

## Etiologia da restrição de crescimento intrauterino (RCIU)

### Intrauterine growth restriction etiology (IUGR)

Artur da Rocha Moreira Neto<sup>1</sup>  
José Carlos Martins Córdoba<sup>1</sup>  
José Carlos Peraçoli<sup>2</sup>

#### RESUMO

A restrição de crescimento intra-uterino ocorre quando o feto não atinge o tamanho esperado ou determinado pelo seu potencial genético, sendo identificada clinicamente quando o peso fetal está abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. Essa definição é a mais utilizada na literatura. A restrição de crescimento fetal é um problema clínico comum, associado ao aumento da morbidade e mortalidade perinatal sendo reconhecida em 7% a 15% das gestações. O objetivo dessa revisão foi relacionar os fatores envolvidos na etiologia da restrição de crescimento intra-uterino, por meio de revisão bibliográfica da literatura nas bases de dados medline, pubmed, scielo, além de livros, com ênfase nos últimos 10 anos. A análise da literatura permite concluir que, são múltiplos os fatores relacionados a essa intercorrência, abrangendo fatores maternos, placentários e fetais. Importante ressaltar que esses diferentes fatores podem atuar concomitantemente, alguns são preveníveis e muitos deles estão intimamente relacionados com o estado socioeconômico e cultural da população. Assim, as causas e incidência de RCIU são diferentes segundo a população estudada.

**Palavras-chave:** Restrição de crescimento intrauterino; Etiologia; Morbidade; Mortalidade perinatal.

#### ABSTRACT

Intrauterine growth restriction (IUGR) happens when the fetus does not reach the expected size or determined by its genetic potential. It is clinically identified when the fetal weight is below the 10<sup>th</sup> percentile for the gestational age. This definition is frequently used in the literature. Fetal growth restriction is a common clinical problem that is associated with the increase in perinatal morbidity and mortality, and is reported in 7 to 15% of pregnancies. The objective of this review is to describe the factors involved in the etiology of intrauterine growth restriction, by using the bibliographic review of the literature on the databases of Medline, Pubmed, Scielo, and also books, with emphasis on the past 10 years.

#### Correspondência

Artur da Rocha Moreira Neto  
SQS 113, bloco B, apartamento 304,  
Asa Sul, Brasília-DF: 70376-020, Brasil.  
drarturdarocha@ibest.com.br

<sup>1</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde/  
FEPECS da Secretaria de Estado de Saúde  
do Distrito Federal. Brasília-DF, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Ginecologia e  
Obstetrícia da Faculdade de Medicina de  
Botucatu/UNESP. Botucatu-SP, Brasil.

The analysis of the consulted materials shows that there are many factors associated with this condition, including maternal, placental and fetal factors. It's important to highlight that these different factors can act concomitantly, some of them are predictable, and many of them are intimately related with the socioeconomic and cultural status of the population. Thus, the causes and incidence of IUGR vary according to the study population.

**Keywords:** Intrauterine growth restriction; Etiology; Morbidity; Perinatal mortality.

No início da vida fetal o principal determinante do crescimento é o genoma, porém, nas fases posteriores o crescimento é influenciado por fatores hormonais, imunológicos, vasculares, nutricionais e ambientais<sup>1</sup>. A ocorrência de qualquer distúrbio em um desses fatores pode resultar na restrição do crescimento fetal<sup>2</sup>. Portanto, o crescimento intrauterino é influenciado pelo potencial genético e controlado pelo meio no qual o feto está inserido. Entretanto, os dois principais fatores que impedem o crescimento fetal são a nutrição inadequada e a capacidade uterina insuficiente<sup>3</sup>.

## DEFINIÇÃO

Battaglia e Lubchenco<sup>4</sup> definiram recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) quando o peso fetal encontra-se abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, sendo essa definição a mais utilizada na literatura. É importante afirmar que, alguns recém-nascidos PIG, classificados como constitucionalmente pequenos e que apresentam curva de crescimento com distribuição normal, não apresentam os estigmas da restrição patológica de crescimento, sendo apenas biologicamente menores<sup>5</sup>. Portanto, em algumas situações é difícil diferenciar fetos com restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) de fetos PIG saudáveis.

