

## **Applicazione di procedura per la gestione clinica della restrizione tardiva della crescita fetale: valutazione dei dati preliminari degli esiti perinatali.**

Alessandro Demattè, Maria Carmen Carbone, Irene Sciacovelli, Maria Rosaria Olla Ossino, Marina Zorzi, Teresa Sebastiani, Angela Giordano e Fabrizio Taddei

U.O. di Ginecologia e Ostetricia Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto – Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari – Provincia Autonoma di Trento

### **Introduzione**

I feti piccoli per epoca gestazionale (SGA) sono definiti quelli che presentano una biometria fetale generalmente inferiore al 10° percentile della popolazione di riferimento. I feti affetti da restrizione della crescita intrauterina (IUGR) sono definiti quelli che non raggiungono il loro potenziale biologico di crescita per varie cause, la più frequente è un'alterata funzione placentare.

Le evidenze negli ultimi 20 anni hanno dimostrato come la crescita fetale è un indice di benessere che correla con la morbilità e mortalità .

La maggior parte dei feti SGA sono feti costituzionalmente piccoli, con rischio più basso di complicanze perinatali, mentre i feti IUGR hanno un aumentato rischio di mortalità e morbilità perinatali, alterazioni dello sviluppo neurologico e cognitivo, patologie endocrine e cardiovascolari in età adulta.

La diagnosi dei feti piccoli è attualmente eseguita sulle basi di una stima del peso sotto una soglia determinata, più comunemente sotto il 10°percentile; è probabile che questa definizione perda di sensibilità in quanto vengono persi tutti quei casi di feti con deflessione rilevante della crescita che non scendono sotto il 10°percentile , ma che comunque rimangono una sottopopolazione di gravidanze a rischio di outcome perinatali sfavorevoli.

La diagnosi dei feti piccoli diventa clinicamente rilevante ai fini di identificare sottopopolazioni di feti a rischio diverso e permetterne un adeguato monitoraggio delle condizioni materne e fetali, modalità e timing del parto. Diagnosticare questi feti rappresenta un'opportunità di prevenzione di casi di morti intrauterine fetali, danni cerebrali perinatali e distress fetale intrapartum severo.

Infatti, è dimostrato come una buona parte di feti che vanno incontro a morte intrauterina a termine sono di basso peso e di questi la percentuale risulta più bassa in quelli che hanno avuto una diagnosi prenatale rispetto a quelli non diagnosticati. ( Gardosi 2013). In questo ambito, un' adeguata valutazione del peso fetale potrebbe contribuire anche alla riduzione delle morti endouterine.

La Detection Rate dei feti SGA /IUGR mediante la Misurazione della Sinfisi Fondo o la Biometria del III trimestre è piuttosto limitata. Le ultime evidenze indicano il tempo dell'ecografia del III trimestre con maggiore sensibilità a 36 settimane rispetto a 32 settimane ( Roma et al. 2015). I Livelli essenziali di assistenza (LEA) del 2017 non contemplano l'ecografia della popolazione a basso rischio del III trimestre, bensì la sola valutazione della distanza Sinfisi Fondo, anch'essa gravata da un alto tasso di falsi negativi. In base a queste considerazioni, risulta evidente che le metodiche attuali per l'identificazione dei feti SGA/IUGR presentano una bassa sensibilità.

## Obiettivi

Viene presentata l'esperienza dell'U.O. dell'Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto relativa alla gestione dei feti piccoli per l'epoca gestazionale diagnosticati dopo la 32° settimana applicando una procedura clinico-assistenziale finalizzata ad identificare i feti veri SGA da quelli IUGR tardivi e di applicare una condotta clinica diversa per le due popolazioni così differenziate.

