

HRISTIANA CAPROS

## RESTRICȚIA DE CREȘTERE FETALĂ. ACTUALITĂȚI DE DIAGNOSTIC

*USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul de Obstetrica și ginecologie.*

### SUMMARY

#### FETAL GROWTH RESTRICTION. TRENDS IN DIAGNOSTIC

**Introduction:** Intrauterine growth restriction is an important public health problem in both developing and industrially developed countries. Diagnosis and management of fetal growth restriction cases remain a challenge of the current obstetrics due to variable diagnostic criteria, non-standardized monitoring methods, the absence of therapeutic solutions, the different impact that different risk factors have on each gestational age. The major challenge in these cases consists in differentiating the growth restricted fetus (affected) from a constitutionally (genetically) small, choosing the time of birth with the best predictable neonatal prognosis.

**Purpose:** to present a literature review on the topic of intrauterine growth restriction based on last-minute international protocols.

**Methods and materials:** research in international databases by applying in the MedLine search systems, Web of Science Key words - fetal intrauterine growth restriction, fetal retardation, 10th percentile, fetal growth charts.

**Results:** taking into consideration the high perinatal morbidity and mortality caused by the fetal growth restriction the international obstetric society through the protocols ISUOG, RCOG, ACOG, CNGOF, NZMFMN, MRCPI, SOGC comes with a series of recommendations that would allow the diagnosis of fetal growth restriction and the optimal management of these cases.

These changes start from the substitution of term the intrauterine growth retardation by the term fetal growth restriction, continue with the proposal to change the classification of fetal intrauterine growth restriction, to perform the prophylaxis of vascular complications in pregnancy by aspirin administration, and result in the unanimous acceptance of the Delphi criteria for establishing the diagnosis of fetal growth restriction.

**Key words:** fetal intrauterine growth restriction, fetal retardation, 10th percentile, fetal growth curves, guidelines.

### РЕЗЮМЕ

#### ОГРАНИЧЕНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА. ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ

**Введение:** Ограничение внутриутробного роста является важной проблемой общественного здравоохранения как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах. Диагностика и ведение случаев ограничения роста плода остается проблемой современного акушерства из-за отсутствия четких диагностических критериев, нестандартизированных методов мониторинга, отсутствия терапевтических решений, влияния различных факторов риска в каждом гестационном возрасте. Основная проблема в этих случаях состоит в дифференциации плода с ограничением роста (пораженного) от конституционально (генетически) маленького.

**Цель:** представить обзор литературы по теме диагностики ограничения внутриутробного роста на основе последних международных протоколов.

**Методы и материалы:** исследования в международных базах данных с использованием поисковых систем MedLine, PubMed, Wiley online library, Cochrane Database.

**Результаты:** принимая во внимание высокую перинатальную заболеваемость и смертность вызванные ограничением роста плода, международным акушерским обществом в протоколах ISUOG, RCOG, ACOG, CNGOF, NZMFMN, MRCPI, SOGC предлагается ряд рекомендаций которые позволят обеспечить оптимальное ведение случаев с ограничением внутриутробного роста.

Эти изменения начинаются с замены термина «задержка внутриутробного развития» термином «ограничение роста плода», продолжают предложением изменить классификацию ограничения внутриутробного развития плода, к принятию критериев Delphi для установления диагноза ограничения роста плода.

**Ключевые слова:** Задержка внутриутробного развития плода, внутриутробное ограничение роста плода, 10-й процентиль, карты роста плода.