Alguns autores definem RCIU usando esse mesmo conceito, porém empregam os percentis 5 ou 3 para o diagnóstico, aumentando assim a sensibilidade<sup>6,7</sup>.

Essas diferentes definições de RCIU baseiam-se na distribuição de peso e idade gestacional comparadas à curvas-padrão da população, sendo necessário se determinar curvas específicas para cada população, pois o crescimento fetal pode ser influenciado por fatores como raça, sexo, classe social e altitude<sup>8,9</sup>.

## INCIDÊNCIA

Segundo a literatura, a incidência de RCIU é influenciada por diversos fatores. Assim, nos países desenvolvidos a incidência é menor do que nos países subdesenvolvidos, variando também segundo as características culturais e socioeconômicas num mesmo país<sup>5</sup>. A incidência também varia segundo os critérios de definição e as configurações das curvas de normalidade<sup>2</sup>. De modo geral, pode-se afirmar que a RCIU é um problema clínico comum, reconhecido em 7% a 15% das gestações<sup>10</sup>. No Brasil está estimada entre 10% e 15% (MS, 2000).

## Morbidade e mortalidade fetal

A restrição de crescimento intra-uterino está associada ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade perinatal. Em países desenvolvidos, embora a principal causa de mortalidade neonatal seja a prematuridade, a RCIU é a segunda causa, constituindo um dos maiores desafios a redução da sua frequência, determinar sua etiologia, reduzir as dificuldades de detecção e introduzir algum tratamento<sup>11</sup>.

A morbidade perinatal é cinco vezes maior para os fetos com RCIU, em decorrência da maior frequência de hipoxia, aspiração de mecônio, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, hipotermia, hemorragia pulmonar e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>12</sup>.

A restrição de crescimento intra-uterino influenciará o desenvolvimento do indivíduo no período pós-natal, repercutindo sobre o estado nutricional na infância<sup>13</sup>. Mais ainda, existem evidências que nascer pequeno para a idade gestacional está associado ao aumento de risco de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes na vida futura<sup>14</sup>.

### Classificação

Lin e Santolaya-Forgas (1998)<sup>15</sup> dividem o crescimento celular fetal em três fases consecutivas: de hiperplasia, presente nas primeiras 16 semanas e que se caracteriza por aumento do número de células; de hiperplasia e hipertrofia celular, presente entre a 16<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> semanas e de hipertrofia, presente após a 32<sup>a</sup> semana e caracterizada principalmente pela deposição de gordura resultante do metabolismo do glicogênio.

Considerando-se o fator causal, a idade gestacional em que ocorre a agressão e os órgãos acometidos, os recém-nascidos com RCIU são classificados em três tipos<sup>16</sup>:

**Tipo I** – Simétrico ou intrínseco ou proporcional ou hipoplásico: ocorre em 20% dos casos, sendo decorrente de fatores etiológicos que atuam no início da gravidez, na fase de hiperplasia celular, reduzindo o número de células dos órgãos. Tem evolução crônica e os principais fatores etiológicos são as infecções maternas (TORCH), as alterações cromossômicas e as malformações congênitas. Os fetos constitucionalmente pequenos também apresentam crescimento simétrico, ou seja, são proporcionalmente pequenos, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Geralmente não apresentam hipóxia neonatal.

**Tipo II** – Assimétrico ou desproporcional: ocorre em 75% dos casos, sendo geralmente decorrente de insuficiência placentária. A agressão ocorre desde o início do 3.º trimestre da gravidez, na fase de hipertrofia celular, determinando déficit no crescimento celular (hipotrofia). Como consequência observa-se desproporção entre o crescimento do pólo cefálico e do tronco e membros. Essa desproporção resulta da redução da circun-

ferência abdominal, uma vez que o fígado, principal órgão afetado tem seu crescimento prejudicado pelo maior consumo de glicogênio, caracterizando os fetos como magros, com estatura normal e pólo cefálico proporcionalmente grande. Nessa fase de hiperplasia ocorre redução da oferta de nutrientes que determina redistribuição dos fluxos sanguíneos para privilegiar órgãos como cérebro, coração e supra-renais. Podem apresentar hipóxia e hipoglicemia.

