

Crescimento Intrauterino Restrito Associado a Tabagismo: Relato de Caso

Restricted Intrauterine Growth and Smoking: Case Report

Maria Gabriella Socci da Costa Raposo da Camara¹ e Prof.^a Carolina Aquino G. Ramos²

Resumo: Crescimento intrauterino restrito (CIUR) ocorre quando um feto não atinge seu potencial genético de crescimento, como resultado de insuficiência placentária. Está relacionado a aumento do risco de óbito e sequelas fetais e neonatais. É definido pela observância ultrassonográfica de circunferência abdominal (CA) ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do 3º percentil ou quando abaixo do 10º percentil, através da combinação com anormalidades Dopplervelocimétricas específicas. O caso descrito apresenta uma gestante de 25 anos, tabagista, com baixo *status* socioeconômico, sem comorbidades, diagnosticada com CIUR precoce na 26ª semana gestacional. Evoluiu com Doppler normal e teve a gestação interrompida com 38 semanas e 2 dias. Medicamentos profiláticos para redução do risco de CIUR têm sido estudadas pela literatura. O tabagismo na gravidez parece impactar diretamente o crescimento fetal, podendo diminuir o peso ao nascer e aumentar significativamente o risco de nascimentos com baixo peso (<2.500 g, BPN) e parto prematuro, com associações dose e tempo dependentes. Cabe ao pré-natalista a identificação precoce de fatores de risco clínico modificáveis, a intervenção no que for possível, o diagnóstico e a interrupção oportuna dos casos, a fim de reduzir a morbimortalidade perinatal associada a essas gestações. **Palavras-chave:** Retardo de Crescimento Fetal; Ultrassonografia Doppler; Ultrassonografia Pré-Natal

Abstract: Fetal Growth Restriction (FGR) occurs when a fetus does not reach its genetic growth potential as a result of placental inheritance. It is related to an increased risk of death and fetal and neonatal *sequelae*. It is defined by ultrasonographic analysis of abdominal circumference (AC) or estimated fetal weight (EFW) below the 3rd percentile or, when below the 10th percentile, in combination with specific Dopplervelocimetry abnormalities. The described case presents a 25-year-old pregnant woman, smoker, with low socioeconomic *status*, without comorbidities, diagnosed with early FGR in the 26th gesta-

1 Graduada do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques

2 Professora do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques

tional week. Evolved with normal Doppler and had a pregnancy interrupted at 38 weeks and 2 days. Prophylactic medications to reduce the risk of FGR have been studied in the literature. Smoking during pregnancy seems to have a direct impact on fetal growth, which can reduce birth weight and significantly increase the risk of low birth weight (<2,500 g, LBW) and premature delivery, with dose and time-dependent associations. It is up to the physician to identify modifiable clinical risk factors early, intervene whenever possible, and diagnose and timely interrupt cases, in order to reduce perinatal morbidity and mortality associated with these pregnancies. **Keywords:** Fetal Growth Retardation, Doppler Ultrasonography, Prenatal Ultrasonography

Introdução

A restrição de crescimento intrauterino (CIUR) é uma condição que acomete de 5 a 10% das gestações, com risco de óbito até dez vezes maior quando comparado a conceitos de crescimento adequado [1,2]. Responsável por 30% de natimortos, é a segunda maior causa de mortalidade perinatal e a causa mais comum de asfixia intraparto. Do ponto de vista neurológico, mesmo fetos com CIUR sem anormalidades ao Doppler possuem alto risco de complicações obstétricas e sequelas neonatais na infância e vida adulta [1].

Fatores de risco para desenvolvimento de CIUR incluem: antecedente de CIUR (20% de recorrência), tabagismo superior a um maço/dia, alcoolismo, baixo nível socioeconômico (*Odds ratio (OR)* = 2,91), idade materna maior que 35 anos (*OR* = 1,28), índice de massa corpórea (IMC) materno abaixo de 20 (*OR* = 1,37), hipertensão, diabetes, entre outros [3].