**Introducere:**

Restricția de creștere intrauterină reprezintă o problemă importantă de sănătate publică atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele industrial dezvoltate. Pentru obstetricieni restricția de creștere fetală înseamnă o patologie un risc important pentru prematuritate iatrogenă, detresă fetală, neurodezvoltare afectată, paralizie cerebrală și moarte perinatală [ 5, 17]. De fapt înseamnă o patologie cu punerea în discuție a vieții fătului sau nou-născutului. Restricția de creștere fetală poate duce la complicații semnificative obstetricale dar și consecințe neonatale, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [3, 4]. Creșterea fetală sub optimă este asociată în literatura de specialitate cu dereglări hematologice, metabolice, afectarea termoreglării, hemoragia intraventriculară, enterocolita necrozantă, convulsii, sepsis, sindrom de detresă respiratorie, retinopatie de prematuritate, moartea neonatală [20]. S-a constatat că în cazul când diagnosticul restricției de creștere este stabilit corect și la timp și nașterea se efectuează la momentul oportun se poate obține o reducere de 4-5 ori a mortalității și / sau a morbidității severe [7, 26]. Împreună cu impactul profund perinatal, consecințele pot continua în viața adultă sub formă de boală metabolică ca urmare a reprogramării prenatale și creșterii postnatale compensatorii. În prezent este bine stabilit că copiii născuți cu restricție de creștere intrauterină au performanțe școlare mai slabe și rate de dezvoltare neurocomportamentală mai scăzute [18]. Adulții, ce au suportat în viața intrauterină restricție de creștere, au risc sporit pentru a dezvolta sindrom metabolic, hipertensiune, suferă mai des de diabet zaharat de tip 2, de boala coronariană, accidente vasculare cerebrale [4, 16]. Opțiuni terapeutice în restricția de creștere fetală nu există, unică modalitate de soluționare a cazului fiind terminarea sarcinii. Astfel, a nu diagnostica un făt afectat intrauterin înseamnă a pune în pericol prognosticul său vital. În schimb, a eticheta un făt normal din greșeală ca fiind cu restricție de creștere intrauterină înseamnă să-l expui la intervenții inutile [15]. Diagnosticul și managementul cazurilor de restricție de creștere fetală rămân o provocare a obstetricii moderne din cauza criteriilor de diagnostic variabile, metodelor de monitorizare nestandardizate, a absenței soluțiilor terapeutice, impactului diferit pe care îl au diverși factori de risc la fiecare vârstă gestațională [34]. Provocarea majoră în cazurile de restricție de creștere fetală constă în alegerea momentului nașterii cu cel mai bun prognostic neonatal previzibil [7].

**Scopul:** analiza literaturii pe tema diagnosticul restricției de creștere intrauterină în baza protocoalelor internaționale de ultimă oră.

**Materiale și metode:** Sa efectuat cercetarea în baza de date internaționale prin aplicarea în sistemele de căutare MedLine, Web of Science, Wiley online library, Cochrane Database a cuvintelor cheie - restricție de creștere in-

trauterină fetală, retard fetal, percentilă 10, curbe de creștere fetală, protocol. Au fost căutate publicațiile relevante, protocoale naționale, internaționale în limba engleză, franceză, rusă, romană apărute în anii 2013-2019.

**Rezultate:** Având în vedere morbiditatea și mortalitatea perinatală înalte provocate de restricția de creștere fetală societatea obstetricală internațională, prin protocoalele ISUOG, RCOG, ACOG, CNGOF, NZMFMN, MRCPI, SOGC vine cu un șir de recomandări care ar permite depistarea precoce a gravidelor cu risc de a dezvolta restricție de creștere fetală și soluționarea optimă a acestor cazuri.

Aceste modificări sunt:

1. Utilizarea aplicației în formatul Xcel care permite elaborarea diagramelor de creștere fetale în baza greutateii medii fetale din populația studiată;
2. Înlocuirea termenului “retard de dezvoltare intrauterină” prin termenul “restricție de creștere intrauterină”;
3. Înlocuirea clasificării vechi a retardului de creștere intrauterină a fătului prin clasificarea nouă, mai bine adaptată la evoluția clinică a patologiei;
4. Utilizarea criteriilor Delphi pentru diagnosticul restricției de creștere fetală.

**Diagrame de creștere fetală.**

Diagramele de creștere fetală constau din grafice cu axele x și y ce redau o serie de curbe în care rezultatele sunt exprimate în percentile. Inițial aceste diagrame au fost folosite de către medicii pediatri pentru a urmări creșterea sugarilor, copiilor și adolescenților. Pentru prima dată au fost aplicate în Statele Unite, în 1977, fiind trasate prin observarea creșterii unui număr mare de copii normali de-a lungul timpului. Aceste diagrame mai apoi au fost preluate în practica obstetricală și ultrasonografică pentru prezicerea creșterii fetale.

