmente a síndrome do desconforto respiratório. Recomenda-se antes de 34 semanas e, em situações selecionadas, entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias, quando há risco de parto nos próximos sete dias e ausência de curso prévio. A RCIU não contraindica seu uso, mas exige vigilância fetal intensificada nos casos graves (SMFM, 2020; LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

O sulfato de magnésio deve ser considerado para neuroproteção fetal quando há previsão de parto antes de 32 semanas, visando reduzir o risco de comprometimento neurológico, especialmente paralisia cerebral. Seu uso deve seguir os limites gestacionais e protocolos locais apli-

cados às demais situações de prematuridade (SMFM, 2020; LEES *et al*., 2020; MELAMED *et al*., 2021).

Na RCIU grave, a corticoterapia não deve atrasar o parto indicado por deterioração materna ou fetal. Alterações transitórias no Doppler da AU após sua administração não representam necessariamente melhora placentária nem justificam postergar a interrupção (MELAMED *et al*., 2021).

AAS em doses baixas como estratégia de redução de desfechos adversos

O AAS em baixa dose é recomendado para prevenção de pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco, incluindo aquelas com antecedentes da doença, hipertensão arterial crônica, diabetes pré-gestacional, doença renal, gestação múltipla ou doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide (SAF) (ACOG, 2018). A profilaxia também deve ser considerada diante da associação de fatores de risco moderado como nuliparidade, obesidade, idade materna igual ou superior a 35 anos e história familiar de pré-eclâmpsia, ou quando é identificado alto risco em rastreamento combinado de primeiro trimestre (ACOG, 2018; POON *et al*., 2019).

O início deve ocorrer preferencialmente no primeiro trimestre, antes das 16 semanas: a FIGO recomenda terapia com 150mg à noite, iniciados entre 11 e 14 semanas e seis dias, enquanto o posicionamento da FEBRASGO recomenda 100-150mg/dia, à noite, com início por volta de 12 semanas (PERAÇOLI *et al*., 2019; POON *et al*., 2019). O ACOG recomenda 81 mg/dia entre 12 e 28 semanas, idealmente 16 semanas, de modo que a identificação tardia do risco não exclui automaticamente a possibilidade de profilaxia (ACOG, 2018).

No ensaio ASPRE, o AAS (150 mg/dia) reduziu a pré-eclâmpsia pré-termo de 4,3% para 1,6% em gestações únicas de alto risco identificadas no primeiro trimestre (ROLNIK *et al*., 2017). Para prevenir a RCIU, a evidência é mais limitada. A FIGO considera razoável o uso de AAS após RCIU de provável origem placentária, enquanto o ACOG não recomenda seu uso apenas para prevenir RCIU na ausência de fatores de risco para pré-eclâmpsia (MELAMED *et al*., 2021; ACOG, 2018).

HBPM: indicações e limites da evidência na redução de desfechos adversos

A HBPM não deve ser prescrita rotineiramente apenas para prevenir pré-eclâmpsia ou recorrência de RCIU, conforme os posicionamentos da FEBRASGO e da *Society for Maternal-Fetal Medicine* (PERAÇOLI *et al*., 2019; SMFM, 2020). Embora estudos iniciais tenham sugerido benefício, uma meta-nálise de dados individuais de oito ensaios randomizados, com 963 participantes, não de-monstrou redução estatisticamente significativa das complicações placentárias recorrentes com HBPM, apresentando heterogeneidade relevante entre os estudos (RODGER *et al*., 2016).

Nas trombofilias hereditárias, a identificação de alteração laboratorial não constitui, isoladamente, indicação de anticoagulação na prevenção de insuficiência placentária: no ensaio TIPPS, a dalteparina profilática não reduziu desfecho composto de complicações obstétricas e tromboembólicas, e aumentou a ocorrência de sangramentos menores (RODGER *et al*., 2014). Assim, os resultados não sustentam a prescrição indiscriminada de HBPM para prevenção de RCIU ou pré-eclâmpsia nessa população (RODGER *et al*., 2014; RODGER *et al*., 2016).