Segundo o consenso Delphi, compreende-se como CIUR precoce aquele feto que, anteriormente às 32 semanas gestacionais, na ausência de anormalidades congênitas, apresenta, ao ultrassom, circunferência abdominal (CA) ou peso fetal estimado (PFE) abaixo do 3º percentil para a idade gestacional, ou artéria umbilical com diástole zero, ou a combinação dos seguintes critérios: CA ou PFE abaixo do 10º percentil associado à artéria uterina e/ou umbilical com índice de pulsatilidade (IP) acima do 95º percentil [4].

Fetos com restrição de crescimento com 32 semanas ou mais, são caracterizados como CIUR tardio e diagnosticados pela presença de CA ou PFE abaixo do 3º percentil ou ao menos dois dos três critérios seguintes: CA ou PFE abaixo do 10º percentil; queda na CA ou PFE ultrapassando 50%; relação cerebroplacentária abaixo do 5º percentil ou artéria umbilical com IP acima do 95º percentil [4].

A resolução do quadro de CIUR se dá pela interrupção da gestação. O manejo de fetos com restrição de crescimento depende do estágio evolutivo e da idade gestacional, podendo variar em função da viabilidade fetal e da análise Dopplervelocimétrica fetal. O parto pode também ser indicado a qualquer momento na presença de desacelerações recorrentes na frequência cardíaca fetal, perfil biofísico fetal (PBF) menor ou igual a quatro pontos em dez, ou indicação materna [5].

Neste relato de caso, apresentamos uma gestante que evoluiu com restrição de crescimento intrauterino precoce associado a tabagismo, diagnosticado na 26ª semana gestacional.

Relato De Caso

Gestante do sexo feminino, 25 anos, G4Pc2A1, branca, solteira, eutrófica, tabagista (carga tabágica 11 maços/ano), usuária de maconha, vítima de violência doméstica e residente em abrigo. Última cesárea em 2020, com relato de indicação de urgência por quadro compatível com descolamento prematuro pré-termo de placenta (sangramento ativo, doloroso e vultuoso). Iniciou pré-natal na Atenção Básica com 12 semanas e 3 dias, idade gestacional (IG) datada pela ultrassonografia.

Com 24 semanas e 3 dias, compareceu ao pré-natal apresen-

tando fundo uterino de 21 cm, incompatível com a IG. Na ocasião, apresentava ultrassonografias para rastreio de aneuploidias no 1º trimestre e morfológico de 2º trimestre normais. Foi, então, solicitado ultrassom obstétrico com Dopplervelocimetria. Retornou à consulta com 26 semanas e 3 dias, com ultrassonografia realizada no dia anterior, evidenciando peso fetal estimado (PFE) 768 g, no 2º percentil para a IG [6], líquido amniótico e Doppler normais.

Foram solicitadas rotina de pré-eclâmpsia, a despeito de pressões arteriais normais em todas as consultas, e nova ultrassonografia com Doppler. Foi reforçada orientação de cessar tabagismo, encaminhada ao pré-natal de alto risco para acompanhamento de restrição de crescimento intrauterino e solicitado retorno em duas semanas. Retornou ao pré-natal no curso de 28 semanas e 3 dias, com novo ultrassom evidenciando PFE 959 g, percentil abaixo de 1 para a IG [4], líquido amniótico e Doppler normais. Portava também os resultados dos exames laboratoriais solicitados, que estavam normais.

Com 31 semanas e 2 dias, foi admitida em maternidade de alto risco, na qual seguiu acompanhamento pré-natal e sonográfico semanais. Lá realizou ultrassonografia com 32 semanas, com estimativa de peso fetal de 1359 g, permanecendo

abaixo do percentil 1 para a IG [4], com líquido amniótico e Doppler normais. Seu penúltimo atendimento ocorreu no curso de 35 semanas e 4 dias, tendo retornado ao pré-natal somente com 37 semanas e 6 dias, quando foi encaminhada para internação com o objetivo de interrupção da gestação.