Valorile perimetru abdominal, perimetrului cranian, diametrului biparietal, lungimii femurului, greutateii unui făt pot fi comparate cu parametrii așteptați ai fetoșilor de aceeași vârstă și sex pentru a determina dacă fătul în cauză crește corespunzător [25]. Diagramele de creștere fetală pot fi de asemenea folosite pentru a prezice greutatea preconizată la o anumită vârstă gestațională, deoarece, în general, fetoșii mențin o curbă de creștere destul de constantă (fig.2).

Atunci când un făt se abate de la curbă de creștere stabilită anterior, există un factor ce limitează (restricționează) creșterea corectă a acestui făt cu toate consecințele neprevăzute. Există controverse considerabile în ceea ce privește ce diagrame ar trebui utilizate pentru aprecierea creșterii fetale, și care standard populațional este mai potrivit pentru comparații internaționale [6, 27]. La momentul actual sunt diagrame bazate pe standarde personalizate, populaționale, sau etnic specifice deoarece studiile au arătat că există o variație semnificativă a creșterii fetale între țări [9, 12]. De asemenea, creșterea fetală este influențată de vârsta maternă, înălțimea, greutatea, paritatea și sexul

### Weight percentiles calculator

- In order to obtain local percentiles, enter in the yellow field below the mean birthweight at 40 weeks observed in your sample. For determining the mean birthweight use at least 100 deliveries at 40 weeks (40+0 to 40+6) and with no risk factors for having small for gestational age infants.
- Optionally, enter the standard deviation of your sample's mean birthweight in the light green field below.

Mean birthweight at 40 weeks =

Standard deviation of birthweight, expressed as a percentage of mean birthweight\*

Weight percentiles for the local population											
Gestational age	99th	97th	95th	90th	75th	mean	25th	10th	5th	3rd	1st
24	820	786	768	741	695	644	593	547	520	502	488
25	957	918	897	865	812	752	692	639	607	586	547
26	1110	1064	1040	1003	941	872	803	741	703	679	634
27	1278	1225	1198	1155	1083	1004	924	853	810	782	730
28	1461	1401	1369	1320	1238	1147	1057	975	926	894	834
29	1658	1590	1554	1498	1405	1302	1199	1108	1051	1015	947
30	1869	1792	1751	1689	1584	1469	1352	1247	1184	1144	1067
31	2091	2005	1960	1890	1773	1643	1513	1395	1325	1280	1194
32	2324	2228	2178	2100	1970	1825	1681	1551	1473	1422	1327
33	2564	2459	2403	2317	2173	2014	1854	1711	1625	1569	1464
34	2809	2694	2632	2538	2381	2206	2032	1874	1780	1719	1604
35	3056	2930	2864	2761	2590	2400	2210	2039	1937	1870	1745
36	3301	3165	3093	2983	2798	2593	2387	2203	2092	2020	1885
37	3540	3395	3318	3199	3001	2781	2561	2362	2244	2167	2021
38	3770	3615	3533	3407	3196	2961	2727	2516	2390	2308	2153
39	3987	3823	3736	3603	3380	3132	2884	2660	2527	2440	2276
40	4186	4014	3923	3783	3549	3288	3028	2794	2653	2562	2390
41	4365	4185	4090	3944	3700	3428	3157	2913	2766	2671	2492

Local Parameters

1: 0,887

2: 0,117

Z-Scores for percentiles of normal distribution

25 -0,674

10 -1,282

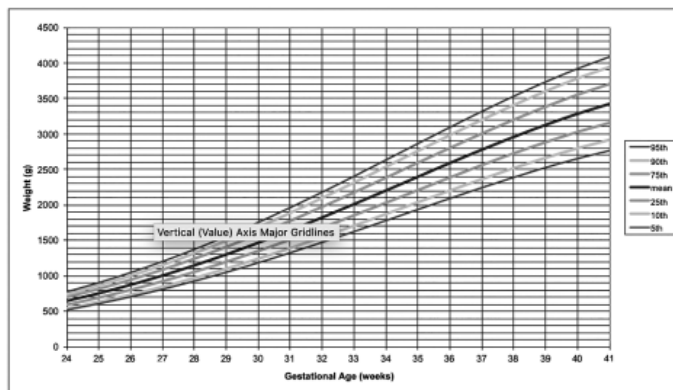


Fig. 1. Diagramă de creștere fetală normală generată în baza aplicației OMS și a populației fetale cu masă medie de 3288 g.