**Tipo III** – Intermediário ou misto: responde por 5% a 10% dos casos, sendo consequente a processos de agressão tanto na fase de hiperplasia quanto na de hipertrofia do crescimento celular. Os principais fatores etiológicos são desnutrição materna e consumo de drogas ilícitas, álcool, fumo e cafeína. O diagnóstico clínico do tipo III é difícil, sendo geralmente os RN classificados como tipo I ou II.

### Prognóstico

A restrição de crescimento intra-uterino exerce influência sobre as taxas de mortalidade e morbidade infantil<sup>17</sup>.

A morbidade de recém-nascidos que apresentam RCIU pode determinar transtornos a curto, médio e longo prazo, além de predispor a doenças crônicas na vida adulta. Portanto, essa intercorrência afeta não apenas o futuro do recém-nascido, mas também a sociedade.

Assim, é conhecido que a RCIU predispõe ao desenvolvimento de aterosclerose e hipertensão na vida adulta<sup>18</sup>.

### Fatores etiológicos

A causa mais comum de RCIU (80% a 90% dos casos), passível de ação preventiva e terapêutica no futuro, é o déficit de passagem de nutrientes e oxigênio através da placenta para o feto<sup>19</sup>. Portanto, o transporte e o metabolismo placentário são fundamentais para a nutrição e oxigenação do feto, atuando a placenta como um órgão limite entre as condições maternas e as necessidades fetais.

Existem múltiplos fatores etiológicos de restrição de crescimento fetal, envolvendo mecanismos complexos, que dificultam a compreensão da sua fisiopatologia. Dentre eles destacam-se os maternos, fetais e placentários<sup>20</sup>.

**Fatores maternos:** idade, raça, altura, baixo nível socioeconômico e cultural, má adaptação cardiovascular, transtornos do estado nutricional, baixo peso pré-gestacional ou ganho insuficiente de peso durante a gestação, altitude elevada, paridade, duração da gestação, tabagismo, abuso de álcool, uso de drogas ilícitas ou teratogênicas, cirurgia bariátrica, hemoglobinopatias, anemias, doenças hipertensivas, diabetes complicado por vasculopatias, lúpus eritematoso sistêmico, doenças renais crônicas, trombofilias, cardiopatias cianóticas, doenças intersticiais pulmonares e irradiação.

**Fatores fetais:** o crescimento fetal é determinado primariamente pelo potencial genético, que pode ser bloqueado, modificado ou desviado por um conjunto de fatores que atuam sobre o metabolismo fetal e o processo organogenético, reduzindo a taxa de utilização de nutrientes por unidade de peso e diminuindo permanentemente o número de células. Isso ocorre nas condições genéticas como as síndromes de Down, de Edwards, de Patau, de Turner e nas triploidias, além das situações de mosaicismos placentários, doenças gênicas como a síndrome de Cornelia de Lange. Também estão relacionadas entre as causas fetais as infecções como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis e malária.

**Fatores placentários:** a insuficiência vascular uteroplacentária diminui o fluxo e determina o RCIU por mecanismos como redução da pressão de perfusão, aumento da resistência vascular placentária e diminuição da superfície vascular de trocas. Pode ocorrer em condições como artéria umbilical única, anormalidade uterina (útero bicorno, septado), anormalidade do sítio de implantação (placenta prévia), placenta circunvalada, inserção velamentosa de cordão umbilical, tumores (corioangioma), síndrome de transfusão fetal, mosaico placentário e infartos da placenta.

## FATORES MATERNOS

### Baixa condição socioeconômica e cultural

Segundo um estudo realizado em mulheres Britânicas, mães desfavorecidas socialmente geram crianças menores<sup>21</sup>. Um estudo sueco verificou que a falta de recursos psicossociais aumenta o risco de crianças com RCIU<sup>22</sup>.