## Materiali e Metodi

Nella procedura applicata definiamo **IUGR tardivo ( oltre la 32° settimana) da verosimile insufficienza placentare il feto che presenta come criteri:**

- **Peso fetale stimato (EFW) < 3° centile;**

Oppure almeno 2 dei seguenti criteri:

- **EFW < 10° centile;**
- **Diminuzione di EFW di almeno 40° percentili anche se sopra il 10° percentile;**
- **Rapporto Cerebro-Placentare (CPR)  $\leq 1$  ( 5° percentile) o PI dell'Arteria Ombelicale  $\geq 95^\circ$  centile;**
- **Arterie Uterine con PI  $\geq 95^\circ$  centile.**

Al primo controllo viene valutata l'anatomia fetale per escludere eventuali anomalie fetali, biometria fetale e peso stimato (da ripetere non prima di 15 giorni), Doppler velocimetria dell'Arteria Ombelicale (UA PI), dell'Arteria Cerebrale Media (MCA PI), delle Arterie Uterine (UtA PI), CPR. Esecuzione di monitoraggio cardiocografico solo in caso di: PI dell'arteria ombelicale  $\geq 95^\circ$  centile per l'epoca gestazionale, EFW < 5° centile per epoca, CPR  $\leq 1$  o Arterie Uterine con PI  $\geq 95^\circ$  centile.

La programmazione dei controlli successivi può essere fatta sulla base del pattern di flusso dell'arteria ombelicale ed in caso di PI < 95° centile, sulla base del CPR. In caso di UA  $\geq 95^\circ$  centile o CPR  $\leq 1$ , verranno eseguiti il controllo ecografico ed il monitoraggio CTG ogni 48-72 ore. La paziente può essere eseguita in ambulatorio fino a 36 settimane. Se EFW > 3° percentile con CPR > 1 e Doppler fetali ed Arterie Uterine normali è possibile proseguire il monitoraggio materno fetale anche oltre le 37 settimane.

Viene raccomandato il ricovero se presente almeno uno tra i seguenti criteri: CPR  $\leq 1$  o UA PI  $\geq 95^\circ$  centile se oltre la 36° settimana gestazionale; Oligoidramnios (tasca massima < 2 cm); Ipertensione materna.

Dopo il ricovero della signora, la frequenza dei controlli ecografici viene stabilita sulla base del pattern di flusso in arteria ombelicale e della CPR. Il monitoraggio CTG verrà eseguito una volta al giorno, al mattino per almeno 60 minuti.

Viene posta indicazione al parto se presente almeno uno tra i seguenti criteri: CPR  $\leq 1$  se epoca  $\geq$  a 37° settimana; CTG con ridotta variabilità o con decelerazioni persistenti e ripetute; EFW < 3° centile se epoca  $\geq$  a 37° settimane; MCA PI < 5° centile se epoca superiore a 34° settimane; Oligoidramnios se epoca  $\geq$  a 37 settimane; UA- AEDF dalle dalle 32-34 settimane.

Se EFW > 3° centile con CPR > 1 e Doppler fetali ed arterie uterine normali è possibile proseguire il monitoraggio materno fetale oltre le 37 settimane considerando comunque l'espletamento del parto entro e non oltre la 40° settimana di gravidanza.

Sono stati analizzati i seguenti indicatori:

- Outcome materno: modalità del travaglio-parto, epoca gestazionale al parto, diagnosi di oligoamnios al ricovero, presenza di liquido amniotico tinto in travaglio, gravidanza complicata da preeclampsia.
- Outcome neonatali: Peso alla nascita, Apgar al 5', Ph arterioso ombelicale, necessità di ricovero in Terapia Intensiva Neonatale.

Sono stati confrontati gli outcome materni e neonatali suddividendo le sottopopolazioni degli SGA veri e IUGR tardivi.

La statistica per il confronto delle variabili qualitative è stata eseguita il test Chi quadro di Pearson, per le variabili quantitative continue il test T-Student. Significatività statistica considerata P-value 0,05.