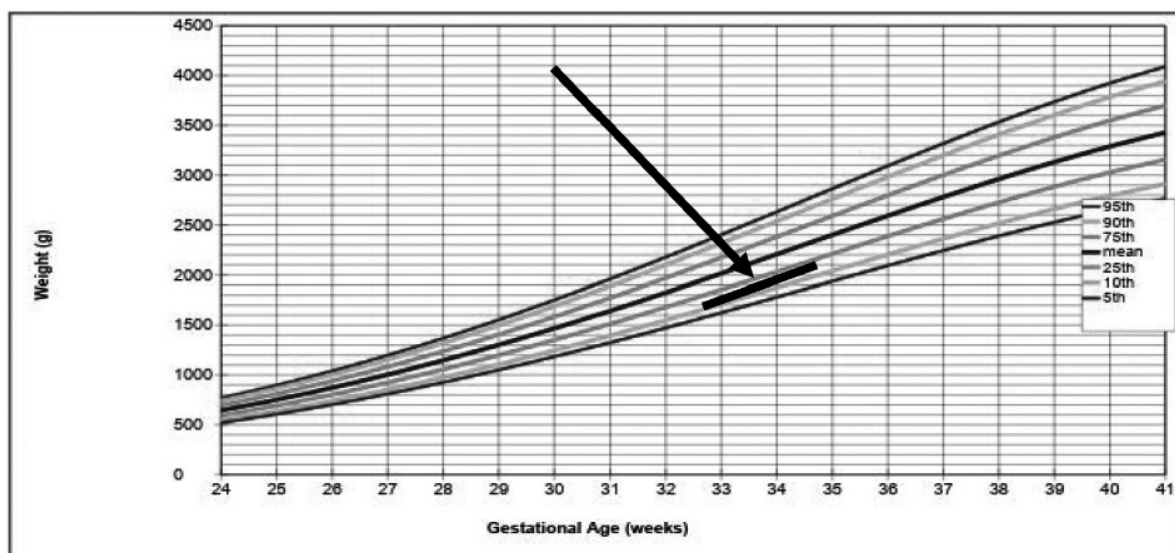


Fig. 2. Diagramă de creștere fetală normală generată în baza aplicației OMS și a populației fetale cu masă medie de 3288 g. Se observă creștere fetală constantă cu masă fetală estimată la percentila 20 la 32 sa. și la percentila 20 la 34 sa.

fetal. Din aceste considerente, aplicarea diagramelor personalizate ar permite minimizarea cazurilor de hiperdiagnostic și evidențierea precoce a cazurilor cu restricție de creștere intrauterină. Producerea diagramelor personalizate a fost dezvoltată de către Gardosi și aplicațiile produse de echipa Gardosi și colab. ele sunt disponibile online prin acces contra cost [8]. OMS, în publicațiile sale recente, oferă gratuit aplicația virtuală care ar permite producerea diagramelor biometrice fetale populaționale pentru estimarea creșterii fetale și astfel de diagrame ar putea fi utilizate și în Republica Moldova, care nu dispune deocamdată de diagrame etnice proprii [25, 36].

**Terminologie și noțiuni.** Până nu demult în literatură de specialitate găseam mai mulți termeni și definiții confuze și controversate legate de restricția de creștere fetală.

Nu există o definiție universal acceptată a restricției de creștere intrauterină și majoritatea statisticilor includeau termeni „retard de creștere intrauterină” „mic pentru vârsta gestațională”, „greutate mică la naștere”, „greutate foarte mică la naștere” [24, 28].

Un alt moment de subliniat este prezența distincțiilor între termenii folosiți de medicii obstetricieni și cei folosiți de medicii pediatri. Pentru medicii pediatri cât este mai mică masă copilului la naștere cu atât morbiditatea și mortalitatea sunt mai mari, termenul folosit în literatură de specialitate pediatrică fiind „copil cu greutate mică la naștere”.