Devido a problemas operacionais na maternidade, teve seu parto adiado, sendo mantida internada. Com 38 semanas e 2 dias, apresentou contrações e dilatação compatíveis com fase latente de trabalho de parto, sendo submetida à cesariana por iteratividade. Houve nascimento de feto do sexo feminino, Apgar 9/9, peso 2305 g - pequeno para a idade gestacional - sem malformações aparentes, encaminhado à enfermaria com a mãe após cuidados neonatais habituais em sala de parto. Evoluiu com puerpério fisiológico, acompanhada por recém-nato em enfermaria, recebendo alta para casa após três dias.

Discussão

O diagnóstico pré-natal e o seguimento adequado da restrição de crescimento fetal são capazes de reduzir o risco de óbito perinatal de 19,8/1000 para 9,7/1000 nascimentos [7]. No caso apresentado, a datação da gestação foi realizada através de ultrassonografia de 1º trimestre, método mais acurado de estimativa de IG, que permite o adequado di-

agnóstico de alterações no crescimento fetal [8].

A identificação de discrepância maior que 3 cm entre a IG em semanas e a medida do FU, sugeriu a possibilidade de CIUR, confirmado através de ultrassonografia com estimativa de peso fetal abaixo do percentil 3 para a idade gestacional [2,3]. A utilização dos critérios Delpihi para definição dos casos de CIUR, permitiu a diferenciação entre um feto pequeno constitucional, com crescimento limitado por influência genética dos progenitores, e patológico, associado à insuficiência placentária e desfechos adversos [4].

Muito se discute acerca da influência dos distúrbios hipertensivos enquanto fatores causais de CIUR, entretanto, são descritas na literatura outras associações, como a exposição intrauterina ao tabaco, sabidamente associada a desfechos neonatais desfavoráveis [10]. Diferentes mecanismos foram sugeridos para explicar como o tabagismo materno pode afetar o crescimento intrauterino e o peso ao nascer, fato ainda pouco esclarecido [11].

O monóxido de carbono, presente no tabaco, parece ter grande afinidade pela hemoglobina, aumentando os níveis de carboxiemoglobina nas artérias umbilicais, inibindo o aporte de oxigênio às células, ocasionando, assim, hipóxia fetal [12]. Ademais, foi mostrado que

os índices de resistência das artérias uterinas e umbilical elevam-se proporcionalmente aos níveis de exposição à fumaça do tabaco, com efeito dose dependente [13].

O tabagismo na gravidez parece impactar diretamente o crescimento fetal, podendo diminuir o peso ao nascer e aumentar significativamente o risco de nascimentos com baixo peso (<2.500 g) e parto prematuro, com associações dose e tempo dependentes. [11;14;15].

Resultados recentes demonstraram que cada maço adicional de cigarro fumado representa uma diminuição em 2,8 g no peso neonatal (diminuição de 0,7g de massa gorda e 2,1g de massa magra), demonstrando um efeito dose-dependente entre tabagismo durante o período pré-natal e composição de massa corporal neonatal [12].

Mulheres usuárias de cigarros eletrônicos estão também 1,5 a 3,5 vezes mais propensas a terem um recém-nascido com baixo peso. Esse risco aumenta conforme o consumo e decresce proporcionalmente, conforme a cessação precoce na gestação [15-17]. Estudos observacionais demonstraram que cessar o tabagismo no primeiro trimestre diminui a taxa de bebês PIGs para o nível de parturientes não tabagistas [18-20].

No caso apresentado, a persistência do tabagismo pode ter sido responsável pela redução de peso descrita [2,3]. Entretanto, a situação

de vulnerabilidade social da paciente, bem como seu baixo ganho ponderal durante a gestação, de somente 4 Kg, devem ser considerados como fatores de confusão, por poderem também contribuir para a instalação e manutenção da restrição de crescimento fetal [1;9].