## **Risultati**

Abbiamo preso in considerazione una coorte di 87 donne in gravidanza che hanno partorito a termine, presso il Punto Nascita dell'Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto nel periodo compreso tra gennaio 2017 ad agosto 2018, neonati con peso alla nascita inferiore al 10° percentile per epoca gestazionale. Di queste:

- 56 (64,3%) donne hanno eseguito l'ecografia di controllo della crescita fetale al servizio di ecografia di II livello dell'U.O. di Ostetricia e Ginecologia di Rovereto dopo la 32° settimana gestazionale con riscontro di peso fetale stimato (EFW) inferiore al 10° percentile e seguite applicando la procedura di gestione clinica della restrizione tardiva della crescita fetale;
- 9 (10,3%) gravide hanno eseguito l'ecografia del III trimestre presso il servizio di ecografia ostetrica dell'UO di Rovereto con peso fetale stimato regolare per epoca gestazionale;
- 22 (11,5%) gravide hanno eseguito l'ecografia del III trimestre o la misurazione della distanza Sinfisi Fondo presso altra sede o ambulatorio ostetrico.

Abbiamo valutato gli outcome materni e neonatali sulle 56 donne per le quali è stata applicata la procedura di gestione clinica della restrizione della crescita fetale, suddividendo in due sottopopolazioni di rischio: veri SGA e IUGR tardivi. L'elaborazione statistica presenta come limite la numerosità del campione preso in esame. (Tabella 1)

## **Modalità di travaglio parto**

La modalità del parto è stata proposta alla paziente previo counselling basandoci sulle indicazioni della procedura precedentemente riportata e le condizioni cliniche della paziente stessa al momento del ricovero.

Su un totale di 56 donne: 55 hanno partorito tra la 37+0 settimana e la 40+6 settimane, 1 donna oltre la 41+0 settimana. Hanno travagliato spontaneamente 14 donne, 31 sono state indotte, 11 hanno partorito mediante Taglio Cesareo elettivo.

Tra coloro che hanno travagliato spontaneamente: 13 hanno avuto un parto eutocico, 1 donna ha partorito con parto operativo con ventosa. Tra le donne per le quali è stata decisa la modalità del travaglio con

induzione: 24 hanno avuto un parto eutocico, 2 hanno partorito con parto operativo con ventosa, 5 con parto cesareo in travaglio.

Nella sottopopolazione di 16 feti SGA hanno travagliato spontaneamente 4 donne, tutte con parto eutocico; per 6 donne è stata decisa l'induzione come modalità di travaglio, le quali tutte hanno partorito con parto eutocico; 6 hanno partorito mediante Taglio Cesareo elettivo.

Nella sottopopolazione di 40 feti IUGR tardivi hanno travagliato spontaneamente 10 donne, tra queste 9 hanno partorito con parto eutocico, 1 con parto operativo con ventosa; per 25 donne è stata decisa l'induzione come modalità di travaglio, tra queste 18 hanno partorito con parto eutocico, 2 con parto operativo con ventosa, 5 Tagli Cesarei in travaglio; 5 hanno partorito mediante Taglio Cesareo elettivo.

Segnaliamo che nella sottopopolazione degli IUGR tardivi, tra i TC eseguiti in Travaglio 3 sono stati eseguiti per CTG non rassicurante (7,5%). Il confronto tra le due sottopopolazioni per la variabile taglio cesareo in travaglio per CTG non rassicurante non risulta statisticamente significativo, con P value di 0,26.

### **Epoca gestazionale**

L'epoca gestazionale media al parto è 38,65 settimane: 38,67 per i travagli spontanei, 38,6 per quelli indotti, 38,68 per i TC elettivi.

Per la sottopopolazione SGA l'epoca gestazionale è di 38,77 (+/-0,8 DS), per gli IUGR tardivi 38,6 (+/- 0,9 DS). Il confronto non risulta statisticamente significativo con P-value: 0,53.

### **Peso alla nascita**

Il peso medio alla nascita dei 56 bambini risulta di 2468,7 g: 2525,7 g per i travagli spontanei, 2442,4 g per quelli indotti, 2484 g per i TC elettivi.

Il peso medio alla nascita per la sottopopolazione SGA è di 2623,43 g (+/-106 g DS), mentre per gli IUGR tardivi è 2406 (+/- 140 g DS). Il confronto risulta statisticamente significativo con P-value inferiore allo 0,05.