A SAF exige abordagem distinta: em mulheres com SAF obstétrica, a EULAR recomenda ácido acetilsalicílico (AAS) associado à heparina profilática diante de três ou mais abortamentos antes de 10 semanas ou perda fetal a partir de 10 semanas. Após parto antes

de 34 semanas por pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária, admite-se AAS isolado ou associado à heparina profilática, conforme o risco individual. Na SAF com antecedente trombótico, recomenda-se AAS associado à heparina em dose terapêutica pelo risco trombótico materno (TEKTONIDOU *et al*., 2019).

Cálcio em populações com baixa ingestão para redução de desfechos adversos

A suplementação de cálcio foi incorporada às estratégias de prevenção de pré-eclâmpsia sobretudo em populações com baixa ingestão alimentar: a FIGO, em 2019, considerou baixa ingestão o consumo inferior a 800 mg/dia e apresentou esquemas de reposição de até 1 g/dia ou suplementação de 1,5–2 g/dia de cálcio elementar (POON *et al*., 2019). O posicionamento da FEBRASGO do mesmo ano recomendou orientação alimentar e suplementação de 1–2 g/dia, para gestantes com baixa ingestão e/ou risco de pré-eclâmpsia (PERAÇOLI *et al*., 2019).

Entretanto, a atualização Cochrane de 2025 modificou a interpretação dessa evidência: na análise restrita aos grandes ensaios, a suplementação produziu pouca ou nenhuma diferença na ocorrência de pré-eclâmpsia, com risco relativo de 0,92 e intervalo de confiança de 95% de 0,79–1,05, com alta certeza da evidência (CLUVER *et al*., 2025). A revisão também não identificou modificação dos resultados pela ingestão basal de cálcio e encontrou pouca ou nenhuma diferença na perda perinatal, com baixa certeza da evidência para esse desfecho (CLUVER *et al*., 2025). Portanto, as recomendações anteriores de suplementação devem ser apresentadas com sua data e contexto, distinguindo a correção da baixa ingestão nutricional de uma eficácia comprovada para prevenir pré-eclâmpsia, RCIU ou mortalidade perinatal (POON *et al*., 2019; CLUVER *et al*., 2025).

Manejo da RCIU por insuficiência placentária

Embora não exista terapia capaz de restaurar a função placentária, algumas medidas têm benefício reconhecido. O manejo da RCIU baseia-se na identificação e na correção dos fatores de risco modificáveis e na vigilância para definir o momento do parto (WESTBY; MILLER, 2021; SMFM, 2020). Entre esses fatores estão o tabagismo, o consumo de álcool e de outras drogas e as doenças maternas crônicas, como hipertensão, diabetes pré-gestacional, nefropatia e lúpus, todos associados à redução da perfusão uteroplacentária (WESTBY; MILLER, 2021; FEBRASGO, 2026). Por isso, recomenda-se incentivar a cessação do tabagismo e do uso de substâncias, manter o controle pressórico e glicêmico e tratar as comorbidades ao longo do pré-natal. É importante reconhecer, contudo, que o efeito dessas medidas especificamente sobre o cresci-mento fetal é pouco demonstrado por ensaios clínicos, e seu valor reside principalmente em reduzir a exposição a agentes lesivos e as complicações maternas, como a pré-eclâmpsia, que frequentemente coexiste com a RCIU precoce (WESTBY; MILLER, 2021).

O seguimento em serviço de referência também integra a estratégia. Após o diagnóstico de RCIU, recomenda-se consulta ou transferência do cuidado para a medicina materno-fetal, principalmente nos casos de início precoce ou com alteração Doppler, pois a decisão sobre o momento do parto exige a integração de biometria, Doppler e vitalidade fetal, além de assistência neonatal especializada (SMFM, 2020; WESTBY; MILLER, 2021; FEBRASGO, 2026).