Protocoloale recente pentru descrierea parametrilor biometrice fetale recomandă termenii: restricție de creștere fetală și mic pentru vârsta gestațională. În general, mic pentru vârsta gestațională este definită ca o masă la naștere

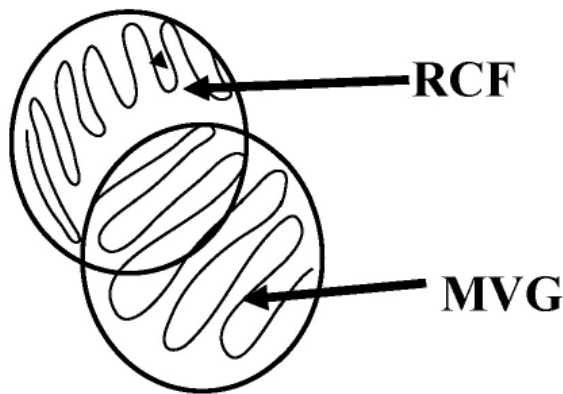
sub o anumită limită, în comparație cu o curbă de referință bazată pe populație, în timp ce restricția de creștere intrauterină este definită ca o nerealizare a potențialului de creștere genetică și implică întotdeauna o creștere patologică [11, 22].

Astfel, se propun următoarele definiții:

Făt mic pentru vârsta gestațională- este fătul a cărui masă estimată sau/ și circumferința abdominală se situează pe curbele populaționale de creștere sub percentila 10.

Restricție de creștere intrauterină fetală- este fătul care nu a atins potențialul (genetic) de creștere din cauza unuia sau mai multor factori determinanți.

Fetușii mici pentru vârsta gestațională reprezintă un grup heterogen ce include fetuși care nu au reușit să-și realizeze potențialul de creștere și fetuși care sunt mici din punct de vedere constituțional (genetic).



**Fig. 3. Reprezentarea schematică a raportului dintre populația fetușilor mici pentru vârsta gestațională și populația fetușilor cu restricție de creștere fetală.**

MVG - făt mic pentru vârsta gestațională, RCF - făt cu restricție de creștere.

Aproximativ 50-70% din fetușii cu o greutate la naștere inferioară percentilei a zecea pentru vârsta de gestație sunt mici constituțional, vor avea un rezultat perinatalogic normal, nu necesită nici un tip de intervenție obstetricală. Riscul de complicații obstetricale și neonatale este proporțional cu gradul de restricție a creșterii fetale. Cu cât este mai inferioară percentila ce definește un făt mic pentru vârsta gestațională, cu atât mai înaltă este probabilitatea restricției de creștere fetale [37]. Astfel nou-născuții cu circumferința abdominală și/sau a masa probabilă egală sau mai mici de percentila 3 și / sau Doppler patologic al arterei ombilicale au cel mai mare risc de morbiditate sau mortalitate perinatală. Pe de altă parte, un făt cu restricție de creștere fetală poate să nu fie mic pentru vârsta gestațională, și atunci unică metodă de diagnostic al acestora ar fi supravegherea în evoluție ( în interval minim de 14 zile) a parametrilor biometrici fetalii. Pentru diagnosticul acestora este necesară utilizarea diagramelor de creștere fetală cu expresia rezultatelor biometrice în percentile și nu în săptămâni de sarcină [6].

### **Criterii diagnostice în restricția de creștere fetală.**

Metodă de screening unanim acceptată pentru depistarea restricției de creștere fetale a fost măsurarea înălțimii fundului uterin, însă în ceea ce privește diagnosticul acestei patologii nu există un standard de aur. Pentru diagnosticul restricției de creștere au fost propuse atât teste biometrice cât și teste biofizice. Există mai multe metode pentru a distinge restricția de creștere fetală în populația fetușilor mici pentru vârsta gestațională. Acestea includ examenul ultrasonographic repetat pentru a urmări viteza de creștere fetală, evaluarea parametrilor funcționali fetalii- Doppler vascular fetal, cantitatea de lichid amniotic, biomarkerii serici [38]. Evaluarea parametrilor: perimetrul abdominal, perimetrul cranian, diametrul biparietal, lungimea femurului, masa fetală sunt biometrice, iar Dopplerul vascular fetal sunt teste funcționale [19]. Atât din perspectiva clinică, cât și din punct de vedere științific, prezența unei definiții clare care ar diferenția fetușii cu restricție de creștere de cei constituțional mici va contribui la identificarea precoce a sarcinilor cu risc, diagnosticul corect al restricției de creștere fetale, managementul optim a acestor cazuri, dar și ar facilita dialogul științific internațional privind compararea diferitor studii cu restricție de creștere fetală și susținerea viitoarelor proiecte de cercetare. Acest consens a fost atins prin procedura Delphi, în anul 2016. Conform acestei proceduri, s-a ajuns la o definiție consensuală a restricției de creștere fetală. În ambele cazuri- restricție de creștere fetală cu debut precoce și restricție de creștere fetală cu debut tardiv au fost nominalizați parametrii solitari și parametrii contributivi [10]. Pentru a utiliza aceste criterii în practică cotidiană este necesar de respectat câteva momente:

1. Aprecierea corectă a termenului de gestație prin luarea în calcul a datei ultimei menstruații și a rezultatelor ultrasonografiei din primul trimestru de sarcină;
2. Având în vedere asocierea restricției de creștere fetală cu sindroame genetice, aneuploidia și infecția intrauterină este indicată o evaluare atentă și detaliată a anatomiei fetale;
3. Rezultatele examenului ultrasonografic trebuie să conțină date despre prezența/absența anomaliilor structurale fetale, a markerilor pentru patologie genetică, despre anomalia cromozomială, polihidramnios, markeri pentru infecția intrauterină;
4. În caz de suspecție a restricției de creștere de cauză cromozomială pacienta va fi consultată în vederea efectuării cfDNA/amniocentezei; în suspecție de cauză infecțioasă- teste serologice TORCH [32].

Diagnosticul de restricție de creștere fetală este stabilit atunci când este prezent un criteriu solitar, sau doi sau mai mulți parametri contributivi. Astfel în calitate de parametri solitari s-au selectat masă fetală estimată sau circumferința abdominală mai mică de percentila 3 pe diagrame populaționale, creșterea statică, Doppler nul sau reverse-flow pe arteră ombilicală fetală; în calitate de parametri contributivi este considerată masă fetală estimată sau circumferința abdominală mai mică de percentila 10, Doppler patologic pe arterele uterine, Doppler patologic

pe arteră ombilicală, raportul cerebro-placentar patologic (Tabel 1) [30].

zează prin dezvoltarea neuniformă a diferitelor organe și sisteme, în special pe baza afectării mai severe a segmen-

**Tabel 1. Diagnosticul restricției de creștere fetală ( Delphi consens).**

RCF cu debut precoce < 32sa, în absența anomaliilor congenitale	RCF cu debut tardiv > 32sa, în absența anomaliilor congenitale
1. MFE/CĂ < 3P sau flux diastolic nul pe arteră ombilicală)	1. MFE/CĂ < 3P
2. MFE/CĂ < 10P combinat cu AUtPI> 95P și/sau AO PI> 95P	sau 2 din 3 MFE/CĂ < 10P MFE/CĂ în diminuare cu 2 quartile RCP < 5P sau AO PI>95P

RCF - restricție de creștere fetală, MFE - masă fetală estimată ultrasonografic, CĂ- circumferința abdominală, P - percentila, AUt - arterele uterine, AO - arteră ombilicală, PI - indice de pulsilitate, RCP- raport cerebro placentar.