### Estado nutricional

A desnutrição materna é a causa mais freqüente de RCIU nos países subdesenvolvidos. Se a desnutrição for crônica, antecedendo a gestação, a freqüência de recém-nascidos de baixo peso será de 40%, devido à prematuridade ou RCIU. A mortalidade desses recém-nascidos é quatro vezes maior durante o primeiro ano de vida<sup>20</sup>.

Os transtornos alimentares também estão associados com aumento de nove vezes nas taxas de restrição do crescimento fetal<sup>23</sup>.

Mulheres constitucionalmente pequenas normalmente têm filhos menores. A gestação de mulheres com índice de massa corporal médio ou baixo ou baixo ganho de peso durante a gestação pode se associar com RCIU<sup>24</sup>.

### Atividade física

O esforço físico vigoroso é apontado como fator determinante de desfecho indesejado da gestação como baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição de crescimento intra-uterino<sup>17,25,26</sup>. Segundo Takito et al.<sup>27</sup>, tanto o excesso quanto o déficit de atividade física determinam aumento de risco de resultados indesejados na gravidez. Admite-se que a inatividade (sedentarismo) assim como a prática de exercícios físicos vigorosos prolongados é prejudicial para o crescimento do feto.

### Doença vascular

A doença vascular crônica, principalmente quando complicada por pré-eclâmpsia, na maioria das vezes causa restrição de crescimento fetal<sup>28</sup>. Assim, em estudo caracterizado por alteração da doppler-velocimetria da artéria uterina, mostrou-se que a doença vascular materna está associada com aumento das taxas de pré-eclâmpsia, de RN pequeno para a idade gestacional e de parto pré-termo (inferior a 34 semanas)<sup>29</sup>.

## ALTERAÇÕES CIRCULATÓRIAS

### Materna

A gravidez modifica substancialmente a fisiologia do organismo materno, aumentando o débito cardíaco em 30% a 40% do valor pré-gravídico. A adaptação cardiovascular materna deve permitir a perfusão uterina necessária para satisfazer as

necessidades de desenvolvimento e crescimento fetal, proporcionando o transporte de nutrientes e oxigênio para a placenta e o feto<sup>30</sup>.

### Placentária

A circulação da placenta humana é hemocorial, na qual a capacidade de transporte é o principal determinante na transferência de nutrientes da mãe para o feto, que depende da expansão da área de superfície das vilosidades trofoblásticas placentárias e do aumento da concentração de proteínas, aminoácidos e ácidos graxos. No segundo trimestre, cerca de 40% de oxigênio e 70% de glicose chegam ao útero pela circulação materna, sendo consumidos pelas atividades de transporte placentário, ficando o restante disponível para a nutrição fetal<sup>31,32</sup>.

### Fetal

A proporção de nutrientes disponível para o feto aumenta progressivamente com a evolução da gestação<sup>31,32</sup>. A circulação fetal fornece nutriente preferencialmente para o fígado (70% a 80%)<sup>33</sup>, para o coração, cujo fluxo sanguíneo rico em nutrientes dentro do átrio direito privilegia o miocárdio e para o cérebro<sup>34</sup>.

O ducto venoso é importante no fornecimento de sangue umbilical adequadamente oxigenado diretamente para o coração sem passar pelo fígado<sup>35</sup>. Na metade da gestação um terço do débito cardíaco é direcionado para a placenta, havendo redução do mesmo para um quinto no termo. No final da gestação aumenta a re-circulação de sangue umbilical no organismo fetal<sup>36</sup>.

Assim, o crescimento e desenvolvimento fetal são dependentes da oferta adequada de oxigênio e substratos (glicose e aminoácidos) pela circulação materna, via placenta. Alguns aminoácidos não são liberados para o feto, porém são metabolizados pela placenta resultando em alta concentração na mesma<sup>37,38</sup>.

### Fatores endócrinos

O crescimento fetal e placentário é controlado e regulado pela combinação de substrato e sinalizador do sistema endócrino. Os fatores de crescimento tipo insulina I e II são importantes estimuladores do crescimento fetal, sendo liberados pelo pâncreas fetal após exposição à glicose e estimulação de aminoácidos<sup>39</sup>.