No intuito de prever os casos de maior risco de evolução com restrição de crescimento, a Fetal Medicine Foundation (FMF), serviço inglês especializado em medicina fetal, elaborou um algoritmo que calcula o risco de CIUR através de fatores como: características demográficas maternas, história médica e obstétrica, pressão arterial média (PAM), marcadores biofísicos, a média do índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas (AtU) e a dosagem de marcadores bioquímicos específicos. Os marcadores biofísicos em questão são comprimento cabeça-nádega (CCN) medida do feto em mm, PAM e média dos PI das artérias uterinas (PImAtU) [21].

Há de se destacar a forte similaridade entre CIUR e pré-eclâmpsia, no que tange à fisiopatologia, marcadores bioquímicos e biofísicos [22]. À semelhança do algoritmo utilizado para predição de CIUR, há também uma ferramenta elaborada pela FMF no intuito de prever o risco de pré-eclâmpsia e preveni-la através de profilaxia medicamentosa nos casos de alto risco [23].

No Brasil, em razão das limitações econômicas, a Rede Brasileira de Estudos em Hipertensão da Gravidez (RBEHG), em consonância com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), reforça o uso de critérios clínicos para a profilaxia de pré-eclâmpsia, considerando um critério clínico de alto risco ou dois de risco moderado como indicadores de profilaxia medicamentosa com ácido acetilsalicílico (AAS) [9;24].

Diversas medicações têm sido estudadas como profilaxia específica para CIUR, entre elas: ácido acetilsalicílico (AAS), heparina, sildenafil, ômega 3, dipiridamol, diidrogesterona, óxido nítrico e ácido fólico [25-28]. Revisão sistemática com meta-análise, envolvendo 45 ensaios clínicos randomizados (N = 20.909 gestações) analisou o uso de AAS nas doses de 50 a 150 mg/dia. Foi observado que, quando iniciado até 16 semanas, houve redução significativa do risco (RR 0.56; IC 95%, 0.44-0.70; P < .001), com efeito dose-dependente, sem redução significativamente estatística (RR 0.95; IC 95% 0.86-1.05) quando iniciado mais tardiamente [29].

Embora a fisiopatologia não seja bem elucidada pela literatura, o AAS introduzido em dose profilática e anteriormente à 16ª semana, parece ter um efeito de melhora na placentação defeituosa, evento que ocorre entre 16 e 18 semanas gesta-

cionais. Dessa forma, haveria um efeito positivo nos casos de CIUR associados à disfunção placentária [29].

Em 2018, Tan *et al.* avaliaram dois estudos multicêntricos, o SPREE (Screening Programme for prE-Eclampsia), que observava a predição de PE no primeiro trimestre; e o ASPRE, que administrava AAS 150 mg/dia de 11 a 14 semanas até 36 semanas de IG nas pacientes com alto risco no rastreio para PE pré-termo em comparação com grupo placebo. Foi observada uma redução importante na incidência de 20% RN PIG pré-termo (abaixo de 37 semanas) e de 40% em RN PIG precoce (abaixo de 32 semanas) com o rastreio do primeiro trimestre para PE pré-termo e o uso de AAS no grupo de alto risco. Esta queda parece se dar principalmente pela redução da incidência de PE, 70% em RN com menos de 37 semanas e 90% menos de 32 semanas, reforçando a forte associação entre as duas patologias [23].

Por outro lado, o uso de AAS não mostrou redução significativa em RN PIG abaixo de 32 semanas nas gestações sem PE (RR, 0,367 (IC 95%, 0,138 – 0,974)). Logo, o estudo demonstra que a maioria dos casos de RN PIG a termo, não são passíveis de previsão, tampouco evitáveis com uso profilático de AAS. Entretanto, para os casos RN PIG

pré-termo, parece haver diminuição [23].