#### 4. Clasificarea restricției de creștere fetală.

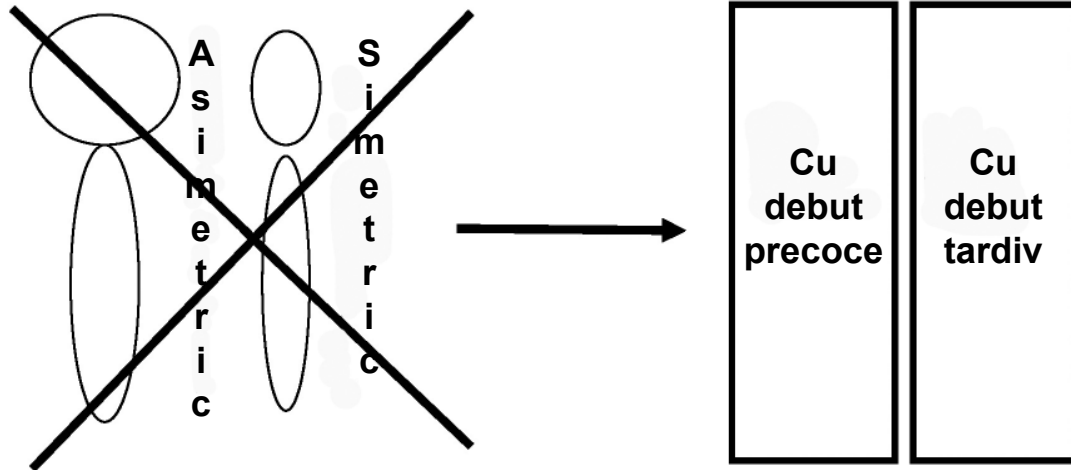
În obstetrică clasică și neonatologie, se distingeau două forme ale retardului de dezvoltare intrauterine: formă simetrică și formă asimetrică. Se afirmă că acestea diferă în ceea ce privește factorul etiologic, timpul de apariție, gradul de afectare al fătului și precizarea viabilității sale. Clasificarea se baza pe raportul dintre mărimea circumferinței capului, lungimea și greutatea corporală a fătului și/sau a nou-născutului. Restricția de creștere simetrică se datora

tului abdominal. Această clasificare nu mai este actuală și nu se mai recomandă să fie utilizată [30, 35].

Protocoloalele internaționale publicate în ultimii 5 ani sugerează clasificarea restricției de creștere fetale în

1. Cu debut precoce până la 32 sa
2. Cu debut tardiv după 32 să.

Această clasificare corespunde evoluției clinice a bolii. Restricția de creștere fetală cu debut precoce se asociază frecvent cu pre-eclampsia, insuficiență placentară severă.



**Fig. 4. Obstetrică actuală clasifică restricția de creștere fetală în restricție cu debut precoce (până la 32 sa), și restricție de creștere fetală cu debut tardiv (după 32 sa).**

fie scăderii potențialului de creștere a fătului (tulburări genetice, infecție intrauterină), fie factorilor exogeni care acționau în primele etape ale sarcinii (malnutriție maternă, fumat, alcool și consum de droguri). Formă simetrică a retard se dezvoltă precoce în sarcină, și se caracterizează printr-o scădere uniformă a tuturor organelor fătului. Formă asimetrică se considera acel retard de dezvoltare ce apărea în trimestrul III de sarcină pe fondul insuficienței placentare cauzate de diverse boli extragenitale și complicații ale sarcinii. Formă asimetrică se caracteri-

Această insuficiență se traduce prin Doppler patologic pe arterele uterine. Tranzitul insuficient prin placentă cauzează hipoxia fetală cronică. Dacă este lăsat netratat, starea fetală se deteriorează odată cu progresia spre hipoxie și acidoză decompensată. Acidoză decompensată se traduce prin Doppler nul sau revers pe arteră ombilicală, duct venos patologic. Latența deteriorării fetale severe poate varia în cazuri individuale, dar durează în mod normal săptămâni. Se poate asocia cu deces antenatal, morbiditate precoce. Managementul acestor cazuri reprezintă o dilema și

**Tabel 2. Clasificarea actuală a restricției de creștere fetală.**

RFC precoce < 32 săptămâni	RCF tardivă > 32 săptămâni
20-30%	70- 80%
Preeclampsie 50%	Asocierea cu preeclampsia este rară
Insuficiență placentară severă, AUt PI crește	Afectarea placentară este ușoară, AUt PI este normal
Hipoxie fetală cronică cu fenomene de adaptare cardiovasculară sistemică evidente - hipoxia și acidoză fetală AO PI și DV anormal	Înaltă asociere cu alterarea raportului cerebro-placentar (RCP)
Deteriorare fetală progresivă, în câteva săptămâni	Deteriorare acută, rapidă, care contribuie major la prevalența mortalității fetale prenatale, anomalii de ritm cardiac
Moartea fetală intrauterină	Se consideră mai benignă
Management complex	Diagnostic problematic

urmărește obținerea celui mai bun echilibru între riscurile de deces antenatal versus complicațiile prematurității [23]. Restricția de creștere cu debut tardiv se întâlnește în 70-80% cazuri. Se asociază cu preeclampsia în 10% cazuri. Adaptarea fetală la hipoxie se traduce prin fenomene de redistribuție sanguină, cu vasodilatație cerebrală și vasoconstricție în segmentul periferic, din care cauză raportul cerebro placentar este patologic [5]. Deteriorarea fetală survine rapid, brusc, se traduce prin distress fetal în timpul travaliului și cu acidoza neonatală, din care cauză starea acestor fetoși în travaliu trebuie supravegheată prin cardiotocograma continuă [2, 26].