A leptina afeta o transporte de ácidos graxos e aminoácidos transplacentários, agindo como estimulador de crescimento do pâncreas e modulando o conteúdo de gordura do organismo fetal<sup>40,41</sup>.

Os hormônios prolactina, lactogênio placentário humano (hPL) e de crescimento placentário (GH) têm papel central na adaptação materna à gravidez. O peso fetal na metade e no final da gestação correlaciona-se diretamente com as concentrações do hPL e do GH no plasma materno e fetal. Em gestações complicadas por restrição de crescimento fetal detecta-se diminuição nas concentrações desses hormônios<sup>42</sup>.

Adrenomedulina, um peptídeo vasoativo produzido pela placenta, encontra-se em concentração elevada no sangue venoso do cordão umbilical de RN com restrição de crescimento, quando comparado com RN controle. Esse hormônio está relacionado com o início do desenvolvimento de hipertensão arterial em adultos.

### Fator genético

Contribui com 30% a 70% da variabilidade do peso do concepto ao nascer. Combinações de polimorfismos genéticos comuns refletem defeitos de crescimento pré-natal e pós-natal. No entanto, um defeito do gene principal é mais frequente em crianças pequenas para a idade gestacional que nas que alcançam o crescimento adequado<sup>43</sup>.

### Infertilidade

Gestantes com história de infertilidade, com ou sem tratamento prévio, têm maior risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional<sup>44</sup>.

### Diabetes pré-gestacional

A possibilidade de ocorrer restrição de crescimento fetal em gestante diabética aumenta com o desenvolvimento de nefropatia e retinopatia proliferativa, principalmente quando associadas<sup>45</sup>.

### Anemia

De modo geral, anemia materna não determina restrição de crescimento fetal, mas este pode estar associado nos casos de anemia falciforme e outras anemias hereditárias<sup>46,47</sup>.

## Doença Renal

Nefropatias crônicas estão frequentemente associadas com restrição de crescimento fetal<sup>48</sup>.

## Infecções maternas e fetais

Estima-se que doenças infecciosas fetais estão relacionadas com 5% a 10% dos casos de RCIU. A infecção, geralmente primária, comumente associada à RCIU é causada por infecções virais congênitas crônicas como citomegalovírus, quando ocorre antes da 20<sup>a</sup> semana de gravidez. Infecções causadas por rubéola e parvovírus também podem prejudicar o crescimento fetal quando ocorrem precocemente<sup>9</sup>.

Hepatites tipo A e B estão associadas ao parto pré-termo, mas podem também prejudicar o crescimento fetal<sup>49</sup>.

A toxoplasmose é a protozoose mais comumente associada à restrição de crescimento fetal<sup>50</sup>.

## Drogas com efeitos teratogênicos

Inúmeras drogas e substâncias químicas podem comprometer negativamente o crescimento fetal. Quando teratogênicas podem atuar antes que a organogênese esteja completa. O consumo de cigarros, opiáceos e drogas afins, álcool e cocaína pode determinar a restrição de crescimento fetal, por efeito direto ou por reduzir a ingestão de alimentos pela mãe.

Vedmededovska et al.<sup>51</sup> mostram que as alterações patológicas microscópicas e macroscópicas da placenta estão diretamente associadas à redução do fluxo sanguíneo placentário, devido a danos vasculares que podem ser responsáveis pela restrição do crescimento fetal. Esses danos ocorrem principalmente em mulheres tabagistas. Por isso, recomenda-se que as mulheres deixem de fumar durante a gravidez e melhor ainda, antes da ocorrência da mesma.

O consumo de cafeína durante a gravidez também está associado à restrição de crescimento fetal, devido à expressão fenotípica da enzima que atrasa o metabolismo da cafeína<sup>52</sup>.