Diversas intervenções não demonstraram eficácia. O repouso no leito, hospitalar ou domiciliar, não previne a RCIU nem reduz o PIG: uma revisão Cochrane identificou um

único ensaio, sem diferenças em peso ao nascer, Apgar, pH de cordão ou taxa de parto operatório, e a SMFM recomenda contra a restrição de atividade como tratamento (GRADE 2B), dados os efeitos adversos maternos, como estresse, sintomas depressivos e ganho de peso subótimo (SMFM, 2020; ACOG, 2021a). A suplementação nutricional e dietética (aconselhamento individualizado, dieta hipossódica, ferro, zinco, cálcio, proteína, magnésio e vitamina D) também não é recomendada (ACOG; SMFM, 2021).

A HBPM não reduz o risco de complicações recorrentes mediadas pela placenta, incluindo a RCIU, e a SMFM recomenda contra seu uso exclusivamente para prevenir RCIU recorrente (GRADE 1B) (SMFM, 2020). O mesmo vale para a sildenafila, sem evidência de melhora da perfusão uteroplacentária ou do desfecho, com recomendação contra seu uso para tratamento intrauterino (GRADE 1B) (SMFM, 2020). O rastreamento universal por ultrassonografia no terceiro trimestre em gestações de baixo risco não é recomendado, por falta de evidência de melhora de desfechos (ACOG, 2021; DI MASCIO *et al*., 2026). Por fim, terapias experimentais, como terapia gênica com VEGF, nanopartículas, micro-RNAs, doadores de óxido nítrico, estatinas, melatonina e N-acetilcisteína, seguem em investigação, com dados humanos limitados e sem recomendação clínica.

Lacunas e perspectivas futuras

Apesar dos avanços, persistem lacunas importantes. As diferenças entre os critérios diagnósticos de RCIU e PIG dificultam a comparação entre estudos e a padronização das condutas (DI MASCIO *et al*., 2026; VILLALAÍN *et al*., 2025). No Brasil, faltam estudos sobre a aplicabilidade desses métodos em diferentes contextos assistenciais, considerando as limitações de acesso a exames especializados. Também é necessário demonstrar, por estudos prospectivos e validações externas, que a identificação precoce da disfunção placentária melhora a estratificação de risco, modifica as decisões obstétricas e reduz a morbimortalidade perinatal (VILLALAÍN *et al*., 2025). Na ausência de terapias específicas, a vigilância fetal e a individualização do momento do parto permanecem fundamentais.

CONCLUSÃO

A disfunção placentária é um importante mecanismo para RCIU, e seu reconhecimento precoce é fundamental para reduzir a morbimortalidade perinatal. A identificação de fatores de risco maternos, junto à avaliação de biomarcadores, parâmetros biométricos e Doppler-velocimétricos, aprimora a estratificação de risco e a detecção de sinais de comprometimento placentário e fetal, embora nenhum desses métodos tenha acurácia isoladamente, o que exige abordagem integrada.

Como não há terapia capaz de reverter tal quadro, a vigilância obstétrica, baseada na idade gestacional, no crescimento e na vitalidade fetais e nas alterações hemodinâmicas, e a definição oportuna do momento do parto, constituem o principal pilar do manejo, apoiadas por medidas preventivas como o AAS e controle dos fatores maternos. Permanecem, contudo, limitações na padronização e validação dos critérios diagnósticos e na disponibilidade desses recursos nos diferentes níveis de assistência. Assim, a integração entre diagnóstico precoce, acompanhamento individualizado e decisão fundamentada é o caminho mais consistente para otimizar os resultados perinatais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Committee Opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. Obstetrics & Gynecology, v. 132, n. 1, p. e44–e52, 2018. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002708.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Fetal growth restriction. Obstetrics & Gynecology, v. 137, n. 2, p. e16–e28, fev. 2021a. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004251.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Indications for outpatient antenatal fetal surveillance. Committee Opinion No. 828. Obstetrics & Gynecology, v. 137, n. 6, p. e177–e197, 2021b. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004407.