A suplementação de ácido fólico, sabidamente recomendada no período pré-concepcional e no 1º trimestre, com objetivo de prevenir defeitos de tubo neural, parece também estar associada ao aumento de taxas de peso fetal. Recentemente, sua utilização tem sido estudada como estratégia de prevenção de baixo peso fetal quando utilizada por pacientes tabagistas, atuando no processo complexo de metilação do DNA. Mães tabagistas e que não fizeram uso do ácido fólico complementar, demonstraram queda maior do peso fetal estimado no 3º trimestre e no peso ao nascer, quando comparadas às mães não tabagistas e que fizeram uso dessa suplementação [31-32].

No caso apresentado, o baixo status socioeconômico e o desfecho adverso na gestação anterior, como o descolamento prematuro de placenta, seriam, portanto, indicativos do uso de AAS a partir da 12ª semana gestacional, visando a prevenção de pré-eclâmpsia [30]. Há de se discutir, então, se o AAS profilático, não ofertado à paciente do caso em sua primeira consulta, com 12 semanas e três dias, bem como a manutenção de ácido fólico ao longo da gestação, poderiam tê-la beneficiado na redução do risco de CIUR [29].

Por fim, acerca da resolução da gravidez neste caso descrito, diante do relato de CIUR, com PFE abaixo do 3º percentil e Doppler normal, há indicação de interrupção entre 36 e 37 semanas e 6 dias por via obstétrica [5]. Devido a limitações operacionais do sistema de saúde pública local, o parto se deu somente com 38 semanas e 2 dias, após três dias de internação, via cesariana, indicada por trabalho de parto em fase latente e iteratividade.

Apesar de aumentar o risco relativo de rotura uterina e requerer atenção mais individualizada ao trabalho de parto, a história de duas cesáreas anteriores não constitui contraindicação ao parto vaginal [33]. Embora o atraso na interrupção da gestação não tenha impactado o desfecho perinatal, o parto em idade gestacional oportuna - determinada pelo percentil de peso e achados na Dopplervelocimetria fetal - visa assegurar o resultado do binômio materno-fetal [5].

Considerações Finais

O CIUR é uma afecção obstétrica com uma gama de fatores de risco modificáveis, cabendo ao pré-natalista a identificação e intervenção precoces quando possível, como na cessação de tabagismo, orientação dietética, manutenção de bom controle pressórico e introdução de AAS profilático em pacientes de ris-

co para desenvolvimento de PE. De- mais profilaxias medicamentosas ca- recem de literatura mais robusta.

O encaminhamento precoce ao serviço de alto risco é peça chave do manejo de casos de CIUR, prin- cipalmente no contexto de baixo status socioeconômico, garantindo maior acessibilidade da paciente ao sistema de saúde, como às ultrasso- nografias seriadas e interrupção oportuna da gestação.