Em um estudo de revisão, abordando a associação de pesticidas e saúde infantil, avaliou-se a exposição pré e pós-natal a efeitos adversos de desenvolvimento, principalmente a restrição de cresci-

mento fetal. As evidências mostraram limitações ou foram inadequadas para afirmar com certeza a causalidade do pesticida com resultados indesejáveis. O estudo conclui que há necessidade de se conhecer todos os constituintes e contaminantes do pesticida para se tirar conclusões válidas<sup>53</sup>.

## Trombofilias

Evidências indicam que, mulheres que tiveram filhos com restrição de crescimento intra-uterino grave, no segundo trimestre da gravidez, apresentam alta prevalência de trombofilias hereditárias ou adquiridas<sup>54</sup>.

Entre as trombofilias, duas classes de anticorpos antifosfolípidos – anticorpo anticardiolipina e anticorpo anticoagulante lúpico, estão associados com a restrição de crescimento fetal.

Outros autores não encontraram resultados desfavoráveis (início de pré-eclâmpsia precoce, óbito fetal) associados a esses anticorpos, sendo que Infante-Rivard et al.<sup>55</sup> e Rodger et al.<sup>56</sup> não encontraram associação entre mutações trombolíticas e RCIU abaixo do percentil 10.

Assim, a associação entre RCIU e trombofilia é controversa. Essa associação foi verificada em mulheres que tiveram RCIU grave, mas não em casos de menor gravidade. Martinelli et al.<sup>57</sup> compararam mulheres com histórico de RCIU definido por peso abaixo do percentil 10 e mulheres múltiparas com intercorrências durante a gravidez. Entre as que tiveram restrição de crescimento intrauterino, 13% apresentaram fator V de Leiden comparado com 2,2% no grupo controle (OR=5,9; IC 95%: 1,2-29,4).

Outro estudo de revisão avaliou o valor preditivo dos anticorpos antifosfolípidos antibeta2 glicoproteína1, anticardiolipina e anticoagulante lúpico para ocorrência de complicações gestacionais. Conclui haver consenso para triagem de anticorpos antifosfolípidos em complicações obstétricas como RCIU<sup>58</sup>.

## Fatores placentários

A função placentária é fundamental para o crescimento fetal. Assim, a insuficiência vascular placentária, causando hipoxia da placenta, é causa importante de restrição do crescimento intrauterino<sup>59,60</sup>.

Diferentes fatores angiogênicos manifestam-se na placenta, sendo que suas concentrações circulantes na circulação materna podem ser marcadores da função placentária. Especificamente, o fator de crescimento placentário (PIGF), a tirosina quinase-1 solúvel (Flt-1) e a endoglin solúvel podem indicar o papel da atividade angiogênica em relação à restrição de crescimento fetal<sup>61,62</sup>.

Anormalidades placentárias podem causar restrição do crescimento fetal, destacando-se a implantação anormal da placenta<sup>63</sup> e alterações estruturais da mesma (artéria umbilical única, inserção velamentosa do cordão, placenta bilobada e corioangioma)<sup>64</sup>.

### Fatores fetais

#### Malformações congênitas

Em um estudo com mais de 13.000 recém-nascidos, portadores de anomalias estruturais importantes, 22% também apresentavam restrição de crescimento<sup>65</sup>. Como exemplo específico, Towers e Carr<sup>66</sup>, analisando gestações complicadas por gastrosquise identificaram peso ao nascer abaixo do percentil 10 em 38% por cento e abaixo do percentil 3 em 19%.

#### Aneuploidias cromossômicas

Fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21 apresentam frequentemente restrição do crescimento fetal. Na trissomia dos cromossomos 13 e 22 o grau de restrição é menor que na trissomia do cromossomo 18<sup>67</sup>.

Nas síndromes de Turner e de Klinefelter a ocorrência de restrição de crescimento fetal é insignificante<sup>68</sup>.

### Genética

Diversos estudos avaliaram a função dos polimorfismos genéticos da mãe e do feto, e sua relação com a restrição de crescimento fetal. Engel et al.<sup>69</sup> encontraram uma variante SHMT1(1420)T na via de metabolismo de folato, que compromete a concentração de homocisteína, resultando em recém-nascidos PIG. Outros polimorfismos de gene metabólico materno (CYP1A1, STT1, GSTM1) foram considerados como reguladores do risco de restrição de crescimento fetal em mães tabagistas<sup>70</sup>. Stonek et al.<sup>71</sup> identificaram o gene MTHFR C677T como marcador de restrição de crescimen-

to fetal. Entretanto, ainda necessita-se de estudos mais amplos para confirmar e quantificar a importância da hereditariedade.