Segnaliamo nella popolazione degli IUGR tardivi un peso in diminuzione nella media dei pesi nelle diverse modalità dei parti, nonostante l'epoca gestazionale al parto risulti pressoché la stessa: 2488 g per i parti spontanei ( EG media 38,43 sett); 2389 g per quelli indotti ( EG 38,69 sett) e 2331 g per i tagli cesarei elettivi eseguiti con indicazione di IUGR tardivo(EG 38,56 sett).

### **Apgar a 5 minuti**

La valutazione dell'APGAR score a 5' Minuti è di 9,67 per il totale del campione preso in analisi.

Per la sottopopolazione SGA è di 9,93 (+/- 0,25 DS), mentre per gli IUGR tardivi 9,57 (+/-0,95). Il confronto tra le due popolazioni non risulta statisticamente significativo: P value 0,14.

### **Ph dell'arteria ombelicale**

Il valore del PH arterioso alla nascita nel totale del campione risulta di 7,28.

Per la sottopopolazione SGA è di 7,31 (+/- 0,08 DS), mentre per gli IUGR tardivi 7,27 (+/-0,1). Il confronto tra le due popolazioni non risulta statisticamente significativo: P value 0,15.

## Oligoidramnios

Le donne con diagnosi di oligoamnios al ricovero sono state 4, tutte appartenevano alla sottopopolazione degli IUGR tardivi. Il confronto tra le 2 popolazioni SGA e IUGR tardivi non è risultato statisticamente significativo, con P value di 0,19.

## Liquido tinto in travaglio

Le donne con liquido tinto in travaglio sono state 4, tutte appartenevano alla sottopopolazione degli IUGR tardivi. Il confronto tra le 2 popolazioni SGA e IUGR tardivi non è risultato statisticamente significativo, con P value di 0,19.

## Preeclampsia

Le donne con diagnosi di preeclampsia al ricovero sono state 5, rispettivamente 3 appartenevano alla sottopopolazione degli SGA e 2 a quella degli IUGR tardivi. Il confronto tra le 2 popolazioni SGA e IUGR tardivi non è risultato statisticamente significativo, con P value di 0,10, dato probabilmente ottenuto per la limitata casistica del campione.

## Ricovero in terapia intensiva neonatale

Nessun neonato è stato ricoverato presso la Terapia Intensiva Neonatale .

**Tabella 1: Outcome clinici materni e neonatali di 56 feti seguiti con protocollo LATE IUGR/SGA**

Outcome materni e fetali	LATE IUGR (40)	SGA (16)	P*
Epoca gestazionale (settimane)	38,60	38,77	0,53
Peso alla nascita (g media+/-DS)	2406 g +/- 140	2623 g +/- 106	<0,001
Taglio Cesareo (n/%)	10 (25%)	6 (37,5%)	0,35
Taglio cesareo per CTG non rassicurante (n/%)	3 (7,5%)	0	0,26
Apgar 5' minuto	9,57	9,93	0,14
PH arterioso ombelicale	7,27	7,31	0,15
Preeclampsia (n/%)	2 (5%)	3 ( 18%)	0,10
Liquido Tinto in travaglio (n/%)	4 (10%)	0	0,19
Oligoamnios al ricovero (n/%)	4 (10%)	0	0,19
Ricovero TIN	0	0	nd

## Discussione

I termini “small-for-gestazional-age (SGA)” e “intrauterine growth restriction (IUGR)” vengono spesso usati come sinonimi. Questo riflette la difficoltà nel definire la restrizione della crescita intrauterina e la diagnosi differenziale tra i feti piccoli costituzionali, da quelli il cui potenziale di crescita non viene raggiunto. Spesso la restrizione della crescita correla con un'insufficienza placentare caratterizzata da un danno vascolare fetale e materno nei feti IUGR tardivi, mentre c'è un danno vascolare materno più severo nei feti con IUGR precoce. L'insufficienza placentare comporta una situazione di ipossia a cui consegue la redistribuzione emodinamica, privilegiando il circolo cerebrale, coronarico e surrenalico. L'instaurarsi dell'acidosi porta a modificazioni metaboliche e a compromissione cardiovascolare con effetti a breve e lungo termine. Lo studio di Barker dimostra come esista una programmazione fetale sul rischio di sviluppare cardiopatie, ipertensione in età adulta.