Referências Bibliográficas

- [1] NARDOZZA, L. M. M., CAETANO, A. C. R., ZAMARIAN, A. C. P., MAZZOLA, J. B., SILVA, C. P., MARÇAL, V. M. G., ARAUJO JÚNIOR, E. (2017). **Fetal growth restriction: current knowledge.** Archives of Gynecology and Obstetrics, 295(5), 1061–1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9
- [2] REZENDE. **Obstetrícia**, 13a edição, 2017.
- [3] MARTINELLI, Silvio. **Restrição de crescimento fetal.** In: CORINTIO, Mariani Neto. Tratado de Obstetrícia Febrasgo. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p. 291-302.
- [4] GARDOSI J, Madurasinghe V, WILLIAMS M, MALIK A, FRANCIS A. **Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study.** BMJ. 2013;346:f108.
- [5] BANDERALI, G., MARTELLI, A., LANDI, M., MORETTI, F., BETTI, F., RADELLI, G., ... VERDUCI, E. (2015). **Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review.** Journal of Translational Medicine, 13(1). doi:10.1186/s12967-015-0690-y
- [6] DESSÌ, A., CORONA, L., PINTUS, R., & FANOS, V. (2018). **Exposure to tobacco smoke and low birth weight: from epidemiology to metabolomics.** Expert Review of Proteomics, 1–10. doi:10.1080/14789450.2018.1505
- [7] SPINILLO A, CAPUZZO E, NICOLA SE, COLONNA L, EGBE TO, ZARA C.. **Factors potentiating the smoking-related risk of fetal growth retardation.** Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(11):954.
- [8] AAGAARD-TILLERY KM, PORTER TF, LANE RH, VARNER MW, LACOURSIERE DY. **In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth.** Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):66.e1.
- [9] KHARKOVA OA, GRJIBOVSKI AM, KRETEK A, NIEBOER E, ODLAND JØ. **Effect of smoking behavior before and during pregnancy on selected birth outcomes among singleton full-term pregnancy: a murmansk county birth registry study.** Int J Environ Res Public Health. 2017;14(8) Epub 2017 Aug 2.
- [10] OSBORNE JB, BAILEY BA. **Does it matter when i quit? Could i just cut down some? Links between trimester-specific smoking amount, preterm birth, and low birth weight.** Birth Defects Res. 2022;114(1):5. Epub 2021 Sep 29.
- [11] TATSUTA N, ASATO K, ANAI A, SUZUKI T, SAKURAI K, OTA C, ARIMA T, SUGAWARA J, YAEGASHI N, NAKAI K, JAPAN ENVIRONMENT AND CHILDREN'S STUDY GROUP. **Timing of maternal smoking cessation and newborn weight, height, and head circumference.** Obstet Gynecol. 2023;141(1):119. Epub 2022 Nov 30.
- [12] POLAKOWSKI LL, AKINBAMI LJ, MENDOLA P. **Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns.** Obstet Gynecol. 2009;114(2 Pt 1):318.
- [13] MCCOWAN LM, DEKKER GA, CHAN E, STEWART A, CHAPPELL LC, HUNTER M, MOSS-MORRIS R, NORTH RA, SCOPE CONSORTIUM. **Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study.** BMJ. 2009;338:b1081. Epub 2009 Mar 26
- [14] BLATT K, MOORE E, CHEN A, VAN HOOK J, DEFRANCO EA. **Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction** Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1452-9.
- [15] ISUOG. **Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction.** Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 56: 298–312 Published online in

Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.22134

[16] ANDREW P. MACKENZIE, COURTNEY D. STEPHENSON, EDMUND F. FUNAI. **Prenatal assessment of gestational age, date of delivery, and fetal weight.** UpToDate. 2022.

[17] **Gestational hypertension and preeclampsia. Acog practice bulletin gestational hypertension and preeclampsia.** VOL. 133, Nº. 1, JANUARY 2019.

[18] DIANA RODRIGUEZ, MD, MPH, MBA, FACOG. **Cigarette and tobacco products in pregnancy: Impact on pregnancy and the neonate.** Mar, 2023. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cigarette-and-tobacco-products-in-pregnancy-impact-on-pregnancy-and-the-neonate?search=Intrauterine%20growth%20restriction%20smoking&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2782590521

[19] US OFFICE ON SMOKING AND HEALTH. **Women and smoking: a report of the surgeon general.** Report, US centers for disease control and prevention; us department of health and human services, atlanta, ga 2001.

[20] THE FETAL MEDICINE FOUNDATION. **Calculadora de manejo de pequeno para idade gestacional-** Disponível em: <https://fetalmedicine.org/research/manage/sga>.

[21] THE FETAL MEDICINE FOUNDATION. **Calculadora de risco para restrição de crescimento intrauterino.** <https://fetalmedicine.org/research/assess/sga>

[22] JARDIM, ANA ALICE MARQUES FERRAZ DE ANDRADE. **Predição e diagnóstico do crescimento intrauterino restrito/ Ana Alice Marques Ferraz de Andrade Jardim--** rio de janeiro: ufrj/maternidade escola, 2020.