### Concluzii.

Societatea obstetrică internațională prin protocoalele ISUOG, RCOG, ACOG, CNGOF, NZMFMN, MRCPI, SOGC vine cu un șir de recomandări care ar permite depistarea precoce a gravidelor ce ar putea dezvolta restricție de creștere fetală și soluționarea mai optimă a acestor cazuri. Aceste modificări încep de la substituirea termenului de retard de dezvoltare intrauterin prin restricție de creștere fetală, continuă cu propunerea de a efectua profilaxia complicațiilor vasculare în sarcină prin administrarea aspirinei, modificarea clasificării restricției de creștere intrauterină fetală, acceptarea unanimă a criteriilor Delphi va facilita stabilirea diagnosticului de restricție de creștere fetală.

### Bibliografia.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists.. "Fetal Growth Restriction." ACOG Practice Bulletin No. 134.
2. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early versus late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98: 365- 373.
3. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:501-14

4. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal Growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218( 2S): S869– S879.
5. 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.
6. Ego A, Prunet C, Lebreton E, et al. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. *Methodology [in French]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:155-64.
7. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 54: 354– 359.
8. Gardosi J, et al: Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population-based study. *BMJ* 2013;346:f108.
9. Ghi T, Cariello L, Rizzo L, et al. Customized fetal growth charts for parents' characteristics, race, and parity by quantile regression analysis: a cross-sectional multicenter Italian study. *J Ultrasound Med* 2016;35:83-92.
10. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333-9.
11. Grangé G. Modalités de dépistage et de diagnostic du fœtus petit pour l'âge gestationnel *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013 ; 42 10.1016/j.jgyn.2013.09.015
12. Hanley GE, Janssen PA. Ethnicity-specific birth weight distributions improve identification of term newborns at risk for short-term morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209: 428.e421-6.
13. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:74-80.
14. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth

- restriction: screening, diagnosis and management. SOGC clinical practice guideline no. 295. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:741-8.
15. Lawin-O'Brien AR, Dall'Asta A, Knight C, et al. Short-term outcome of periviable small-for-gestational-age babies: is our counseling up to date? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 636- 641.
  16. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015; 385: 2162- 2172.
  17. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015; 135: 126- 141.
  18. Lindstrom L, Wikstrom AK, Bergman E, Lundgren M. Born small for gestational age and poor school performance how small is too small? *Horm Res Paediatr* 2017;88: 215-23.
  19. MacDonald TM, Hui L, Tong S, et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birth weight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017;15:164.
  20. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:779-88.
  21. 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.
  22. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295: 1061- 1077.
  23. Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 38: 24- 37.
  24. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34 wk' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.
  25. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:869-79.
  26. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013;34:1136-41.
  27. Roex A, Nikpoor P, van Eerd E, Hodyl N, Dekker G. Serial plotting on customized fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:78-82
  28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists "The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus." RCOG Green-top Guideline No. 31.
  29. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz- Martinez R, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:201-6.
  30. Salomon, LJ, Alfirevic, Z, Da Silva Costa, F et al. ISUOG practice guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53: 715-723
  31. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. (2013) "Clinical Practice Guideline No. 295. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*; 35(8):741-748.
  32. Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, et al. Early second-trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2017; 130: 865-869.
  33. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol* 2015;32:307-16.
  34. Urquia ML, Berger H, Ray JG. Risk of adverse outcomes among infants of immigrant women according to birth-weight curves tailored to maternal world region of origin. *CMAJ* 2015;187:E32-40.
  35. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intrauterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:10-8.
  36. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
  37. Zhang-Rutledge K, Mack LM, Mastrobattista JM, Gandhi M. Significance and outcomes of fetal growth restriction below the 5th percentile compared to the 5th to 10th percentiles on midgestation growth ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2018; 37: 2243-2249.
  38. 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.