Per gli early onset IUGR (<32 settimane) il metodo standard per differenziare i feti SGA da quelli IUGR è la velocimetria dell'arteria ombelicale. Gli IUGR così identificati risultano a rischio di outcome perinatali e sviluppo neurologico avversi. Risale a 1995 la metanalisi di Alfirevic che conferma l'utilità della velocimetria dell'arteria ombelicale nelle gravidanze ad alto rischio. L'ACOG nel 2000 ne raccomanda l'utilizzo nei feti con sospetta restrizione di crescita, lo stesso anno viene pubblicata la Cochrane che ne ribadisce l'utilità, in quanto porta ad una riduzione della mortalità perinatale, riduzione dei ricoveri in gravidanza e minor numero di induzioni di travaglio di parto. L'indice di pulsatilità dell'arteria ombelicale permette l'identificazione del danno placentare severo, ciò non avviene nel danno moderato placentare caratteristico di una parte degli early onset IUGR e probabilmente di tutti i Late IUGR. Uno studio di Thompson del 1990 sottolinea come sia necessaria un'occlusione di più del 50% della vascolarizzazione placentale sul versante fetale, perché si verifichi un aumento significativo delle resistenze nell'arteria ombelicale.

Una sostanziale porzione di feti SGA tardivi (>32w) con Doppler dell'arteria ombelicale normale può avere una restrizione della crescita e può quindi essere a rischio di esiti perinatali avversi.

I dati pubblicati dal Gruppo di Barcellona di Gratacos sottolineano che l'esito a distanza dei feti con redistribuzione del circolo presentano una prognosi neurologica peggiore rispetto al gruppo di controllo.

Già Severi et al. nel 2002 sostenevano che non ci sia solo un singolo parametro per differenziare meglio gli SGA dagli IUGR, ma che l'indice cerebro placentare (CPR) sia quello maggiormente in grado di riflettere un modesto aumento della resistenza placentare con una modesta riduzione delle resistenze nel circolo cerebrale fetale. Il lavoro di DeVore del 2015 sostiene l'importanza del CPR come fattore prognostico precoce di outcome avverso rispetto al profilo biofisico, al Doppler dell'arteria ombelicale e della cerebrale media usato singolarmente. Il CPR dovrebbe essere considerato uno strumento prognostico in feti che sono sottoposti all'ecografia del III trimestre, al di là della valutazione Doppler separata dell'arteria ombelicale e della cerebrale media.

Nello studio di Savchev del gruppo di Barcellona del 2012, il peso stimato < 3° centile è considerato un predittore di outcome perinatali sfavorevoli e ci permette di discriminare i feti piccoli in classi di rischio diverse. I feti SGA a termine con Doppler normale, ma con EWF <3° centile hanno un rischio significativamente più elevato rispetto a quelli > 3° centile per Taglio cesareo intrapartum, Taglio cesareo per CTG non rassicurante e lunghezza dell'ospedalizzazione neonatale; i feti SGA a termine con Doppler normale con EWF > 3° hanno outcome perinatali simili a quelli di controllo con peso adeguato.

In un recente studio del 2017, MacDonald sostiene che la deflessione della crescita fetale nel terzo trimestre è associata con l'insufficienza placentare e comporta un aumento del 2,4% di probabilità di CPR < 1 a 36 settimane, per ogni centile di deflessione del EWF. Di conseguenza possiamo considerare questi feti che pur di peso di peso adeguato, non hanno raggiunto il loro potenziale di crescita, quindi IUGR tardivi.

Circa il 20% dei feti IUGR tardivi con velocimetria dell'arteria ombelicale normale presenta al momento della diagnosi una velocimetria alterata delle arterie uterine. Lo studio di Vergani del 2002, riporta come nei feti SGA nati >34° settimana, la presenza di un Doppler patologico dell'arterie uterine è associato ad un aumento di 4 volte del rischio di prognosi perinatale sfavorevole.