[23] THE FETAL MEDICINE FOUNDATION. **Calculadora de risco para pré eclâmpsia.** <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

[24] PERAÇOLI JC, COSTA ML, CAVALLI RC, DE OLIVEIRA LG, KORKES HA, RAMOS JGL, MARTINS-COSTA SH, DE SOUSA FLP, CUNHA FILHO EV, MESQUITA MRS, CORRÊA JR MD, ARAUJO ACPF, ZACONETA

AM, FREIRE CHE, POLI-DE-FIGUEIREDO CE, ROCHA FILHO EAP, SASS N. **Pré-eclâmpsia – Protocolo 2023.** Rede brasileira de estudos sobre hipertensão na gravidez (rbehg), 2023

[25] TOWNSEND R, SILEO F, STOCKER L, KUMBAY H, HEALY P, GORDIJN S, GANZEVOORT W, BEUNE I, BASCHAT A, KENNY L, BLOOMFIELD F, DALY M, DEVANE D, PAPAGEORGHIU A, KHALIL A. **Variation in outcome reporting in randomized controlled trials of interventions for prevention and treatment of fetal growth restriction.** Ultrasound obstet gynecol. 2019 may;53(5):598-608. Doi: 10.1002/uog.20189. Pmid: 30523658.

[26] BETTIOL A, AVAGLIANO L, LOMBARDI N., ET AL. **Pharmacological interventions for the prevention of fetal growth restriction: a systematic review and network meta-analysis[j].** Clin pharmacol ther, 2021, 110(1): 189 -199

[27] STANESCU AD, BANICA R, SIMA RM, PLES L. **Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial.** J Perinat Med. 2018 sep 25;46(7):776-779. Doi: 10.1515/jpm-2017-0184. Pmid: 29381473.

[28] YUSUF KK, SALIHU HM, WILSON R, MBAH A, SAPPENFIELD W, KING LM, BRUDER K. **Comparing folic acid dosage strengths to prevent reduction in fetal size among pregnant women who smoked cigarettes: a randomized clinical trial.** Jama pediatr. 2019 may 1;173(5):493-494. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0112. Pmid: 30882856; pmcid: pmc6503513.

[29] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, HYETT J, CHAILLET N, BUJOLD E. **The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis.** Am J Obstet Gynecol 2017; 216:110–20.e6. (systematic review and meta-analysis)

[30] ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LCY, SYNGELAKI A, O'GORMAN N, DE PACO MATAALLANA C, AKOLEKAR R, CICERO S, JANGA D, SINGH M, MOLINA FS, PERSICO N, JANI JC, PLASENCIA W, PAPAIOANNOU G, TENENBAUM-GAVISH K, NICOLAIDES KH. **ASPREE trial: performance of screening for preterm pre-eclâmpsia.** Ultrasound obstet gynecol. 2017 oct;50(4):492-495. Doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 aug 24. Erratum

in: ultrasound obstet gynecol. 2017
dec;50(6):807. Pmid: 28741785.

[31] TOIVONEN, K. I., LACROIX, E., FLYNN, M., RONKSLY, P. E., OINONEN, K. A., METCALFE, A., & CAMPBELL, T. S. (2018). **Folic acid supplementation during the preconception period: a systematic review and meta-analysis.** Preventive medicine, 114, 1–17. Doi:10.1016/j.ypmed.2018.05.02

[32] BAKKER, R., TIMMERMANS, S., STEEGERS, E. A. P., HOFMAN, A., & JADDOE, V. W. V. (2011). **Folic acid supplements modify the adverse effects of maternal smoking on fetal growth and neonatal complications.** The journal of nutrition, 141(12), 2172–2179. Doi:10.3945/jn.111.142976

[33] TORRI D METZ, MD; WILLIAM GROBMAN, MD; VANESSA A BARSS, MD, FACOG. (2022). **Choosing the route of delivery after cesarean birth.** Uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/choosing-the-route-of-delivery-after-cesarean-birth?csi=185070d4-1676-40a0-b5c3-3c42d57dc89a&source=contentshare#>