### Gestação múltipla

Gestação múltipla tende a manifestar redução de crescimento de um ou ambos os fetos, quando comparados com fetos de gestação única. De fato, a gestação múltipla se associa com prematuridade e RCIU, detectando-se esta entre 15% a 30% das mesmas. É mais frequente em gestações monócôricas complicadas pela síndrome da transfusão feto-fetal<sup>9</sup>.

A complexidade de fatores implicados na etiologia de RCIU e que podem atingir os compartimentos maternos, placentários e fetais, e principalmente a dificuldade em se impedir sua ocorrência, torna a RCIU motivo de preocupação entre obstetras e neonatologistas, uma vez que ainda é elevado o risco de morbidade e mortalidade perinatal, apesar dos avanços na assistência neonatal. Sua frequência varia na literatura, segundo o conceito adotado, sendo maior nos países em desenvolvimento. Mais ainda, o conhecimento de repercussões da RCIU na vida adulta desses RN é motivo de maiores estudos e investimentos para a melhor compreensão dessas intercorrências evitando, assim, medidas intempestivas. Essas doenças na vida adulta parecem ser programadas na vida intrauterina e sua prevenção deve ser iniciada na gestação e continuar durante a infância.

A prevenção de RCIU, apesar de sua limitação, melhora a qualidade de vida desde o nascimento até a idade adulta. Gestante com fatores de risco significativos necessita de uma maior atenção no pré-natal em relação ao crescimento fetal, principalmente através de ecografias seriadas para se fazer o reconhecimento de padrões simétricos e assimétricos de crescimento fetal limitado.

## REFERÊNCIAS

1. Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW. A prospective study of maternal serum insulin-like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:1273-78.
2. Manning FA. Crescimento intra-uterino retardado: diagnóstico, prognóstico e conduta, com base em métodos ultra-sonográfico. In: Fleischer, A.C. et al. *Ultra-sonografia em obstetrícia e ginecologia: princípios e prática.* 5 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p. 517-536.
3. Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TE. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *Journal of Animal Science.* 2006; 84(9):2316-37.
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71(2):159-63.
5. Goldenberg RL, Oliver SP. Small for Gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1997; 40(4):704-14.
6. Marsál K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 Apr; 14(2):127-35.
7. Marsál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 Dec; 23(6):857-70.
8. Fabre E. et al. Intrauterine growth retardation: concept and epidemiology. In: Kurjak S. *Textbook of perinatal medicine.* London: Parthenon, 2000. p. 1162-1170.
9. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(3):490-96.
10. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta.* 2009; 30(Suppl A): S77-82.
11. Regev RH, Lusky A, Dolfín T et al. Excess mortality and morbidity among small for gestational age preterm infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143(2):186-91.
12. Minior VK, Divon MY. Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol* 1998; 92:57-60.
13. Kliegman RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine.* 6th ed. New York: Mosby, 1997. p. 203.
14. Huxley E, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002; 360(9334):659-665.
15. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(6):1044-55.
16. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35(1):99-107.
17. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003; 133(5 suppl 2):1592-6.
18. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics.* 2008; 121(3):570-4.
19. Sankaran S, Kyle PM. A etiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(6):765-77.
20. Carrera J.M. et al. Etiology and pathogenesis of intrauterine growth retardation. In: Kurjak S, Editor. *Textbook of perinatal medicine.* London : Parthenon, 2000. p. 1171-91.
21. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, et al. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102(11):918-24.
22. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, et al. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107(1):89-100.
23. Bansil P, Kuklina EV, Whiteman MK. et al. Eating disorders among delivery hospitalizations. Prevalence and outcomes. *J Womens Health.* 2008; 17(9):1523-8.
24. Rode L, Hegaard HK, Kjoergaard H, et al. Associ29. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987; 65(5):663-37

25. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987; 65(5):663-37
26. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of pre-term birth. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(2):414-43.
27. Takito MY, Benício MH, D'Aquino; Neri LCL. Atividade física de gestantes e desfechos ao recém-nascido: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública.* 2009; 43(6):1059-69.
28. Leveno KJ. et al. *Manual de obstetrícia de Willians.* 21th ed. Porto Alegre : Artmed, 2005.
29. Groom KM, North RA, Stone PR, et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(2 pt 1):332-8.
30. Ueland DB, Novy MJ & Peterson EM. Maternal cardiovascular dynamics. IV. The influence of gestational cardiovascular responses to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 107:856-64
31. Meschia G. Placenta respiratory gas exchange and fetal oxygenation. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine. Principles and practice.* Philadelphia: Saunders, 1987. p. 274-285.
32. Carter AM. Placental oxygen consumption. Part I. In vivo studies: a review. *Placenta* 2000; 1(Suppl A):S31-S37.
33. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatal.* 2001; 25(1):11-20.
34. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 1985; 57(6):811-821.
35. Edlestone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1979; 237(6):H724-H729.
36. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J et al. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(2):126-136.
37. Cetin I. Amino acid interconversions in the fetal-placental unit: the animal model and human studies in vivo. *Pediatr Res.* 2001; 49:1-7.
38. Battalia FC, Regnaut TRH. Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta.* 2001; 22(2-3):145-161.
39. Reece EA, Wiznitzer A, Le E et al. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(1):88-95.
40. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L et al. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans.* 2001; 29(pt 2):57-66.
41. Jansson N, Greenwood SI, Johansson BR et al. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3):1205-1211.
42. Freemark M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res.* 2006; 65(Suppl. 3): 41-49.
43. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetic variations and normal fetal growth. *Horm Res.* 2006; 65(Suppl. 3):34-40.
44. Zhu JL, Obel C, Bech BH, et al. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(6):1326-34.
45. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, et al. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3):278.e1-e5.
46. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(4):927-34.
47. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104(3):206-8.
48. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(2):453-9.
49. Waterson AP. Viral infections (other than rubella) during pregnancy. *BMJ.* 1979; 2:564-6.
50. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed. Philadelphia : Saunders, 1995.
51. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155 (1):36-40.

52. Care Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ*. 2008; 337:a2332.
53. Weselak M, Arbuckle TE, Foster W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007; 10(1-2):41-8.
54. Kupferminc MJ, et al. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG*. 2002; 109(12):1373-6.
55. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002; 347(1):19-25.
56. Rodger MA, Paidas M, Claire M, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(2 pt 1):320-4.
57. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematol*. 2001; 86(4):428-31.
58. Carp HJ, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(3):iii6-8.
59. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, et al. Causes of intrauterine growth restriction and the post-natal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092(1):138-47.
60. Neerhof MG, Thaete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin Perinatol*. 2008; 32(3):201-5.
61. Stepan H, Kramer T, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7):2831-2834.
62. Eres O, Romero R, Espinoza J, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008; 21(5):279-87.
63. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(1):40-9.
64. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 40(4):723-29.
65. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, et al. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988; 82(1):830-90.
66. Towers C, Carr M. Antenatal fetal surveillance in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(2):686.e5.
67. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, et al. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol*. 2009; 26(2):135-7.
68. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol*. 1992; 35(1):119-25.
69. Engel SM, Olshan AF, Siega-Ruiz AM, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(5):1231.e1-11.
70. Delpisheh A, Brabin L, Topping J, et al. A case-control study of CYP1A1, GSTT1, and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 143(1):38-42.
71. Stonek F, Hafner E, Philipp K, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(2 pt 1):363-8.

---

Este artigo faz parte da Dissertação intitulada: “**Características das mães adolescentes e de seus recém-nascidos de baixo peso em três Hospitais Regionais do Distrito Federal**” apresentada em 2011 ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Projeto MINTER (FMB-UNESP/ESCS-FEPECS-DF).