Un consensus di esperti nel 2016 ha proposto una definizione per gli IUGR precoci e gli IUGR tardivi considerando i parametri Doppler veloci metrici e biometrici, che sono stati adottati nella procedura operativa utilizzata nel nostro studio.

Negli IUGR tardivi il problema degli esiti neonatali è maggiormente condizionato dalla morbilità respiratoria, la possibilità di parto vaginale per prevenire la morbosità materna e le sequele neurologiche a distanza. Lo studio DIGITAT è l'unico studio randomizzato che ha l'obiettivo di indagare quale sia la migliore strategia nel timing del parto nei feti SGA: induzione del travaglio entro 48 ore o condotta di attesa sotto stretto monitoraggio nelle gravidanze complicate da IUGR dopo la 36° settimana di gestazione. Lo studio conclude che entrambe le modalità possono essere proposte con sicurezza.

Lo studio randomizzato multicentrico TRUFFLE ha valutato, su una popolazione di IUGR tra la 26°-32° settimana quale sia il parametro migliore nell'identificazione del timing del parto, con valutazione degli esiti in termini di mortalità e morbilità neurologica a due anni di vita.

Per i feti piccoli fra la 32 2 la 36 settimana, di cui la letteratura degli ultimi anni evidenzia, come detto, le caratteristiche e il rischio aumentato di esiti perinatali avversi è stato da poco avviato lo studio randomizzato multicentrico denominato "TRUFFLE 2 RCT".

- L'eseguita del campione preso in esame dopo l'introduzione nella nostra U.O. della procedura assistenziale specifica non permette di trarre elementi di validità statistica, ma solo impressioni cliniche. Fra queste risultano meritevole di nota il basso peso alla nascita più marcato nei feti rientranti nella classe Late IUGR rispetto agli SGA, la necessità di esecuzione di TC d'emergenza in travaglio, l'oligoamnios, il liquido tinto di meconio anch'essi registrata solo nei IUGR tardivi. Questi elementi possono essere solo indicativi di corretta selezione della sottopopolazione a rischio maggiore mediante il percorso assistenziale adottato (CRP – art uterine – peso < 3cle). Rimane aperta la questioni di quale sia il modo migliore per indurre il travaglio in questi feti. Presso la nostra struttura viene preferita l'induzione meccanica con applicazione di catetere Foley (30 ml) seguita da *amniorexi e ev. Ossitocina per i feti a rischio maggiore (late IUGR)*, utilizzando invece Dinoprostone Dispositivo 10 mg per 24 ore nei feti SGA.

Da un punto di vista assistenziale possiamo affermare che l'introduzione della procedura per la gestione dei feti SGA/late IUGR, ha determinato in tutta l'equipe operante nell'U.O. una sensibilizzazione nei confronti di ogni feto sospetto di essere piccolo per l'epoca gestazionale. Crea una condivisione ed un'uniformità nella gestione clinica che ha determinato, seppur con i limiti numerici, agli esiti attesi. Naturalmente, i risultati del TRUFFLE 2 RCT potranno dare a tutti indirizzi di comportamento realmente basati sull'evidenza

scientific. Noi riteniamo che nel frattempo i feti con restrizione tardiva della crescita debbano avere una condotta assistenziale distinta rispetto agli SGA o ai feti di peso adeguato.

## **Bibliografia**

Gardosi J, Gidding S et al. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014; 128:698-702.

Mifsud W, Sebire NJ. Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:117-128

Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition* 2001; 4:611-624.

Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:179.

ACOG Practice Bulletin. Intrauterine Growth Restriction. 2000; 21.

Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000.

Figueras F, Gratacos E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36: 86-89.

Severi FM et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third trimester small for gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:225-228.

DeVore G R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses

Savchev S, Figueras F et al. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal maternal indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:299-303.

Vergani P et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 932-936.

Cruz Martinez R, Savchev S et al. Clinical utility of third trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.

Gordijn SJ, Beune IM et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:333-339.

DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for in utero growth restriction at term: randomized equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010 Dec 21; 341: c7087.

The TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. 2015.