ANTUNES, I. R. *et al*. Predictive values of clinical parameters and biophysical and biochemical markers in the first trimester for the detection of small-for-gestational age fetuses. Journal of Perinatal Medicine, v. 49, n. 1, p. 73–79, 2021. DOI: https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0203.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://atencaoprimaria.es.gov.br/Media/AtencaoPrimaria/Mulher/Manual%20Gesta%C3%A7%C3%A3o%20Alto%20Risco%202022.pdf. Acesso em: 10 nov. 2026.

CHEN, W. *et al*. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Placenta, v. 127, p. 37–42, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020.

CLUVER, C. A.; ROHWER, C.; ROHWER, A. C. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 12, n. 12, art. CD001059, p. 1-84, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub6.

DALL'ASTA, A. *et al*. Determinants of placental insufficiency in fetal growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 61, n. 2, p. 152–157, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.26111.

DI MASCIO, Daniele *et al*. Consensus and controversies of international guidelines for the diagnosis, surveillance, and management of fetal growth restriction: an updated comparison. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 235, n. 3, p. 486–505, set. 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2026.04.010.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Restrição do crescimento fetal. Femina, São Paulo, v. 54, n. 5, p. 391–399, 2026. DOI: https://doi.org/10.61622/0100-7254545202606.

GORDIJN, S. J. *et al*. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 48, n. 3, p. 333–339, 2016. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.15884.

HOFFMAN, M. K. The great obstetrical syndromes and the placenta. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, v. 130, supl. 3, p. 8–15, 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.17431.

LEES, C. C. *et al*. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. The Lancet, v. 385, n. 9983, p. 2162–2172, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3.

LEES, C. C. *et al*. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 56, n. 2, p. 298–312, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.22134.

MELAMED, N. *et al*. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 152, supl. 1, p. 3–57, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.13522.

MORRIS, R. K. *et al*. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenatal Diagnosis, v. 37, n. 3, p. 253–265, 2017. DOI: https://doi.org/10.1002/pd.5001.

MORRIS, R. K. *et al*. Investigation and care of a small-for-gestational-age fetus and a growth restricted fetus (Green-top Guideline No. 31). BJOG, v. 131, n. 9, p. e31–e80, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.17814.

PERAÇOLI, J. C. *et al*. Pre-eclampsia/eclampsia. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 41, n. 5, p. 318–332, 2019. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1687859.

POLÓNIA, J. Pré-eclâmpsia: uma síndrome fascinante com stress oxidativo, mas não só. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 35, n. 9, p. 477–478, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rep.2016.07.001.

POON, L. C. *et al*. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 145, supl. 1, p. 1–33, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.12802.

RAMIREZ ZEGARRA, R.; DALL'ASTA, A.; GHI, T. Mechanisms of fetal adaptation to chronic hypoxia following placental insufficiency: a review. Fetal Diagnosis and Therapy, v. 49, n. 5–6, p. 279–292, 2022. DOI: https://doi.org/10.1159/000525717.

RODGER, M. A. *et al*. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. The Lancet, v. 384, n. 9955, p. 1673–1683, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5.

RODGER, M. A. *et al*. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. The Lancet, v. 388, n. 10060, p. 2629–2641, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4.

ROLNIK, D. L. *et al*. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. The New England Journal of Medicine, v. 377, n. 7, p. 613–622, 2017. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559.

ROMERO INFANTE, X. C. *et al*. Comparison of preeclampsia and fetal growth restriction screenings at first trimester in a high-risk population. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, v. 47, n. 2, p. 765–773, 2021. DOI: https://doi.org/10.1111/jog.14605.

SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE. Consult Series #52: diagnosis and management of fetal growth restriction. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 223, n. 4, p. B2–B17, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010.

TEKTONIDOU, M. G. *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 78, n. 10, p. 1296–1304, 2019. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213.

VILLALAÍN, C. *et al*. Clinical use of angiogenesis biomarkers in fetal growth restriction: a narrative review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 38, n. 1, art. 2589630, p. 1-12, 2025. DOI: https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2589630.

WESTBY, A.; MILLER, L. Fetal growth restriction before and after birth. American Family Physician, v. 104, n. 5, p. 486–492, 2021. DOI: https://doi.org/10.12788/afp.2021.104.5.486